

NEUROLOGÍA NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA

Editorial

- ▶ La epilepsia como problema de salud

Resúmenes

- ▶ Memorias del XLV Congreso de Capítulo Mexicano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia CAMELICE

Artículo original

- ▶ El reto de la aplicación de la limitación de esfuerzo terapéutico en México: actitudes y conocimientos de profesionales de la salud

Artículo de revisión

- ▶ Copolímero-1 como terapia potencial para el deterioro cognitivo leve

Casos clínicos

- ▶ Encefalomiелitis diseminada aguda refractaria posterior a vacunación contra SARS-CoV-2
- ▶ Síndrome hiperkinético asociado a demencia rápidamente progresiva. Reporte de un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Hospital General de México

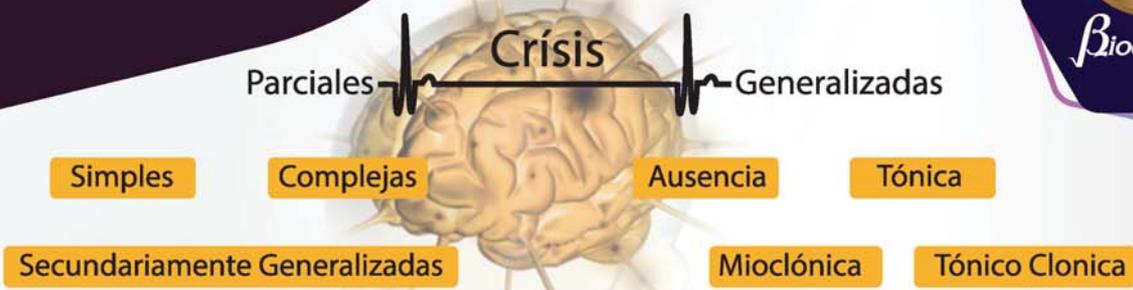
Nueva Época Vol. 51, Núm. 3 Julio-Septiembre 2023



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



Tome el control de la epilepsia



Eficaz y seguro en el Tratamiento de **Crisis Epilépticas**
Convulsiones y
para diversos problemas de **Dolor Neuropático**

En un 2 por 3

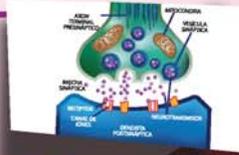
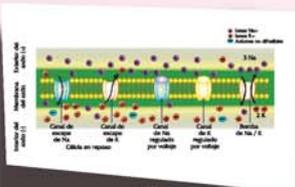
Tome el control de la **epilepsia**



1 Estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas

2 Inhibe el disparo neuronal repetitivo

3 Disminuye la propagación de los impulsos sinápticos



300 mg • 600 mg
con 20 y 40 tabletas

Actúa también como un Anticonvulsivo eficaz por sus efectos sobre el SNC:

- ✓ Disminuye las interacciones farmacológicas.
- ✓ Reduce los efectos secundarios y las reacciones alérgicas.
- ✓ Bloquea los canales de sodio sensibles al voltaje.
- ✓ Modula el alto voltaje que activa los canales de calcio.



Número de Ingreso COFEPRIS
2309042002C00166



Sociedad Mexicana
de Neurología
y Psiquiatría, AC

NEUROLOGÍA
NEUROCIROLOGÍA Y
PSIQUIATRÍA

Órgano Oficial de la SMNP

MESA DIRECTIVA 2023-2025

Presidente

Ángel Alberto Ruiz Chow

Secretario

Dr. Alonso Morales Rivero

Tesorero

Dr. Gabriel Ahumada Curiel

Presidenta del Comité de Honor

Dra. Gloria de Lourdes Llamosa G. Velázquez

Vicepresidenta de Ciencias Psiquiátricas

Dra. Lorena Reyes Santos

Vicepresidenta de Ciencias Neurológicas

Dr. Eli Skromne Eisenberg

Vicepresidenta de Ciencias Psicológicas

Dra. Mariana Vera Sordo

Vicepresidente Emérito de Ciencias Psicológicas

Dr. Ricardo Blanco Beledo

Coordinadores del Comité Científico

Dra. Gloria de Lourdes Llamosa G. Velázquez

Dra. María del Pilar Callejas Gómez

Dr. Sarug Reyes Morales

Dr. Alonso Morales Rivero

Editora en Jefe de la Revista

Dra. Lilia Núñez Orozco

Coordinador de Asuntos Internacionales

Dr. Francisco Schnaas Arrieta

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

Dr. Santos Rafael Atilano Rodríguez

Coordinador de Relaciones con Universidades y Cursos de Postgrado

Dr. Manuel Ricardo Barojas Álvarez

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

COMITÉ EDITORIAL

Editora en Jefe

Dra. Lilia Núñez Orozco

Coeditora

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. Ildefonso 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. 51, Núm. 3, Periodo Julio-Septiembre 2023, es una publicación trimestral 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: lillianor@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 septiembre de 2023 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

- 123 **La epilepsia como problema de salud**
Lilia Núñez Orozco

Resúmenes

- 124 **Memorias del XLV Congreso de
Capítulo Mexicano
de la Liga Internacional Contra
la Epilepsia CAMELICE**

Artículo original

- 135 **El reto de la aplicación de la
limitación de esfuerzo terapéutico en
México: actitudes y conocimientos
de profesionales de la salud**
Zoila Trujillo-De Los Santos, Francisco Paz-Rodríguez,
María Alejandra Sánchez-Guzmán,
Ana Laura Canchola-Vázquez,
Jonathan Marcos Curiel-Ramírez,
Josué Gael Hernández-Ixtepan,
Estefany Belén Ramírez-Portillo

Artículo de revisión

- 144 **Copolímero-1 como terapia potencial
para el deterioro cognitivo leve**
Macarena Fuentes-Fernández-Cueto, Antonio Ibarra

Casos clínicos

- 151 **Encefalomiелitis diseminada
aguda refractaria posterior a
vacunación contra SARS-CoV-2**
Laura Patricia Tovar Sarmiento,
Claudia Mayela Torres Romero,
María Alejandra Sicsik Aragón,
Andrea Rodríguez Herrera,
Beatriz Mariana Navarro Estrada, Lilia Núñez Orozco
- 157 **Síndrome hiperkinético asociado a
demencia rápidamente progresiva.
Reporte de un caso de enfermedad
de Creutzfeldt-Jakob en el
Hospital General de México**
Nancy Patricia Moreno-Aldama,
Diana Patricia Mercado-Cortés

Contents

Editorial

- 123 **Epilepsy as a Health problem**
Lilia Núñez Orozco

Abstracts

- 124 **Proceedings of the XLV Congress
of the Mexican Chapter of the
International League Against
Epilepsy CAMELICE**

Original article

- 135 **The challenge of the application
of therapeutic effort limitation in
Mexico: attitudes and knowledge
of health professionals**
Zoila Trujillo-De Los Santos, Francisco Paz-Rodríguez,
María Alejandra Sánchez-Guzmán,
Ana Laura Canchola-Vázquez,
Jonathan Marcos Curiel-Ramírez,
Josué Gael Hernández-Ixtepan,
Estefany Belén Ramírez-Portillo

Review

- 144 **Copolymer-1 as potential therapy
for mild cognitive impairment**
Macarena Fuentes-Fernández-Cueto, Antonio Ibarra

Clinical cases

- 151 **Refractory acute disseminated
encephalomyelitis after vaccination
against SARS-CoV-2**
Laura Patricia Tovar Sarmiento,
Claudia Mayela Torres Romero,
María Alejandra Sicsik Aragón,
Andrea Rodríguez Herrera,
Beatriz Mariana Navarro Estrada, Lilia Núñez Orozco
- 157 **Hyperkinetic syndrome associated
with rapidly progressive
dementia. Report of a case of
Creutzfeldt-Jakob disease in the
General Hospital of Mexico**
Nancy Patricia Moreno-Aldama,
Diana Patricia Mercado-Cortés





Editorial

La epilepsia como problema de salud Epilepsy as a Health problem

Lilia Núñez Orozco*

* Jefe del Servicio de Neurología CMN 20 de Noviembre.

Citar como: Núñez OL. La epilepsia como problema de salud. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (3): 123.
<https://dx.doi.org/10.35366/115403>

Nuestra revista ha tenido un crecimiento lento pero sostenido gracias a las aportaciones de especialistas en las diferentes ramas de las Neurociencias.

Como les comentamos anteriormente, el crecimiento incluye aumentar la publicación de la revista a cuatro números por año, para lo cual tenemos material suficiente que nos permitirá completar estas ediciones en el año 2023 y continuar así en los años siguientes.

Este número 3 incluye las memorias del Congreso Anual de CAMELICE (Capítulo Mexicano de la Liga Internacional contra la Epilepsia), donde se presentaron interesantes trabajos libres, cuyos resúmenes componen esta sección. La epilepsia es un serio problema de salud pública, reconocida como tal por la Organización Mundial de la Salud y las asociaciones dedicadas a la epilepsia, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) y el Buró Internacional para la Epilepsia (IBE, por sus siglas en inglés), que luchan por mejorar la investiga-

ción y la atención de las personas con epilepsia en todo el mundo y nuestro país no es la excepción, de modo que nos complace mucho contribuir a difundir estos trabajos que aportan conocimiento reciente sobre el tema.

Contamos también con otros artículos relevantes: uno de revisión y reportes de casos interesantes que nos acercan a la práctica clínica que todos realizamos.

Les invitamos a colaborar con artículos originales, aunque son siempre bienvenidas las revisiones y los reportes de caso. Igualmente recibiremos con mucho gusto las memorias de otros congresos que se lleven a cabo en nuestro país, ya que siempre es útil la difusión de esa información más allá del alcance que logra cada congreso.

Agradecemos que sigan nuestra revista y les solicitemos como siempre, que se animen a escribir sus experiencias, compartir sus conocimientos e investigaciones y nos envíen sus trabajos de cualquier modalidad, para enriquecerla.





Resúmenes

Memorias del XLV Congreso de Capítulo Mexicano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia CAMELICE

Proceedings of the XLV Congress of the Mexican Chapter of the International League Against Epilepsy CAMELICE

TRABAJOS LIBRES PLATAFORMA

DA-23-1. LA VARIANTE GENÉTICA RS1065852 COMO MARCADOR DE FÁRMACORRESISTENCIA EN PACIENTES MEXICANOS CON EPILEPSIA

Feria Romero Iris Angélica², San Juan Orta Daniel³, Martínez Juárez Iris Enriqueta³, Reyes Cuayahuitl Aracely², Orozco Suárez Sandra², Rocha Arrieta Luisa¹

¹CINVESTAV-Sur, ²Instituto Mexicano del Seguro Social,

³Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Introducción: casi un tercio de los pacientes con epilepsia tienen resistencia a los medicamentos (EFR). Los pacientes con EFR se caracterizan por presentar algún tipo de daño estructural (80%) y tratamiento con politerapia, donde actualmente el uso de cannabidiol (CBD) puede disminuir la frecuencia de las crisis. Sin embargo, la identificación de marcadores genéticos hasta el momento es controversial ya que varía dependiendo de la población de estudio. Nuestro grupo de investigación identificó previamente la variante CYP2D6*10 en una población pediátrica mexicana con epilepsia usando la técnica de secuenciación masiva. **Objetivo:** determinar el factor de riesgo de la variante genética rs1065852 con la epilepsia farmacorresistente en una muestra de pacientes mexicanos. **Material y métodos:** estudio prospectivo de pacientes (n=34, pediátricos y adultos, ambos sexos) confirmados con EFR y prescripción de politerapia mas CBD con. El ADN genómico obtenido de sangre periférica se utilizó para analizar variantes genéticas rs8192719, rs3892097 y rs1065852 utilizando sondas específicas tipo Taqman. Los resultados fueron analizados con la prueba exacta de Fisher, OR y p<0.05. **Resultados:** en la muestra de pacientes, el 53% presentaron daño estructural, el 74% utilizan fármacos y el 32% no mejoraron la frecuencia de sus crisis con CBD. El 94% de los pacientes presentaron la variante rs1065852 como heterocigoto(C/A) [OR= 116.3 (27.37 to 494.6); p<0.0001 vs población latina]. **Conclusiones:** la variante genética *10 del gen CYP2D6 fue corroborada su alta frecuencia (comparada con población latina), en una nueva población de pacientes pediátricos y adultos con farmacorresistencia.

Palabras clave: epilepsia con resistencia a fármacos, CBD, factor de riesgo, CYP2D6, rs1065852.

DA-23-2. RECEPTORES NMDA MODULAN EL NÚCLEO RETICULAR DEL TÁLAMO EN CRISIS INDUCIDAS POR PENTILENTETRAZOL

Osorio Sánchez José Alfredo¹, Pérez Campa Ramón Casius¹, Aguillón Pantaleón Miguel Ángel¹, Magdaleno Madrigal Víctor Manuel¹
¹Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Introducción: el núcleo reticular del tálamo (NRT) es una estructura compuesta por interneuronas GABAérgicas relacionadas a crisis de ausencia (Steriade, 2005). Participa en la regulación cortico-tálamo-cortical, proporcionando entradas inhibitorias al tálamo y recibiendo aferencias glutamatérgicas (Pinault, 2004; Takata, 2020). Sin embargo, no se conoce el papel del NRT sobre las crisis generalizadas tónico clónicas (CGTC). **Objetivo:** el objetivo del trabajo fue evaluar el efecto de la ketamina intrareticular en crisis inducidas por pentilentetrazol (PTZ). **Material y métodos:** se utilizaron 30 ratas Wistar en cuatro grupos: solución salina (SS) y Ketamina a 40, 60 y 80 ng. Se implantó un electrodo con cánula en el NRT izquierdo y un electrodo epidural en la corteza motora. La SS y la ketamina se inyectaron (250nL/1min.) cinco minutos antes de PTZ. Se registraron 70 minutos de electroencefalograma. Se analizó latencia, duración, número de crisis, estadio conductual, mortandad, fases tónica y clónica y se realizó análisis de señal en el dominio de la frecuencia y del tiempo. **Resultados:** la ketamina en todos los grupos disminuyó el número de espiga-onda y aumentó la gravedad de las crisis convulsivas, por un aumento en el número y duración. También aumentaron las frecuencias theta y disminuyeron las frecuencias beta-gamma, a comparación del grupo control. Nuestros resultados muestran que la ketamina en el NRT puede tener un efecto pro-convulsivo reduciendo el porcentaje de supervivencia. **Conclusiones:** esto nos permite concluir que el complejo NMDA en el NRT puede estar asociado con la facilitación de DEO y su inactivación ayuda a la propagación de la actividad convulsiva.

Palabras clave: ketamina, NRT, CGTC, crisis, glutamato.

DA-23-3. ESCALA NDDI-E PARA LA IDENTIFICACIÓN DE DEPRESIÓN EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON EPILEPSIA QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Pérez Careta Mitzel del Carmen³, Herrera González Marisol², García Cazarez Ricardo², Mendoza Villalobos Edna Teresa², González Villagómez Emilia Montserrat¹

¹Hospital Ángeles del Pedregal, ²instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, ³Instituto Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.



Introducción: 10-60% de los pacientes con epilepsia presentan depresión, afectando su calidad de vida. Control de crisis, uso de medicamentos (LEV, PB, PTH, LCS, TPM, ZNS), estado social, influyen en ello. El Inventario de Trastornos neurológicos para la Depresión en Epilepsia (NDDI-E), es una herramienta de fácil uso que nos ayuda a identificar a los pacientes que cursen con episodios de depresión mayor. **Objetivo:** conocer la incidencia de depresión en una muestra de pacientes con Epilepsia. **Material y métodos:** se realizó una encuesta anónima entre los pacientes con epilepsia que acudieron a consulta de neurología de julio a diciembre del 2022, interrogando variables clínicas y sociodemográficas y la escala NDDI-E. **Resultados:** se reclutaron 35 pacientes, con una edad de 48 años (± 15), predominio género femenino 57.1%, con un tiempo promedio de diagnóstico de 19 años (± 13). El tipo de epilepsia fue focal 54.3%, etiología estructural 65.7%, con control de crisis en 65.7%. Respecto al FAE más asociado fue LEV 68.6% y solo 14.3% tenía tratamiento para la depresión. Por la escala, se determinó una incidencia de 51.4% con diagnóstico de Depresión, con solo 40% aceptando seguimiento por Psiquiatría. Se realizó un modelo de regresión logístico Binario donde: edad, Género, medicamento, tiempo de evolución, control de crisis, no encontrándose estadísticamente significativo ($p=0.732$). **Conclusiones:** la depresión en epilepsia es una enfermedad sub-diagnosticada en América Latina y es causa de estigma, es esencial su búsqueda rutinaria y periódica para su detección temprana y manejo oportuno en los pacientes con epilepsia.

Palabras clave: depresión, epilepsia, estigma.

DA-23-4. ESTUDIO DEL EFECTO DEL CANNABIDIOL EN LA LIBERACIÓN SINÁPTICA DE GLUTAMATO DE LA CORTEZA DE PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Martínez Aguirre Christopher¹, Santiago Castañeda Cindy Lizbeth⁴, Carmona Cruz Francia⁴, Alonso Vanegas Mario², Cuéllar Herrera Manola³, Rocha Luisa⁴

^{1,2}Centro Internacional de Cirugía de Epilepsia HMG Coyoacán, ³Clínica de Epilepsia Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, ⁴Departamento de Farmacobiología Centro de Investigación y de Estudios Avanzados.

Introducción: la epilepsia farmacorresistente (EFR) se asocia a niveles extracelulares elevados de glutamato. Estudios preclínicos sugieren que el cannabidiol (CBD) disminuye la liberación cerebral de glutamato. **Objetivo:** evaluar el efecto del CBD en la liberación de glutamato de terminales sinápticas corticales de pacientes con EFR. **Material y métodos:** se utilizó neocorteza temporal ($n=6$) y extratemporal ($n=10$) de pacientes con EFR sometidos a cirugía. Se obtuvieron terminales sinápticas (sinaptosomas) las cuales se incubaron en vehículo o CBD (100 nM a 1 mM) por 15 min. Posteriormente se expusieron a KCL (30 mM) para evocar la liberación de glutamato que se determinó mediante HPLC. La liberación basal de glutamato se determinó sin exposición a KCL. **Resultados:** la liberación basal de glutamato fue similar para ambos grupos (ELT, 38.86 ± 5.36 nmol/mg de proteína; Extratemporal 49.862 ± 4.44 nmol/mg de proteína). El KCL (30 mM) aumentó la liberación de glutamato (ELT, 258%, $p=0.0029$; Extratemporal, 193%, $p=0.0002$; vs basal). Los sinaptosomas del grupo EFR-Temporal expuestos a CBD de 100 nM a 100 μ M, presentaron valores menores de glutamato (-42% a -49%, $p < 0.05$ vs vehículo), efecto no evidente a 1 mM (-8%, $p=0.9683$ vs vehículo). El grupo EFR-Extratemporal presentó cambios similares con CBD de 100 nM a

10 μ M (-52% a -55%, $p < 0.05$ vs vehículo), sin ser evidente desde 100 μ M (-8% a -16% vs vehículo). **Conclusiones:** la exposición aguda a concentraciones bajas de CBD evita la sobreliberación de glutamato de terminales sinápticas corticales de pacientes con EFR. Sugerimos que la efectividad del CBD depende del tipo de epilepsia, para lo cual, se requieren más estudios.

Palabras clave: epilepsia, cannabidiol, farmacorresistencia, glutamato, sinaptosomas.

DA-23-5. ALTERACIONES EN LOS NIVELES DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA DE PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE DEL LÓBULO TEMPORAL Y SUJETOS SANOS

Cesar Bonilla Jessica Lizeth², Aguado Carrillo Gustavo³, Cuéllar Herrera Manola³, Martínez Aguirre Christopher Alonso¹, Carmona Cruz Francia¹, Rocha Luisa¹

¹Departamento de Farmacobiología. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav). ²Escuela Superior de Medicina IPN. Hospital General de México. Clínica de Epilepsia., ³Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Clínica de Epilepsia.

Introducción: los aminoácidos (AA) excitadores e inhibitorios están involucrados en la epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente (ELTFR). Reportes sugieren niveles de AA en sangre refleja valores semejantes a cerebral. Niveles de AA en plasma como alternativa de biomarcador en pacientes con ELTFR.

Objetivo: determinar niveles de AA en plasma de pacientes con ELTFR y correlacionar valores con los datos de la historia clínica.

Material y métodos: pacientes con ELTFR ($n=17$) y sujetos sanos ($n=14$) se toma de muestra de sangre. Los niveles de AA (glutamato, glutamina, glicina, aspartato, histamina, taurina y GABA) se determinó por HPLC. **Resultados:** niveles de glutamato (106.56 ± 13.38) e histamina (485.68 ± 25.71) están incrementados significativamente ($p < 0.05$) en pacientes ELTFR respecto a personas sanas (54.97 ± 14.15 y 212.78 ± 250.48 respectivamente).

Sin embargo, niveles de aspartato disminuyó significativamente en pacientes con ELTFR (23.69 ± 0.66 , $p < 0.05$) respecto a personas sanas (47.99 ± 23.30). No hay diferencias en los AA en pacientes ELTFR con sanos. Correlación de Pearson mostró niveles bajos de aspartato con mayor edad del paciente ELTFR ($r=-0.483$, $p < 0.05$). Por el contrario, niveles altos de taurina se correlaciono con mayor edad del paciente ($r=0.523$, $p < 0.05$). No se observó diferencias de los demás AA con historia clínica. **Conclusiones:** los resultados sugieren niveles altos de glutamato e histamina en sangre de ELTFR. Sin embargo, niveles bajos de aspartato en sangre de ELTFR, se correlaciono con mayor edad de los pacientes. Los resultados sugieren niveles de AA excitadores en sangre refleja lo que estaría pasando a nivel cerebral en pacientes con ELTFR.

Palabras clave: epilepsia farmacorresistente, aminoácidos, neurotransmisor y plasma.

DA-23-6. LA CAPTACIÓN DE FLUMAZENIL COMO PREDICTOR EN EL RESULTADO DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

Saucedo Alvarado Pablo Eduardo¹, Velasco Campos Francisco, Cuéllar Herrera Manola, Avendaño Estrada Arturo², Avila Rodríguez Miguel², Velasco Monroy Ana Luisa

¹Hospital General de México, ²Unidad Radiofarmacia-Ciclotron Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

Introducción: el 30% de los pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELTM) es resistente a fármacos, en estos pacientes la Estimulación Cerebral Profunda (DBS) es una opción. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con radiofármaco de Flumazenil (FMZ) ha mostrado ser muy específica para el diagnóstico de la zona epileptogénica debido a su afinidad por el sitio a benzodiazepinas de los receptores GABAA. En pacientes con ELTM se han reportado cambios en la expresión de la función receptores GABAA. **Objetivo:** los cambios en el potencial de unión del FMZ pueden servir como predictores en el control de crisis mediante DBS. **Material y métodos:** se analizaron los PET preoperatorios de 6 pacientes con FMZ con ELTM resistente a fármacos tratados con DBS del parahipocampo durante un año. Se realizaron correlaciones de Spearman entre los valores del potencial de unión y el porcentaje de crisis tras la terapia. **Resultados:** encontramos coeficientes de correlación negativos significativos ($r=-0,8407$) entre el porcentaje de crisis y el potencial de unión del FMZ. Esta evidencia sugiere que los pacientes con menor frecuencia de convulsiones tenían un mayor potencial de unión de FMZ ($p<0,05$). **Conclusiones:** el PET con FMZ además de ser útil en la definición de zona epileptogénica podría predecir el resultado de la terapia DBS.

Palabras clave: ELTM, PET, flumazenil, estimulación cerebral profunda, parahipocampo.

TRABAJOS LIBRES PÓSTER

XLIV-23-1. IMPACTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON EPILEPSIA EN UN PAÍS EN VÍAS DE DESARROLLO: UN ESTUDIO TRANSVERSAL BASADO EN ENCUESTAS

San Juan Orta Daniel¹, Wong Valenzuela Emilio Israel¹, Cervera Sánchez Miguel Benjamín¹, Torres Rodríguez Dara Lizeth²
¹Centro de Ciencias de la Salud Universidad de Guadalajara,
²Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Nayarit, ³Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Introducción: los pacientes con epilepsia enfrentan barreras basadas en el miedo mientras hacen ejercicio. La actividad física (AF) se ha asociado con resultados favorables en la salud de los pacientes con epilepsia y puede aumentar la calidad de vida (QOL). Existe poca información en este contexto en países en vías de desarrollo. **Objetivo:** explorar cómo influye la AF en la percepción de la QOL en pacientes con epilepsia en un país en vías de desarrollo. **Material y métodos:** se realizaron encuestas a pacientes de 17-65 años con epilepsia en la consulta de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México. Se aplicó un cuestionario de 31 preguntas seleccionadas del Cuestionario Global de AF (OMS) y del Inventario de Calidad de Vida en Epilepsia. Se usó estadística descriptiva y T de Student o U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de los datos. Se usó SPSS 23.0. **Resultados:** se incluyeron 100 participantes con edad promedio 35.6 ± 11.9 años, 55% eran mujeres, 21% con crisis focales y 79% crisis focales y generalizadas, mediana de 4 crisis por mes. 70% reportó realizar AF. Se encontraron diferencias significativas en QOL percibida ($p=0,0181$), con media de $7,87 \pm 1,62$ en el grupo activo versus $7,03 \pm 1,71$ en el grupo sedentario. Se encontraron diferencias significativas en problemas de memoria percibidos ($p=0,0429$), problemas de concentración al leer ($p=0,0027$) y malestar durante el tiempo libre ($p=0,0221$).

Conclusiones: el 70% de los participantes realizó AF, con impacto significativo en la QOL percibida. La AF mejora la memoria y concentración en la vida diaria.

Palabras clave: Ninguno.

XLIV-23-2. PROGRAMA INTENSIVO DE FORMACIÓN CLÍNICA Y DE INVESTIGACIÓN EN EPILEPSIA EN ESTUDIANTES DE MEDICINA: IMPACTO A LARGO PLAZO EN LA PRÁCTICA MÉDICA

San-Juan Orta Daniel², Arritola Uriarte Aleida del Rocío¹, Contreras Salazar Álvaro³, Del Moral Bastida Jesús, Patiño Ramírez Carlos, Miranda Ojeda Raúl³

^{1,2}Clínica de Epilepsia Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco, ³Universidad Autónoma del Estado de México.

Introducción: la educación es la piedra angular para un diagnóstico y tratamiento eficaz. En este modelo de intervención educativa se busca encontrar el punto de partida, para crear programas para médicos de pregrado dirigidos a mejorar la concientización y el conocimiento sobre la epilepsia 1,2. **Objetivo:** se espera que el nivel de concientización, conocimientos y actitudes hacia la epilepsia fuera mejor entre los estudiantes de medicina que han cursado un Programa Académico Intensivo de Investigación y Clínica en Epilepsia (2013-2019) en un centro neurológico de tercer nivel en comparación con los estudiantes de medicina sin este entrenamiento. **Material y métodos:** se realizó un estudio transversal comparativo de casos y controles en México durante marzo y mayo de 2021. Se utilizó un cuestionario KAP que evalúa el conocimiento, la actitud y la práctica médica de la epilepsia en los participantes. Se utilizaron estadísticas descriptivas y la prueba de chi cuadrado de Pearson ($p < 0,05$ fue significativo). **Resultados:** 22 estudiantes de medicina se sometieron a la intervención y 86 fueron controles. Significativamente, más estudiantes en el grupo de estudio se desempeñaron mejor al elegir las opciones de tratamiento ($p=0,009$) y son más conscientes de los derechos y limitaciones de los pacientes con epilepsia ($p=0,01$). **Conclusiones:** un programa intensivo de formación académica, clínica y de investigación en epilepsia aumenta los conocimientos y actitudes de los estudiantes de medicina con impacto en su práctica médica en comparación con aquellos que no cursaron el programa.

Palabras clave: Ninguno.

XLIV-23-4. MODELO SUSTENTABLE PARA CIRUGÍA DE EPILEPSIA EN POBLACIÓN VULNERABLE

de Font-Réaulx Rojas Enrique¹

Introducción: en países en desarrollo, la proporción de pacientes que no reciben un manejo quirúrgico indicado para epilepsia fármaco-resistente es significativamente mayor que la de países desarrollados debido a factores económicos. **Objetivo:** en México tenemos severos rezagos en la atención oportuna de personas con epilepsia que requieren cirugía. El objetivo es desarrollar un programa sustentable de cirugía de epilepsia seguro y eficaz para tratar personas con EFR, reduciendo las asimetrías y brechas económicas de nuestro entorno social, para atender respetuosa y oportunamente al mayor número posible de personas con indicación para cirugía de epilepsia, que no puedan realizarse adecuadamente u oportunamente en su entorno y en un período de tiempo de respuesta corto, bajo los más altos estándares internacionales sin generar una carga económica para los pacientes

y sus familiares. **Material y métodos:** en el Centro Médico ABC desarrollamos un programa sustentable de cirugía de epilepsia. Para su funcionamiento operativo, Fundaciones altruistas del Centro Médico ABC contribuyen con los gastos hospitalarios fijos, la Fundación Versus Epilepsia recibe y coordina el apoyo de los médicos del programa y filántropos externos y se equipará constantemente para tener la tecnología más adecuada en cirugía de epilepsia. **Resultados:** hemos realizado 78 cirugías de epilepsia con un crecimiento anual del programa de alrededor del 50% en pacientes. **Conclusiones:** con colaboración entre hospitales público y privados, hemos conseguido hacer cirugía de epilepsia en personas de población social vulnerable, independientemente de su género, edad, religión, lugar de residencia y si tienen o no acceso a sistemas de salud pública con eficacia y seguridad. **Palabras clave:** cirugía de epilepsia, programa altruista, población vulnerable, epilepsia fármacorresistente.

XLIV-23-5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DESCONTROL DE CRISIS EN MUJERES CON EPILEPSIA DURANTE EL EMBARAZO

Vilchis Lopez Xavier¹, García Pérez Alejandra², González Muñoz Alejandro¹, Fernández Vera José Antonio¹
¹Hospital Juárez de México, ²Universidad Anáhuac.

Introducción: la epilepsia en el embarazo tiene factores activadores de crisis de tipo obstétrico, epileptógeno y farmacológico que incrementan la morbi-mortalidad. **Objetivo:** identificar los factores precipitantes de crisis en mujeres con epilepsia durante el embarazo. **Material y métodos:** estudio retrospectivo tipo casos y controles. Se registraron 81 pacientes, 50 presentaron crisis durante el embarazo (casos) y 31 sin crisis durante el embarazo (controles). Fueron seleccionados por criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Se utilizaron pruebas RR, X² y t test/U de mann whitney con el sistema IBM SPSS 23. **Resultados:** la epilepsia fue focal en el 36% vs 10% RR 1.4(IC95% 1.0-2.0 P0.03). Al menos 6 meses antes del embarazo el 40% habían tenido una crisis vs 3% RR 2.6(IC95% 1.7-3.9 p 0.001). Durante el embarazo el 39% tuvo al menos 2 crisis, con diferencia menor a 3 meses entre cada crisis 33% vs 2% RR 2.2 (IC95% 1.5-3.1 p 0.001) con mayor crisis en la 21 SDG (DE ± 10,7). El fármaco anticrisis más utilizado fue la CBZ y el hecho de no usarla tuvo un RR 1.4(IC95% 0.93-2.38 p 0.05). Identificando el mal apego al tratamiento en el 23% e infección de vías urinarias en 38% vs 7% RR 3.2(IC95% 1.5-7.1 p 0.001). El descontrol de crisis posterior al embarazo fue de 37% vs 6% RR 3.9(IC95% 1.6-9.2 p 0.001). **Conclusiones:** la epilepsia focal, el periodo pregestacional no controlado, la mala adherencia al tratamiento y la falta de control de infecciones son factores modificables que influyen en el desarrollo de crisis durante el embarazo.

Palabras clave: epilepsia, embarazo, precipitantes, descontrol.

XLIV-23-6. PRUEBAS GENÉTICAS Y MEDICINA DE PRECISIÓN PARA EPILEPSIA EN UN HOSPITAL PRIVADO DE TERCER NIVEL

Rodríguez Rivera Sofía Lucila¹, Infante Cantú José Antonio¹, Martínez Rodríguez Héctor Ramón¹, Caro Osorio Enrique¹
¹Hospital Zambrano Hellion TecSalud.

Introducción: más de la mitad de epilepsias son genéticas, incluidas las clasificadas idiopáticas, focales, lesionales y encefalopatías epilépticas. (1) **Objetivo:** describir uso de pruebas genéticas y

medicina de precisión para epilepsia en hospital privado de tercer nivel. **Material y métodos:** descriptivo, retrospectivo, observacional, transversal. Inclusión: pacientes con epilepsia genética enero 2017-enero 2023. Se aplicaron medidas de tendencia central, chi cuadrada (programa SPSS). **Resultados:** 514 pacientes: epilepsia, 87 (16.9%): epilepsia genética. Edad: media 13.2±4.2, rango 1-45 años. Femenino: 50 (57.5%). Pediátricos: 67 (77%). Antecedentes familiares: 9 (10.3%). Focal 21.8%, generalizada 72.4%. Farmacorresistente: 10 (11.4%). Discapacidad intelectual: 83%. Síndromes epilépticos 55 (63.2%): encefalopatía epiléptica y del desarrollo (1.8%), convulsiones neonatales familiares benignas (1.8%), West (5.4%), Lennox Gastaut (5.4%), convulsiones febriles plus (1.8%), Dravet (3.6%), Doose (3.6%), puntas centrotemporales (3.6%), Janz (25.4%), Ausencia infantil (45.4%), juvenil (1.8%). Síndromes genéticos 16 (18.3%): Rett (6.25%), Usher 3 (6.25%), Lafora (6.25%), Noonan (6.25%), disgenesia cuerpo calloso (12.5%), Sturge Weber (12.5%), esclerosis tuberosa (18.75%), Down (31.25%). Pruebas genéticas 10 (11.4%): mutaciones SCN1A, SCN2A, DNM1, PNPT1, TSC1, EPM2A y cromosopatías 4 (inserción), 15, 21 (duplicación), X (microarreglos). Medicamentos anticrisis dirigidos objetivo terapéutico (80%): evitar bloqueadores canales sodio (SCN1A), cannabidiol (SCN1A), fenitoína (SCN2A, DNM1, PNPT1), vigabatrina (TSC1), valproato (EPM2A), everolimus (mTOR). Se encontraron correlaciones: medicina de precisión y crisis epilépticas controladas; medicina de precisión y mejor neurodesarrollo (p<0.05). **Conclusiones:** pacientes con medicina de precisión presentaron reducción de crisis epilépticas y mejor neurodesarrollo. Pruebas genéticas disponibles para encefalopatías epilépticas influyen positivamente en tratamiento dirigido a patogénesis molecular (medicina de precisión). (2, 3) **Palabras clave:** medicina de precisión, epilepsia, desórdenes genéticos.

XLIV-23-8. HALLAZGOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL PRONÓSTICO POSTQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL

Castro Macías Jaime Iván¹, Cuellar Figueroa Vanessa Alejandra¹
¹Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Introducción: la atrofia del hipocampo preoperatoria identificada por resonancia magnética (RM) compatible con esclerosis del hipocampo (EH) es el factor más importante relacionado con la libertad de crisis postquirúrgica en el 71 a 82%. Sin embargo, la RM negativa se asocia con un resultado quirúrgico menos favorable en el 50% de los casos. **Objetivo:** describir los hallazgos en el hipocampo en la RM estructural y su relación con el pronóstico postquirúrgico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) refractaria. **Material y métodos:** se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en un solo centro durante 5 años. Se incluyeron pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal mayores de 18 años que fueron sometidos a cirugía de epilepsia. Las RM con protocolo HARNES fueron evaluadas y un seguimiento clínico a 24 meses. **Resultados:** se incluyeron 36 pacientes con hallazgos por RM de EH y 8 con RM negativa. Los pacientes con EH se observó libertad de crisis (n=30), en 83.3% categoría Engel Ia, en relación con RM negativa (n=4) en 50% (p=0.042). La hiperintensidad en la secuencia T2 y FLAIR así como la atrofia del hipocampo por IRM fue el mejor predictor en la libertad de crisis posoperatoria. En contraste, los pacientes con

RM negativa mostraron libertad de crisis únicamente en 4 (50%) de 8 pacientes. **Conclusiones:** la RM identifica anomalías en el hipocampo en pacientes con ELT refractaria lo cual se asocia a un buen pronóstico posquirúrgico así mismo la RM negativa mostró buenos resultados en una menor proporción.

Palabras clave: epilepsia refractaria, esclerosis del hipocampo, resonancia magnética.

XLIV-23-9. EL NÚCLEO DE RAFÉ MEDIO COMO POSIBLE REGULADOR DE LAS CRISIS INDUCIDAS POR PENTILENTETRAZOL EN LA RATA

Sánchez Hernández Josué Denichi², Manjarrez Marmolejo Joaquín², Mercado Gómez Octavio Fabián¹, Arriaga Ávila Virginia Selene¹, Guevara Guzmán Rosalinda¹

¹Facultad de Medicina UNAM, ²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Introducción: los Núcleos del Rafe tienen la principal función de sintetizar y liberar serotonina al resto del cerebro. La Norfluoxetina (NFLX) es el principal metabolito activo de la fluoxetina en el cerebro, el cual eleva la concentración de serotonina. Se sabe que las Crisis Generalizadas Tónico-Clónicas (CGTC) son reguladas en el tallo cerebral por núcleos como el Núcleo Gigantocelular (NGi).

Objetivo: se evaluó el efecto de la microinyección de NFLX en el Núcleo del Rafe Medio (NRM) sobre las CGTC inducidas por Pentilentetrazol (PTZ) en la rata. **Material y métodos:** se implantó en ratas Wistar macho de 250-280g, una cánula guía dirigida al NRM, un electrodo bipolar en el NGi y 2 electrodos en la corteza motora para el registro del electroencefalograma. Se formaron dos grupos: uno recibió una microinyección de vehículo (NaCl al 0.9%) y el otro NFLX (4.8nmol/0.4µL). Una hora después se inyectó PTZ (70mg/kg i.p.). Se evaluó la latencia a la primera sacudida, porcentaje de protección a las CGTC y de supervivencia, además se analizó la señal del EEG en distintos tiempos.

Resultados: la microinyección de NFLX en el NRM aumentó la latencia a la primera CGTC ($p=0.0034$) y el porcentaje de protección contra las CGTC ($p=0.0152$). En el análisis espectral de la señal de EEG, la potencia fue menor en las ratas con NFLX que en las de vehículo, tanto en NGi como en corteza ($p=0.0152$). **Conclusiones:** se sugiere que la microinyección de NFLX en el NRM regula la actividad epiléptica inducida por PTZ, debido a su cercanía al NGi.

Palabras clave: epilepsia, pentilentetrazol, norfluoxetina.

XLIV-23-11. LA RESTRICCIÓN CALÓRICA REDUCE LA POTENCIA ESPECTRAL DE LAS CRISIS CONVULSIVAS INDUCIDAS POR MICROINYECCIÓN DE ÁCIDO KAÍNICO EN HIPOCAMPO DE RATAS

Sierra León Diana³, Sánchez Hernández Josué Denichi², Mercado Gómez Octavio Fabián¹, Arriaga Ávila Virginia¹, Guevara Guzmán Rosalinda¹

¹Facultad de Medicina UNAM, ²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, ³Universidad Nacional Autónoma de México.

Introducción: en la restricción calórica (RC), se reduce la ingesta de calorías del alimento sin causar deficiencias nutricionales. Aun cuando la RC se ha descrito que presenta un efecto anti-convulsivo en modelos de crisis generalizadas, no son claros los mecanismos que producen dicho efecto. **Objetivo:** el objetivo

del trabajo fue evaluar el efecto de la RC sobre las crisis inducidas por microinyección de ácido kaínico (KA) en el hipocampo de ratas anestesiadas. **Material y métodos:** se utilizaron ratas Wistar macho (250-300g) que se dividieron en dos grupos: el primero, recibió alimentación y agua ad-libitum; el segundo un tratamiento de RC que consistió en restringir las calorías al 40% en cada animal durante 30 días. Se realizó el implante de un dispositivo de registro y microinyección dirigido al hipocampo derecho. Posteriormente, cada grupo se subdividió en dos: uno recibió la microinyección de vehículo (NaCl al 0.9%) y el otro la microinyección de KA (1µg/µl). Se registró el electroencefalograma (EEG) en el sitio de microinyección en los animales. Se determinó el porcentaje de protección al status epilepticus (SE) y se analizó la señal del EEG en distintos tiempos. **Resultados:** se encontró en el grupo sujeto a RC, un aumento en la protección al presentar SE. En el análisis espectral de la señal de EEG, la potencia a los 120 min fue menor en las ratas con RC comparado con las ad-libitum [$F(30,60) = 3.182, P < 0.05$]. **Conclusiones:** se concluye que la RC reduce el voltaje de las crisis inducidas por microinyección de KA en el hipocampo de la rata.

Palabras clave: epilepsia, restricción calórica, electroencefalograma.

XLIV-23-12. ENCEFALOPATIA EPILEPTICA CON MUTACIÓN EN EL GEN CDKL5. A PROPÓSITO DE UN CASO

García Márquez Francisco Miguel¹, Huerta Hurtado Alma Maritza²

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, ²UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente CMNO.

Introducción: el gen CDKL5 (deficiencia de quinasa similar a 5 dependiente de ciclina) ubicado en cromosoma X (Xp22) tiene una prevalencia de 1 en 40 000 a 60 000 nacidos vivos. Caracterizado por una encefalopatía epiléptica y retraso del desarrollo. Otras manifestaciones son trastornos de sueño, gastrointestinales y déficit visual. Antiepilepticos en estudio. **Objetivo y justificación de la presentación del caso(s):** **Objetivo:** caracterización de paciente con mutación CDKL5. **Descripción del caso:** **Material y métodos:** reporte de caso. Femenino de 1 año de edad, 1ra gesta, padres sanos, embarazo in vitro, nacida por cesárea, Apgar 7/9, sin complicaciones. Presenta crisis a los 2 meses de vida motoras clónicas de hemicuerpo izquierdo < 1 minuto, además de crisis tipo espasmos tónicos. Refractarias al manejo. Ha recibido: FNB, VGB, AVP, inmunoglobulina. Actualmente manejo con dieta cetogénica, LEV, OXC, CLB con 1 a 2 crisis por mes. A la exploración: perímetro cefálico. -1.5 DE, hemangioma infantil en tórax anterior, hipotonía central, sostén cefálico incompleto. Tamiz metabólico ampliado sin alteraciones. EEG, solo asimetría de husos de sueño. RM con hipoplasia de cuerpo caloso. Polisomnografía con apnea obstructiva de sueño grave. **Resultados:** Cuenta con panel genético para epilepsia positivo a mutación patogénica CDKL5 c-212+2T>G. Estudio en padres negativo para la mutación. **Conclusiones:** el trastorno por (CDKL5) se identificó como variante del Síndrome Rett. Se describen 3 estadios: crisis de inicio temprano con EEG interictal normal, espasmos con hipsarritmia < 50% de los pacientes, crisis refractarias. Presentamos un paciente con CDKL5 de novo, sospechamos este síndrome epiléptico por inicio temprano de crisis con EEG interictales normales, hipotonía central y perímetro cefálico normal.

Palabras clave: encefalopatía epiléptica, CDKL5.

XLIV-23-14. METAANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA DE LA DIETA CETOGÉNICA EN PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Nevárez Carrillo María Guadalupe², Givaudan Jiménez Julieta¹

¹Hospital General de México, ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Introducción: aproximadamente 35% de los pacientes presenta epilepsia refractaria. Han surgido nuevos medicamentos anticrisis, pero sin mejoría real en los pacientes, esto ilustra que para mejorar los resultados a largo plazo se requiere de un cambio en el paradigma en las estrategias de tratamiento e investigación. Una alternativa terapéutica es la dieta cetogénica (DC), que implica una redistribución de los macronutrientes, con incremento del aporte principalmente de grasa y restricción del aporte de carbohidratos, manteniendo el aporte de proteínas. Los estudios que se han realizado sobre el efecto de la DC en la disminución de crisis han sido principalmente en población infantil. **Objetivo:** evaluar la eficacia de la dieta cetogénica para alcanzar la disminución de crisis en al menos 50% en población no infantil con epilepsia farmacorresistente. **Material y métodos:** se realizó una revisión sistemática para identificar los estudios de investigación que evaluaran la dieta cetogénica en pacientes adultos con epilepsia farmacorresistente y se analizó mediante el método de efectos aleatorios con el programa STATA v.17 para realizar el metaanálisis, usando como medida de comparación el RR. **Resultados:** se encontraron en la revisión sistemática en PubMed 7 artículos, por términos MESH, de los cuales solo fueron elegibles 3 para su análisis. En otros buscadores se encontraron los mismos artículos. Metaanálisis: RR de 6.47 con CI 95% 1.6-26.11, favorable para dieta cetogénica en pacientes con epilepsia farmacorresistente. **Conclusiones:** la dieta cetogénica es una opción para disminuir la frecuencia de crisis en al menos 50% en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Aun así, se requieren más estudios clínicos, con muestras representativas. **Palabras clave:** epilepsia farmacorresistente, dieta cetogénica, adultos.

XLIV-23-15. ¿EXISTEN DIFERENCIAS EN EL PERFIL CLÍNICO Y PARACLÍNICO ENTRE MUJERES Y HOMBRES ADULTOS CON EPILEPSIA? ESTUDIO RETROSPECTIVO

Franyutti Prado Kenia Fernanda², Chávez López Juan Valentín³, García Toribio Martha Guadalupe⁵, Ríos García Ángel Omar⁶, Pinto Gutiérrez Ruben⁴, Carrillo Mora Paul¹

¹División de Neurociencias Clínicas Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, ²Hospital General de México, ³Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, ⁴Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”, ⁵Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, ⁶Médico Pasante del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Introducción: estudios previos sugieren que existen diferencias en las características clínicas y paraclínicas en relación al sexo en pacientes adultos con epilepsia. Sin embargo, los estudios son escasos e inconsistentes. **Objetivo:** realizar un análisis comparativo de las características clínicas y paraclínicas en una muestra de pacientes adultos con epilepsia de ambos sexos. **Material y métodos:** se realizó un estudio clínico retrospectivo, descriptivo y analítico. Se analizaron expedientes de pacientes >18 años de ambos sexos con diagnóstico comprobado de epilepsia, que contaran con información completa sobre: antecedentes, tipo de crisis, tiempo de

evolución, frecuencia de crisis, tratamiento farmacológico, EEG, etc. **Resultados:** se incluyó un total de 86 pacientes; 51 (60%) mujeres y 35 hombres (40%). Promedio de edad: mujeres 34.9 (DE:11.7), hombres 36.1 (DE:16.2). No existió diferencia en la edad entre hombres y mujeres ($p=0.911$). Se observó epilepsia focal en 54% mujeres vs 48% hombres, y generalizada en 39% mujeres vs 48% hombres ($p=0.6097$). No existió diferencia en la frecuencia de crisis entre mujeres y hombres ($p=0.5825$). Se encontró antecedente de TCE con más frecuencia en hombres ($p=0.0424$). Se observó una proporción más elevada de epilepsia de inicio en la infancia en mujeres ($p=0.0395$). Las mujeres reportaron estrés como factor desencadenante con más frecuencia ($p=0.0370$). Se observó una mayor frecuencia de alteraciones epilépticas en el EEG en hombres ($p=0.0264$). **Conclusiones:** en hombres existió una mayor frecuencia de antecedentes de TCE y de alteraciones epilépticas. En mujeres se encontró una mayor frecuencia de epilepsia de inicio en la infancia y de estrés como factor desencadenante.

Palabras clave: hombres, mujeres, electroencefalografía, crisis epilépticas, epilepsia.

XLIV-23-16. FRECUENCIA DE CRISIS EPILÉPTICAS ANTES Y DURANTE EL EMBARAZO EN PACIENTES CON EPILEPSIA Y SUS FACTORES RELACIONADOS. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Chetla Morales Diego Uriel¹, García Toribio Martha Guadalupe², Amscheridam Herrera Schajrit Esther¹, Franyutti Prado Kenia Fernanda¹, Carrillo Mora Paul¹

¹Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”,

²Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Introducción: dos tercios de las mujeres con epilepsia no presentan cambios en la frecuencia de crisis epilépticas durante el embarazo. Existen múltiples estudios sobre los factores asociados a la crisis pero la mayoría se han realizado en países desarrollados. **Objetivo:** comparar la frecuencia de crisis antes y durante el embarazo y analizar los factores demográficos, clínicos y electroencefalográficos asociados. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. Se revisaron 80 expedientes de 2018 al 2023 y se incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de epilepsia y embarazo de cualquier semana de gestación (SDG). Se incluyeron expedientes con información completa: características demográficas, clínicas y de electroencefalograma (EEG). **Resultados:** se incluyeron 46 pacientes, edad promedio 25.1 años (DE:5.8); 30 pacientes (65%) tuvieron crisis focales y 16(35%) generalizadas. La etiología fue desconocida en 22(48%) y estructural en 19 (41%). El 65%(30) tenían EEG, siendo normal en 53%(16) y 22% (10) alteraciones epilépticas. Un 71% ($n=33$) de pacientes presentaron crisis antes del embarazo y 82% ($n=38$) durante el embarazo. 54% aumentó la frecuencia de crisis en embarazo, 22% no cambió y 24% disminuyó. La proporción de crisis antes y durante el embarazo no mostró diferencia ($p=0.3205$). El uso de 2 o más fármacos anticrisis (FAC) se relacionó con un mayor número de crisis ($P=0.0135$). Existió una correlación entre el número de crisis antes y durante el embarazo ($r=0.653$, $p<0.0001$). **Conclusiones:** no existió una diferencia significativa en la frecuencia de crisis antes vs embarazo. Los factores asociados fueron el uso de 2 o más FAC y el número de crisis previas.

Palabras clave: crisis epilépticas, embarazo, factores asociados.

XLIV-23-17. FRECUENCIA DE EPILEPSIA RESISTENTE A MEDICAMENTOS Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ” DURANTE EL PERIODO DE 01 DE ENERO 2017 AL 31 DE DICIEMBRE 2019

Ramos Ramírez Diana Quetzali², Venzor Castellanos Juan Pablo¹, Cadena Pedraza Jonathan Leonardo¹

¹Hospital General “Dr. Manuel Gea González”,

²Universidad Nacional Autónoma de México.

Introducción: la epilepsia afecta un grupo importante de personas (adultos jóvenes). Tener convulsiones recurrentes expone a los pacientes a una variedad de morbilidades físicas, psicológicas y sociales y serias consecuencias en la salud física y mental inclusive hasta la muerte. Una fracción de personas que padecen epilepsia persisten con convulsiones a pesar de tratamientos óptimos. Un 30-40% no tienen control de crisis convulsivas, denominando este grupo como epilepsia resistente a medicamentos. Generando mayor riesgo de deterioro cognitivo, complicaciones psiquiátricas, mayor probabilidad de dependencia funcional, con el consecuente aumento de la carga de la enfermedad en la sociedad. En este protocolo se describe la frecuencia de epilepsia resistente a medicamentos, los factores de riesgo, probables etiologías, y características clínicas relacionadas con epilepsia. **Objetivo:** en este protocolo se describe la frecuencia de epilepsia resistente a medicamentos, los factores de riesgo, probables etiologías, y características clínicas relacionadas con epilepsia. **Material y métodos:** revisión de expedientes de la consulta externa de Neurología en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante 01 de enero de 2017 a 31 de diciembre 2019. Se revisaron 175 historias clínicas. **Resultados:** el 88.6% de los pacientes tienen adherencia farmacológica y 69.6% tienen respuesta a tratamiento dada por la ausencia de crisis epilépticas. Teniendo en cuenta los criterios de resistencia a medicamentos, ya contando los pacientes que tienen adherencia de MAC se identificó que 23 pacientes (13%) de la muestra total cuentan con criterios de epilepsia resistente a medicamentos antiepilépticos. **Conclusiones:** en general el estudio identificó que solo un 13% de la población junta con criterios de epilepsia resistente a MAC.

Palabras clave: epilepsia farmacorresistente, características clínicas.

XLIV-23-18. ADHERENCIA A FÁRMACOS ANTI-CRISIS EN PACIENTES CON EPILEPSIA

Mendoza Bernal Hector³, Aguilera Callejas Daniel Eduardo⁴, Crail Meléndez Daniel², Viviana Villamil Lyda⁵, Hernández Vanegas Laura Elena¹

¹Departamento de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, ²Departamento de Psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, ³Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, ⁴MPSS INNN - Universidad Nacional Autónoma de México, ⁵Neurología y Neuroconexión IPS.

Introducción: la adherencia terapéutica se define como el grado de concordancia entre las indicaciones médicas y lo realizado por el paciente. **Objetivo:** revisar la relación entre la adherencia a los fármacos y la presencia de ansiedad, depresión, actividad física, y calidad de vida. **Material y métodos:** aplicación de encuestas de noviembre 2022 a febrero 2023

a personas con epilepsia (PCE) menores de 18, la adherencia se evaluó por medio del Test de Morisky-Green, creencias sobre los fármacos con BMQ, calidad de vida con QOLIE 31, Inventarios de Ansiedad y depresión de Beck, y el IPAQ para actividad física. Para la estadística inferencial se realizó Test de Chi cuadrada y T de Student. **Resultados:** se encuestaron 50 PCE, de los cuales 29 (58%) son mujeres, con una edad media de = 34.26 (\pm 13.56) años, con una media de 15.6 (\pm 11.5) años de diagnóstico, 16 (32%) tienen farmacorresistencia, y 38 (76%) no tienen adherencia a sus fármacos, 48 (96%) usan fármacos 2 o más veces al día. No se encontró relación entre la adherencia al fármaco con la severidad de depresión ($p=0.555$), ansiedad ($p=0.285$), calidad de vida ($p=0.224$), actividad física ($p=0.234$), o la cantidad de tomas del medicamento al día ($p=0.400$). **Conclusiones:** se encontró una adherencia muy baja entre los pacientes a los fármacos anti-crisis. No se encontró relación entre la baja adherencia y la ansiedad, depresión, calidad de vida o actividad física.

Palabras clave: personas con epilepsia (PCE).

XLIV-23-19. ESTUDIO DE LA DURACIÓN DEL EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL EN LA EXCITABILIDAD HIPOCAMPAL EN RATAS

Sánchez - Wenceslao², Fonseca Barriendos Daniel¹, Besio Walter³, Rocha Luisa¹

¹Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Departamento de Farmacobiología Ciudad de México México, ²Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Milpa Alta, ³University of Rhode Island Department of Electrical Computer and Biomedical Engineering Kingston United States.

Introducción: la estimulación eléctrica focal transcraneal (EFT) es una estrategia de neuromodulación no invasiva (1). En modelos animales, la EFT induce efectos anticonvulsivos (2) y antiepileptogénicos (3). **Objetivo:** evaluar la duración del efecto de la EFT en la excitabilidad hipocampal en ratas. **Material y métodos:** en ratas Wistar macho (300-350 g) previamente implantadas ($n=5$) con un electrodo tripolar en el hipocampo ventral y un electrodo tripolar concéntrico (diámetro 5 mm) en el cráneo, se determinó el umbral post descarga (UPD) (pulsos cuadrados monofásicos de 1 ms, 60 Hz y 1 s) iniciando con 10 A y aumentando 20% la intensidad de corriente cada 2 min, hasta evocar un cambio conductual. Inmediatamente después, los animales recibieron EFT (pulsos cuadrados bifásicos 200 ms, 300 Hz, a 100 A durante 2 min). Posteriormente, se aplicó una estimulación de acuerdo con el UPD previamente determinado a los 30 min, 60 min, 6 h, 12 h, 24 h y se registraron los cambios conductuales con cada estimulación. Se verificó el sitio de implante de los electrodos y su funcionalidad. Dos ratas control que no recibieron la EFT. **Resultados:** la aplicación de UPD en las ratas control indujo fase 1 a lo largo del experimento. La aplicación del UPD no indujo cambios conductuales durante todo el experimento en 4 (80%) de los animales que recibieron la EFT, mientras que 1 rata (20%) presentó fase I a partir de los 60 min después de la EFT. **Conclusiones:** nuestros resultados indican que la EFT disminuye la excitabilidad hipocampal. Sin embargo, se requieren estudios adicionales.

Palabras clave: estimulación eléctrica focal transcraneal, EFT, neuromodulación, electrodo tripolar de anillos concéntricos, excitabilidad hipocampal.

XLIV-23-20. ESTUDIO DEL VENENO DE CENTRUROIDES EXILICAUDA EN UN MODELO MURINO DE CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS

García Juárez Luis Orlando¹, Rocha Luisa², Caram Salas Nadia Lizeth

¹Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada. (CICESE) Ensenada Baja California México, ²Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. (CINVESTAV) Ciudad de México, México.

Introducción: el veneno de Centruroides exilicauda induce efectos analgésicos. Se sugiere que este efecto es mediado por su acción en diferentes canales iónicos. **Objetivo:** el propósito del presente estudio fue evaluar el efecto de este veneno en un modelo murino de crisis tónico-clónicas. **Material y métodos:** se usaron ratones Swiss Webster macho habituados a la manipulación y divididos en tres grupos. El grupo VEN+PTZ (n=6) se administró con veneno (0.03 mg/kg, i.v.). Posterior a una hora se analizó la actividad motora con una prueba de campo abierto. Dos horas después de la administración del veneno, se administró pentilinetetrazol (80 mg/kg, i.p.) y se evaluó la latencia y prevalencia de crisis convulsivas. El grupo VEH+PTZ (n=6) se manipuló igual al VEN+PTZ, excepto que recibió vehículo en lugar del veneno. El grupo DFH+PTZ (n=6) fue tratado igual que el grupo VEN+PTZ, excepto que recibió Fenitoína (DFH) (15 mg/kg, i.v.) en lugar del veneno. **Resultados:** la actividad motora fue similar entre los diferentes grupos. El 100% de los animales del grupo VEH+PTZ presentaron crisis mioclónicas (42.5±3.81 s), clónicas (50.33±1.94 s) y tónico-clónicas (368.33±29.38 s). El grupo DFH+PTZ presentó crisis mioclónicas a los 65.50±7.46 s (100%) y se protegieron de las clónicas y tónico-clónicas. El grupo VEN+PTZ presentó crisis mioclónicas a los 47±1.50 s (100%, p=0.7965, vs VEH+PTZ), crisis clónicas a los 449.50±25.64 s (100%, p<0.0001 vs VEH+PTZ) y no presentó crisis tónico-clónicas. **Conclusiones:** el veneno de C. excilicauda inhibe las crisis tónico-clónicas. Los venenos de escorpión representan una fuente de moléculas con potencial terapéutico.

Palabras clave: convulsiones, terapéutica experimental, centruroides, veneno.

XLIV-23-21. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE UMAE CMNO

Valle Suárez Sandra Valeria¹, Rosas De Silva Maria Fernanda², Huerta Hurtado Alma Maritza², Colunga Rodríguez Cecilia²

¹UMAE Centro Médico Nacional de Occidente, ²UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente CMNO.

Introducción: la politerapia incrementa la presencia de efectos secundarios que afectan negativamente la calidad de vida, en ocasiones incluso más que las propias crisis. El pobre control de las crisis epilépticas tiene efectos adversos tanto físicos, psicológicos y sociales. **Objetivo:** describir la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente. **Material y métodos:** estudio transversal descriptivo. Se aplicó el cuestionario de Calidad de vida pediátrico PedsQL[®] a 62 pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente en la UMAE CMNO. **Resultados:** relación mujeres-hombres 1:1.3. La mayoría son escolares, sin formación académica, estado socioeconómico medio, sin retraso en el neurodesarrollo con escala motora I. Las

principales causas fueron genéticas y estructurales. Las comorbilidades más frecuentes fueron trastornos del sueño y problemas gastrointestinales. 45% de los pacientes usan 3 FAE, el 25% 2 antiepilépticos La calidad de vida se reporta como mala y regular (27%), buena (23%), muy mala (18%), y excelente (5%). A pesar de que gran cantidad de pacientes reportaron un funcionamiento físico excelente, el aspecto psicosocial (bienestar emocional, social y escolar) afecta de manera importante el puntaje global. **Conclusiones:** la calidad de vida en los pacientes con Epilepsia Farmacorresistente de la UMAE CMNO, se encuentra comprometida, se reporta una mala calidad de vida. Los aspectos más afectados son el bienestar psicosocial, y dentro de este, el aspecto emocional principalmente. Las variables en las que se muestra incremento de la severidad de la epilepsia como la frecuencia de las crisis epilépticas, el número de FAE y las alteraciones cognitivas contribuyen a empeorar la calidad de vida.

Palabras clave: epilepsia, farmacorresistente, calidad, vida.

XLIV-23-22. TELEMEDICINA Y EPILEPSIA: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO” DURANTE Y POST-PANDEMIA POR COVID-19

Román Guzmán Rodolfo Manuel¹, Rodríguez Leyva Ildefonso², Martínez Mayorga Adriana, González Lara Arturo²

^{1,2}Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Introducción: la telemedicina es un método eficaz y probado para la atención médica. En neurología, la telemedicina ha demostrado el beneficio en el tratamiento de epilepsia. Durante la emergencia sanitaria por COVID-19, debido a saturación de servicios en nuestro hospital, se decidió la apertura temprana de esta alternativa para la atención de pacientes neurológicos ubicados en comunidades remotas. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo es compartir la casuística del uso de telemedicina como alternativa en el manejo de pacientes con epilepsia. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo, analítico. Se incluyeron únicamente pacientes con una consulta inicial en el periodo de confinamiento (2020-2021) y al menos una consulta en periodo post- confinamiento (2022-2023). Se obtuvo número de consultas recibidas, ciudad de origen, tratamiento, etiología, tipo de epilepsia, comorbilidades, resultado del tratamiento. **Resultados:** se identificaron 98 pacientes con consulta inicial de epilepsia entre 2020-2021, descartando 41 por pérdida de seguimiento durante o post-confinamiento. De 57 pacientes: 54.4% hombres, 45.6% mujeres. Media de edad 33 años (DE 13.7), representando la mitad de los pacientes aquellos entre 20 y 39 años. Durante confinamiento, la media de consultas fue 1.81, mientras que post- confinamiento aumentó a 2.96. 28.1% de los pacientes mejoraron su control de crisis. 64.9% permanecieron igual y sólo 7% reportaron empeoramiento. El porcentaje de pacientes con >10 crisis/mes pasó de 8.8% a 3.5%. **Conclusiones:** la telemedicina, en nuestro hospital, demostró ser una estrategia de mucha utilidad en la monitorización de la evolución en pacientes epilépticos a corto y medio plazo. La reducción de la frecuencia de crisis pudo mantenerse a medio plazo.

Palabras clave: telemedicina, teleneurología, epilepsia.

XLIV-23-23. LA TESTOSTERONA MODULA LAS DESCARGAS ESPIGA-ONDA EN LA RATA TAIEP: UN MODELO DE TUBULINOPATÍA SIMILAR A LA LEUCODISTROFÍA H-ABC

Castillo Lazcano Rubén¹, Eguibar Cuenca José Ramón¹,

Cortés Sánchez Ma. del Carmen¹, Trujillo Hernández Angélica¹

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Introducción: las crisis de ausencia son un tipo de epilepsia generalizada caracterizada por la presencia de descargas espiga-onda (DEO) en registros electroencefalográficos. Se ha observado que este tipo de descargas se encuentran presentes en la rata taiep, un modelo animal de la leucodistrofia hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y cerebelo (H-ABC). En ratas taiep la orquiectomía neonatal disminuye significativamente la incidencia de las DEO; y en la edad adulta las incrementa. Estos resultados muestran que la testosterona juega un papel modulador de las DEO.

Objetivo: el objetivo es el de evaluar el efecto de la testosterona sobre las DEO en ratas taiep de ambos sexos gonadectomizadas a los 6 meses de edad e implantadas para registro de EEG.

Material y métodos: se realizó un registro control con administración s.c. de aceite de oliva y un segundo con la administración de 2 mg/Kg de propionato de testosterona (PT). Se evaluaron la frecuencia, la duración y la latencia de las DEO, así como el periodo intercrisis. **Resultados:** nuestros resultados muestran que la administración de PT en ratas macho aumentó la duración de las DEO a las 07:00 ($P < 0.001$), y su duración a las 11:00 ($P < 0.001$) en las hembras, pero sin efecto en las demás horas. Adicionalmente la testosterona incrementó los periodos intercrisis en los machos y los disminuyó en las hembras. **Conclusiones:** la administración de PT modificó fundamentalmente la organización de las DEO a lo largo del tiempo, pero no su frecuencia y tuvo un efecto marginal sobre la duración de las DEO.

Palabras clave: testosterona, hormonas, epilepsia.

XLIV-23-24. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS, NEUROFISIOLÓGICAS Y RESULTADOS POSTQUIRÚRGICOS EN UNA SERIE DE 7 PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MALFORMACIÓN LEVE DEL DESARROLLO CORTICAL CON HIPERPLASIA OLIGODENDROGLIAL Y EPILEPSIA (MOGHE)

Tapia Del Rio Ivan¹, Castillo Montoya Carlos-Raul³, Cienfuegos Meza Jesus⁴, Alonso Vanegas Mario Arturo³, Uranga Juan-Jesus²

^{1,2}Advanced Neurological Center Department of Neurology Sevilla Spain, ³HMG Hospital Centro Internacional de Cirugía de Epilepsia, ⁴Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suárez.

Introducción: la malformación leve del desarrollo cortical con hiperplasia oligodendroglial y epilepsia (MOGHE) es una entidad patológica emergente altamente epileptogénica en la epilepsia farmacorresistente. Aunque existe escasez de casos reportados en la literatura, el conocimiento sobre esta entidad continúa ampliándose. **Objetivo:** describir las características clínicas, radiológicas, y neurofisiológicas de los pacientes diagnosticados con MOGHE. **Material y métodos:** mediante análisis descriptivo de las características clínicas, neurofisiológicas, semiología de crisis, hallazgos radiológicos, resultados quirúrgicos y neuropatológicos en un grupo de 7 pacientes diagnosticados con MOGHE mediante los resultados neuropatológicos en tejido quirúrgico de epilepsia, todos con seguimiento postoperatorio de mínimo 1 año. **Resultados:** la semiología de crisis se correlacionó con los hallazgos del EEG en 6/7 pacientes, un paciente mostró semiología parietal-central-izquierda que no se correlacionó con los hallazgos de la resonancia magnética (frontal izquierdo). Todos los

pacientes se sometieron a cirugía con patrones de EEG interictal e ictal de focalización relacionados con la actividad epileptica en la región de hipótesis prequirúrgica. Todos los casos mostraron aumento de la celularidad subcortical de oligodendrocitos (Olig2-positivo) sin actividad proliferativa y neuronas heterotópicas en la sustancia blanca. Por último, el resultado quirúrgico reveló Engel: IA en todos menos uno de los pacientes que tenían Engel IB. **Conclusiones:** la dificultad de controlar las crisis en estos pacientes alude a una patología y una red epileptica compleja. Los beneficios de una cirugía con planeación meticulosa se reflejan en nuestros resultados. Definir características respalda nuestra comprensión de los pacientes con MOGHE y nos permite ofrecer un mejor resultado quirúrgico.

Palabras clave: MOGHE, cirugía de epilepsia, características clínicas, resultados post-quirúrgicos, encefalograma.

XLIV-23-25. EPILEPSIA FÁRMACO-RESISTENTE DEL LÓBULO TEMPORAL: RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO Pérez Reyes Sara Patricia¹

Introducción: la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la causa más frecuente de epilepsia fármaco-resistente (EFR) en adultos. El manejo con fármacos anti-crisis (FAE) tienen poca utilidad y existe un deterioro progresivo en calidad de vida. **Objetivo:** evaluar resultados en control de crisis epilépticas (CE), calidad de vida y complicaciones en pacientes operados de ELT en un centro de referencia. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal. Se incluyeron pacientes con diagnósticos de EFR secundaria a ELT que fueron tratados quirúrgicamente del 1 de enero de 2013 al 31 de junio 2022. Tiempo mínimo de seguimiento: 1 año. Todos los pacientes tuvieron un protocolo de estudio completo, las cirugías se realizaron con electrocorticografía (EcoG). **Resultados:** se incluyeron 70 pacientes, femenino 52%, edad promedio 1a crisis: 12 años, edad de envío centro de referencia 29 años, edad promedio cirugía: 32 años ($DE \pm 8.84$). Epilepsia Lóbulo Temporal Derecho 55%; Etiología: esclerosis mesial 33/70 (47%), displasia cortical 20/70(28%), cavernomas 8/70 (11%), tumores gliales 9/70 (12.8%). Tiempo promedio de seguimiento: 48 meses ($DE \pm 20$). Engel: 1 año: 1 A: 81.1%, al tiempo de seguimiento: Engel 1: 80%. Todos los pacientes mejoraron en escala de calidad de vida. Complicaciones: 3/65 (4.6%), 2 hematomas de lecho que ameritaron reintervención temprana, 1 paciente con recurrencia de crisis que requirió reintervención tardía. **Conclusiones:** la cirugía de epilepsia es un tratamiento seguro, con buenos resultados y pocas complicaciones en pacientes adecuadamente seleccionados. Debe insistirse en la identificación temprana de EFR y envío temprano a centros de referencia para realización de protocolo prequirúrgico.

Palabras clave: epilepsia fármaco-resistente (EFR), epilepsia lóbulo temporal (ELT), crisis epiléptica (CE).

XLIV-23-26. EFECTO DE LA PRIVACIÓN DE SUEÑO EN EL CICLO SUEÑO-VIGILIA EN LA RATA TAIEP: UN MODELO DE CRISIS DE AUSENCIA

Espinoza Pérez Karely Guadalupe¹,

Cortés Sánchez Ma. del Carmen³, Silva Gómez Adriana Berenice², Eguibar Cuenca José Ramón³, García Mérida Kelly Vanessa³

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, ²Facultad de Ciencias Biológicas BUAP, ³Instituto de Fisiología BUAP.

Introducción: la rata taiep es un mutante del gen tubulin 4A que presenta descargas corticales de tipo espiga-onda, similares a las que se presentan en las crisis de ausencia, un tipo de epilepsia generalizada caracterizada por períodos de pérdida de la conciencia y descargas espiga-onda. Presenta un ciclo sueño-vigilia fragmentado y episodios de inmovilidad (Els) similares a los observados en la narcolepsia-cataplejía. **Objetivo:** determinar si la regulación del ciclo sueño-vigilia difiere en la rata taiep, a través de métodos que pueden alterar la predisposición a las crisis de ausencia, como es la privación de sueño. **Material y métodos:** se emplearon ratas taiep y Sprague-Dawley (SD) macho de 6 meses de edad a las cuales, mediante cirugía estereotáxica, se les implantaron electrodos de acero inoxidable para el registro electroencefalográfico. Se realizaron registros control de 24 horas asociados a videograbación, seguidos de registros de 6 horas de privación de sueño para ser evaluados posteriormente. **Resultados:** después de 6 horas de privación de sueño total en la rata taiep se observó un rebote significativo del sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) de un 5.7% en las primeras 3 horas de recuperación ($P < 0.05$), en comparación con las ratas SD. La frecuencia total de las crisis de ausencia disminuye en el sueño de ondas lentas (SOL, $P < 0.05$). **Conclusiones:** el sistema homeostático de la rata taiep regula de manera diferente el rebote de sueño, por lo que son necesarios estudios posteriores para determinar el sistema involucrado en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

Palabras clave: privación de sueño, crisis de ausencia.

XLIV-23-27. EPILEPSIA EXTRA-TEMPORAL: RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

Ortiz Cuevas Miroslava¹, Pérez Reyes Sara Patricia², Castro Macías Jaime Iván³, García Cázares Ricardo⁵, Miranda González Alejandro², García Díaz de León Raúl⁴

¹Departamento de medicina y nutrición Universidad de Guanajuato,

²Neurocirugía Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

(HRAEB), ³Neurofisiología y Epileptología Hospital Regional de Alta

Especialidad del Bajío (HRAEB), ⁴Neuropsicología Hospital Regional

de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB), ⁵Terapia Endovascular

Neurológica Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB).

Introducción: la epilepsia extratemporal es una causa frecuente de epilepsia fármaco-resistente (EFR) en personas jóvenes. **Objetivo:** evaluar patología asociada a epilepsia extratemporal y resultados en control de crisis en centro de referencia. **Material y métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Período 1 enero 2011 al 31 de junio de 2022. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por cirugía extratemporal, con seguimiento mínimo de 1 año. **Resultados:** cuarenta y cinco pacientes fueron incluidos. Edad promedio 1ra crisis 60 meses ($DE \pm 87$), edad de referencia HRAEB 20 años ($DE \pm 6.8$), edad cirugía: 27 años (8-45). Mujeres 79%, monitoreo invasivo (2/14, 14%). Tiempo de seguimiento promedio: 36 meses. Localización: frontal 54% (izquierdo 46%, derecho 8%), Síndrome Lennox-Gastaut (SLG) asociado a epilepsia multifocal 22%, parietal 8%, insula 8%, Encefalitis Rasmussen (ER) 8%. Etiología: tumoral (9/45, 21%) cavernoma (6/45, 14%), encefalitis autoinmune (2/45, 4%), ER (1/14, 2%) malformación arteriovenosa (4/45, 8%), Displasia Cortical Focal (DCF) (14/45 (31%), asociado a SLG (9/45, 21%). Tipo de cirugía: resección guiada con electrocorticografía (EcoG) 36/45 (80%), con apoyo de NNV 8/11 (73%), callosotomía 2/3

anteriores 9/45 (20%). Complicaciones: síndrome desconexión transitorio: 1/13 (2.2%), déficit motor (no denso): 2/15 (4.4%), fístula: 1/13 (2.2%), hidrocefalia: 1/45 (2.2%), neuroinfección: 1/45 (2.2%). Control de crisis, Engel al año de seguimiento: 1A (27/45, 60%), Engel al tiempo de seguimiento: 1A (50%), 2A (14%), 2B (14%), 3B (22%). **Conclusiones:** el sitio más frecuente de epilepsia extratemporal es frontal. Los resultados en control de crisis son menores que en resecciones temporales, esto por mayor extensión y asociación con áreas elocuentes.

Palabras clave: epilepsia extratemporal, crisis, cirugía.

XLIV-23-28. ANÁLISIS DEL VIDEO-EEG EN CRISIS PSICÓGENAS NO EPILÉPTICAS: UNA SERIE DE CASOS

Alvarado García Marco Antonio¹,

Plascencia Álvarez Noel Isaías, Ramírez Reyes Julio Cesar,

Morales Armenta Mayra Jazmín, Núñez Orozco Lilia

¹Instituto de Seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado.

Introducción: las crisis psicógenas no epilépticas (CPNE) se definen como cambios paroxísticos conductuales, motores, sensoriales, autonómicos, cognitivos y emocionales que se confunden con las crisis epilépticas, siendo parte del espectro Trastorno Neurológico Funcional. El 10 al 40% remitidas a centros de tercer nivel por epilepsia farmacorresistente, afectando algunas veces el sistema de salud, sociedad y paciente. **Objetivo:** identificar los hallazgos clínicos a detalle y registro de video-electroencefalograma (videoEEG) para llegar al diagnóstico definitivo de CPNE.

Material y métodos: se realizó un estudio de serie de casos de cinco pacientes derivados de la consulta externa de tercer nivel en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, en la Ciudad de México, con el diagnóstico erróneo de epilepsia refractaria a fármacos. Se revisaron de manera sistémica los expedientes clínicos y se hizo nuevamente una anamnesis detallada. Por último, se sometieron a un monitoreo continuo con VideoEEG.

Resultados: se sometieron a un monitoreo continuo con Video EEG con un promedio de duración de 24 horas, siendo el máximo 105 horas, el promedio de crisis fue entre 1 a 5. Se describieron los signos clínicos ictales, motores, no motores y mixtos, así como los hallazgos en los registros electroencefalográficos, revisando la literatura para identificar características clínicas indicativas de CPNE. **Conclusiones:** los CPNE son un reto diagnóstico y es necesario evidenciar hoy en día con video EEG ya que sigue siendo el método estándar de oro para clasificar y probar las características semiológicas. Nuestra serie de casos refleja la importancia de tener conocimiento de las características descritas para tomar de decisiones terapéuticas y pronósticas.

Palabras clave: crisis, ictal, psicógenas, videoelectroencefalograma.

XLIV-23-29. NEUROCIENCIA AMENA

Hernández Vanegas Norma Patricia¹,

Hernández Vanegas Laura Elena², Pérez Careta Mitzel del Carmen²,

Villamil Osorio Lyda Viviana⁴

¹Asociación Mexicana de Epilepsia en Niños y Adultos

A.C., ²Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los

Trabajadores del Estado, ³Instituto Nacional de Neurología

y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, ⁴Mioneuro sas.

Introducción: un programa de la Asociación Mexicana de Epilepsia en Niños y Adultos A.C. (AMENA A.C.) creado para divulgar de forma gratuita por medios electrónicos y redes so-

ciales el conocimiento científico alrededor del Sistema Nervioso Central y la Salud Mental. **Objetivo:** divulgar de forma gratuita por medios electrónicos y redes sociales el conocimiento científico alrededor del Sistema Nervioso Central y la Salud Mental. **Material y métodos:** grabación de episodios en la plataforma Zoom, con duración aproximada de 30 minutos con especialistas en temas de Sistema Nervioso Central y Salud Mental. El episodio se edita y se sube a YouTube, Ivoox y Spotify. Se difunde en redes sociales: Facebook, Twitter e Instagram. El programa cuenta con Instagram Neurociencia AMENA donde los usuarios pueden revisar el currículum académico y laboral de los ponentes, así como el medio de contacto. **Resultados:** del 5 de diciembre de 2022 al 14 de mayo de 2023 se han grabado 46 episodios con 33 especialistas. Temas abordados: Epilepsia (30 episodios, 65%), Parkinson, Alzheimer, Trastorno Bipolar, Tumores Cerebrales, Esclerosis Múltiple, Esquizofrenia, Neurocirugía, Enfermedad Vascular Cerebral, Medicina Nuclear, Fibromialgia, Síndrome de Burnout, Disautonomía, Terapia cognitivo- conductual, Ansiedad y Depresión. Suscritos en las plataformas al 31 de mayo de 2023 Youtube 959, Spotify 331 Ivoox 7 Instagram 633 Usuarios en las principales plataformas: YouTube: mujeres 92% entre los 35 a 54 años. Spotify: mujeres 65% entre los 35 y 44 años. **Conclusiones:** los medios electrónicos y las redes sociales son herramientas adecuadas para la divulgación científica de forma gratuita a la cual se puede recurrir en cualquier momento. **Palabras clave:** neurociencia, salud mental, sistema nervioso central, epilepsia.

XLIV-23-30. EL CANNABIDIOL EN COMBINACIÓN CON DIAZEPAM DISMINUYE LA INDUCCIÓN DE FARMACORRESISTENCIA EN UN MODELO DE CRISIS CONVULSIVAS SEVERAS DE RATA

Fuentes Mejía Monserrat¹, Rocha Luisa¹, Orozco Suárez Sandra¹

¹Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV) Ciudad de México, México.

Introducción: la farmacorresistencia afecta al 30% de pacientes con epilepsia. El cannabidiol (CBD) disminuye la expresión de crisis convulsivas severas farmacorresistentes. **Objetivo:** el presente estudio evaluó el efecto de CBD, diazepam (DZP) y la combinación de ambos en el desarrollo de crisis convulsivas farmacorresistentes en un modelo murino. **Material y métodos:** se utilizaron ratas Wistar macho (250-300 g). Se les administro 3-mercaptopropiónico (MP) (30 mg/kg i.p.) cada 12h por 10 ensayos para inducir crisis convulsivas severas y farmacorresistentes. El grupo CBD+DZP+MP (n=10) se pretrató con CBD (200 mg/kg v.o.) y DZP (0.7 mg/kg i.m.) previo a cada administración de MP. El grupo DZP+MP (n=10) se pretrató con DZP (0.7 mg/kg i.m.). El grupo CBD+MP (n=10) fue pretratado con CBD. El grupo VHE+MP (n=10) recibió vehículo antes del MP. La severidad de las crisis convulsivas durante el procedimiento experimental se evaluó con un índice: número de crisis severas/cantidad total de MP recibido. Finalmente se investigó el establecimiento de farmacorresistencia a DZP. **Resultados:** los grupos VHE+MP y CBD+MP presentaron crisis convulsivas severas (índices 0.019 ± 0.0023 y 0.0207 ± 0.0022 , $p=0.9127$). Los grupos DZP+MP y CBD+DZP+MP presentaron menor severidad (índices 0.0121 ± 0.0022 , $p=0.0054$ y 0.0098 ± 0.0023 , $p=0.0004$ respectivamente, vs VHE+MP). El 90% de los animales del grupo VHE+MP fueron resistentes a DZP. Los grupos CBD+MP y DZP+MP no presentaron diferencias en la resistencia a DZP (50%, $p=0.1409$ vs VHE+MP en ambos). El grupo CBD+DZP+MP presentó menor resistencia a DZP (33%, $p=0.0198$ vs VHE+MP). **Conclusiones:** el CBD+DZP administrado durante la inducción repetida de crisis convulsivas reduce la severidad de las mismas y resistencia a DZP. **Palabras clave:** farmacorresistencia, crisis convulsivas generalizadas, severidad, cannabidiol, diazepam.



Artículo original

El reto de la aplicación de la limitación de esfuerzo terapéutico en México: actitudes y conocimientos de profesionales de la salud

The challenge of the application of therapeutic effort limitation in Mexico: attitudes and knowledge of health professionals

Zoila Trujillo-De Los Santos,* Francisco Paz-Rodríguez,†
María Alejandra Sánchez-Guzmán,§ Ana Laura Canchola-Vázquez,¶ Jonathan Marcos Curiel-Ramírez,¶
Josué Gael Hernández-Ixtepan,¶ Estefany Belén Ramírez-Portillo¶

* Programa de Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

† Laboratorio de Neuropsicología Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

§ División de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

¶ Servicio Social de Cuidados Paliativos. Universidad Nacional Autónoma de México.

Ciudad de México. México.

Citar como: Trujillo-De Los Santos Z, Paz-Rodríguez F, Sánchez-Guzmán MA, Canchola-Vázquez AL, Curiel-Ramírez JM, Hernández-Ixtepan JG et al. El reto de la aplicación de la limitación de esfuerzo terapéutico en México: actitudes y conocimientos de profesionales de la salud. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (3): 135-143. <https://dx.doi.org/10.35366/115405>

RESUMEN

Introducción: la limitación del esfuerzo terapéutico (LET) son un conjunto de intervenciones poco difundida que suelen generar controversias entre los profesionales de la salud en México. **Objetivo:** describir los resultados de una encuesta a personal de salud en diversas instituciones públicas y privadas, en la que se indagaron: conocimientos, actitudes y percepción sobre la LET, eutanasia y bases legales. **Material y métodos:** estudio transversal descriptivo, mediante encuesta en la plataforma Google Forms Online. Participaron 230 profesionales de la salud que se clasificaron en cinco categorías. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés y comparaciones para conocer diferencias entre los encuestados. **Resultados:** con predominio de mujeres (58.7%), con un promedio de edad de 36 años. En su mayoría participaron médicos especialistas, 44.8% reportó haber tenido familiares en cuidados intensivos; 75% tomó decisiones LET por un familiar. Médicos especialistas y enfermeras tienen más conocimiento. 32.2% de la muestra confunde la LET con eutanasia.

ABSTRACT

Introduction: the limitation of therapeutic effort (LTE) are maneuvers of infrequent use that usually generate controversy among health professionals in Mexico. **Objective:** to describe the results of a survey of health personnel in various public and private institutions, inquiring about: knowledge, attitudes and perception about LTE, euthanasia and legal bases. **Material and methods:** descriptive cross-sectional study, through a survey on the Google Forms Online platform. 230 health professionals participated and were classified into five categories. A descriptive analysis of the variables of interest and comparisons was carried out to find out differences between the respondents. **Results:** the majority were women (58.7%) with an average age of 36 years. Specialist physicians mainly participated, of these 44.8% reported having relatives in intensive care, 75% made LTE decisions for a relative. Specialist doctors and nurses are the most knowledgeable. 32.2% of the sample confuses LTE with euthanasia. **Conclusion:** the study shows the lack of knowledge of final

Recibido: 27/07/2023. Aceptado: 25/08/2023.

Correspondencia: Dra. Zoila Trujillo-De Los Santos

Insurgentes Sur Núm. 3877, Col. La Fama,

Alcaldía Tlalpan, 14269, Ciudad de México.

E-mail: personal: dratrizujillo@gmail.com

E-mail: institucional: ztrujillo@innn.edu.mx



Conclusión: el estudio muestra la falta de conocimiento de decisiones finales como la LET y su diferencia con otros términos y deficiencia de una práctica formal intrahospitalaria y formativa de la LET.

Palabras clave: limitación de esfuerzo terapéutico, adecuación del esfuerzo terapéutico, decisiones al final de la vida, conocimientos, actitudes.

decisions such as LTE and its difference with other terms and deficiency of a formally and formative practice hospitalary of LTE.

Keywords: *limitation of therapeutic effort, adequacy of therapeutic effort, decisions at the end of life, knowledge, attitudes.*

INTRODUCCIÓN

Dentro de la atención clínica, los cuidados paliativos (CP) se enfocan en garantizar que los pacientes conserven la dignidad en las etapas terminales; para tal efecto se han desarrollado una serie de estrategias asistenciales que tienen como meta evitar la utilización fútil de recursos extraordinarios, proporcionar los cuidados y el confort necesarios.¹

En general, los procesos formativos de los médicos apuntan a un “hacer” centrándose en la atención preventiva, curativa y de rehabilitación.² Pero el manejo de los pacientes terminales necesita una orientación que equilibre el “hacer” con el “dejar de hacer.”

La limitación de esfuerzo terapéutico (LET) es una de las medidas que proponen los CP en su quehacer. Algunos autores refieren que existen varias formas en que se realiza la LET, las más utilizadas son: 1) limitación de instauración de ciertos recursos terapéuticos (en inglés, *withhold*); 2) suspender tratamientos que ya están instaurados [en inglés, *withdraw*].^{1,3}

Es importante mencionar que la LET es un consenso médico, con información suficiente a la familia. Es un proceso proactivo, en el cual debe tomar parte el paciente (si es consciente y capaz) o sus familiares y representantes legales. Debido a que la LET plantea el retiro o no inicio de ciertos tratamientos, puede generar prácticas poco éticas del personal médico que ha sido formado sólo en tradiciones curativas y paternalistas. Diversas investigaciones han referido los dilemas ético-legales que generan las prácticas de obstinación terapéutica (aplicación de medidas no indicadas o desproporcionadas) o fútiles (cualquier esfuerzo terapéutico que no ha dado ningún resultado) y sólo prolongan la vida, sin calidad y sin la posibilidad de evitar la muerte del paciente.^{4,5} Situaciones que se suman a la negativa en aplicar prácticas al final de la vida, esto a pesar de que en la actualidad se consideran convenientes para disminuir el sufrimiento físico, mental y social, en especial desde el ámbito de la medicina paliativa.

En este contexto, algunos investigadores han explorado las actitudes del personal de salud ante la LET, en particular, en un estudio realizado en siete países europeos donde se investigó cuáles eran las actitudes de

médicos neurólogos que atienden pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad progresiva e incurable, con mal pronóstico en un corto periodo de tiempo (4-5 años). La investigación reportó que los médicos fueron más propensos a tomar decisiones al final de la vida si el paciente lo solicitaba, más que actuar de manera proactiva. En el momento que se identificó que el paciente tenía sufrimiento físico y mal pronóstico a corto tiempo, la actitud a proporcionar sedación final era más favorecida. De igual manera muestran menor propensión hacia la sedación final en pacientes que expresan sufrimiento psico-existencial.⁶ La religiosidad asumida es otra situación que los hacía menos propensos para decidir la sedación final, aunque los que tenían un entrenamiento formal en cuidados paliativos fueron más sensibles a la toma de decisiones finales.⁷⁻⁹

De la misma forma un estudio en Australia, con médicos de siete especialidades, indagó sobre los conocimientos y seguimiento de la ley para adultos que carecían de competencia para la toma de decisiones finales legales. Los resultados indicaron que los médicos paliativistas y geriatras tuvieron mayores conocimientos y mejor actitud ante la ley en 52 y 43%, respectivamente.¹⁰ Otra visión es la incompreensión de la futilidad de tratamientos por parte de los familiares y que los médicos tienen el deber de explicar con claridad en caso de que los tratamientos no sean apropiados o solicitar la competencia de un comité de ética.¹¹ Además, es común la confusión entre LET, eutanasia, suicidio asistido, etcétera.^{12,13}

En México se ha hecho un trabajo legislativo para evitar la obstinación terapéutica con los cambios en Ley General de Salud,¹⁴ el Reglamento y la Norma (NOM-011-SSA-2014). En los artículos 166 Bis 6 y Bis 4, se establecen los aspectos generales de la LET y voluntades anticipadas respectivamente.¹⁵

A este panorama se agrega que la práctica médica en México se caracteriza por una relación paternalista en la que predomina la idea de la curación sobre la calidad de vida.¹⁶ Situación que se conjuga con el rezago en la enseñanza de CP, brevedad de cursos de bioética y poca comunicación con familiares de los pacientes; lo que quizá guarde relación con las actitudes respecto a la LET.^{17,18}

No sabemos con exactitud si el personal de salud (PS) de nuestro país conoce y aplica la LET.

Por ello, el objetivo de este artículo es describir los resultados de una encuesta en línea (Online) que se aplicó a personal de salud adscrito a diversas instituciones públicas y privadas en nuestro país, en la que se indagaron sus conocimientos, actitudes y prácticas sobre la LET, así como eutanasia y conocimiento de las bases legales.

Nuestra propuesta de investigación busca comprender el comportamiento en la búsqueda de salud, una de las herramientas más utilizadas en este tema justo son las encuestas sobre conocimientos actitudes y percepciones o práctica. De acuerdo con Hassali, Shafie, Saleem, Farooqui y Aljadhey,¹⁹ una vez que nos referimos a conocimiento aludimos a la relación entre el conocimiento de la comunidad y lo que corresponde al ámbito biomédico; a los conocimientos que se desvían del ámbito biomédico se les denominan creencias. Las actitudes son resultado de la interacción de sentimientos, creencias y valores; se expresan a través de una serie de predisposiciones que determinan nuestra forma de actuar, pensar y sentir hacia un objeto o situación determinada. A través de las actitudes se busca indagar el uso de los distintos servicios de salud. Por último, respecto a las prácticas o percepción se pretende conocer los comportamientos de las personas o lo que saben respecto a un aspecto médico (atención, definición, etcétera). Esto incluye conocer y analizar su comprensión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo, mediante una encuesta realizada a través de la plataforma Google Forms Online, el instrumento elaborado mostró buena confiabilidad ($\omega = 0.719$). El levantamiento de la encuesta se llevó a cabo del 27 de agosto al 16 de diciembre de 2019. Se invitó a personal de salud (PS) de diversas instituciones públicas y privadas, mediante la técnica de “bola de nieve” en una muestra por conveniencia. Para construir el instrumento, se realizó una revisión sobre LET en la literatura^{7,10,13,20-22}

y se elaboró un banco de reactivos al respecto (30 ítems), repartidos en tres secciones para evaluar lo siguiente: a) características sociodemográficas; b) conocimientos y actitudes de los encuestados frente a decisiones de LET, conocimiento de principios bioéticos y bases legales; c) práctica relacionada [llevar un registro de casos, tener un protocolo LET, diferenciar eutanasia, dar capacitación al personal de salud, discutir los casos en equipo y decidir en conjunto]. Participaron 230 profesionales de la salud que se clasificaron en cinco grupos: [46 enfermeras; 73 médicos especialistas; 46 residentes; 39 pasantes de servicio social y 26 con otra profesión de salud (trabajo social, psicología, nutrición)] de distintos centros hospitalarios. Los datos proporcionados fueron protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y se utilizaron sólo para las finalidades expuestas. Todos dieron su consentimiento informado, de acuerdo con los lineamientos del protocolo de estudios en humanos de Helsinki.

Análisis estadístico. Los datos se analizaron con el programa SPSS 21. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés y se calculó el alfa omega del cuestionario para saber su confiabilidad. Además, se hicieron comparaciones mediante χ^2 para conocer diferencias entre los participantes, suponiendo una significancia (dos colas) de ≤ 0.05 .

RESULTADOS

Los profesionales de la salud tuvieron características demográficas distintas ($p < 0.05$), con predominio de mujeres (58.7%), edad promedio de 36.0 ± 12.2 años, solteras (58.7%), y 65.2% católicas. 86.5% labora en instituciones públicas, los médicos especialistas (13.3%) tenían una edad promedio de 44.2 años. Predominaron los solteros entre los médicos residentes y pasantes. En cuanto a la religión, 60% declaró ser católico y 87% desarrollarse en enfermería (Tabla 1).

Tabla 1: Distribución comparativa por personal de salud y características sociodemográficas de la muestra encuestada. N = 460.

	Enfermería N = 46 %	Médico especialista N = 73 %	Médico residente N = 46 %	Pasante de servicio social N = 39 %	Otro/ profesional de salud N = 26 %	Muestra total N = 230 %	p
Femenino	78.3	46.6	54.3	56.4	69.2	58.7	0.010
Edad, años*	39.9 ± 10.3	44.2 ± 13.3	30.0 ± 2.9	24.8 ± 2.9	34.0 ± 12.6	36.0 ± 12.2	0.001
Soltera	39.1	34.2	82.5	94.9	65.4	58.7	0.001
Religión católica	87.0	61.6	63.0	64.1	42.3	65.2	0.003
Institución pública	22.6	24.1	21.6	19.6	12.1	86.5	0.001

* Datos expresados en media \pm desviación estándar.
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2: Distribución comparativa por personal de salud y conocimientos en limitación del esfuerzo terapéutico (LET).

Conocimientos	Enfermería N = 46 %	Médico especialista N = 73 %	Médico residente N = 46 %	Pasante de servicio social N = 39 %	Otro/profe- sional de salud N = 26 %	Muestra total N = 230 %	p
¿En su formación le enseñaron LET?	52.2	42.5	45.7	25.6	0.0	37.4	0.001
¿Conoce los principios de la bioética?	91.3	100.0	87.0	100.0	73.1	92.6	0.001
¿Ha oído hablar de la ley de voluntad anticipada?	89.1	89.0	60.9	76.9	65.4	78.7	0.001
¿Conoce el concepto de voluntad anticipada?	95.7	94.5	84.8	92.3	80.8	90.9	0.100
¿Sabe si la LET está legislada en nuestro país?	34.8	45.2	28.3	35.9	19.2	35.2	0.063
¿Ha tenido información sobre LET en los últimos 5 años?	56.5	67.1	52.2	56.4	34.6	56.5	0.067
¿Ha tenido un familiar en cuidados intensivos?	45.7	61.6	39.1	23.1	38.5	44.8	0.002
¿Ha tomado decisiones LET por un familiar?	32.6	43.8	17.4	7.7	11.5	26.6	0.001

Nota. Los porcentajes representan las respuestas afirmativas.

Fuente: elaboración propia.

En la *Tabla 2*, se reportó el conocimiento sobre LET, Bioética y ley de voluntades anticipadas. Se encontraron diferencias en las respuestas del PS ante el conocimiento sobre experiencias previas o antecedentes de haber tenido un familiar en cuidados intensivos ($p = 0.002$) y/o haber tomado la decisión de LET por él ($p = 0.001$). Resalta que pocos de los encuestados tuvieron formación en LET ($p = 0.001$) y escaso conocimiento sobre la existencia de que hay una legislación en México al respecto ($p = 0.001$).

En cuanto a las opiniones, se observaron diferencias significativas entre el grupo que tiene mayor práctica y experiencia (enfermeras y médicos [EM]) y los que no realizan con frecuencia estos procedimientos (pasantes y otros profesionales de la salud [POPS]). El grupo de los EM opinan que la toma de decisiones debe ser conjunta ($p = 0.002$). En el grupo POPS predominan las siguientes creencias: a) la LET es una práctica común en unidad de cuidados intensivos (UCI)/urgencias ($p = 0.010$), b) la LET es sinónimo de eutanasia ($p = 0.027$) y c) aprueban la práctica de eutanasia ($p = 0.001$) (*Tabla 3*).

Por último, en la práctica de la LET, existen diferencias en llevar o no un registro de casos ($p = 0.005$), las enfermeras son quienes están más interesadas en hacerlo

(32.6%). Son los médicos (90.4%) quienes más refieren la necesidad de tener un protocolo de atención al final de la vida-LET en el servicio ($p = 0.002$). Las enfermeras (56.5%) y los otros profesionales de la salud (53.8%) consideran que su institución ofrece capacitación al PS para la atención al final de la vida ($p = 0.001$). La mayoría de los participantes están a favor de la sedación paliativa; en este tema, quienes expresan menor aprobación son los otros PS (88.5%; $p = 0.029$). Por último, quienes menos exploran las expectativas de los pacientes una vez que enfrentan el final de su vida son otros PS (61.5%; $p = 0.006$) (*Tabla 4*).

DISCUSIÓN

Son pocas las investigaciones que se han realizado en la identificación de conocimientos, opiniones y práctica sobre la toma de decisiones al final de la vida en PS, en especial en la LET. En el estudio realizado por Restrepo y colaboradores²² en un país con muchas similitudes con el nuestro, donde predomina la religiosidad, también se reportó que hay poco conocimiento sobre las preferencias de los pacientes y pocas posibilidades de discutirlos con el médico; en especial ante la voluntad no expresada

en donde la decisión de LET es tomada por otros que es probable estén mejor informados. El presente trabajo muestra las discrepancias que existen en lo referente a los conocimientos, opiniones y práctica de la LET; suponemos que pueden ser resultado de problemas en la compren-

sión de la terminología, es decir, confunden la LET con algunos conceptos como la eutanasia, a pesar de que está prohibida en nuestro país. Esta confusión es consistente en otros estudios^{20,23} donde se encontró que de 8 a 28% de los encuestados consideran que la LET es una forma de

Tabla 3: Distribución comparativa por personal de salud y opinión de los encuestados frente a decisiones limitación del esfuerzo terapéutico (LET).

	Enfermería N = 46 %	Médico especialista N = 73 %	Médico residente N = 46 %	Pasante de servicio social N = 39 %	Otro/ profesional de salud N = 26 %	Muestra total N = 230 %	p
Si es competente. ¿El paciente debe tomar las decisiones médicas que lo afectan?	91.3	95.9	89.1	97.4	92.3	93.5	0.363
Si no es competente el paciente. ¿Quién debe tomar las decisiones medicas? (Familiar)	87.0	90.4	91.3	89.7	76.9	88.3	0.390
En su experiencia, ¿Quién decidió no reanimarlo en un evento final? (Familiar)	73.9	57.5	71.7	66.7	61.5	65.7	0.343
¿Cree que los familiares deberían participar en el proceso de toma de decisiones al final de la vida?	95.7	97.3	95.7	100.0	92.3	96.5	0.540
¿Cree que tales decisiones deben ser tomadas en conjunto por los médicos y enfermeras a cargo del paciente?	87.0	84.9	87.0	79.5	69.2	83.0	0.002
¿Cree que la LET es una práctica común en la unidad de cuidados intensivos/urgencias?	47.8	32.9	41.3	59.0	42.3	43.0	0.010
¿Cree que la LET en un paciente con un mal pronóstico de supervivencia y para quien el tratamiento ha resultado inútil, es eutanasia?	23.9	26.0	39.1	46.2	30.8	32.2	0.027
¿Aprueba la eutanasia?	63.0	61.6	78.3	97.4	96.2	75.2	0.001

Nota. Los porcentajes representan las respuestas afirmativas.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 4: Distribución comparativa por personal de salud en práctica relacionada a limitación del esfuerzo terapéutico (LET).

	Enfermería N = 46 %	Médico especialista N = 73 %	Médico residente N = 46 %	Pasante de servicio social N = 39 %	Otro/ profesional de salud N = 26 %	Muestra total N = 230 %	p
¿Su hospital tiene un registro de casos cuando se aplica LET?	32.6	17.8	10.9	17.9	7.7	18.3	0.005
¿Alguna vez ha considerado la necesidad de un protocolo de atención al final de la vida/LET?	73.9	90.4	76.1	64.1	57.7	76.1	0.002
¿Su servicio tiene un protocolo de LET/final de vida?	34.8	20.5	15.2	33.3	7.7	23.0	0.004
¿Su institución ofrece capacitación al personal de salud para la atención al final de la vida?	56.5	35.6	21.7	23.1	53.8	37.0	0.001
¿Las decisiones para implementar LET se toman en conjunto en su servicio?	47.8	67.1	63.0	64.1	53.8	60.4	0.283
¿Cuándo se realiza una discusión para aplicar medidas LET a un paciente en su servicio, lo considera adecuado?	41.3	71.2	58.7	51.3	50.0	57.0	0.104
¿Está a favor de la sedación paliativa o final en el paciente médicamente irrecuperable?	93.5	98.6	97.8	100.0	88.5	96.5	0.029
¿Respeta la orden de no reanimar de un paciente?	100.0	95.9	100.0	97.4	96.2	97.8	0.448
¿Explora en los pacientes sus expectativas respecto a su tratamiento cuando enfrentan el final de su vida?	78.3	90.4	87.0	89.7	61.5	83.9	0.006
¿Estaría dispuesto a retirar tratamientos en paciente con condición clínica irreversible?	87.0	93.2	89.1	82.1	69.2	86.5	0.053

Nota. Los porcentajes representan las respuestas afirmativas.

Fuente: elaboración propia.

eutanasia; en nuestros resultados 32.2% comparten esta percepción. Aunado a esto, la baja formación en LET del PS reportada fue de 25 al 43%;¹³ en nuestro trabajo observamos que sólo 34.7% tenía formación en CP y quizá en LET. En cuanto a capacitación al PS, resalta que las enfermeras

obtienen los porcentajes más altos; sin embargo, a pesar de tener conocimiento de la LET y mostrar actitudes positivas hacia la retención o retiro de tratamientos de soporte vital, no son vistas por el resto del PS como actores clave en la toma de decisiones, aun cuando son las encargadas de

poner en práctica las decisiones de la LET.²¹ Esta falta de reconocimiento contrasta con la afirmación de especialistas y residentes, quienes consideran la toma de decisiones como un proceso conjunto.²⁴

Una forma de sensibilización del PS sobre el tema fue haber tenido familiares en cuidados paliativos que, ante la evidencia de irreversibilidad o futilidad de las intervenciones, y de acuerdo con el consenso del equipo médico tratante optaron por la LET. En nuestro estudio, encontramos que 44.8% de los participantes tuvieron familiares en cuidados intensivos, 75% refirió estar de acuerdo en que se realizara la LET. Respecto a los conceptos de eutanasia y suicidio asistido, en estudios como el de Morales y colaboradores,²³ reportaron que 47% de los encuestados la considera aceptable, Restrepo y asociados²² mencionan que 71.6% la aprueba. Por nuestra parte y ante esta misma pregunta encontramos que 75.2% de los participantes aprueba la eutanasia.

Aún existe poco conocimiento sobre la legislación de la LET vigente en nuestro país, sólo 35.2% de los encuestados sabían de su existencia; en contraste con el conocimiento de la ley de voluntades anticipadas, que 78.7% sí la conocían. En referencia a la práctica clínica de LET observamos poco registro de casos en los hospitales (18.3%) y 23% de los participantes mencionan que no hay protocolos en su servicio, sólo 37% señalaron que brindan capacitación en su institución y 76.1% consideran la necesidad de la implementación de un protocolo de atención al final de la vida. El desconocimiento, la falta de comunicación, además del componente emocional de la toma de este tipo de decisiones, hace que la práctica clínica sea más compleja, aunque existan posturas favorables hacia una muerte digna.^{24,25}

CONCLUSIÓN

La toma de decisiones al final de la vida es una práctica poco comprendida en nuestro país, salvo por la mayoría de los profesionales que se encuentran laborando en unidades de cuidados paliativos o que han recibido capacitación en esta disciplina. Esta situación coincide con recientes informes como el Reporte de la Comisión Lancet²⁶ sobre la aplicación de los cuidados paliativos a nivel mundial, en donde se enfatiza que este tipo de intervenciones se han globalizado de manera muy desigual, en especial entre países con ingresos bajos.

Los datos que presentamos forman parte de los primeros reportes de los que se tenga conocimiento sobre LET en una muestra de PS en el contexto de México, lo que podría conformar una fuente de conocimiento y generar políticas que eviten prácticas clínicas como la obstinación terapéutica y futilidad de tratamientos o intervenciones que todavía son muy frecuentes en nuestro país.

En concreto, nuestro estudio da cuenta de: A) importancia de la experiencia en la sensibilización, B) el problema del conocimiento y diferenciación de la LET con otros términos y C) la falta de una práctica formal intrahospitalaria de la LET.

Respecto al inciso A, en nuestros resultados se destaca que los PS que han tenido familiares en cuidados intensivos son más propensos a tomar decisiones de LET; esto sugiere que las experiencias toman un primer plano en este tipo de intervenciones. Por lo tanto, la sensibilización debe comprenderse como un proceso continuo donde se triangula el conocimiento médico, la experiencia y los principios éticos del PS. Debe incidir en el plano formativo y práctico: por un lado, exigiendo una reflexión continua en la ocupación clínica de “hacer” y “no hacer”, y por el otro, en la relación médico-paciente a través de la profundización de las circunstancias de vida de los pacientes y sus familiares.

Con relación al inciso B, la confusión de términos, responde en parte al desconocimiento ético legal que respalda el derecho a una muerte digna y puede ser también una expresión de la reticencia del personal médico a incorporar las distintas maniobras de los CP en la práctica cotidiana. Así, estamos frente a un problema de actitud y de formación de la práctica médica de nuestro país en donde prevalece el paradigma curativo. Esto, además, se encuentra con una serie de omisiones legales e institucionales que reflejan una conformación formal, pero no fáctica de la ley. Por ejemplo, se ha incluido el concepto de LET en la normativa nacional, pero aún falta que la reglamentación se articule con los procesos institucionales para lograr una implementación obligatoria de los CP en todos los niveles de atención. Además, no hay una partida presupuestal que otorgue los recursos humanos y económicos para hacer realidad los cambios incorporados en la Ley General de Salud. Ante estas omisiones, las instituciones tampoco han realizado adecuaciones organizacionales para incluir los CP en particular, la LET.

Finalmente, la falta de una práctica formal intrahospitalaria de la LET se observa por una serie de situaciones que están concatenadas: omisión de registro de casos, inexistencia de protocolos y poca capacitación. Aunado al orden organizacional e institucional están las deficiencias en lo formativo; los resultados aquí obtenidos reflejan una realidad común de Latinoamérica, por ejemplo, respecto a los médicos: sólo siete países cuentan con reconocimiento de medicina paliativa como especialidad y/o subespecialidad. La temática se aborda en principio en diplomados y sólo 15% de las facultades de medicina en la región tienen una asignatura independiente de CP. En relación a la profesionalización de otro PS, en el área de enfermería representa 0.9% y un porcentaje similar en trabajo social. Sólo Colombia reportó asignatura independiente en CP para los psicólogos.²⁷

Si bien se han hecho esfuerzos por parte de los profesionales especializados en CP para difundir, capacitar y entrenar a otros profesionales, es notorio que la enseñanza de cuidados paliativos no forma parte todavía en la licenciatura de medicina; debe ser prioritario que desde esta primera etapa de la formación médica se incorporen contenidos sobre CP, muerte digna, bioética, y no dejarlos al final de la carrera donde el futuro profesional tiene introyectado “salvar vidas”.

Por todo lo anterior, las perspectivas futuras de la LET en México requieren capacitación en los centros de atención para reducir las brechas de falta de conocimiento y una adecuada aplicación de LET en los centros de atención hospitalaria basadas en decisiones bioéticas acompañadas de un marco regulatorio y presupuestal en consonancia.^{13,25} Lomero y colaboradores²¹ muestran que, mediante la capacitación interdisciplinaria diseñada de modo adecuado, se puede promover la colaboración y armonía en el personal de salud y la posibilidad de mejorar la toma de decisiones conjuntas en la atención al final de la vida.

Dentro de las limitaciones del estudio están el tipo de población encuestada, en el sentido de que no hubo una selección dirigida y aunque es un buen tamaño de muestra, no es representativa de todo el personal de salud en México. Por otra parte, al utilizar una encuesta en línea autoaplicada puede carecer de retroalimentación por parte de los entrevistados. Investigaciones futuras deberán intentar conocer la opinión de pacientes, familiares y población general. Además de ampliar datos sobre padecimientos crónicos, neurológicos y oncológicos.

AGRADECIMIENTOS

A la Maestra en Enfermería Ma. Guadalupe Nava Galán por la orientación en el acercamiento con personal y familiares en la atención paliativa y al pasante de Servicio Social Tlaholy López Hernández por su colaboración inicial en la recolección de datos.

REFERENCIAS

- GaliciaClinica - Revista Oficial de la Sociedad Gallega de Medicina Interna SOGAMI. (s/f). Galiciaclinica.info. [Recuperado el 13 de julio de 2023] Disponible en: <https://galiciaclinica.info/normaspublicacion.asp>
- Casas Martínez ML. Limitación del esfuerzo terapéutico y cuidados paliativos. *Bioethics UPdate*. 2017; 3 (2): 137-151. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bioet.2017.09.002>
- Herreros B, Palacios G, Pacho E. Limitación del esfuerzo terapéutico. *Revista Clínica Española*. 2012; 212 (3): 134-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2011.04.016>
- Simon JR, Kraus C, Rosenberg M, Wang DH, Clayborne EP, Derser AR. “Futile Care”-an emergency medicine approach: ethical and legal considerations. *Ann Emerg Med*. 2017; 70 (5): 707-713. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.06.005>
- Taylor DR, Lightbody CJ. Futility and appropriateness: challenging words, important concepts. *Postgrad Med J*. 2018; 94 (1110): 238-243. Available in: <https://doi.org/10.1136/postgrad-medj-2018-135581>
- Thurn T, Borasio GD, Chiò A, Galvin M, McDermott CJ, Mora G et al. Physicians’ attitudes toward end-of-life decisions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019; 20 (1-2): 74-81. Available in: <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1536154>
- Cartwright CM, White BP, Willmott L, Williams G, Parker MH. Palliative care and other physicians’ knowledge, attitudes and practice relating to the law on withholding/withdrawing life-sustaining treatment: survey results. *Palliat Med*. 2016; 30 (2): 171-179. Available in: <https://doi.org/10.1177/0269216315587996>
- Jahn Kassim PN, Alias F. religious, ethical and legal considerations in end-of-life issues: fundamental requisites for medical decision making. *J Relig Health*. 2016; 55 (1): 119-134. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10943-014-9995-z>
- Belloc RM, Girbes ARJ. Toma de decisiones al final de la vida, el modo neerlandés a través de ojos españoles. *Med Intensiva*. 2011; 35 (2): 102-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medint.2010.09.013>
- Miccinesi G, Fischer S, Paci E, Onwuteaka-Philipsen BD, Cartwright C, van der Heide A et al. Physicians’ attitudes towards end-of-life decisions: a comparison between seven countries. *Soc Sci Med*. 2005; 60 (9): 1961-1974. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.08.061>
- Wilkinson DJC, Savulescu J. Knowing when to stop: futility in the ICU. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2011; 24 (2): 160-165. Available in: <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e328343c5af>
- Casas MML, Caballero VMC. Dilemas bioéticos y sus posibles soluciones en las unidades de terapia intensiva pediátrica del Distrito Federal (México). *Acta Bioethicar*. 2013; 19 (2): 275-283. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s1726-569x2013000200012>
- Velázquez AJ, Pulido CA, Ruiz SM, Hurtado LL. Medición del conocimiento de bioética en residentes y médicos de base de cirugía general del Hospital General de México. *Cir Gen*. 2011; 33 (4): 248-254.
- Diario Oficial de la Federación. 2009. DECRETO por el que se reforma y adiciona la Ley General de Salud en Materia de Cuidados Paliativos.
- Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-011-SSA3-2014. Criterios para la atención de enfermos en situación terminal a través de cuidados paliativos. 2014.
- Ochoa MJA. Eutanasia, suicidio asistido y voluntad anticipada: un debate necesario, En: Boletín CONAMED-OPS, 2017, pp. 27-30.
- Córdoba NMA, Guzmán CPC, Arevalo OAK, Corredor YA, Eraso PIC. Knowledge, practices, attitudes and opinions of the health personnel of the department of pediatrics of a university hospital in Colombia about the limitation of therapeutic effort in children. *Universitas Médica*. 2018; 59 (1). Available in: <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed59-1.letc>
- González ME. Decisiones al final de la vida en México. *Entreciencias diálogos en la Sociedad del Conocimiento*. 2015; 3 (8): 267-278. Disponible en: <https://doi.org/10.21933/j.edsc.2015.08.110>
- Ul Haq N, Hassali MA, Shafie AA, Saleem F, Farooqui M, Aljadhay H. A cross sectional assessment of knowledge, attitude and practice towards Hepatitis B among healthy population of Quetta, Pakistan. *BMC Public Health*. 2012; 12: 692. Available in: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-692>
- González-Castro A, Azcune O, Peñasco Y, Rodríguez JC, Domínguez MJ, Rojas R. Opinión de los profesionales de una unidad de cuidados intensivos sobre la limitación del esfuerzo terapéutico. *Revista de calidad asistencial: Órgano de la Sociedad Española de Calidad Asistencial*. 2016; 31 (5): 262-266. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cali.2015.12.007>

21. Lomero MDM, Jiménez-Herrera MF, Llaurado-Serra M, Bodí MA, Masnou N, Oliver E, Sandiumenge A. Impact of training on intensive care providers' attitudes and knowledge regarding limitation of life-support treatment and organ donation after circulatory death. *Nurs Health Sci.* 2018; 20 (2): 187-196. Available in: <https://doi.org/10.1111/nhs.12400>
22. Restrepo BD, Cossio C, Ochoa JFL, Jaramillo JC, Bedoya J, Duque D, Ospina S. Conocimientos, actitudes y prácticas frente a la limitación de esfuerzos terapéuticos en personal de salud de un hospital universitario. *Persona y Bioética*, 2013; 17 (2): 216-226. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=83230691006>
23. Morales VG, Alvarado RT, Zuleta CR. Limitación del esfuerzo terapéutico en cuidados intensivos pediátricos: conocimiento y actitudes bioéticas del profesional médico. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87 (2): 116-120. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.002>
24. Paredes EMC. Limitación del esfuerzo terapéutico en la práctica clínica: percepciones de profesionales médicos y de enfermería de unidades de pacientes críticos de un hospital público de adultos en la Región Metropolitana. *Acta Bioethica.* 2012; 18 (2): 163-171. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s1726-569x2012000200004>
25. Mansilla-Olivares A, López-Bárcena J, Plancarte-Sánchez R, Valenzuela-Gómez-Gallardo F, Rojo J, Meneses-González F et al. Postura de la Academia Nacional de Medicina de México en relación con las decisiones sobre el final de la vida. *Gac Med Mex.* 2018; 154 (6): 732-736. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/GMM.18004743>
26. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet.* 2018; 391 (10128): 1391-1454. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32513-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32513-8)
27. Pastrana T, De Lima L, Sánchez-Cárdenas M, Van Stejn D, Garralda E, Pons JJ, Centeno C. Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica Houston: IAHPHC Press [Internet]. 2020.



Artículo de revisión

Copolímero-1 como terapia potencial para el deterioro cognitivo leve

Copolymer-1 as potential therapy for mild cognitive impairment

Macarena Fuentes-Fernández-Cueto,* Antonio Ibarra†

* Estudiante de Medicina, Universidad Anáhuac México Campus Norte.

† Doctor, Fundador y Coordinador del CICSA.

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA); FCS, Universidad Anáhuac México Campus Norte; Huixquilucan Edo. de México.

Citar como: Fuentes-Fernández-Cueto M, Ibarra A. Copolímero-1 como terapia potencial para el deterioro cognitivo leve. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (3): 144-150. <https://dx.doi.org/10.35366/115406>

RESUMEN

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una etapa temprana de la pérdida de la capacidad cognitiva que puede preceder a la demencia y a la enfermedad de Alzheimer (EA). La neuroinflamación juega un papel preponderante en la patogenia de DCL. Uno de los tratamientos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para las recaídas-remisiones de esclerosis múltiple es el copolímero-1 (Cop-1), también conocido como acetato de glatiramer, un polipéptido sintético de cuatro aminoácidos. El efecto terapéutico de Cop-1 se debe a que promueve la inmunomodulación a través de un cambio de fenotipo de los linfocitos T de proinflamatorio a antiinflamatorio y estimula la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain-Derived-Neurotrophic Factor*), una neurotrofina involucrada en la neurogénesis y la generación de la potenciación hipocámpal a largo plazo. Los niveles de BDNF se encuentran significativamente disminuidos en pacientes en proceso de envejecimiento y con DCL, de manera que la inmunización con Cop-1 podría promover la plasticidad sináptica y la memoria al aumentar la producción de BDNF en estos pacientes.

Palabras clave: acetato de glatiramer, deterioro cognitivo leve, neuroinflamación, neurogénesis, copolímero-1.

ABSTRACT

Mild Cognitive Impairment (MCI) is an early stage of loss of cognitive ability that can precede dementia and Alzheimer's disease (AD). Neuroinflammation plays a major role in the pathogenesis of MCI. One of the treatments approved by the United States' Food and Drug Administration (FDA) for relapsing-remitting multiple sclerosis is Copolymer-1 (Cop-1), also known as glatiramer acetate, a synthetic polypeptide of four amino acids. The therapeutic effect of Cop-1 is due to the fact that it promotes immunomodulation through a change in the phenotype of T lymphocytes from proinflammatory to anti-inflammatory and stimulates the production of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neurotrophin involved in neurogenesis and generation of hippocampal long-term potentiation. BDNF levels are significantly decreased in aging patients with MCI, so Cop-1 immunization could promote synaptic plasticity and memory by increasing BDNF production in these patients.

Keywords: glatiramer acetate, mild cognitive impairment, neuroinflammation, neurogenesis, copolymer-1.

Abreviaturas:

DCL = deterioro cognitivo leve.

EA = enfermedad de Alzheimer.

SNC = sistema nervioso central.

EM = esclerosis múltiple.

Cop-1 = copolímero-1.

BDNF = factor neurotrófico derivado del cerebro.

ROS = especies reactivas de oxígeno.

VCI = deterioro cognitivo vascular.

PET = tomografía por emisión de positrones.

TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa.

IL = interleucina.

NMDAR = receptor de N-metil-D-aspartato.

LTP = potenciación a largo plazo.

EAE = encefalomiелitis autoinmune experimental.

Recibido: 19/05/2023. Aceptado: 14/08/2023.

Correspondencia: Antonio Ibarra

E-mail: jose.ibarra@anahuac.mx



INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo leve (DCL) es mejor entendido como una etapa que precede al menoscabo de la memoria que puede dirigir a la demencia. La definición actual de DCL incluye ausencia de demencia, ausencia o deterioro funcional mínimo, y datos objetivos de pruebas cognitivas. El DCL puede clasificarse en dos subtipos que dependen de la presencia o ausencia del deterioro de la memoria del paciente (DCL amnésico o no amnésico) y del número de dominios afectados por problemas cognitivos (atención, función ejecutiva, lenguaje, habilidades visoespaciales, etcétera).¹

Más de 90% de los pacientes con DCL amnésico que progresan hacia demencia cumplen los criterios para la enfermedad de Alzheimer (EA). El subtipo no amnésico de DCL es menos frecuente que el subtipo amnésico y puede preceder a otras demencias además del Alzheimer, entre las que se encuentran la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal.¹ Algunas de las características que se presentan en el DCL incluyen formación de ovillos neurofibrilares a nivel intracelular, depósito extracelular de amiloide, estrés oxidativo, pérdida neuronal, degeneración sináptica, disfunción colinérgica, enfermedad cerebrovascular y neuroinflamación.

Al aplicar criterios diagnósticos uniformes sabemos que la prevalencia a nivel mundial del DCL oscila en 6 y 12%. De éstos, la prevalencia de DCL amnésico es de 11.1%, mientras que la prevalencia de DCL no amnésico es de 4.9%.¹ Esta prevalencia aumenta con la edad y los hombres son más propensos a presentar este deterioro. Así también existen otros factores de riesgo que aumentan la posibilidad de presentar DCL, por ejemplo, factores de riesgo vascular (enfermedades como la diabetes mellitus e hipertensión), apolipoproteína E (APOE) genotipo $\epsilon 4$, trastornos respiratorios del sueño, deficiencia de vitamina D, padecer alguna enfermedad crónica previa y tener un menor nivel educativo.²

Aunque los pacientes con DCL tienen mayor posibilidad de presentar demencia en comparación con la población general, todavía existe una gran variabilidad. La tasa de progresión anual de DCL a demencia es de menos de 5% a 10-20%. Por otro lado, 40 y 70% de los pacientes con DCL no progresarán hacia la demencia, incluso después de un lapso de 10 años.³

En la actualidad, aún no existe ningún tratamiento farmacológico efectivo para tratar el DCL; la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) no ha aprobado ningún medicamento para tratarlo.⁴

En estudios clínicos sobre la administración de inhibidores de colinesterasa en dosis regulares para el tratamiento de EA, se observó que en pacientes con DCL no disminuyó

el riesgo de progresar hacia la demencia ni se presentaron efectos significativos en sus funciones cognitivas.⁵

Por otro lado, se sabe que la memantina es un fármaco indicado para el tratamiento de EA. Aun cuando no existe evidencia del beneficio de utilizar este fármaco en pacientes con DCL, la memantina es con regularidad recetada para tratar esta condición. Una revisión sistemática de guías de práctica sobre DCL indicó que mientras la mayoría no apoya la intervención farmacológica en pacientes con DCL, otros contraindican el uso de inhibidores de colinesterasa y memantina en pacientes con esta condición.⁶

Debido al crecimiento de la expectativa de vida y a la existencia de riesgos asociados con la edad, como la diabetes mellitus y riesgos vasculares, es poco probable que se observe disminución en la incidencia de DCL en los años o décadas siguientes. Un mejor acceso a educación y la reducción de riesgos vasculares y depresión podrían retrasar los inicios de DCL. Sin embargo, falta mucho por hacer en lo que concierne a terapias para tratar el DCL. Deben llevarse a cabo pruebas clínicas aleatorizadas para evaluar los beneficios de la aplicación de nuevas terapias farmacológicas en pacientes con DCL que hayan sido identificados con un alto riesgo para progresar hacia EA a partir de imágenes moleculares (placas amiloides cerebrales detectadas por tomografía por emisión de positrones [PET]) y de pruebas de biomarcadores (niveles en líquido cefalorraquídeo de A β 42 y tau).⁷

La evidencia experimental sugiere que el sistema inmunológico participa de manera importante en las funciones cognitivas y que el deterioro cognitivo en ratones viejos se puede revertir mediante la inmunización con péptidos derivados del sistema nervioso central (SNC).⁸ El copolímero-1 (Cop-1) es un péptido sintético que consta de cuatro aminoácidos (alanina, lisina, ácido glutámico y tirosina) en una proporción fija molar. Este agente farmacológico está aprobado para tratar los casos de recaída-remisión de esclerosis múltiple (EM).⁹ Además de tener propiedades antiinflamatorias, el Cop-1 estimula la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y genera neurogénesis. De esta manera, Cop-1 representa una opción terapéutica potencial para mejorar la cognición.¹⁰ En este artículo proponemos utilizar Cop-1 como un tratamiento novedoso y potencial para tratar el DCL.

Fisiopatología del deterioro cognitivo leve (DCL)

Existen mecanismos que juegan un papel importante en el DCL, incluyendo: formación de ovillos neurofibrilares, depósito de amiloide extracelular, estrés oxidativo, pérdida neuronal, degeneración sináptica, disfunción colinérgica, enfermedades cerebrovasculares y neuroinflamación.¹¹

1. Patología del ovillo neurofibrilar y del amiloide en el DCL

Los ovillos neurofibrilares están compuestos por proteínas tau hiperfosforiladas, cuya presencia en regiones temporales mediales se correlaciona con DCL. Pacientes con DCL presentan ovillos tau positivos, en particular en el hipocampo, amígdala y la corteza entorrinal.¹²

Los pacientes que son portadores del gen APOE $\epsilon 4$ tienden a progresar con mayor rapidez hacia la demencia. Las personas con EA que son portadoras de dicho gen tienen una mayor carga de amiloide que los no portadores. De igual forma, se ha demostrado en estudios de imágenes que personas presintomáticas portadoras del gen APOE $\epsilon 4$ presentan una disminución en el metabolismo de la glucosa cerebral, aumento de la deposición de amiloide, incremento de la atrofia cortical al igual que deterioro rápido de la memoria. Estos cambios patológicos son parecidos a aquellos observados en la EA y pueden representar una etapa temprana que precede la expresión clínica de DCL.¹³

2. Pérdida neuronal y estrés oxidativo en DCL

La corteza entorrinal, ubicada dentro de la región temporal media, es la que más experimenta pérdida celular en DCL. De igual manera, si existe atrofia celular en dicha corteza, ésta se llega a relacionar con un mal desempeño en las pruebas cognitivas como el mini-mental, lo que sugiere que la neuroregeneración de la corteza entorrinal aumenta la progresión del DCL hacia la demencia.¹⁴

Tanto el estrés oxidativo como la disregulación endosomal preceden a la expresión clínica, que aparece antes de que se presenten depósitos significativos de amiloide y la patología por tau; éstos son los cambios neuropatológicos más tempranos que se presentan en el hipocampo, la corteza y el núcleo basal de las personas con EA.¹⁵

La sobreexpresión de los marcadores de activación endosómica puede conducir a déficits neurológicos a largo plazo en el hipocampo y en el núcleo basal, lo que sería el inicio del DCL.¹¹ Por otro lado, los marcadores de estrés oxidativo se han reportado muy elevados en la neocorteza temporal y en el hipocampo de pacientes con DCL.¹⁶ Asimismo, el daño oxidativo a los lípidos, proteínas, ADN y ARN conduce a la fatiga neuronal, la interrupción del intercambio celular y a la disminución de la señalización trófica entre células vecinas. Aún más, el estrés oxidativo disminuye la expresión del receptor de tropomiosina cinasa B (TrkB) en el SNC, que es el receptor de BDNF¹¹ una neurotrofina involucrada en la neurogénesis, neuroregeneración, neuroprotección, plasticidad sináptica y supervivencia neuronal.¹⁷

En DCL, la reducción en la concentración y actividad de la enzima citocromo c oxidasa y la disminución del potencial de membrana mitocondrial conducen a la disfunción mitocondrial, que interrumpe la cadena respiratoria y la producción de ATP. Estas alteraciones están relacionadas con el

estrés oxidativo resultante del aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en casos de DCL.¹⁷ Todavía más, elevaciones de ROS en el tejido cerebral conducen a la depresión hipocampal a largo plazo (LTD, por sus siglas en inglés) como resultado de las modificaciones en las proteínas transmembranales, como los canales iónicos y los receptores. Estas alteraciones producen a su vez una alteración en la señalización nicotínica colinérgica de las sinapsis neuronales y así inducen síntomas de deterioro cognitivo.¹⁸

De modo singular, la fosforilación de tau puede representar una respuesta neuronal compensatoria como respuesta al estrés oxidativo durante las primeras etapas del daño neuronal. Este mecanismo podría explicar por qué las neuronas portadoras de ovillos neurofibrilares pueden sobrevivir durante al menos dos décadas y que la formación de dichos ovillos no es lo que produce la muerte neuronal observada en DCL y EA, sino que dicha muerte es el resultado de un proceso de estrés oxidativo.¹¹

3. Degeneración sináptica en DCL

La pérdida neuronal puede resultar en una reducción del número de sinapsis. En especial en pacientes con DCL se ha observado una disminución significativa de plasticidad sináptica en el hipocampo. Debido a la pérdida neuronal y los defectos sinápticos se puede suponer un cambio en la estructura macroscópica del sistema límbico implicado en dicha patología.¹¹ Los estudios de resonancia magnética (RM) evidencian que en las primeras etapas de DCL existe participación de la corteza entorrinal y del hipocampo, lo que demuestra atrofia de estas estructuras límbicas en comparación con ancianos cognitivamente sanos.¹⁹

Una característica muy sobresaliente de las personas con DCL y EA es la pérdida de proteínas relacionadas con la sinapsis en la neocorteza, como lo es la sinaptofisina.²⁰

4. Disfunción colinérgica

Un déficit colinérgico relacionado a la pérdida neuronal en el núcleo basal de Meynert está también involucrado en el DCL amnésico. De hecho, estudios *postmortem* muestran un aumento en la actividad en la colina acetiltransferasa de la corteza frontal y en el hipocampo de personas mayores con DCL, lo que sugiere la existencia de un mecanismo compensatorio ante la deficiencia colinérgica.²¹

El lóbulo temporal medial recibe información del sistema basal colinérgico del cerebro anterior (CBF, por sus siglas en inglés), de manera que la neurodegeneración del CBF en apariencia inicia de modo temprano de la patogenia del DCL.¹¹ De hecho, en casos de DCL, las neuronas del CBF desarrollan cambios conformacionales tempranos y tardíos de los ovillos neurofibrilares.²²

5. Patología cerebrovascular

El deterioro cognitivo originado por un problema vascular (VCI, por sus siglas en inglés) puede variar desde DCL hasta demencia vascular inducida por un accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico. Lamentable es que la enfermedad cerebrovascular sea común en pacientes de edad avanzada, por ello, el tratamiento de los factores de riesgo vascular debe ser una estrategia de prevención crítica para la EA y el VCI.²³

Se ha demostrado que los pacientes con DCL tienen factores de riesgo vascular aumentados de manera considerable y presencia de enfermedad cerebrovascular.²⁴ Esto habla de la posibilidad que la patología cerebrovascular pueda estar involucrada en el desarrollo del deterioro de la memoria. En la actualidad, no se conoce el mecanismo exacto por el que la enfermedad cerebrovascular podría llevar a deterioro cognitivo. Sin embargo, las lesiones en los circuitos subcorticales y frontales involucrados en la memoria representan una posible causa. Además, aun en la ausencia de infartos macroscópicos, los pacientes con lesiones ateroscleróticas graves en la región intraarterial del cerebro son más propensos a desarrollar DCL.²⁵

Pacientes con DCL que llegan a presentar demencia por EA tienen una patología neurodegenerativa similar a la presentada en casos de EA. De manera interesante, pacientes con DCL que no muestran evidencia de deterioro en la cognición, con el tiempo presentan menos neurodegeneración y más patología cerebrovascular que aquellos que llegan hasta la demencia.²⁶ Finalmente, los papeles de las hiperintensidades de la materia blanca y de los pequeños infartos lacunares son cada vez más claros en el VCI.²⁷

6. Neuroinflamación

La neuroinflamación sostenida puede ocasionar daño al cerebro. De acuerdo con varios estudios, las condiciones neuroinflamatorias, tales como el envejecimiento, la genética, los metabolitos tóxicos, los trastornos autoinmunes, las enfermedades infecciosas, las lesiones cerebrales traumáticas y la contaminación del aire, son factores de riesgo importantes para la demencia.²⁸

Los estudios que utilizan tomografía por emisión de positrones (PET) junto con radioligandos inflamatorios (como la proteína translocadora-18 kDa (TSPO, por sus siglas en inglés) y los radioligandos para amiloide o tau, han reportado importante asociación entre la neuroinflamación con los niveles de amiloide cerebral en las primeras etapas de DCL, aunadas a poca o ninguna correlación con los niveles de tau en el cerebro. La neuroinflamación y los niveles de tau están más interrelacionados con la EA que con el DCL. Por lo tanto, el patrón especial neuroinflamatorio observado en DCL y EA podría explicarse por el depósito temprano de amiloide en las etapas iniciales de la enfermedad.²⁹

De modo singular, el gen APOE $\epsilon 4$ exhibe un mecanismo neuroinflamatorio, en particular al promover una respuesta inmune proinflamatoria mediada por β -amiloide en el SNC, que tiene como consecuencia una disfunción neuronal y, por lo tanto, deterioro cognitivo.³⁰ La microglía y los astrocitos son los principales mediadores de la neuroinflamación. En particular, la microglía son células similares a los macrófagos que regulan la inmunidad innata del SNC. Asimismo, la microglía juega un papel importante en la modulación de la función sináptica al mejorar la formación o eliminación de sinapsis. De hecho, la sobreestimulación de la microglía induce disfunción sináptica a través de la liberación de citocinas proinflamatorias y productos neurotóxicos.³¹

La estimulación crónica de la microglía produce inhibición de la neurogénesis en el hipocampo.³² El fenotipo M1 de la microglía (proinflamatorio) libera citocinas que son neurotóxicas, entre las cuales se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL)-1 β , IL-6 y ROS, que generan apoptosis neuronal. De modo particular, la IL-1 β promueve la hidrólisis de la esfingomielina en la membrana neuronal para producir ceramida, que a su vez activa señales proapoptóticas en las neuronas.¹⁷

En suma, niveles elevados de IL-1 β inducen deterioro de la memoria a través de la inhibición de la plasticidad sináptica en el hipocampo. Lo anterior se origina por la interrupción del ensamblaje del glutamato con su receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y también porque se disminuye el número de NMDAR en esta misma región. Al estar relacionados con los procesos de consolidación de la memoria, los NMDAR en el hipocampo juegan un papel crucial en el desarrollo de potenciales de larga duración (LTP, por sus siglas en inglés).³³

Copolímero-1, de la evidencia experimental a la práctica clínica

Cop-1, también conocido como acetato de glatiramer, es un polipéptido sintético formado por cuatro aminoácidos L-alanina, ácido L-glutámico, L-lisina y L-tirosina.

Estos se encuentran en una relación molar fija y tienen un peso molecular de 4.7 a 11 kDa. El efecto terapéutico del Cop-1 –utilizado como terapia para la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad autoinmune del SNC– se basa en la inmunomodulación, al provocar que el fenotipo celular pase de un proceso proinflamatorio a uno antiinflamatorio.³⁴ La inmunización Cop-1 promueve la secreción de citocinas de linfocitos Th2, como IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), una citocina que inhibe la secreción de citocinas inflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ) y el TNF- α . Al mismo tiempo que el Cop-1 ejerce una función neuroprotectora, también posee propiedades neuroregenerativas al aumentar la producción de BDNF, neurotrofina 3 y 4 (NT-3 y NT-4) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).³⁵

El BDNF está bastante involucrado en las sinapsis del hipocampo al participar en la potenciación a largo plazo (LTP), que es un proceso por el que las conexiones sinápticas entre neuronas se fortalecen con una activación frecuente. La LTP aumenta la fuerza sináptica al incrementar la amplitud de la corriente postsináptica excitatoria (EPSC, por sus siglas en inglés).³⁶ De esta manera, es capaz de reestructurar las sinapsis y aumentar el volumen de la espina dendrítica, y mejorar así la consolidación de la memoria y la fuerza sináptica.¹⁷ En resumen, se ha observado que los niveles de BDNF disminuyen de modo significativo en individuos con DCL¹⁷ por lo que la inmunización con Cop-1 como terapia puede promover la consolidación de la memoria al aumentar la producción de BDNF en individuos con DCL.

Existe evidencia de que la inmunización con Cop-1 estimula la neuroprotección y neurogénesis en enfermedades del SNC, en particular en accidentes cerebrovasculares isquémicos. Modelos experimentales en los que se provocó isquemia cerebral mostraron que la inmunización de Cop-1 puede reducir el volumen del infarto, mejorar la recuperación neurológica y mejorar la neurogénesis en la corteza cerebral, en la zona subgranular de la circunvolución dentada en el hipocampo y en la zona subventricular. La recuperación neurológica observada en animales que recibieron Cop-1 puede deberse a la presencia de células progenitoras neurales (NPC, por sus siglas en inglés) y al aumento del número de nuevas neuronas en las áreas mencionadas. Estudios anteriores y subsecuentes han demostrado que la inmunización con Cop-1 después de la isquemia cerebral aumenta las citocinas antiinflamatorias, los factores neurotróficos y la neurogénesis en las zonas subventricular y subgranular, disminuyendo el volumen del infarto y el déficit neurológico.³⁵

Se ha demostrado que la inmunización con Cop-1 tiene efectos neuroprotectores en modelos animales experimentales de EA. En tales casos, se observó que la inmunización con Cop-1 disminuyó la formación de placa amiloide, así como el deterioro cognitivo.³⁷ Como se mencionó con anterioridad, el deterioro cognitivo se asocia con una disminución de niveles de BDNF y deterioro de la función inmunitaria.³⁸ Al considerar lo anterior, estudios recientes muestran que la inmunización con Cop-1 puede mejorar los niveles de BDNF en el hipocampo e inducir una mejor función cognitiva; la inmunización con Cop-1 mejora la memoria y el aprendizaje, estimula la expresión de BDNF,¹⁰ al modular la función sináptica y la plasticidad relacionadas con la cognición y la memoria.³⁹

Además, dicha inmunización puede promover la migración y acumulación de linfocitos Th2 en el cerebro, permitiendo que interactúen con las células residentes y de esta manera restauren la función inmune. Las interacciones neuroinmunes son importantes para promover la neuroplasticidad relacionada con la memoria y el apren-

dizaje.⁴⁰ Ya que la inmunización con Cop-1 puede inducir neurogénesis,³⁵ y con ello mejora la función cognitiva,¹⁰ entonces el tratamiento con Cop-1 puede participar de manera importante en la reducción del deterioro cognitivo.

La EM se ha considerado por convención una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta en especial los tractos de materia blanca en el SNC. Sin embargo, estudios histopatológicos avanzados y técnicas de imagen han demostrado que la EM también afecta la materia gris y, por ende, debería considerarse una enfermedad global del SNC.⁴¹ De hecho, en la actualidad se reconoce que la participación de la materia gris en la EM origina déficits neurológicos de largo plazo irreversibles, en particular aquellos relacionados con el deterioro cognitivo. Estas consecuencias están presentes en 70% de los individuos y afectan aspectos como la atención, el aprendizaje, la memoria, las funciones ejecutivas o la velocidad de procesamiento.⁴²

Un estudio reciente que evaluó el efecto terapéutico del Cop-1 sobre el deterioro cognitivo, reportó que en modelos animales de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE; modelo animal de EM) los ratones tratados conservaron las funciones cognitivas a diferencia de los ratones no tratados.⁴³ Estos resultados coinciden con estudios previos que afirman que la inmunización con Cop-1 previene el deterioro de la memoria a corto plazo en ratones que han sufrido recaídas y remisiones de EAE, y mejora el deterioro cognitivo inducido por hipoperfusión cerebral⁴⁴ o irradiación craneal en ratas.⁴⁵

Finalmente, individuos con EM que han sido tratados con Cop-1 muestran un funcionamiento cognitivo estable durante los 10 años de seguimiento.⁴⁶ Estudios clínicos han mostrado los beneficios de la inmunización con Cop-1 en personas con EM. Se ha reportado mejora en la función cognitiva, la depresión y la fatiga.⁴⁷ Sin embargo, aún se requieren ensayos clínicos aleatorios a largo plazo para demostrar el efecto de Cop-1 en la función cognitiva de individuos con EM.

Copolímero-1 como terapia potencial para el deterioro cognitivo leve

Existen varios factores que participan en el desarrollo del deterioro cognitivo. La activación de las células microgliales es otro factor importante. La microglía juega un rol preponderante en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, en particular EA y DCL. Se ha visto que la estimulación microglial puede promover respuestas neuroinflamatorias, las cuales promueven DCL,⁴⁸ mediante liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y ROS.

Cop-1 tiene la capacidad de modular el sistema inmunológico de un fenotipo proinflamatorio a uno antiinflamatorio. Esta nueva terapia, podría disminuir la neuroinflamación y, por lo tanto, apoptosis neuronal y deterioro cognitivo. De igual modo se conoce que Cop-1

aumenta la secreción de factores neurotróficos, como el BDNF, asociados a la memoria al igual que el aprendizaje de consolidación. Por lo anterior, el Cop-1 puede proponerse como un tratamiento para mejorar la función cognitiva en individuos con DCL.

Estudios previos han demostrado que la inmunización de Cop-1 en ratas adultas jóvenes aumenta la concentración de BDNF en el hipocampo y se correlaciona con una mejora significativa de la función cognitiva.¹⁰ La evidencia preliminar demuestra que la inmunización del Cop-1 mejora la recuperación neurológica en individuos con DCL mediante la inducción de neuroprotección y neuroregeneración. Además de la evidencia preliminar que existe del efecto benéfico de la inmunización con Cop-1 en modelos experimentales, hay que considerar que COP-1 es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la EM remitente-recurrente, después de que se ha demostrado su seguridad y eficacia en la EAE.⁴⁹ El hecho de que Cop-1 o el acetato de glatiramer ya haya pasado por ensayos clínicos de fase I significa que su seguridad ya ha sido validada.

La evidencia reciente nos indica que la neuroinflamación juega un rol preponderante en la fisiopatología de DCL; sin embargo, todavía no se han identificado marcadores neuroinflamatorios como herramientas para el diagnóstico del mismo.⁴⁸ El desarrollo de dichos biomarcadores, aún debe abordarse en futuros estudios para ayudar a diseñar ensayos clínicos que monitoreen la respuesta microglial a nuevas terapias, como lo es Cop-1. Se requiere diseñar estudios para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de la inmunización con Cop-1. Como terapia aprobada por la FDA para la EM, es factible que la inmunización Cop-1 pueda probarse en futuros ensayos clínicos como tratamiento para DCL. Aunque la inmunización con Cop-1 representa una terapia prometedor, se necesita más investigación para ayudar a incrementar la calidad de vida de las personas con DCL.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Anáhuac el apoyo para la escritura de este artículo.

REFERENCIAS

- Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J Neurol*. 2021; 268 (5): 1615-1622. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09506-7>
- Cheng YW, Chen TF, Chiu MJ. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 491-498 Available in: <https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>
- Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (5): 476-484. Available in: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310095>
- Lissek V, Suchan B. Preventing dementia? Interventional approaches in mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 122: 143-164. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.022>
- Dunne RA, Aarsland DO, Brien JT, Ballard C, Banerjee S, Fox NC et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus. *Age Ageing*. 2021; 50 (1): 72-80. Available in: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa228>
- Chen YX, Liang N, Li XL, Yang SH, Wang YP, Shi NN. Diagnosis and treatment for mild cognitive impairment: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *Front Neurol*. 2021; 12: 719849. Available in: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.719849>
- Petersen RC. Clinical practice Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011; 364 (23): 2227-2234. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0910237>
- Brynskikh A, Warren T, Zhu J, Kipnis J. Adaptive immunity affects learning behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2008; 22 (6): 861-869. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.008>
- Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination - the fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: a critical review. *J Autoimmun*. 2014; 54: 81-92. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.05.005>
- Nieto-Vera R, Kahuam-Lopez N, Meneses A, Cruz-Martinez Y, Anaya-Jimenez RM, Liy-Salmeron G et al. Copolymer-1 enhances cognitive performance in young adult rats. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0192885. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192885>
- Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, de Toledo-Morrell L, Ginsberg SD et al. Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012; 123 (1): 13-30. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0884-1>
- Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD010386. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010386.pub2>
- Qian J, Wolters FJ, Beiser A, Haan M, Ikram MA, Karlawish J et al. APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: an analysis of four cohorts. *PLoS Med*. 2017; 14 (3): e1002254. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002254>
- Kordover JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2001; 49 (2): 202-213. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11220740>
- Fiorini R, Luzzi S, Vignini A. Perspectives on mild cognitive impairment as a precursor of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2020; 15 (11): 2039-2040. Available in: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.282256>
- Barone E, Di Domenico F, Cenini G, Sultana R, Coccia R, Preziosi P et al. Oxidative and nitrosative modifications of biliverdin reductase-A in the brain of subjects with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2011; 25 (4): 623-633. Available in: <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110092>
- Romo-Araiza A, Ibarra A. Prebiotics and probiotics as potential therapy for cognitive impairment. *Med Hypotheses*. 2020; 134: 109410. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109410>
- Marcinkowska M, Bucki A, Panek D, Siwek A, Fajkis N, Bednarski M et al. Anti-Alzheimer's multi target-directed ligands with serotonin 5-HT6 antagonist butyrylcholinesterase inhibitory and antioxidant activity. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2019; 352 (7): e1900041. Available in: <https://doi.org/10.1002/ardp.201900041>

19. Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging*. 2008; 29 (1): 31-38. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.007>
20. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW Jr. et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001; 56 (1): 127-129. Available in: <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.127>
21. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci*. 2006; 26 (40): 10222-10231. Available in: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006>
22. Vana L, Kanaan NM, Ugwu IC, Wu J, Mufson EJ, Binder LI. Progression of tau pathology in cholinergic Basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2011; 179 (5): 2533-2550. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.044>
23. Rundek T, Tolea M, Ariko T, Fagerli EA, Camargo C J 2021 vascular cognitive impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022; 19: 68-88. Available in: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>
24. Wu CC, Mungas D, Petkov CI, Eberling JL, Zrelak PA, Buonocore MH et al. Brain structure and cognition in a community sample of elderly. *Latinos Neurology*. 2002; 59 (3): 383-391. Available in: <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.383>
25. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence prognosis etiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2003; 2 (1): 15-21. Available in: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00262-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00262-x)
26. Sharma MJ, Callahan BL. Cerebrovascular and neurodegenerative pathologies in long-term stable mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2021; 79 (3): 1269-1283. Available in: <https://doi.org/10.3233/JAD-200829>
27. Caunca MR, De Leon-Benedetti A, Latour L, Leigh R, Wright CB. Neuroimaging of cerebral small vessel disease and age-related cognitive changes. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 145. Available in: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00145>
28. Garcia-Ptacek S, Farahmand B, Kareholt I, Religa D, Cuadrado ML, Eriksson M. Mortality risk after dementia diagnosis by dementia type and underlying factors: a cohort of 15,209 patients based on the Swedish dementia registry. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41 (2): 467-477. Available in: <https://doi.org/10.3233/JAD-131856>
29. Bradburn S, Murgatroyd C, Ray N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019; 50: 1-8. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.002>
30. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities genetics and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018; 15 (1): 276. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>
31. Cherry JD, Olschowka JA, Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good the bad and the inflamed. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 98. Available in: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-98>
32. Baierle M, Nascimento SN, Moro AM, Brucker N, Freitas F, Gauer B et al. Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 804198. Available in: <https://doi.org/10.1155/2015/804198>
33. Di Filippo M, Chiasserini D, Gardoni F, Viviani B, Tozzi A, Giampa C et al. Effects of central and peripheral inflammation on hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol Dis*. 2013; 52: 229-236. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.009>
34. Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev*. 2013; 12 (5): 543-553. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.005>
35. Cruz Y, Garcia EE, Galvez JV, Arias-Santiago SV, Carvajal HG, Silva-Garcia R et al. Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inductors of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2018; 13 (10): 1743-1752. Available in: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.238615>
36. Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation plasticity and disease. *Dev Neurobiol*. 2010; 70 (5): 304-322. Available in: <https://doi.org/10.1002/dneu.20765>
37. Butovsky O, Koronyo-Hamaoui M, Kunis G, Ophir E, Landa G, Cohen H et al. Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (31): 11784-11789. Available in: <https://doi.org/10.1073/pnas.0604681103>
38. Penner MR, Roth TL, Barnes CA, Sweatt JD. An epigenetic hypothesis of aging-related cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2010; 2: 9. Available in: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00009>
39. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14 (1): 7-23. Available in: <https://doi.org/10.1038/nrn3379>
40. Di Benedetto S, Muller L, Wenger E, Duzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 75: 114-128. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.044>
41. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88 (2): 137-145. Available in: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>
42. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018; 90 (6): 278-288. Available in: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
43. Aharoni R, Schottlender N, Bar-Lev DD, Eilam R, Sela M, Tsoory M et al. Cognitive impairment in an animal model of multiple sclerosis and its amelioration by glatiramer acetate. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 4140. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40713-4>
44. Chen L, Yao Y, Wei C, Sun Y, Ma X, Zhang R et al. T cell immunity to glatiramer acetate ameliorates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion by modulating the microenvironment. *Sci Rep*. 2015; 5: 14308. Available in: <https://doi.org/10.1038/srep14308>
45. He F, Zou JT, Zhou QF, Niu DL, Jia WH. Glatiramer acetate reverses cognitive deficits from cranial-irradiated rat by inducing hippocampal neurogenesis. *J Neuroimmunol*. 2014; 271 (1-2): 1-7. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.03.015>
46. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Copaxone study G Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci*. 2007; 255 (1-2): 57-63. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.070>
47. Ziemssen T, Calabrese P, Penner IK, Apfel R. QualiCOP: real-world effectiveness tolerability and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate treatment-naïve patients and previously treated patients. *J Neurol*. 2016; 263 (4): 784-791. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8058-7>
48. Ahmad MA, Kareem O, Khushtar M, Akbar M, Haque MR, Iqbal A et al. Neuroinflammation: a potential risk for dementia. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (2): Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms23020616>
49. Stern JN, Keskin DB, Zhang H, Lv H, Kato Z, Strominger JL. Amine acid copolymer-specific IL-10-secreting regulatory T cells that ameliorate autoimmune diseases in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (13): 5172-5176. Available in: <https://doi.org/10.1073/pnas.0712131105>



Caso clínico

Encefalomiелitis diseminada aguda refractaria posterior a vacunación contra SARS-CoV-2

Refractory acute disseminated encephalomyelitis after vaccination against SARS-CoV-2

Laura Patricia Tovar Sarmiento,* Claudia Mayela Torres Romero,^{‡,§} María Alejandra Sicsik Aragón,^{‡,§} Andrea Rodríguez Herrera,^{‡,§} Beatriz Mariana Navarro Estrada,^{‡,¶} Lilia Núñez Orozco^{‡,§}

* Servicio de Medicina Interna. Hospital General "B" ISSSTE Tampico. Universidad Autónoma de Tamaulipas. México.

[‡] Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

[§] Servicio de Neurología de Adultos.

[¶] Servicio de Radiología e Imagen. Departamento de Resonancia Magnética.

Citar como: Tovar SLP, Torres RCM, Sicsik AMA, Rodríguez HA, Navarro EBM, Núñez OL. Encefalomiелitis diseminada aguda refractaria posterior a vacunación contra SARS-CoV-2. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (3): 151-156. <https://dx.doi.org/10.35366/115407>

RESUMEN

La encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) es una enfermedad autoinmune que ocasiona lesiones desmielinizantes en cerebro y médula espinal, presentando un amplio espectro clínico. Se han descrito distintos precipitantes en el desarrollo de esta enfermedad, siendo uno de ellos la vacunación. Durante la contingencia sanitaria por COVID-19 el desarrollo de vacunas ha ayudado en el control de casos así como en la disminución de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, se ha observado asociación entre el desarrollo de encefalomiелitis diseminada aguda y la vacunación e infección por COVID-19. Presentamos el caso de un hombre joven con prueba PCR para SARS-CoV-2 negativa que presentó desorientación y debilidad 24 horas posterior a la aplicación de la vacuna ChAdOx1-S.

Palabras clave: EMDA, ChAdOx1-S, COVID-19, encefalomiелitis diseminada aguda, SARS-CoV-2, vacuna.

ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an autoimmune disease that causes demyelinating lesions in the brain and spinal cord, presenting a wide clinical spectrum. Different precipitants for the development of this disease have been described, one of them being vaccination. During the health contingency due to COVID-19, the development of vaccines has helped in the control of cases, as well as in reducing the severity of the disease. However, an association has been observed between the development of acute disseminated encephalomyelitis and vaccination and infection by COVID-19. We present the case of a young man with a negative PCR test for SARS-CoV-2 who presented disorientation and weakness 24 hours after the application of the ChAdOx1-S vaccine.

Keywords: ADEM, ChAdOx1-S, COVID-19, acute disseminated encephalomyelitis, SARS-CoV-2, vaccine.

INTRODUCCIÓN

La encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) de curso monofásico, aunque puede

ser multifásica en menor proporción. La mayoría de los casos se presenta posterior a inmunizaciones o infecciones (75%), caracterizada por déficits neurológicos polifocales y hallazgos neurorradiológicos que afectan principalmente a la sustancia blanca. La incidencia posterior a la inmuni-

Recibido: 25/10/2022. Aceptado: 03/02/2023.

Correspondencia: **Dra. Lilia Núñez Orozco**

Servicio de Neurología de Adultos, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle, Alcaldía Benito Juárez, 03100, Ciudad de México, México.

E-mail: lilianuor@yahoo.com



zación es de 0.1-0.2/100,000 habitantes/año ocurriendo a cualquier edad, más frecuente en edades pediátricas.^{1,2}

La EMDA secundaria a inmunizaciones se ha asociado a las vacunas de: rabia, difteria, tétanos, sarampión, rubeola, poliomielitis, hepatitis B, etc.³ Tras la pandemia por COVID-19 se desarrollaron vacunas contra este virus, favoreciendo el descenso de la morbimortalidad; sin embargo, se han presentado efectos adversos como los trastornos neurológicos dentro del espectro clínico, reportándose cada vez más casos de EMDA asociados a la vacunación contra el SARS-CoV-2.^{4,6} En un estudio de Reino Unido y España la incidencia de EMDA fue mayor en relación con la parálisis facial, mielitis transversas o síndrome de Guillain-Barré, describiéndose mayor ocurrencia después de la primera dosis que por revacunación⁷ con desenlaces variables desde cuadros autolimitados hasta fatales.⁸

Hasta junio de 2022, 66.3% de la población mundial ha recibido al menos una dosis contra el COVID-19,⁹ por lo que es importante conocer el espectro de esta enfermedad a pesar de su baja frecuencia. A propósito de estas cifras, presentamos el primer caso documentado de EMDA en nuestro país después del refuerzo contra el SARS-CoV-2.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 22 años de edad previamente sano, con antecedente de aplicación de dos dosis de vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2 (BNT162b2) sin presentar efectos adversos. Inició el 29 de diciembre de 2021, un día posterior a la aplicación de su tercera dosis con vacuna recombinante (ChAdOx1-S) con presencia de astenia, adinamia, febrícula y cefalea holocraneal. Dos días después sus familiares notaron inatención, olvidos frecuentes y somnolencia. Una semana después se agregó desviación de la comisura labial hacia la derecha, debilidad del miembro pélvico izquierdo (MPI) y lateralización de la marcha hacia la izquierda. Fue admitido en el servicio de neurología el 7 de enero de 2022, se observó asimetría facial leve con desviación de la comisura labial a la derecha, fuerza de MPI 4/5, dismetría y lateropulsión a la izquierda así como dificultad para realizar variantes de la marcha.

A su ingreso se realizaron exámenes de laboratorio generales y específicos, destacando los anticuerpos anti-acuaporina 4, anticuerpos anti-MOG y banda oligoclonales, todos con resultado negativo (*Tablas 1 y 2*). El examen de líquido cefalorraquídeo reportó aspecto transparente, leucocitos $64 \times \text{mm}^3$ ($< 5 \times \text{mm}^3$), linfocitos 100%, pH 9 (7-8), glucosa 78 mg/dL (40-70 mg/dL), proteínas totales 38.30 mg/dL (15-45 mg/dL), deshidrogenasa láctica (DHL) 10 UI/L (91-180 UI/L), tinción de Gram, tinta china, amibas de vida libre, hifas, levaduras y cultivo negativos.

La imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral mostró lesiones hiperintensas en T2 en la sustancia blan-

ca, de localización supratentoriales e infratentoriales de predominio en región periventricular, centros semiovais, occipital izquierdo y en cápsula interna izquierda con reforzamiento anular al medio de contraste (*Figura 1*).

Inició tratamiento con metilprednisolona (1 g/día) por cinco días sin mejoría, empeorando la cefalea y la dismetría iniciales, además de disartria, ansiedad, episodios de agitación psicomotriz, desviación de la mirada a la derecha e incremento de la debilidad en extremidades izquierdas 1/5. Se realizó plasmaféresis mostrando mejoría de la fuerza de MPI a 3/5; sin embargo, al cuarto día de tratamiento presentó de nuevo debilidad a 1/5 de MPI. Al término de la plasmaféresis, el paciente presentó estupor, arreflexia de miembros pélvicos y respuesta plantar extensora bilateral. Ante el empeoramiento clínico se aplicó inmunoglobulina G (0.4 mg/kg/día) por cinco días sin mejoría clínica.

A las tres semanas del inicio de los síntomas se realizó una segunda IRM que mostró progresión de la actividad inflamatoria de forma severa, con presencia de lesiones intraaxiales ovoideas y confluentes supratentoriales e infratentoriales en cuerpo caloso a nivel de la corona radiada, en sustancia blanca periventricular a nivel frontotemporal, subcortical temporoparietal y occipital y oliva bulbar derecha, además de lesiones intramedulares (*Figura 2*).

Al persistir los síntomas y observarse nuevas lesiones se aplicó ciclofosfamida ($1,000 \text{ mg/m}^2$) provocando neutropenia severa (leucocitos de $0.30 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $0.17 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ y monocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$) requiriendo factor estimulante de granulocitos con adecuada recuperación granulocítica. El 2 de febrero presentó síndrome de dificultad respiratoria requiriendo manejo avanzado de la vía aérea y permaneció intubado por 19 días. Se realizó traqueostomía temprana, presentando neumonía asociada a la ventilación, con aislamiento de *Pseudomonas aerugi-*

Tabla 1: Exámenes generales.

	Resultados	Valor de referencia
Citometría hemática		
Eritrocitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5.70	4.6-6.0
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.69	5-10
Hemoglobina (g/dL)	17.80	12-16
Hematocrito (%)	50.70	37-47
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	203.00	150-450
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.72	1.4-6.5
Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.52	0.10-3.40
Monocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.59	0.16-1.0
Química sanguínea		
Creatinina (mg/dL)	1.17	0.7-1.30
Urea (mg/dL)	28.00	19-49
Glucosa (mg/dL)	85.00	74-106

Tabla 2: Exámenes específicos.

Categoría	Estudio	Resultado
Infecciosas	PCR para SARS-CoV-2 Virus de la hepatitis B y C VIH VDRL Virus de varicela zóster Virus de Epstein-Barr Perfil TORCH	Negativo
Inmunológicos y pruebas de coagulación	Anticuerpos anti- <i>Treponema pallidum</i> CPK Dímero D Ferritina ANA Anticuerpos anti-SM Anticuerpos anti-RNP Anti-dsADN Complemento C3 y C4 Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM Beta 2 glicoproteína IgG e IgM Anticuerpos anti-ANCAc PR3 Anticuerpos anti-ANCAp MPO	Normal
Pruebas específicas	Anticuerpos anti-acuaporina 4 Anticuerpos anti-MOG Bandas oligoclonales	Negativo

PCR = prueba de reacción en cadena de la polimerasa. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana. VDRL = prueba serológica para la sífilis. TORCH = por sus iniciales en inglés de toxoplasmosis, rubéola citomegalovirus, herpes simple y VIH. CPK = examen de creatina-fosfoquinasa. ANA = prueba de anticuerpos antinucleares. SM = Smith. dsDNA = ácido desoxirribonucleico de doble cadena. ANCAc PR3 = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos tipo antiproteínasa 3. ANCAp MPO = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos tipo antimieloperoxidasa. MOG = glicoproteína oligodendrocítica de mielina.

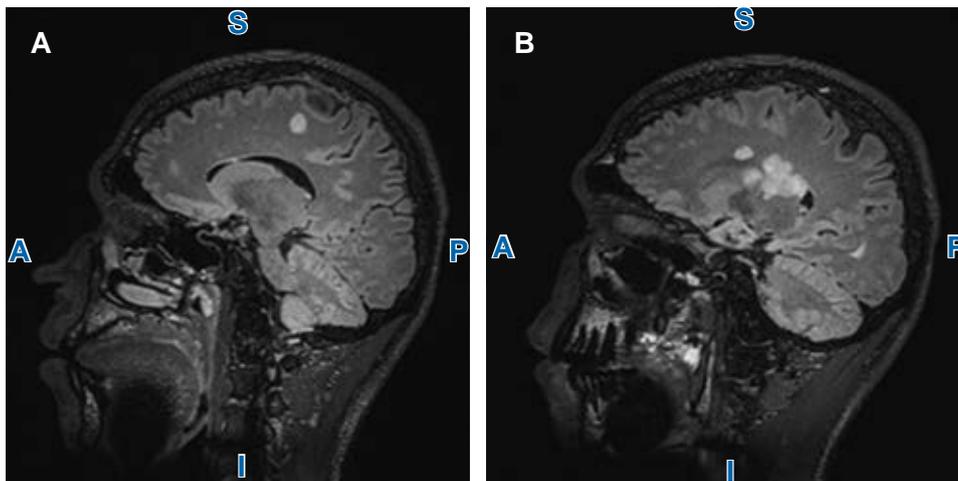


Figura 1:

Imagen de resonancia magnética cerebral al ingreso hospitalario. **A)** Secuencia FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) sagital. Imágenes ovaladas, hiperintensas y confluentes localizadas en sustancia blanca periventricular. **B)** Secuencia FLAIR sagital. Se observan otras imágenes ovaladas hiperintensas a nivel subcortical frontal.

nosa multirresistente y desarrollo de úlceras por decúbito. Al retiro de la sedación y aporte de oxígeno por mascarilla traqueal tuvo apertura ocular espontánea, obedecía órdenes simples y cuadríparisia. Se realizaron pruebas de deglución objetivándose broncoaspiración, por lo que se colocó sonda de gastrostomía el 29 de marzo e inició programa de rehabilitación física.

En su IRM cerebral de control el 30 de marzo se observó disminución de las lesiones y menor reforzamiento de las lesiones que previamente presentaban una alta captación de contraste (*Figura 3*).

Después de 91 días de estancia intrahospitalaria, el 8 de marzo fue egresado alerta, emitiendo monosílabos, comprendiendo órdenes sencillas, aunque persistía la

cuadriparesia. Actualmente el paciente continúa en programa de rehabilitación física sin mostrar empeoramiento neurológico ni recaídas.

DISCUSIÓN

La EMDA ha sido un término genérico utilizado para definir eventos desmielinizantes inflamatorios agudos no infecciosos del SNC y hasta la actualidad permanece como un diagnóstico de exclusión.² No se han podido definir signos ni síntomas patognomónicos ni específicos de la enfermedad ni se dispone de pruebas paraclínicas para diagnosticarla de forma exacta.

El diagnóstico diferencial más importante es con esclerosis múltiple (EM), que fue descartado por las características imagenológicas, ya que habitualmente en la EM típica no hay lesiones difusas bilaterales, no hay afección cortical ni de la sustancia gris profunda. En la EM las lesiones periventriculares son menos frecuentes, tienen formas ovoides y presencia de hoyos negros en secuencia T1.

Otras características que distinguen a la EMDA de EM son la presencia de lesiones hipointensas y la ausencia de dos o más lesiones periventriculares. En la EMDA puede haber lesiones extensas a nivel medular y existe reforzamiento en la mayoría de las lesiones, lo que denota una edad similar entre las lesiones.¹ Existen otras etiologías diferenciales como meningoencefalitis viral bacteriana o parasitaria, encefalopatía asociada a VIH, neurosarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome antifosfolípido, vasculitis primaria, vasculitis secundaria a enfermedades autoinmunes reumáticas incluyendo lupus eritematoso sistémico, neoplasia o metástasis malignas a SNC, encefalopatía mitocondrial y adrenoleucodistrofia.¹⁰ En este caso realizamos diversos exámenes de laboratorio para los diagnósticos diferenciales con resultados negativos.

A pesar de que la incidencia de EMDA asociada a vacunación es baja, en ausencia de otros factores de riesgo detectados en nuestro paciente, consideramos que el diagnóstico fue compatible con EMDA, además de cumplir los criterios diagnósticos establecidos por la *International*

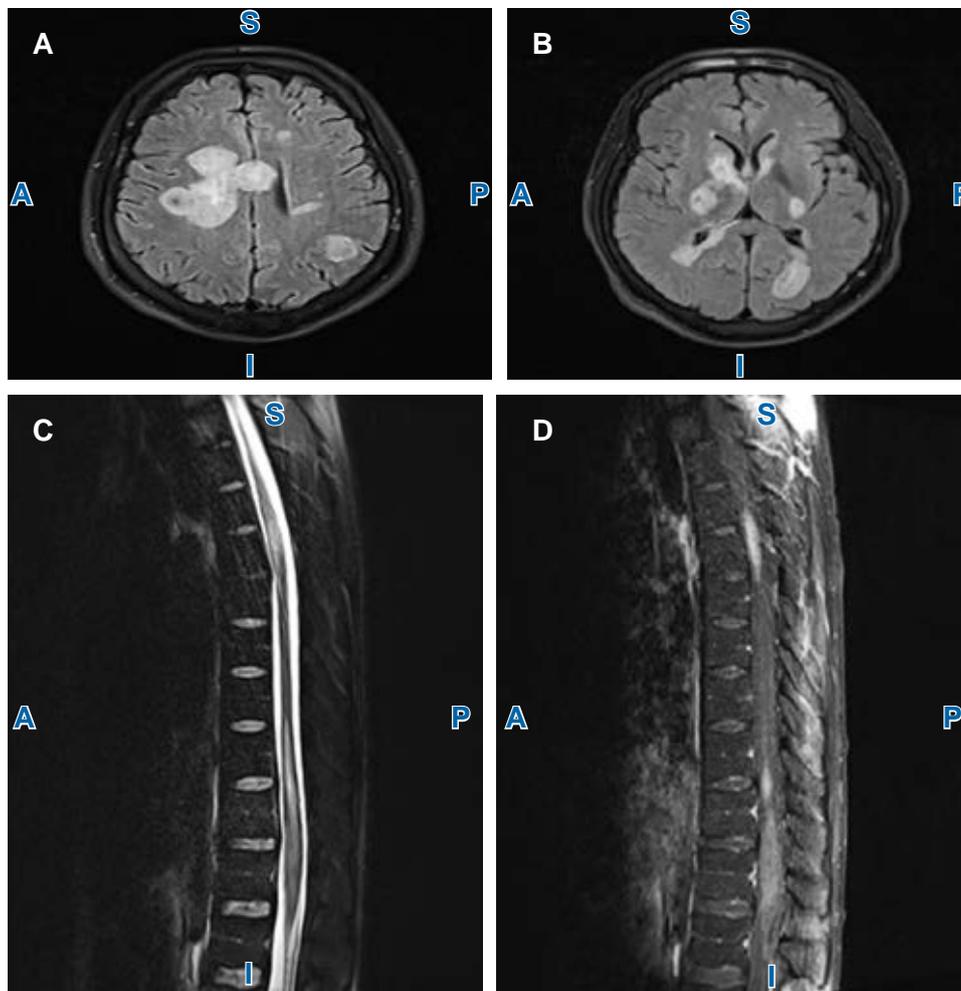


Figura 2:

Imagen de resonancia magnética de neuroraje a tres semanas del inicio de síntomas. **A)** Secuencia FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) axial. Múltiples imágenes redondas y ovaladas, hiperintensas, confluentes, localizadas en sustancia blanca periventricular y subcortical a nivel frontoparietal. **B)** Secuencia FLAIR axial. Se observan múltiples imágenes hiperintensas redondas y ovaladas a nivel de ganglios basales y tálamo bilateral, sustancia blanca periventricular y subcortical. **C)** Secuencia STIR (*short-tau inversion-recovery*) a nivel de región dorsal, sagital. Múltiples lesiones intradurales-intramedular hiperintensas y confluentes, ocasionando aumento del calibre medular. **D)** Secuencia T1 FS con medio de contraste. Las lesiones intradurales-intramedular presentan reforzamiento moderado e intenso tras la administración de contraste.

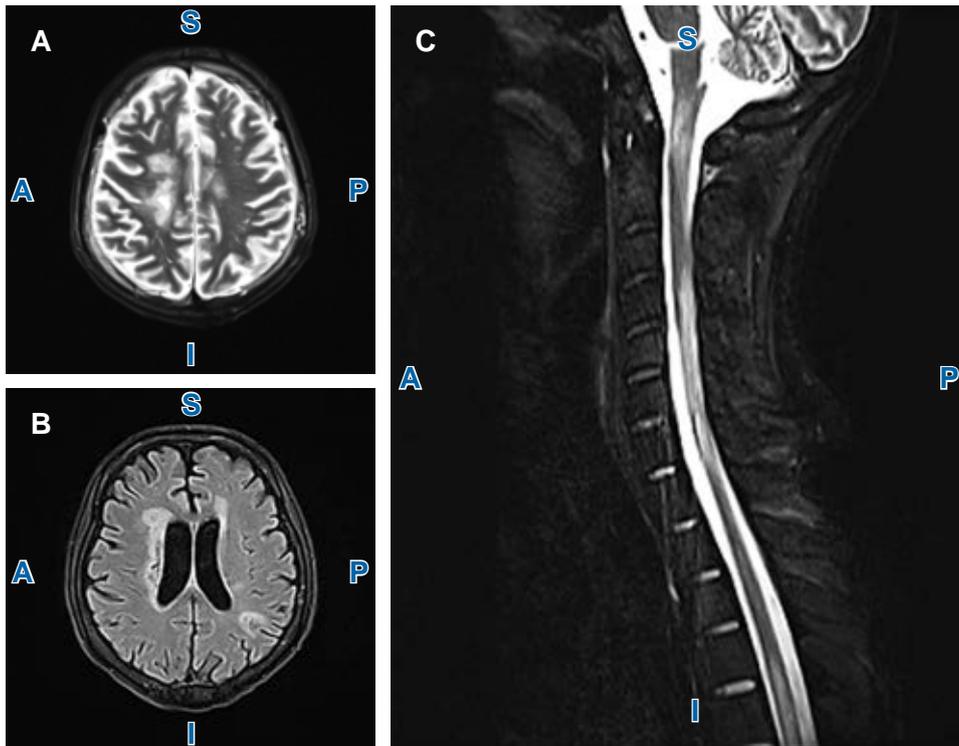


Figura 3:

Imagen de resonancia magnética de neuroeje previo al egreso hospitalario. **A)** Secuencia T2 axial. Imágenes hiperintensas y confluentes a nivel frontoparietal bilateral. **B)** Secuencia FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) axial. Imágenes confluentes e hiperintensas a nivel de sustancia blanca periventricular y subcortical. **C)** Secuencia STIR (*short-tau inversion-recovery*) sagital a nivel de región cervical y dorsal alto. Presencia de múltiples imágenes intradurales-intramedulares localizadas desde la unión bulbo-medular C2, C4-7 y T4-5.

Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) en 2013 como primer evento polifocal del SNC con causa aparente de tipo inflamatorio, encefalopatía no explicada por fiebre, enfermedad sistémica o síntomas postictales, anormalidades en la IRM cerebral consistentes en desmielinización durante la fase aguda (tres meses) y no evidencia de nuevos datos clínicos o en IRM en los tres primeros meses después del inicio de síntomas.¹

La asociación entre EMDA y la inmunización con un vector de adenovirus no replicativo como es la vacuna ChAdOx1-S tiene sentido al considerar que dentro de los conceptos patogénicos se explica el mimetismo molecular. Se considera que, debido a cierta homología de secuencia de aminoácidos parciales o estructurales, los epítopos antigénicos se comparten entre un patógeno inoculado o una vacuna y una proteína del SNC huésped. Una vez inoculado, se activan las células T que activan de forma cruzada las células B específicas del antígeno, las cuales son capaces de ingresar al SNC y encontrar la proteína de mielina homóloga, provocando así una reacción inmunitaria inflamatoria contra el supuesto antígeno extraño, lo que genera una respuesta autoinmunitaria perjudicial.¹⁰

El uso de altas dosis de metilprednisolona IV seguido de una reducción gradual de prednisolona oral por tres a seis semanas es el régimen aceptado como la primera línea de tratamiento; al observar en nuestro paciente mayor deterioro neurológico se optó por el uso de plasmáferesis con recuperación parcial y después inmunoglobulina IV

considerada como tratamiento de segunda línea.² Se describen otras terapias alternativas en caso de refractariedad como el uso de mitoxantrona o ciclofosfamida,¹⁰ terapias que fueron consideradas en nuestro paciente al observar progresión de la enfermedad. La depresión medular por efecto adverso del uso de alquilantes fue un posible factor en el desarrollo de infecciones, además de la estancia intrahospitalaria prolongada. La cuadriparesia se explicó por la miopatía y neuropatía que desarrolla el enfermo en estado crítico; sin embargo, gracias al manejo multidisciplinario de neurología, neumología, cirugía plástica, reumatología, hematología, terapia intensiva y rehabilitación, el paciente logró mantenerse con vida y está en recuperación.

CONCLUSIONES

La encefalomiелitis diseminada aguda es una enfermedad desmielinizante inflamatoria que puede formar parte del espectro clínico de patologías que están asociadas a los anticuerpos antiglicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (anti-MOG); también se asocia a infecciones bacterianas y virales previas así como a vacunas, las cuales pueden provocar un mimetismo molecular que desencadena una reacción inmunitaria inflamatoria perjudicial. Hasta el momento no se han descrito factores que podrían influir en la agresividad de la enfermedad, ni cuáles pudiesen ser los relacionados con la vacuna que condicionen el grado de lesión.

En el contexto actual de la pandemia por COVID-19 nos enfrentamos a un caso clínico de un hombre joven que desarrolló una forma grave y refractaria a los tratamientos de primera y segunda línea, sin ningún factor de riesgo identificable excepto la aplicación de la vacuna ChAdOx1-S, siendo así una complicación neurológica demostrada de la misma. Afortunadamente, durante nuestra revisión han sido pocos los casos documentados con buena respuesta a la primera línea de tratamiento y pronóstico favorable, por lo que el riesgo de sufrir este efecto adverso es bajo y no contraindica la vacunación.

REFERENCIAS

1. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013; 19 (10): 1261-1267.
2. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016; 87 (9 Suppl 2): S38-S45.
3. Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci* 2008; 15 (12): 1315-1322.
4. Ismail II, Salama S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. *J Neuroimmunol.* 2022; 362: 577765.
5. Al-Quliti K, Qureshi A, Quadri M, Abdulhameed B, Alanazi A, Alhujjey R. Acute demyelinating encephalomyelitis post-COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *Diseases.* 2022; 10 (1): 13.
6. Rinaldi V, Bellucci G, Romano A, Bozzao A, Salvetti M. ADEM after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: a case report. *Mult Scler.* 2022; 28 (7): 1151-1154.
7. Li X, Raventós B, Roel E, Pistillo A, Martinez-Hernandez E, Delmestri A et al. Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. *BMJ.* 2022; 376: e068373.
8. Permezeli F, Borojevic B, Lau S, de Boer HH. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Forensic Sci Med Pathol.* 2022; 18 (1): 74-79.
9. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). Published online at OurWorldInData.org. 2020. Retrieved from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
10. Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stüve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20 (3): 247-254.

medigraphic

Literatura Biomédica



Más de 77,000 artículos disponibles en versión completa



<https://www.medigraphic.com>



Facebook: MedigraphicOficial



Instagram: medigraphic.lb



Twitter: medigraphic_o





un laboratorio
profundamente mexicano.

Bioquimed[®]

líderes en Salud Mental combatiendo las Adicciones por **V décadas.**

¿Epidemia de la Depresión y la Ansiedad?

Hablar sólo de salud mental nos pone del lado incorrecto de la pregunta y corre el riesgo de convertirla en una cuestión exclusivamente interna e individual, como si fuera posible separarla de sus determinantes del entorno.



Nuestras líneas de acción

Neuropsiquiatría

**Medicina
Familiar**

Psicogeriatría

**“ Patología
Dual ”**

BIOQUIMED se mantiene a la vanguardia de las iniciativas mundiales comprometidas con el respeto de la dignidad, la calidad de vida de las personas, dentro de un ambiente sano y en el contexto de la atención primaria.





Línea Bioquimed[®] SNC

Naltrexona
Arrop[®]

Anfebutamona
Bupropión
Butrew[®]
SBK

Apreak[®]
Mirtazapina

Cediv-In[®]
Memantina

odven[®] SBK[®]
Venlafaxina

Okampina[®]
Paroxetina

LAMDRA[®]
Lamotrigina
SBK[®]

Oxcarbazepina
MHIDE

Producto
Nuevo



300 mg • 600 mg
con 20 y 40 tabletas

Escanea y
descubre
¡Nuestros
PRODUCTOS!



55 67 21 77 03
ext.115 y 135

www.bioquimed.com.mx

La Revista

**NEUROLOGÍA
NEUROCIRUGÍA Y
PSIQUIATRÍA**

Es una publicación que se encuentra indizada en:

Medigraphic, literatura biomédica

<http://www.medigraphic.org.mx>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx/>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://periodica.unam.mx>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>

Memorial University of Newfoundland, Canada

http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showAll=1&page=1



Caso clínico

Síndrome hiperkinético asociado a demencia rápidamente progresiva. Reporte de un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Hospital General de México

Hyperkinetic syndrome associated with rapidly progressive dementia. Report of a case of Creutzfeldt-Jakob disease in the General Hospital of Mexico

Nancy Patricia Moreno-Aldama,* Diana Patricia Mercado-Cortés†

* Médico residente de Neurología. Departamento de Neurología Clínica.

† Médico residente de Medicina Interna.

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México.

Citar como: Moreno-Aldama NP, Mercado-Cortés DP. Síndrome hiperkinético asociado a demencia rápidamente progresiva. Reporte de un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Hospital General de México. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (3): 157-160. <https://dx.doi.org/10.35366/115408>

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una afección neurodegenerativa de un curso fatal, poco común, cuya incidencia se desconoce en México; establecer el diagnóstico es un desafío para el médico de nuestro medio. Se debe sospechar ante la existencia de demencia de progresión rápida asociada a mioclonías, afección cerebelosa, trastornos visuales y psiquiátricos. El objetivo de este artículo es presentar el caso de una paciente de 59 años de edad que acude por trastorno del movimiento de tipo coreiforme y deterioro cognitivo rápidamente progresivo.

Palabras clave: corea, demencia rápidamente progresiva, mioclonos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare neurodegenerative condition with a fatal course; in Mexico its incidence is unknown; establishing the diagnosis is a challenge for the physician in our environment. And it should be suspected in the presence of rapidly progressing dementia associated with myoclonus, cerebellar involvement, visual and psychiatric disorders. The objective of this article is to present the case of a 59-year-old patient who presented with choreiform-type movement disorder and rapidly progressive cognitive impairment.

Keywords: chorea, rapidly progressive dementia, myoclonus, Creutzfeldt-Jakob disease.

INTRODUCCIÓN

La historia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se inicia en 1920 cuando Creutzfeldt describió un paciente con deterioro cognitivo. Posteriormente, Alfons María Jakob comunicó cinco nuevos pacientes de esta encefalopatía fatal, que mostraron gliosis y pérdida neuronal.¹

El concepto de ECJ se define hasta 1966 y se consideró que se trataba de una enfermedad transmisible y genética que se localiza en el brazo corto del cromosoma 20.

Las enfermedades por priones forman parte de las enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado, se han reconocido diferentes subtipos de la enfermedad como la de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome

Recibido: 02/11/2022. Aceptado: 31/01/2023.

Correspondencia: Nancy Patricia Moreno-Aldama

Dr. Vértiz No. 171, edificio C, No. interior 101, Col. Doctores, 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

E-mail: nancyp_maldama@hotmail.com



Gerstmann-Sträussler-Scheinker (EGSS) e insomnio familiar letal y las no hereditarias, siendo la ECJ esporádica, iatrogénica y kuru.¹

La etiopatogenia sigue siendo un misterio y se han postulado varias teorías: que surge de la sustitución de hélices alfa por bandas beta, evitando su proteólisis, resultando una acumulación residual y mal plegamiento de la proteína PrP, generando aumento exponencial, lo que conduce a una alteración de la homeostasis neuronal.¹

Su representación clínica es muy variable, muestra alteraciones conductuales, motoras, cognitivas, visuales, y por hallazgos en resonancia magnética y electroencefalograma; el líquido cefalorraquídeo es que se define cada forma clínica y neuropatológica.¹

CASO CLÍNICO

Se presenta mujer de 59 años de edad, hipertensa en buen control. Inicia padecimiento en agosto de 2021, con pérdida de peso de 10 kilogramos no intencionada. En el mes de noviembre del mismo año se agregan alteraciones del comportamiento con actividades estereotipadas. En diciembre inicia con vértigo, visión borrosa y alteración del patrón de sueño y vigilia. A su valoración, en enero de 2022, se encuentra en malas condiciones generales, mutismo, movimientos oscilatorios de la mirada, disimetría y corea del hemicuerpo derecho. Se sospecha de una enfermedad neurodegenerativa hereditaria y es ingresada para protocolo de estudio.

En el abordaje se solicita biometría hemática, electrolitos séricos, panel viral inmunológico, hepático, tiroideo y niveles de vitaminas con valores normales. Se realiza resonancia magnética de encéfalo (MRI, por sus siglas en inglés), que revela atrofia generalizada y ribetes bifrontales de predominio derecho (*Figura 1*). El electroencefalograma

(EEG) (*Figura 2*) reporta disfunción generalizada, patrón encefalopático y actividad epiléptica focal frontal derecha con grafoelementos de patrón trifásico y FIRDA (*Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity*). En la punción lumbar se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR) agua de roca, sin células, los cultivos fueron reportados sin desarrollo. Glucosa de 53 mg/dL, proteínas 37 mg/dL, lactato deshidrogenasa (LDH): 42.4 UI/L y proteína 14-3-3 con un valor cuantitativo de 56,661 UI/mL.

Durante su estancia hospitalaria la paciente tiene evolución tórpida, se aplica manejo sintomático y se proponen cuidados paliativos a base de anticonvulsivantes (valproato de magnesio), baclofeno y antipsicótico atípico (olanzapina); fallece al mes de su egreso.

DISCUSIÓN

La ECJ es una enfermedad neurodegenerativa multifactorial; la ECJ esporádica es la que se reporta con más frecuencia y representa más de 90% de las enfermedades priónicas.²

Su cuadro clínico se caracteriza por una demencia de rápida progresión acompañada de movimientos anormales de tipo mioclónico; sin embargo, estos síntomas no son patognomónicos, lo que obliga a descartar enfermedades sistémicas.³

Debido a que su cuadro clínico es muy diverso en cuanto a las manifestaciones clínicas y el diagnóstico confirmatorio, sólo se obtiene con biopsia cerebral; se establecieron definiciones para su estudio representadas por posible, probable y definitiva ECJ.³

La edad media de aparición de la enfermedad es de 62 años; sin predilección de género. Otros factores de riesgo son la residencia en granjas, antecedentes familiares

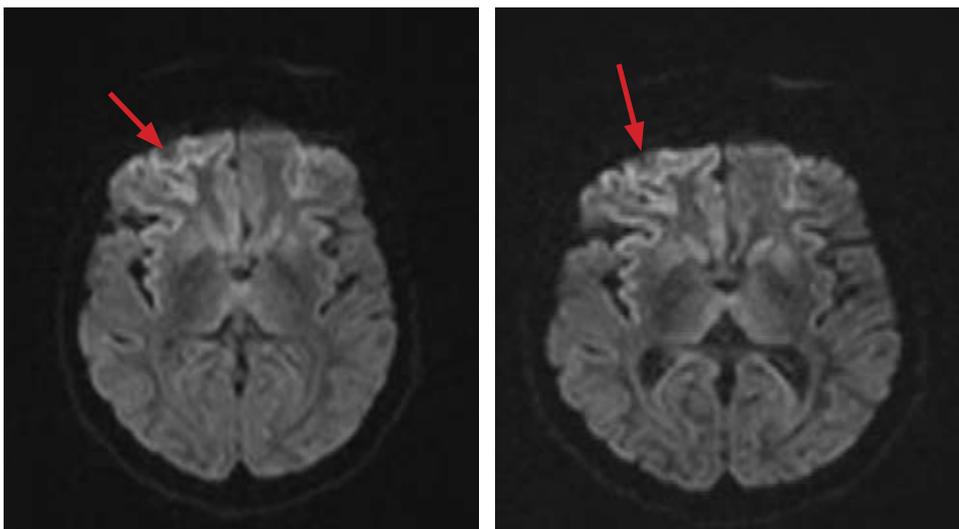


Figura 1:

Resonancia magnética de encéfalo: corte axial T2 en la que se evidencia atrofia frontal con presencia de ribetes bifrontales de predominio derecho (flecha roja).

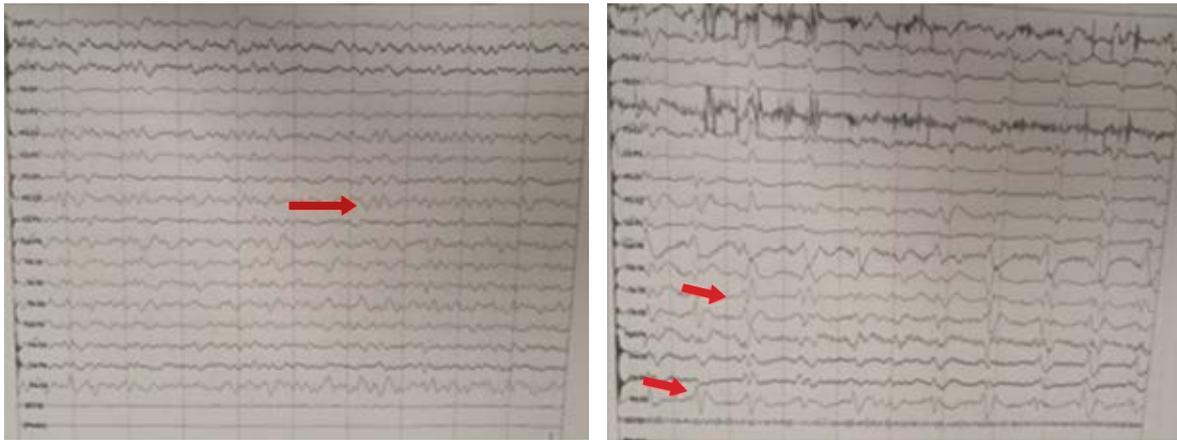


Figura 2: Electroencefalograma: fase 1 del sueño anormal por severa disfunción generalizada, patrón periódico de ondas agudas compatibles con patrón encefalopático y leve actividad epiléptica focal frontal derecha (flecha roja).

e historial médico de psicosis y antecedentes quirúrgicos del sistema nervioso central.⁴

La evolución de la enfermedad no está bien determinada, se sabe que tienen periodos de incubación y progresan hasta la muerte; y una vez que aparecen los síntomas clínicos su duración es de un año a máximo dos años de vida.³

Los dos síntomas más comunes de la ECJ son la demencia y mioclonías. Pero en la ECJ, a diferencia de los otros tipos de demencia, es que su deterioro es mucho más rápido.⁵

La concentración, memoria y el juicio son signos tempranos frecuentes. La apatía, depresión y alucinaciones son los síntomas psiquiátricos más comunes. Los trastornos del sueño, en particular la hipersomnia, es muy frecuente y puede ser un signo de presentación temprana.⁴

En cuanto a los trastornos del movimiento, las mioclonías están presentes en más de 90% de los pacientes; y siempre se debe considerar la ECJ esporádica ante el contexto de un paciente con demencia rápidamente progresiva y mioclonías.⁴

Las manifestaciones cerebelosas llegan a observarse en 20 a 40%, incluyen nistagmo, dismetría y ataxia. Además, se pueden desarrollar signos de compromiso del tracto corticoespinal en 40 a 80% de los pacientes.

Para establecer su diagnóstico existen criterios; sin embargo, un diagnóstico definitivo requiere confirmación neuropatológica.^{6,7}

Un diagnóstico de ECJ probable requiere:

1. Un trastorno neuropsiquiátrico progresivo.
2. Una duración de la enfermedad > 6 meses.
3. Investigaciones de rutina que no sugieran un diagnóstico alternativo.
4. Sin antecedentes de exposición iatrogénica potencial.
5. Sin antecedentes familiares de encefalopatía espongiiforme transmisible.

6. Cuatro de cinco de las siguientes características clínicas: síntomas psiquiátricos, síntomas sensoriales dolorosos persistentes, ataxia, trastorno del movimiento (mioclonos o corea o distonía), demencia.
7. Complejos periódicos de ondas agudas (PSWC, por sus siglas en inglés) en EEG, donde se observa un patrón característico de PSWC trifásico o bifásico sincrónico periódico con una duración de 100 a 600 milisegundos y un intervalo intercomplejo de 500 a 2,000 milisegundos, presentándose en 67 a 95% de los pacientes con ECJ.⁸
8. En líquido cefalorraquídeo (LCR), la proteína 14-3-3 tiene una sensibilidad de 92% y una especificidad de 80% en el diagnóstico de la ECJ. La proteína tau en el LCR, en un nivel elevado de tau (> 1,150 picogramos/mL) tiene una especificidad superior en comparación con la proteína 14-3-3 para la ECJ.⁹
9. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se muestra hiperintensidad en el núcleo caudado, putamen y en al menos dos regiones corticales (frontal, temporal, parietal y occipital).¹⁰

Con respecto a la parte de neuropatología, proporciona un diagnóstico definitivo de ECJ, donde se espera encontrar pérdida neuronal, proliferación de células gliales, vacuolas dentro del neuropilo, lo que produce una apariencia espongiiforme y la presencia de proteína priónica.⁴

Referente al tratamiento, no existe uno enfocado en curación; su atención se enfoca en los síntomas de forma paliativa. Se les ofrece asegurar la forma de alimentación, mejorar los trastornos del sueño, así como disminuir los movimientos bruscos, éstos responden de buena forma a las benzodiazepinas así como a anticonvulsivos (levetiracetam y valproato). Otros de los síntomas son la agitación psicomotriz y las alteraciones del sueño, las cuales son tratadas

con antipsicóticos atípicos; todo esto con el objetivo de dar una calidad de muerte.^{4,6}

En el caso reportado de una mujer de edad temprana para la enfermedad con historia de hemiparesia asociada a un deterioro cognitivo rápidamente progresivo se llegó a sospechar que se trataba de una enfermedad neurodegenerativa de carácter hereditario, lo que obligó a descartar enfermedades de tipo sistémico; sin embargo, de forma retrospectiva podemos discernir que cumple clínicamente con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la ECJ, que se refuerza al contar con estudios auxiliares que descartan enfermedades sistémicas. Con el estudio de imagen, electrofisiología, compatibles con probable ECJ y con una proteína 14-3-3 elevada, que si bien se sabe no es específica, sí es sensible ante un cuadro sugestivo de ECJ.

CONCLUSIONES

Este caso se convirtió en un reto diagnóstico, ya que se presentaron dos síndromes, el hiperkinético y el demencial, por lo que en un inicio se consideró una enfermedad neurodegenerativa de tipo hereditario, llevándose a cabo un abordaje de forma algorítmica para descartar patologías similares; sin embargo, los dos síndromes se pueden justificar con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La toma de biopsia cerebral, siendo elemental, no se pudo llevar a cabo como en la mayoría de los casos, lo que limita confirmar el diagnóstico para establecer la incidencia en México, siempre quedando como posible ECJ y dando un sesgo de la enfermedad en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Cartier-Rovirosa L. Enfermedad por priones, encefalopatía espongi-forme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Med Chile*. 2019; 147 (9): 1176-1183.
2. Legua-Koc S, Castillo-Torres P, León-Mantero A et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: experiencia de 5 años en un hospital terciario de Chile. *Rev Med Chile*. 2021; 149 (9): 1285-1291.
3. Pitarch Fabregat J, García Escriva A, Pellicer Cabo A. Visual disturbance as an initial manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Clin (Barc)*. 2021; 157 (11): e335-e336.
4. Gómez Roldós A, Esteban de Antonio E, Pérez-Chirinos Rodríguez M, Pérez Sánchez JR. Refractory status epilepticus in genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020; 35 (9): 712-714.
5. Mantilla Flórez YF, Muñoz Collazos MA, Pérez Díaz CE, Rodríguez Serrato L, Cañón Bustos S, Tuta EA. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Med*. 2019; 27 (2): 103-111.
6. Ramírez M, Gallardo A, Vidal A et al. Desafíos en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: caso clínico. *Rev Med Chile*. 2016; 144 (6): 796-806.
7. García-Ortega YE, Bravo-Ruiz OL, Mireles-Ramírez MA, Ramírez-Márquez JJ, Cabrera-Gaytán DA. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Med Interna Méx*. 2019; 35 (5): 795-801.
8. Garnés Sánchez CM, López Bernabé R, Miró-Andreu A, Maeztu Sardiña MC, Salmerón-Ato P. Hallazgos electroencefalográficos y polisomnográficos en un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar. *Neurología*. 2018; 33 (9): 625-628.
9. Briones-Torres CA, Echeverría-Vargas JA, García-Ramos GS, Noffal-Nuño V, Pérez-Jáuregui J. Estudio de las proteínas 14-3-3 y Tau como biomarcadores en pacientes con enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado. Experiencia en el Laboratorio de Patología Clínica de Médica Sur. *Med Sur*. 2014; 21 (3): 116-119.
10. Mercado-Flores M, Taboada-Barajas J, González-Patiño MA, Flores-Rivera JJ. Hallazgos por resonancia magnética en demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad de priones tipo Creutzfeldt-Jakob forma esporádica. *Anales de Radiología México*. 2015; 14 (3): 292-298.



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.

- 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:

- Registrarse como autor.
- Ingresar al sistema con usuario y password.
- Seleccionar el tipo de trabajo.
- Llenar los campos solicitados.
- 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.
- Los autores, junto con su filiación institucional, deben incluir su identificador ORCID. Pueden obtener su ORCID en: <https://orcid.org/register>.

TEXTO

Página de título

- Incluye:
 - Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres.
 - 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.

- Créditos de cada uno de los autores.
- Institución o instituciones donde se realizó el trabajo.
- Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono 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:
 - Introducción
 - Objetivos
 - Material y métodos
 - Resultados
 - 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:

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Lugar y fecha: _____



2 Tabletas dispersables de 2.5 mg
Reg. No. 406M2016 SSA IV

- Útil en caso de migraña acompañada de náuseas y vómito.
- Tabletas que se disuelven rápidamente en la lengua, sin necesidad de tomar agua.



60 Tabletas de 500 mg
Reg. No. 168M2013 SSA IV

- Utilizado en el tratamiento de múltiples trastornos convulsivos como: crisis mioclónicas, crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas.



Publicidad Dirigida a Profesionales de la Salud.

[f@amsa.laboratorios](#) [@amsa_lab](#) [amsa.laboratorios](#) [amsa-laboratorios](#)

FUENTE

¹Ham M Nappert, Marcio E Biqui, Steven J Zippert, Fred D Shelton, G200Golembiowski, "Expert Review of Neurotherapeutics", 11, 33-41, DOI:10.1080/14737175.4.1.33
²Muhammad U Farooq, Anshu Bhatt, Anshu Raj, Nishu Gupta, Anil Sharma, Mousam K Joshi, Levetiracetam para el manejo de trastornos neurológicos y psiquiátricos, American Journal Health-System Pharmacy, volumen 65, número 6, 13 de marzo de 2008, páginas 541 - 551, <https://doi.org/10.2146/ajhp070807>

medigraphic
Literatura Biomédica



Twitter: medigraphic_o



Instagram: medigraphic.lb



Facebook: MedigraphicOficial

<https://www.medigraphic.com>

MÁS DE 77,000 ARTÍCULOS DISPONIBLES EN VERSIÓN COMPLETA

