

# JOURNAL CLUB

**TU RECURSO MENSUAL PARA ESTAR  
AL DÍA EN NEUROLOGÍA**  
JUNIO 2022

## **NEUROINMUNOLOGÍA**

El Ejercicio Como Terapia Modificadora De La Enfermedad En Esclerosis Múltiple.....	4
Resultados De La Infección Y La Vacunación Por Sars-Cov-2 En La Esclerosis Múltiple.....	6
Volumen Del Plexo Coroideo En Esclerosis Múltiple Versus Desorden Del Espectro De Neuromielitis Óptica.....	12
Tratamiento Con Ocrelizumab Para La Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente Después De Una Respuesta Subóptima A La Terapia Modificadora De La Enfermedad Anterior: Un Ensayo Controlado No Aleatorizado.....	15
Depleción Rápida Y Sostenida De Células B Con Ofatumumab Subcutáneo En Esclerosis Múltiple Recurrente: Aplios, Un Estudio Aleatorizado De Fase 2.....	17

## **ENFERMEDADES NEUROVASCULARES**

Asociación De Lípidos, Lipoproteínas Y Apolipoproteínas Con Los Subtipos De Stroke En Un Estudio Internacional Caso Control (Interstroke).....	20
--	----

## **DEMENCIAS**

Enfermedad De Alzheimer: Introduciéndonos En La Fisiopatología.....	23
Enfermedad De Alzheimer Y Degeneración Lobar Frontotemporal Confirmada Por Autopsia Y Biomarcadores En Líquido Ceforraquídeo.....	25
Demencia Por Hundimiento Cerebral (Brain Sagging Dementia).....	27

## **DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO**

Contaminación Ambiental Y Riesgo De Enfermedad De Parkinson: Una Revisión.....	30
Actividad Física Regular Y Hábitos De Ejercicio En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson Temprana, Efectos A Largo Plazo.....	33

## **ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES**

Asociación Entre El Cáncer Reciente Y El Riesgo De Desarrollar Síndrome De Guillain-Barré (Sgb).....	36
Terapia Génica Para Desórdenes Neuromusculares: Perspectivas Y Ética.....	38
Terapia Acuática Para Personas Con Enfermedades Neuromusculares: Revisión.....	40

## **EPILEPSIA**

Epilepsia Del Lóbulo Parietal Disfrazada.....	43
Crisis Y Epilepsia En La Infancia.....	45
Tratamiento De Las Crisis De Origen Focal En Pediatría: ¿Debería Ser Más Basado En La Etiología?.....	47
Asociación De Exposición Prenatal A Medicamentos Anticrisis Con Riesgo De Autismo Y Discapacidad Intelectual.....	49

# JOURNAL CLUB

NEUROINMUNOLOGÍA

---

# EL EJERCICIO COMO TERAPIA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

---

**Dr. Fabian Gomez**

Médico Neurólogo  
Hospital de Clínicas  
Uruguay

---

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inmuno-mediada que afecta a sujetos de 20-30 años, en forma de recurrencia y remisiones de síntomas multifocales del sistema nervioso central (SNC) vinculado a focos de desmielinización inflamatoria, que determinan temporalmente con cada nueva recaída acumulación de discapacidad neurológica.

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) representan la primera línea de tratamiento para modificar la actividad y progresión de la enfermedad, alterando el curso de la EM al disminuir el número y el volumen de las lesiones identificadas a través de imágenes por resonancia magnética (RM) y las tasas de recaídas clínicas y progresión de la enfermedad.

El ejercicio físico implica episodios planificados, estructurados y repetitivos de actividad física que podría tener un rol en la inflamación crónica en la EM, por lo que se han realizado múltiples trabajos y revisiones con la finalidad de compararlo con FME en el impacto sobre la tasa de recaídas, lesiones nuevas en RM y discapacidad.

En trabajos preclínicos con modelos animales de encefalomiелitis aguda experimental (EAE) el ejercicio retrasó el inicio y la gravedad máxima de la discapacidad clínica durante la inducción de la enfermedad.

Una revisión sistemática incluyó 26 ECA de entrenamiento físico en pacientes con EM, se demostró una tasas de recaídas de 4,6 % y 6,3 % para las condiciones de ejercicio y control, respectivamente, con un RR de 0,73 y una reducción del 27% en las recaídas con el ejercicio en comparación con el control.

La actividad física extenuante se asoció con volúmenes de lesión en T2 en RM más pequeños y tasas de recaída anualizadas más bajas en una cohorte de niños con EM.

La actividad física premórbida predijo la tasa de cambio en el estado de discapacidad autoinformado durante un período de 24 meses en 269 personas con EM, con una progresión mínima de la discapacidad, mientras que aquellos que eran inactivos tenían una progresión lineal de la discapacidad.

El trabajo preclínico indica efectos inmunomoduladores y neuroprotectores del entrenamiento físico, tal vez por encima de la farmacoterapia con un impacto real en la discapacidad.

El ejercicio podría representar un comparador activo en futuros ensayos clínicos de FME en lugar de placebos, y esto proporcionará evidencia directa del ejercicio como un comportamiento modificador de la enfermedad en la EM.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Dalgas U, Stenager E, Hvid LG., (2022). Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy, it has a disease-modifying effect: Commentary. *Mult Scler.*28(6):863-864. doi: 10.1177/13524585211072702.

# RESULTADOS DE LA INFECCIÓN Y LA VACUNACIÓN POR SARS-COV-2 EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

---

**Dr. Fernando Hamuy Diaz de Bedoya**

Médico Neurólogo

Servicio Nacional de Esclerosis Múltiple del Hospital IMT

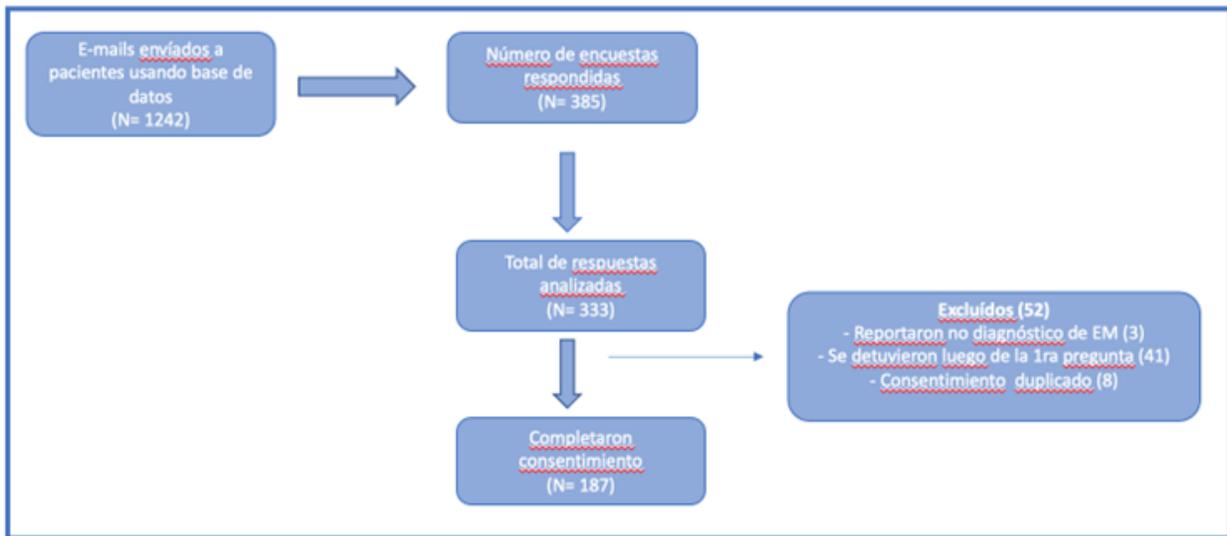
Paraguay

---

Interesante revisión que abarca la relación de la Infección por SARS-CoV-2 y la Vacuna en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM). El Objetivo fue determinar la incidencia de nuevos síntomas en ellos, así como el comportamiento de la misma post Vacuna.

Para realizar el estudio se creó una encuesta en línea de 31 ítems utilizando REDCap (Research Electronic Data Capture) plataforma basada en la web para pacientes seguidos en Michigan Medicine Multiple Clínica de Esclerosis. Encuestados  $\geq 18$  años que aprobaron un diagnóstico de EM autoinformado, de cualquier subtipo, fueron invitados a completar en línea a través de un teléfono inteligente, tableta u ordenador. La encuesta incluyó preguntas sobre edad, sexo, subtipo de EM, duración de la enfermedad desde diagnóstico ( $< 1$  año, a  $> 20$  años), terapia modificadora de enfermedad (TME) actual; estado de vacunación de SARs-CoV-2, tipo de vacuna e historial de infección de SARs CoV-2. Se pidió a los no vacunados que den una razón. A los vacunados se les preguntó sobre los efectos secundarios y los síntomas neurológicos posteriores a la vacunación, incluyendo el recrudecimiento de los síntomas crónicos de EM, desarrollo de nuevos síntomas neurológicos post vacunación y duración de estos síntomas ( $< 24$  horas, a  $> 1$  semana). Definieron el recrudecimiento como una pseudo recaída y un empeoramiento de los síntomas crónicos de EM de un paciente (p. fatiga). Los participantes elegibles fueron reclutados desde el 18 de junio de 2021 hasta el 20 de julio de 2021 (ver figura).

Imagen: Flujo proceso de reportería



Las Características demográficas y clínicas de los participantes del estudio se observan en la siguiente tabla:

Tabla: Características Demográficas

		<i>Total n (%)</i>
Subtipo		
Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)	241 (72.4%)	
Esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS)	38 (11.4%)	
Esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS)	32 (9.6%)	
Desconocido, inseguro o ninguna respuesta	22 (6.6%)	
Duración de la enfermedad desde el diagnóstico		
<1 año	15 (4.5%)	
1-5 años	88 (26.4%)	

5-10 años	60 (18.0%)
11-20 años	92 (27.6%)
>20 años	78 (23.4%)
<b>Edad</b>	
Edad promedio (n=323)	49.8 ± 12.5
<b>Género</b>	
Masculino	63 (18.9%)
Femenino	265 (79.6%)
No binario / género no conforme	1 (0.3%)
Ninguna respuesta	4 (2.7%)
<b>Terapia modificadora de la enfermedad (TME)*</b>	
No TME	57 (17.1%)
Baja potencia TME	144 (43.2%)
Alta potencia TME	123 (36.9%)
No responde a TME	9 (2.7%)
<b>Terapia depletora de células B**</b>	
Depleción de Células B	107 (32.1%)
Agente que no Depleta las células B	217(65.2%)

No responde	9(0.9%)
<b>SARS-CoV -2 estado de vacunas</b>	
Vacunado	292 (292.7%)
No vacunado	38 (11.4%)
No responde	3 (0.9%)
<b>Tipo de vacuna y efectos secundarios de la vacuna de los vacunados (n=292)</b>	
Vacuna de ARNm	272 (93.2%)
Pfizer – BioNTech	160 (54.8%)
Moderna	108 (35.6%)
No aclaró qué vacuna de mARN	4 (1.4%)
Vacuna sin ARNm	20 (6.8%)
Janssen/Johnson & Johnson	19 (6.5%)
No aclaró qué vacuna sin ARNm	1 (0.3%)
No experimentó efectos secundarios después de la vacuna.	117 (40.1%)
Tuvo efectos secundarios después de la vacuna	175 (59.9%)
Fatiga	130 (44.5%)
Dolor en el brazo	122 (41.8%)
Dolores musculares	86 (29.5%)

Dolor de cabeza	83 (28.4%)
Escalofríos	66 (22.6%)
Dolores en las articulaciones	39 (13.4%)
Fiebre $\geq 100.4^{\circ}$	31 (10.6%)
Problemas gastrointestinales	16 (5.5%)
Cambio en el apetito	14 (4.8%)
Recrudescimiento de los síntomas crónicos de la MS	34 (11.6%)
Desarrollo de nuevas neurologías	8 (2.7%)
<b>Estado de infección por SARS-CoV-2</b>	
Reportó que nunca tuvo infección por SARS-CoV-2	270 (81.1%)
No responde	1 (0.3%)
Antecedentes de infección por SARS-CoV-2	62 (18.6%)
<b>Antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (n=62)</b>	
Ingreso a un hospital	4 (6.5%)
Oxígeno requerido	4 (6.5%)
Ingreso a una UCI	0
Intubado o en ventilador	0
Esteroides para tratar la infección por SARS CoV-	7 (11.3%)

Tabla 2: Características Demográficas

Parestesias, entumecimiento	8 (2.7%)
Migraña, dolor de cabeza	4 (1.4%)
Espasmos	4 (1.4%)
Dificultad cognitiva	4 (1.4%)
<b>Cambio de visión</b>	<b>2 (0.7%)</b>

N = 8 (2,7%) informaron el desarrollo de nuevos síntomas neurológicos después de la vacunación como: debilidad, mareos/vértigo y parestesias. En promedio, estos nuevos síntomas neurológicos duraron más de una semana, aunque un participante informó síntomas por menos de un día. Ni el subtipo de EM, el uso de TME en general ni el uso de terapia basada en células B se asociaron con recrudescimiento de los síntomas de la EM o nuevos síntomas neurológicos. Del mismo modo, el tipo de vacuna no se asoció significativamente con los resultados específicos de la EM.

Se concluye que a la población con EM no le va peor que a la población general con respecto a los síntomas inmediatamente posteriores a la vacunación.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Jenna A. Brunn, Galit Levi Duniets, Andrew R. Romeo, et al., (2022). SARS-CoV-2 Infection and Vaccination Outcomes in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin Pract* published online March 16, 2022 DOI 10.1212/CPJ.0000000000001164

# VOLUMEN DEL PLEXO COROIDEO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE VERSUS DESORDEN DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA

---

**Jaqueline Genoveva Cortez Escalante**

Médico Neurólogo

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Lima - Perú

---

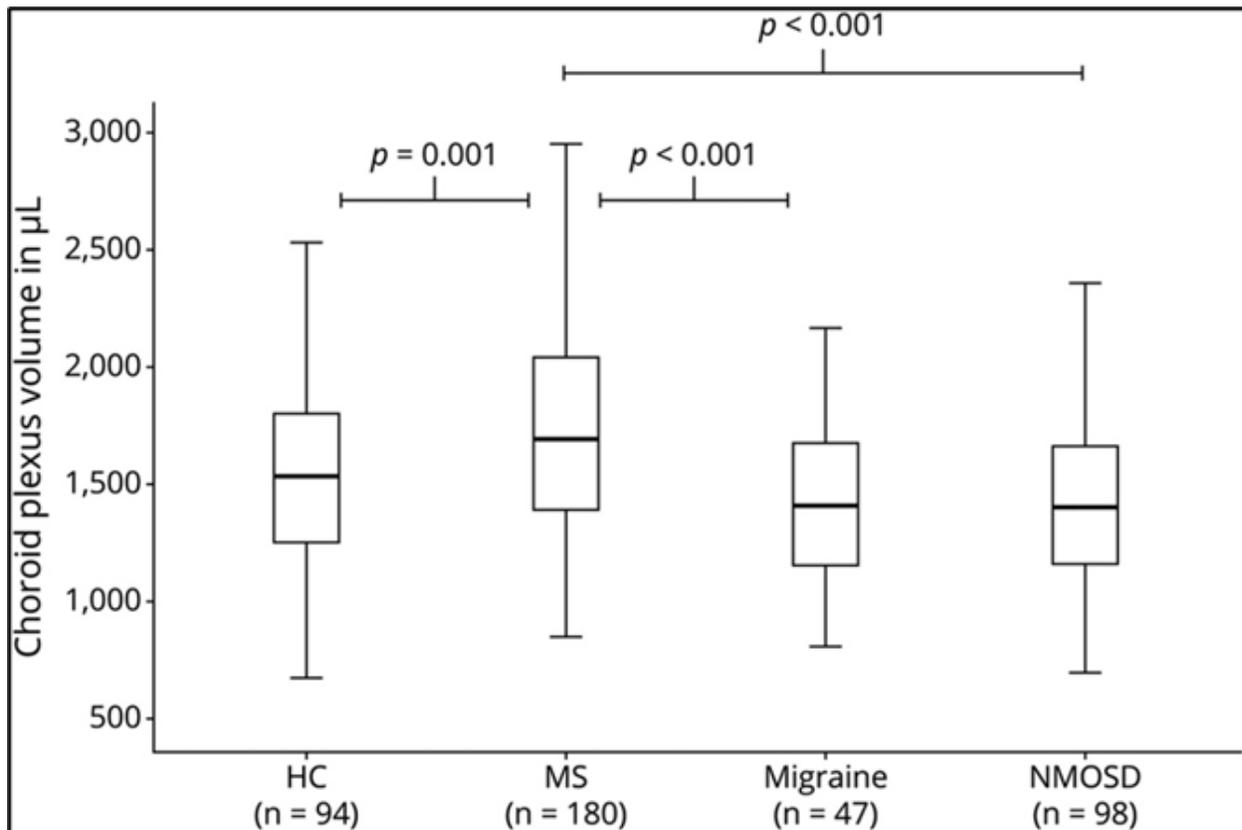
El plexo coroideo (PC) está constituido por células epiteliales cuboides que envuelven vasos sanguíneos fenestrados y estroma de tejido conectivo, está localizado dentro de los ventrículos cerebrales y produce LCR; es esencial para el desarrollo, mantenimiento y funcionamiento normal del cerebro, sirve como puerta de entrada para las células inmunes al SNC, modula y es punto blanco de la inflamación. Estudios histopatológicos en Esclerosis Múltiple (EM) mostraron inflamación y agrandamiento de los PCs debido a edema con altas concentraciones de linfocitos T, células dendríticas y macrófagos activados. En estudio postmortem, el patrón de las células inmunes en el PC fue similar al observado en encefalitis aguda viral con activación de las células inmunes y agrandamiento del estroma de las células del plexo coroideo. El Desorden del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMOSD) tiene una fisiopatología diferente a la EM, la NMOSD es una inflamación mediada por anticuerpo. El antígeno es la aquaporina 4, un canal de agua que es abundante en los pies de los astrocitos en el SNC. La reacción antígeno anticuerpo produce daño de los astrocitos a través de la citotoxicidad dependiente del complemento. Así, la ruptura de la barrera hematoencefálica en NMOSD es menos dependiente de la migración e infiltración de linfocitos dentro de los plexos coroideos a diferencia de la EM, depende de los anticuerpos contra la aquaporina 4. Estudios previos encontraron el PC más grande en EM comparado con personas sanas. Sin embargo, no está claro si el PC está comprometido de forma similar en EM y NMOSD.

Este estudio transversal ,retrospectivo tuvo como objetivo comparar el volumen del PC en la RMN en EM y NMOSD, se incluyeron como controles pacientes sanos y con migraña. Los pacientes incluidos fueron de 4 centros de EM internacionales. La migraña fue escogida como un ejemplo de una enfermedad del SNC no autoinmune inflamatoria, se dio la hipótesis que el PC es más grande en la EM que en NMOSD, de ser verdad, la medida del volumen del PC usado en la RMN podría ser útil para distinguirlos.

## RESULTADOS

Se estudiaron 180 pacientes con EM y 98 con NMOSD. Se enrolaron 94 pacientes sanos y 47 con migraña. El volumen del PC fue más grande en EM que en NMOSD, individuos sanos y pacientes con migraña; todos  $p < 0.001$ , no hubo diferencia entre NMOSD, migraña y controles sanos. Esto fue también verdad cuando fue ajustado para edad, sexo, volumen intracraneal. En contraste con NMOSD, el volumen del PC en EM estuvo asociado con el número de lesiones en T2 en un modelo lineal ajustado para la edad, sexo, volumen intracraneal total, duración de la enfermedad, recaídas en el año anterior a la RMN, curso de la enfermedad, EDSS, terapia modificadora de enfermedad y duración del tratamiento.

Imagen: Volumen del PC en EM, NMOSD, Migraña e Individuos Sanos



p Valores derivan de modelos lineales ajustados para la edad, sexo y volumen intracraneal total. HC = individuos sanos; n = número.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Müller, J., Sinnecker, T., Wendebourg, M. J., et al . (2022). Choroid Plexus Volume in Multiple Sclerosis vs Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Retrospective, Cross-sectional Analysis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 9(3). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001147>

# **TRATAMIENTO CON OCRELIZUMAB PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE DESPUÉS DE UNA RESPUESTA SUBÓPTIMA A LA TERAPIA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD ANTERIOR: UN ENSAYO CONTROLADO NO ALEATORIZADO**

---

**Dra. Elisa Carolina Jacomé Sánchez**

Médico Internista - Maestría en Neuroinmunología

Hospital Gineco Obstétrico y Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi

Ecuador

---

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y progresiva del sistema nervioso central que provoca discapacidad tanto física como cognitiva, afectando la vida cotidiana de las personas. Pese al uso de terapias modificadoras de la enfermedad (TME) muchos pacientes con EM tienen un control subóptimo de la enfermedad; el cambiar de una TME a una opción más efectiva, antes de que ocurra un daño neurológico significativo es fundamental para mermar la progresión de la enfermedad y garantizar resultados óptimos.

El presente ensayo prospectivo, multicéntrico controlado no aleatorizado (CHORDS), evaluó la eficacia y seguridad del Ocrelizumab en aquellos pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) con una respuesta subóptima a TME previas. Participaron 608 pacientes de 18 a 55 años con EMRR y se administró 600mg de Ocrelizumab de manera intravenosa cada 24 semanas. La respuesta subóptima fue catalogada como el presentar más de una recaída clínica, más de una lesión captante de gadolinio en T1 en la imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral, o más de dos lesiones T2 nuevas y/o agrandadas en la IRM cerebral a pesar de haber recibido TME durante más de 6 meses. Para el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan Meier. El resultado principal de la eficacia fue la no evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) definida por la ausencia de recaídas, progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas y lesiones captantes de gadolinio en T1, y lesiones T2 nuevas o en aumento en la IRM.

Los resultados arrojados después de 96 semanas fueron que el 48,1% de los pacientes obtuvo NEDA, el 89.6% estuvo libre de recaídas y de progresión de la enfermedad, el 95.5% no presentó lesiones captantes de gadolinio y un 59.5% no tuvo lesiones nuevas o en aumento en T2. Se reportó un total de 71 recaídas, correspondiendo a una tasa anual de recaída ajustada de 0,046, la mayor parte de las recaídas se observó en las primeras 48 semanas de tratamiento y disminuyó durante las épocas posteriores. De tal manera que se demostró una eficacia totalmente consistente del uso de Ocrelizumab en EMRR con respuesta subóptima a otras TME.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Weinstock-Guttman, B., Bermel, R., Cutter, G., et al. (2022). Ocrelizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis after a suboptimal response to previous disease-modifying therapy: A nonrandomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 28(5), 790–800. <https://doi.org/10.1177/13524585211035740>

# DEPLECIÓN RÁPIDA Y SOSTENIDA DE CÉLULAS B CON OFATUMUMAB SUBCUTÁNEO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE: APLIOS, UN ESTUDIO ALEATORIZADO DE FASE 2

---

**Dr. Edgar Patricio Correa Díaz**  
Médico Neurólogo  
Hospital Carlos Andrade Marín  
Ecuador

---

En la actualidad existe una variedad de terapias modificadoras de la enfermedad (TME) para la esclerosis múltiple (EM), dentro de las cuales se encuentran los anticuerpos monoclonales anti CD20 como el Ofatumumab, primer fármaco completamente humano. El presente estudio APLIOS, ensayo de fase 2, abierto, de grupos paralelos, con duración de 12 semanas, planteó demostrar la bioequivalencia entre el auto inyector frente a una jeringa precargada y explorar su efecto en el agotamiento de las células B. Se incluyeron 284 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) y esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) activas, con edades comprendidas entre los 18 y 55 años, con un EDSS entre 0 a 5.5; antecedentes al menos una recaída y una lesión captante de contraste en T1 en los últimos 12 meses, o antecedente de dos recaídas en los últimos 24 meses con una enfermedad neurológicamente estable en el mes previo al estudio. Los pacientes recibieron Ofatumumab 20 mg por vía subcutánea en las diferentes vías los días 1, 7 y 14, posteriormente 20 mg cada 4 semanas desde la semana 4 en adelante, los días 28, 56 y 84. Al final de la semana 12, los pacientes podían continuar el tratamiento con Ofatumumab en el estudio de extensión de fase 3b, ALITHIOS. Los que no desearon ingresar fueron seguidos cada 3 meses por 9 meses o hasta la reposición de células B. El análisis de bioequivalencia se realizó utilizando el enfoque de bioequivalencia promedio de referencia para medicamentos altamente variables recomendado por la FDA. En cuanto a los resultados se observó que en ambos grupos de administración, al día 14 los recuentos de células B cayeron por debajo de 80 células/ $\mu$ l, mientras que a la semana 4 se redujeron a 1 célula/ $\mu$ l, demostrándose la bioequivalencia entre el auto inyector y la jeringa precargada de Ofatumumab.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Bar-Or, A., Wiendl, H., Montalban, X., et al. (2022). Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Multiple Sclerosis Journal*, 28(6), 910–924. <https://doi.org/10.1177/13524585211044479>

# JOURNAL CLUB

**ENFERMEDADES NEUROVASCULARES**

---

# ASOCIACIÓN DE LÍPIDOS, LIPOPROTEINAS Y APOLIPOPROTEINAS CON LOS SUBTIPOS DE STROKE EN UN ESTUDIO INTERNACIONAL CASO CONTROL (INTERSTROKE)

---

**Dra. Patricia Caballero Murguía**  
Médico Neurólogo  
Hospital Militar Central (COSSMIL)  
La Paz - Bolivia

---

Los diferentes estudios sobre la asociación entre la dislipidemia y el stroke muestran algunas inconsistencias, debido a que hay diferencias de asociación entre los tipos de stroke (isquémico o hemorrágico) o al subtipo de stroke isquémico. En este estudio estandarizado caso-control multicéntrico internacional se buscó estas asociaciones.

Participaron 142 centros en 32 países, durante el periodo de marzo del 2007 a septiembre del 2015. Se incluyó 11898 pares de caso-control, con una edad media de  $62,2 \pm 13,6$ . Los casos eran pacientes con stroke agudo por primera vez. Se realizó neuroimágenes a todos los casos obteniéndose en un 77,3% stroke isquémico y 22,7% stroke hemorrágico. El tipo de stroke isquémico se clasificó según el TOAST. Todos los análisis fueron ajustados a la edad, factores de riesgo y uso previo de estatinas.

## Resultados y discusión

- El valor elevado de apoB (valor umbral aparente de 1,0 g/L) fue mayor predictor para stroke isquémico que la elevación del LDL (valor umbral aparente de 3,5 mmol/L) con una  $p < 0.0001$ , siendo que la mayor asociación se vio con el subtipo "gran vaso" (OR 1,22: 95 % IC, 1.12-1.34. PAR% (porcentaje de riesgo atribuible poblacional): 13,4%), seguido del subtipo "criptogénico" (OR 1,11: 95 % IC, 1.02-1.20. PAR%: 7,1%) sugiriendo en este último que, luego de la fibrilación auricular, la aterosclerosis con estenosis menor al 50% juega un importante rol en la etiopatogenia.
- La elevación del cociente apoB/A1 fue mayor predictor que la elevación del cociente LDL/HDL para stroke isquémico ( $p < 0.0001$ ), lo cual fue consistente en todas las etnias. El PAR% fue mayor para el subtipo "gran vaso": 47.6%, siendo

similar al observado en el Infarto agudo de miocardio del estudio INTERHEART (PAR%: 49%)

- La apoA1 disminuida fue la única fracción lipídica con una asociación consistente con el bajo riesgo de stroke isquémico y hemorrágico.
- El incremento del HDL, la disminución del LDL o de la apoB se asocia a mayor riesgo de stroke hemorrágico (inverso a lo que sucede en el stroke isquémico), pero fue inconsistente entre las diferentes regiones.
- Los autores aclaran que: “no podemos sacar conclusiones definitivas en cada subtipo de stroke isquémico”, debido a que el diagnóstico etiológico de cada uno en muchos casos se realizó sólo por la evaluación del médico sin contar con estudios específicos y que, por otro lado, dos o más factores de riesgo pueden coexistir en un mismo paciente

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. O'Donnell, M. J., McQueen, M., Sniderman, A., et al. INTERSTROKE Investigators (2022). Association of Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins with Stroke Subtypes in an International Case Control Study (INTERSTROKE). *Journal of stroke*, 24(2), 224–235. <https://doi.org/10.5853/jos.2021.02152>

# JOURNAL CLUB

**DEMENCIAS**

---

# ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: INTRODUCIÉNDONOS EN LA FISIOPATOLOGÍA

---

**Maida Morel Pirelli**

Médico Neurólogo

Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción

San Lorenzo-Paraguay

---

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo lentamente progresivo de causas desconocidas, que conduce a un deterioro cognitivo-conductual cuya frecuencia de aparición aumenta con el envejecimiento. El proceso patológico se cree inicia unos 20 años antes de las manifestaciones clínicas, y cuando éstas ocurren las terapias son ineficaces, por lo cual la detección de la enfermedad en estadios precoces marcaría la diferencia en el tratamiento y pronóstico.

Esta revisión se centra en el significado de las vías de señalización asociadas con los estadios de la EA, su potencial relación con la disfunción vascular, así como los recientes descubrimientos en la ómica.

## VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ASOCIADAS CON EA

Se desarrolló una base de datos llamada AlzPathway, que incluye múltiples vías involucradas en la regulación de la actividad neuronal y de la microglía, cuyas alteraciones estarían implicadas en la patogenia de la enfermedad.

## MECANISMOS NEURONALES RELACIONADOS CON EA

La disfunción sináptica, causada por un incremento del depósito de proteína beta amiloide en el espacio extracelular y el depósito de ovillos neurofibrilares. La internalización de los receptores NMDA, el estrés oxidativo y el incremento de las citoquinas inflamatorias.

El Factor de crecimiento nervioso (NGF) pertenece al grupo de las neurotrofinas con rol importante en los procesos de regeneración celular. Marcadores asociados con la vía del NGF como proNGF, plasminógenos, neuroserpina y MMP9 han mostrado estar elevados mientras el mNGF estaba reducido en el tejido cerebral de los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y EA. JAK/STAT (vía de señalización Janus Quinasa con traductor de señales y activador de la transcripción), están elevados en el plasma de

adultos mayores con DCL y Desorden Depresivo Mayor. El FGF7/FGR2 es un marcador precoz del deterioro cognitivo.

## **ENFERMEDAD VASCULAR Y ALZHEIMER**

El daño vascular sería inicial y por múltiples mecanismos que incluyen el daño endotelial, fallos en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, ruptura de la barrera hematoencefálica y depósito de beta amiloide en los vasos

## **ÓMICA EN EA**

Las señales provenientes del microambiente del SNC son necesarias para mantener la diferenciación de la microglía, y su ausencia produce cambios dramáticos en el fenotipo microglial, conduciendo a un estado de activación. Ciertos genes conocidos como el TREM2, APOE y CD33 son importantes en la conexión microglía-células cerebrales.

La introducción del RNA-Seq permite obtener mucha información al comparar células sanas con enfermas.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, et al. (2022). Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Front. Aging Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.742408>.

# ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL CONFIRMADA POR AUTOPSIA Y BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

---

**Dra. Sheila Castro-Suarez**

Médico Neurólogo

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Lima - Perú

---

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) son causas de demencia neurodegenerativa. El hallazgo neuropatológico característico de la EA es la agregación de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y proteína tau; mientras que en la DLFT se asocia sobre todo a la agregación de la proteína TDP-43 (DLFT-TDP) y de tau (DLFT-tau).

Actualmente los biomarcadores forman parte de los criterios diagnósticos de investigación del espectro clínico de la EA y La DLFT; sin embargo, han mostrado variabilidad. Es por ello que el presente estudio realizado por los investigadores de la UCSF planteó buscar la asociación entre los biomarcadores del LCR (P-tau, T-tau,  $A\beta$ 42,  $A\beta$ 40 y NFL) y la neuropatología de la EA y la DLFT. El estudio incluyó 101 participantes con datos antemortem de LCR y neuropatología. Dentro de sus hallazgos más significativos se encontró:

- Una disminución de  $A\beta$ 42 en el LCR ( $<1,100$  ng/L) en los pacientes con EA, con DLFT y en patología concomitante.
- La disminución del ratio  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 ( $<0.054$ ) y el incremento del ratio p-tau/ $A\beta$ 42 ( $>0.022$ ) tuvieron una precisión global muy alta para detectar patología de EA. La disminución del ratio  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 mostró una alta especificidad ante cambios patológicos mínimos de EA, además puede ser utilizado como una herramienta para detectar la patología EA concomitante en la DLFT e ilustra la importancia de corregir los niveles de LCR  $A\beta$ 42 para una isoforma  $A\beta$  más corta como  $A\beta$ 40 o  $A\beta$ 38. El ratio p-tau/ $A\beta$ 42 también mostró cambios cuando los hallazgos patológicos de la EA se encontraban concomitantes con los cambios patológicos de la DLFT.

- En las variantes de la DLFT confirmadas por autopsia, los biomarcadores mostraron una reducción de t-tau en LCR en DLFT-tau (Parálisis Supranuclear Progresiva) y una reducción de P-tau/T-tau en LCR en participantes con DLFT-TDP, al igual que un aumento de NFL.

A pesar de las limitaciones del estudio ( relativo pequeño tamaño de muestra para algunos subgrupos y falta de grupo de control), los hallazgos sustentan y apoyan que los biomarcadores en LCR pueden utilizarse para identificar los cambios neuropatológicos subyacentes de la EA, y también se expresan de forma diferencial en las distintas patologías de la DLFT.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Mattsson-Carlgrén et al. (2022). Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Autopsy-Confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology*; 98(11):e1137-e1150. DOI:10.1212/WNL.0000000000200040

# DEMENCIA POR HUNDIMIENTO CEREBRAL (BRAIN SAGGING DEMENTIA)

---

**Dr. Nicolás Evreinoff**  
Médico Neurólogo  
Asunción - Paraguay

---

La demencia por hundimiento cerebral o Brain sagging dementia (BSD), causada por hipotensión intracraneal espontánea, es un síndrome raro reconocido recientemente que imita los hallazgos clínicos de la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT). Conocer los signos y síntomas es esencial para el diagnóstico y tratamiento tempranos de esta forma de demencia potencialmente reversible.

Este estudio tuvo como objetivo identificar casos con BSD en la literatura y presentar sus características clínicas, diagnóstico, opciones de tratamiento y resultados.

Las principales manifestaciones clínicas: cuadro de inicio insidioso que asocia gradualmente cambios cognitivos y conductuales progresivos, característicos de la vcDFT. Hay un predominio masculino (relación F:M 1:4) y un pico de incidencia en la 6ª década de la vida. La cefalea está presente en la mayoría de los pacientes (89%). La presencia de hundimiento cerebral y ausencia de atrofia frontotemporal es un criterio absoluto para el diagnóstico.

La SIH (Spontaneous Intracranial Hypotension) es un síndrome caracterizado por dolores de cabeza posturales relacionados con la presión baja del LCR asociados con varios otros signos y síntomas, que incluyen náuseas, vómitos, rigidez y dolor en el cuello, tinnitus, mareos y diplopía y en general algunos cambios similares a bvFTD. La depleción del volumen del LCR conduce al colapso ventricular y la "flacidez" o "hundimiento" del cerebro que, en casos raros, causan distorsión del diencefalo y el tronco encefálico con estupor y coma subsiguientes. Al conjunto de signos y síntomas se ha denominado «síndrome de hipotensión intracraneal», «síndrome de hundimiento cerebral frontotemporal», «demencia frontotemporal variante conductual como complicación de Hipotensión Intracraneal Espontánea (SIH) o «síndrome de flacidez cerebral».

El objetivo de la revisión fue establecer el conocimiento actual sobre esta entidad definir los criterios de diagnóstico para BSD a partir de la literatura existente.

El diagnóstico debe hacerse con base en los hallazgos clínicos y las neuroimágenes; la Resonancia Magnética (IRM) cerebral es de elección para descartar hallazgos de

imágenes de DFTvc, como atrofia de las cortezas frontal y temporal anterior, y para confirmar la presencia de hundimiento cerebral.

Se puede observar hipoperfusión en las regiones corticales frontotemporal, parietal y cerebelosa en Estudios SPECT de pacientes con BSD.

El tratamiento de primera línea en BSD debe ser un parche de sangre epidural lumbar (EBP). En caso de anomalía estructural o un sitio de fuga focal de LCR o de fístulas venosas del LCR; sería necesaria la reparación quirúrgica.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Aslan Lashkarivand, Per Kristian Eide. (2022). Brain Sagging Dementia—Diagnosis, Treatment, and Outcome, A Review. *Neurology*, 98 (19) 798-805; DOI:10.1212/WNL.0000000000200511.

# JOURNAL CLUB

**DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO**

---

# CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y RIESGO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN

---

**Dra. Jessica Rosa Gonzalez Mujica**

Médico Neurólogo  
Hospital Central FAP  
Lima - Perú

---

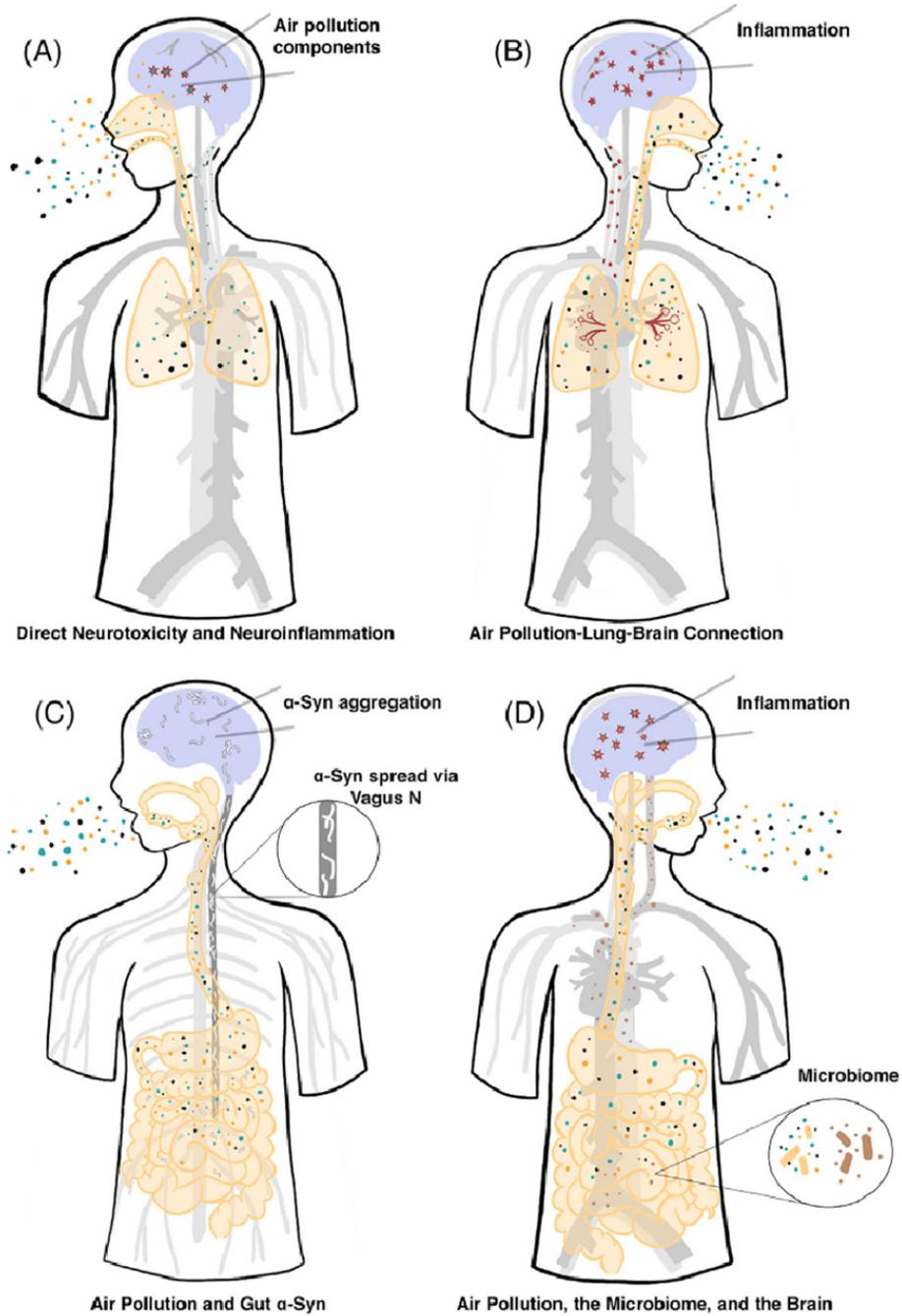
La contaminación aérea es la principal causa ambiental de mortalidad y se relaciona con enfermedades respiratorias y cardíacas, infartos y diabetes; se conoce mucho menos sobre el impacto de la contaminación del aire en el cerebro. Se cree que la contaminación del aire puede incrementar el riesgo de enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Parkinson (EP) y otras patologías neurodegenerativas se caracterizan principalmente por una acumulación anormal de proteínas, neuroinflamación y muerte neuronal. Aunque hay algunos factores genéticos identificados, la mayoría de casos no se explican por estos. Estudios epidemiológicos recientes encontraron que la exposición a la contaminación del aire se asocia a un riesgo mayor de desarrollar EP aunque los resultados no son uniformes ya que la exposición a los factores ambientales involucrados ocurre muchos años antes del diagnóstico y por largos períodos.

Hay varios mecanismos potenciales por los que la contaminación aérea puede incrementar el riesgo de desarrollar EP: (A) Partículas de contaminantes ambientales llegan al cerebro por la sangre o la mucosa olfatoria y se acumulan en el tejido cerebral causando toxicidad directa o induciendo neuroinflamación; se ha visto que partículas de diesel causan neurotoxicidad dopaminérgica con aumento en niveles de  $\alpha$ -sinucleína. (B) La exposición de la vía aérea a contaminantes provoca inflamación sistémica la cual indirectamente aumenta la neuroinflamación; citoquinas séricas están elevadas en pacientes con EP, asociadas a mayor riesgo de desarrollar EP y a una progresión más rápida. (C) La contaminación ambiental induce inflamación intestinal, la cual podría provocar agregación de  $\alpha$ -sinucleína y su posterior diseminación hacia SNC; la enfermedad inflamatoria intestinal ya es un factor de riesgo para desarrollar EP. (D) Por último, alteraciones en la microbiota intestinal por exposición a contaminantes ambientales podrían llevar a inflamación sistémica y neuroinflamación y así aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades del SNC.

Los mecanismos descritos probablemente son relevantes para otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Un mejor entendimiento de cómo la exposición ambiental influencia la patogénesis neurodegenerativa es esencial

para reducir la incidencia de estas enfermedades y encontrar terapias modificadoras de la enfermedad.

Imagen: Diagrama Exposición Ambiental e Influencia



## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Murata H, Barnhill LM, Bronstein JM. Air Pollution and the Risk of Parkinson's Disease: A Review. *Mov Disord.* 2022 May;37(5):894-904. doi: 10.1002/mds.28922. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35043999; PMCID: PMC9119911.

# ACTIVIDAD FÍSICA REGULAR Y HÁBITOS DE EJERCICIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON TEMPRANA, EFECTOS A LARGO PLAZO

---

**Amanda Escribano y Luz Abaroa, MD**

Médico Neurólogo

Clinica Villamorra Migone

Asunción, Paraguay

---

La Enfermedad de Parkinson, segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, se caracteriza clínicamente por el empeoramiento gradual de síntomas motores y no motores. A pesar del avance en el tratamiento farmacológico, existen síntomas resistentes a las drogas disponibles. La actividad física se postula como una intervención no farmacológica prometedora para disminuir la progresión de la enfermedad.

En este estudio observacional, de cohorte, retrospectivo, los autores utilizan un modelo lineal multivariado de efectos mixtos con un término de interacción entre variables para estudiar el impacto de la actividad física en la progresión de la enfermedad. Para ello, se utilizó un sistema de puntajes, cuantificando actividad física relacionada con ocio, hogar y trabajo con el cuestionario PASE (Physical Activity of Daily Living), ejercicio moderado a vigoroso teniendo en cuenta la recomendación de la Academia Americana de Neurología (AAN) de al menos 150 min por semana, y la progresión de parámetros clínicos de función motora global en "off", función cognitiva global, memoria reciente, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento cognitivo, depresión, síntomas autonómicos, somnolencia diurna, trastornos de conducta del sueño REM, y dosis diaria de levodopa. Se incluyeron 237 participantes con enfermedad temprana y seguimiento de 5.0 [4.0–6.0] años de la base de datos del estudio multicentrico PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative), y se ajustaron los puntajes según edad, sexo, duración de enfermedad y estadio de Hoehn-Yahr.

Los resultados fueron los siguientes:

1. La actividad física regular y el ejercicio intenso de referencia (“at baseline”) no fueron tan importantes como el mantenimiento de esos niveles a largo plazo, en la progresión clínica de la enfermedad.
2. El mantenimiento de un nivel alto de actividad física a largo plazo tuvo una asociación positiva en puntajes de estabilidad postural, marcha, actividades de la vida diaria, y velocidad de procesamiento.
3. La actividad relacionada al trabajo se asoció con un declive más lento en la velocidad de procesamiento; y los niveles de ejercicio intenso, con un declive más lento de la inestabilidad postural y del trastorno de la marcha.

La consistencia de este estudio se confirmó mediante el cálculo de los IC del 95 % de remuestreo y la realización de análisis de sensibilidad. A diferencia de estudios previos similares, este es el más largo, y analizó el impacto de diferentes actividades físicas en distintos parámetros clínicos. Estos resultados resaltan la importancia del mantenimiento de altos niveles de actividad física en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Kazuto Tsukita, Haruhi Sakamaki-Tsukita, Ryosuke Takahashi. (2022). Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease. *Neurology*. 98:e859-e871. doi: 10.1212/WNL.0000000000013218.

# JOURNAL CLUB

**ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES**

---

# ASOCIACIÓN ENTRE EL CÁNCER RECIENTE Y EL RIESGO DE DESARROLLAR SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

---

**Dra. Carmen Julia Salvatierra Rocha**

Médico Neurólogo

Hospital Japonés

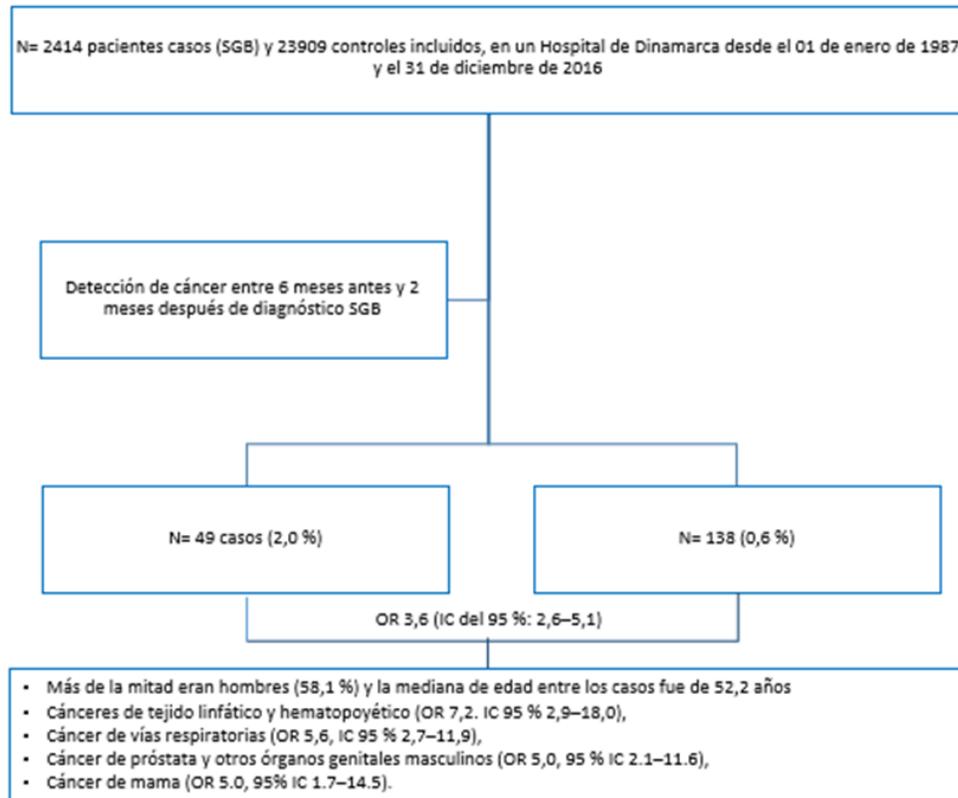
Bolivia

---

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda auto inmunitaria, frecuentemente pos infecciosa (por mimetismo molecular). Sin embargo, existen otros factores de riesgo que pudieran ser desencadenantes como el cáncer, sin una patogenia clara. Es posible que los anticuerpos onconeuronales específicos inducen una respuesta inmunitaria mal dirigida contra los componentes de los nervios periféricos, semejante a lo que sucede con el mecanismo fisiopatológico de similitud molecular o por la significativa inmunosupresión que se produce.

El objetivo de este estudio de casos y controles fue determinar la asociación entre el cáncer reciente y el riesgo de desarrollar SGB. Las características del estudio se describan en diagrama a continuación:

Imagen: Diagrama Características del Estudio



## Resultados:

- El cáncer reciente se asoció con un riesgo 3.6 veces mayor de desarrollar SGB por mecanismos fisiopatológicos no bien establecidos.
- Los tipos de cáncer con mayor asociación fueron de tejido linfático y hematopoyético (mieloma múltiple y linfoma de células B), de vías respiratorias (pulmón) y adenocarcinoma de próstata

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Levison, L. S., Thomsen, R. W., Sindrup, S. H., & Andersen, H. (2022). Association Between Incident Cancer and Guillain-Barré Syndrome Development: A Nationwide Case-Control Study. *Neurology*, 98(15),e1555–e1561.

# TERAPIA GÉNICA PARA DESÓRDENES NEUROMUSCULARES: PERSPECTIVAS Y ÉTICA

---

**Dra. Peggy Martinez esteban**

Médico Neurólogo

Instituto de Salud del Niño San Borja

Lima - Perú

---

La mayoría de desórdenes neurodegenerativos en edad pediátrica son causados por expresión o regulación anormal de un gen. Recientemente varias terapias génicas están disponibles. Existen desafíos en relación a seguridad, eficacia, costo y equidad de acceso. La terapia génica implica tres estrategias:

**1) Reemplazo del gen:** provee copia del gen anormal o faltante, “transgen” mediante un vector viral. Permite la producción de la proteína disfuncional o ausente. Onasemnogene abeparvovec, está aprobada para atrofia muscular espinal (AME). Transgenes para distrofia muscular de Duchenne(DMD) son la microdistrofina y minidistrofina, su eficacia a largo plazo y seguridad aún no están del todo determinadas.

**2) Edición o modificación de genes:** restaura la función del gen mediante corrección de la mutación o modificación de la expresión del gen, genera cambios permanentes en el genoma, lo más prometedor es el clustered regularly interspaced palindromic repeats (CRISPR)-Cas9 que puede insertar, modificar o retirar nucleótidos.

**3) Terapias genéticas:** modifican temporalmente la función de genes, sin cambios permanentes en el genoma. Los oligonucleótidos antisentido (AOS), permiten la inclusión o exclusión de exones, se administran vía EV o intratecal. Eteplirsén y vitolarsén son AOS para DMD y nusinersén para AME. La terapia génica específica para mutaciones nonsense como el ataluren para DMD permite la lectura a través de un stop-codon restaurando la función del gen. También se puede modificar el splicing y mejorar la producción de proteína al unirse al pre-ARN mensajero, risdiplan, de administración oral, facilita la inclusión del exón 7 en el gen SMN2 en pacientes con AME.

Los desafíos incluyen consideraciones de **seguridad** ante reacciones inmunes y otros efectos adversos relacionados con vector viral o los transgenes. La efectividad de las terapias génicas es mayor en pre sintomáticos como se ha demostrado en AME, sin

embargo a largo plazo y en pacientes con enfermedad avanzada se debe sopesar el costo beneficio.

El costo del desarrollo de estas terapias génicas se ve reflejado en sus altos precios, constituyendo un desafío para gobiernos y aseguradoras.

Un desafío ético con terapias génicas es que pueden transformar una condición previamente fatal en una con una esperanza de vida más larga pero con morbilidad significativa. La consejería respecto a riesgos y beneficios es difícil cuando se carece de datos a largo plazo. Compartir datos utilizando medidas relevantes y estandarizadas, mejorará la comprensión de los resultados y apoyará la toma de decisiones basada en evidencia. Se requiere que participen gobiernos, pacientes, médicos, industria farmacéutica y aseguradoras.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Ryan M. M. (2022). Gene therapy for neuromuscular disorders: prospects and ethics. *Archives of disease in childhood*, 107(5), 421–426. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320908>.

# TERAPIA ACUÁTICA PARA PERSONAS CON ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES: REVISIÓN

---

**Dr. Tania Caballero**

Médico Neurólogo

Hospital Central del Instituto de Previsión Social

Paraguay

---

Las enfermedades neuromusculares (ENM) comprenden un grupo de enfermedades progresivas, adquiridas o hereditarias que afectan al sistema nervioso periférico, células de la asta anterior, raíces nerviosas, plexos, nervios periféricos, unión neuromuscular y/o músculos. Muchas de ellas se caracterizan por disminución progresiva de la función respiratoria; que resulta en una intolerancia cardiopulmonar al ejercicio que perjudica las actividades de la vida diaria y la participación social de los pacientes. Las pautas desarrolladas por grupos de atención de ENM recomiendan el uso de ejercicios de bajo impacto como la terapia acuática (TA).

El objetivo principal de este estudio fue mapear las intervenciones de investigación disponibles sobre TA en pacientes con ENM. La búsqueda comprendió las siguientes palabras claves: ejercicio acuático OR terapia física acuática OR natación OR terapia acuática OR ejercicio acuático. No hubo límite de fecha para la búsqueda. Se incluyeron artículos en inglés, español y portugués. Los criterios de exclusión fueron: estudios en animales; artículos que describan tratamientos que no sean AT y/o con grupos de estudio que no sean personas con ENM.

La búsqueda en la base de datos reveló 2171 registros. El análisis final incluyó 28 artículos; de los cuales 16 estudios abordaron las miopatías, 8 examinaron enfermedades del sistema nervioso central, 3 enfermedades del sistema nervioso periférico y 1 estudio informó una muestra que incluía varias ENM. No se encontraron estudios que informen sobre TA en trastornos de la unión neuromuscular. La mayor parte de la investigación encontrada sobre AT en ENM se basa en estudios de casos (68%) y solo 2 identificados son ensayos controlados aleatorizados.

Resulta difícil diseñar estudios en esta área, ya que muchas de ellas se clasifican como enfermedades raras y personas con la misma enfermedad pueden mostrar variables fenotípicas, lo que da como resultado creación de grupos heterogéneos y pequeños.

Sin embargo, los datos sugieren que el medio acuático proporciona una serie de características hidrostáticas e hidrodinámicas que hacen factible el ejercicio para estos pacientes. La flotabilidad proporcionada por el agua brinda soporte a las articulaciones y la resistencia hidrodinámica asegura el uso de ejercicios de fortalecimiento multidireccional que mejora la salud cardiovascular. Si bien, resulta importante señalar la necesidad de estandarizar los procedimientos a realizar y los parámetros a medir (clínicos y funcionales) durante la TA, para objetivar mejor los beneficios en futuros estudios.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Ogonowska-Slodownik, A., et al. (2022). Aquatic Therapy for Persons with Neuromuscular Diseases-A Scoping Review. *Journal of Neuromuscular Diseases*. IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/JND-210749>.

# JOURNAL CLUB

**EPILEPSIA**

---

# EPILEPSIA DEL LÓBULO PARIETAL DISFRAZADA

---

**Dr. Alejandro Leonardo Escalaya Advincula**

Médico Neurólogo

Hospital Cayetano Heredia

Perú

---

## Reporte de caso

Un niño de 10 años mano dominante derecha presentó crisis inducidas por movimiento desde hace algunos meses. Ellas se caracterizaron por hormigueo ascendente desde el pie izquierdo hacia la hemicara izquierda por algunos segundos, en ocasiones con subsecuente distonía de extremidades izquierdas. Los precipitantes fueron caminar, correr o frotar el pie izquierdo. No se reportó antecedentes familiares similares. Una resonancia (RMN) de encéfalo y un electroencefalograma (EEG) fueron normales. Se diagnosticó Diskinesia kinesiogénica paroxismal (DKP) y fue tratado con carbamazepina y valproato. Él estuvo libre de crisis por 1 año y luego reinició crisis frecuentes a pesar de dosis óptimas de anticonvulsivantes.

Un video monitoreo-EEG de 3 días mostró descargas epileptiformes rítmicas (DER) intermitentes desde la región centro-parietal derecha como hallazgo interictal. Se capturó 20 crisis focales precipitadas por rascado voluntario del pie izquierdo, consistieron en marcha jacksoniana sensitiva en el hemicuerpo izquierdo, algunas seguidas de postura tónica de extremidad izquierda. El trazado ictal mostró DER centro-parietal derecho con posterior actividad epileptiforme rápida focal derecha.

Una RMN de alta resolución reveló sutil engrosamiento cortical en el fondo del surco post central. Un coregistro de PET-RMN reveló hipometabolismo sobre la misma área. Un estéreo EEG reveló un inicio ictal lesional. Se realizó una resección casi total de la lesión con el uso de electrocorticografía, la patología confirmó una displasia cortical focal (DCF) tipo IIb. El paciente logró libertad de crisis luego de la cirugía.

## Discusión

La Epilepsia del lóbulo parietal (ELP) tiene diversa semiología dada las conexiones del lóbulo parietal. Lesiones del lóbulo inferior se propagan al área temporo-límbica. Lesiones del lóbulo superior proyectan a la corteza premotora resultando en auras somatosensoriales y postura tónica. Las crisis inducidas por estímulos propioceptivos indican crisis del lóbulo parietal. El principal diagnóstico diferencial es la DKP. Las características que sugieren crisis epiléptica son lateralización de la semiología, presencia de auras y no respuesta con anticonvulsivantes. La RMN convencional y el

EEG tienen baja sensibilidad diagnóstica en ELP. La DCF es una causa frecuente de ELP resistente a fármacos. La DER focal es un importante marcador de DCF, y su hallazgo sugiere reevaluar la RMN en busca de ella. El coregistro RMN-PET puede facilitar su identificación y ayuda a seleccionar los potenciales candidatos a cirugía de epilepsia.

**Puntos clave:**

- Crisis epilépticas inducidas por propiocepción es una expresión única de ELP.
- ELP debe ser parte del diagnóstico diferencial de DKP.
- DCF es una causa común de ELP resistente a fármacos.

**REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Zheng Y, et al., (2022). Pearls & Oysters: Parietal Lobe Epilepsy in Disguise: Motor Attacks Induced by Proprioceptive Triggers. *Neurology*; 98(12):509-513. doi: 10.1212/WNL.0000000000200050.

# CRISIS Y EPILEPSIA EN LA INFANCIA

---

**Dra. Cynthia Andrea Florentín Barreto**

Médico Neurólogo Pediatra

Hospital Central del Instituto de Previsión Social

Asunción - Paraguay

---

La epilepsia afecta del 0,5% al 1% de los niños y su prevalencia es máxima durante la infancia. Las crisis neonatales afectan de 2 a 3 por cada 1000 nacimientos y son principalmente subclínicas (sólo electroencefalográfico). Es necesario diferenciar las crisis epilépticas de los eventos paroxísticos no epilépticos.

Las crisis epilépticas se pueden clasificar según su edad de aparición o su sintomatología ictal incluyendo a la etiología como parte de la definición operativa pudiéndose identificar la causa subyacente en dos tercios de los niños (genética en un tercio, estructural en un tercio), siendo la encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más frecuente en el periodo neonatal.

Las crisis febriles son eventos comiciales autolimitados, de curso favorable pero recurrentes, con un riesgo de epilepsia del 2% tras una crisis febril simple previa.

El diagnóstico de epilepsia es clínico, siendo las principales herramientas de diagnóstico la historia médica y la semiología del evento. Los registros de video-EEG son herramientas de diagnóstico.

El término encefalopatía del desarrollo y epiléptico se introdujo por primera vez en 2017 y destaca el hecho de que la actividad epiléptica contribuye al compromiso del neurodesarrollo más allá de lo que podría esperarse sólo de la patología subyacente, pero también que la causa subyacente independientemente impacta el neurodesarrollo más allá de lo que podría esperarse de la epilepsia.

Los niños con epilepsia (incluso aquellos con tipos autolimitados) presentan una amplia gama de comorbilidades, que a menudo son más perjudiciales que las propias convulsiones.

Varios de los síndromes epilépticos de inicio en la niñez tienen muy buen pronóstico, pero las epilepsias de inicio temprano suelen tener malos resultados como la repentina e inesperada muerte por epilepsia (SUDEP por sus siglas en inglés) el cual constituye una causa importante de muerte en la epilepsia pediátrica.

El tratamiento con los medicamentos anticonvulsivos conduce a la ausencia de crisis en casi dos tercios de los casos. La dieta cetogénica y la cirugía para la epilepsia representan opciones terapéuticas válidas para los niños con epilepsia resistente. Los tratamientos de medicina de precisión también son disponibles para pacientes con epilepsias genéticas específicas.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Gogou, M., & Cross, J. H. (2022). Seizures and Epilepsy in Childhood. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 28(2), 428–456. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001087>

# TRATAMIENTO DE LAS CRISIS DE ORIGEN FOCAL EN PEDIATRÍA: ¿DEBERÍA SER MÁS BASADO EN LA ETIOLOGÍA?

---

**Dra. Silvia Maria Abente Cabrera**

Médico Neuróloga Epileptóloga

Facultad De Ciencias Médicas, Universidad Nacional De Asunción

Paraguay

---

La epilepsia En Europa existen 17 fármacos antiepilépticos (FAEs) aprobados para uso en crisis de inicio focal, de los cuales 11 se pueden utilizar en monoterapia. Las indicaciones de límite inferior de edad difieren según el grupo, siendo aprobados para su uso en lactantes los siguientes FAEs de primera generación: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona y valproato, además de vigabatrina y levetiracetam (estos dos últimos en terapia coadyuvante). Los FAEs de segunda generación: gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida; también se encuentran aprobados y su autorización se basó en ensayos controlados en población pediátrica. Las cuatro drogas de más reciente aprobación para crisis de inicio focal en niños <12 años son FAEs de tercera generación: acetato de eslicarbazepina, lacosamida, brivaracetam y perampanel y su aprobación fue por la Agencia Europea de Medicamentos basado en la extrapolación de datos de eficacia en adultos o adolescentes.

En algunos casos debido al momento de aprobación, no existen estudios randomizados que concluyan que su uso es seguro. Incluso, dentro de los fármacos más modernos existen aplicaciones extrapoladas a la población pediátrica (debido al rango etario utilizado en los estudios), y en la mayoría de los ensayos no se ha hecho distinción en la etiología de las crisis, por tanto, no se infiere diferencias en su eficacia en torno a etiología. Tampoco, se han estudiado síndromes epilépticos específicos por edad pediátrica. En términos de seguridad en el uso de FAEs en la población pediátrica, la ILAE realiza recomendaciones ante la ausencia de evidencia específica. Ellos sugieren extremar precauciones con el uso de fenobarbital, fenitoína, topiramato y zonisamida, en el aspecto neurocognitivo y del comportamiento, en niños tratados con fenobarbital, valproato, gabapentina, topiramato, levetiracetam, y zonisamida. Por el contrario, la

evidencia disponible advierte efectos positivos limitados de lamotrigina sobre la cognición y el comportamiento, y de levetiracetam sobre la cognición.

El enfoque del tratamiento con DAEs basado en la etiología y no sólo en el origen focal o generalizado de las crisis, podría sumar de manera significativa, en especial en la población pediátrica. Tomando en cuenta algunos ejemplos de cómo la medicina de precisión ha generado avances tenemos a la Esclerosis Tuberosa con la terapia de Everolimus, que no sólo reduce la presencia de crisis sino también la formación de los tuberoses tanto a nivel cerebral como renal. Así como también, el peor pronóstico de los pacientes con encefalopatía de tipo Dravet, que generan el uso de inhibidores de canales de sodio clásicos (carbamazepina, fenitoína) debido a la hoy conocida afectación de los canales de sodio con pérdida de función (SCN2A) en este síndrome.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Aeby A, Ceulemans B and Lagae L (2022) Treatment of Focal-Onset Seizures in Children: Should This Be More Etiology-Driven? *Front. Neurol.* 13:842276. doi: 10.3389/fneur.2022.842276

# ASOCIACIÓN DE EXPOSICIÓN PRENATAL A MEDICAMENTOS ANTICRISIS CON RIESGO DE AUTISMO Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

---

**Dra. Marlene Doris Huamaní Mendoza**

Médico Neuróloga Epileptóloga  
Hospital Nacional Hipólito Unanue  
Lima - Perú

---

Las mujeres con Epilepsia frecuentemente requieren medicaciones anticrisis (MAC) durante el embarazo y se necesita conocer la seguridad en los niños cuando están expuestas a estos fármacos. Cinco de cada 1000 gestantes usan MAC y la discontinuación antes o durante el embarazo está asociado a crisis epilépticas no controladas y riesgo de mortalidad materna.

Estudios previos describen el riesgo incrementado de 3 a 5 veces de Trastorno del Espectro Autista (TEA) y discapacidad intelectual (DI) en niños de madres expuestas a Valproato, sin embargo el riesgo de desórdenes del neurodesarrollo después de la exposición prenatal a otras MAC permanece incierto a pesar de su frecuente uso.

El objetivo de este estudio de cohorte longitudinal, fue determinar si los niños expuestos prenatalmente a MAC en monoterapia o duoterapia tienen riesgo incrementado para desórdenes del neurodesarrollo.

Para ello utilizaron una base de registro poblacional de fármacos anticrisis en el embarazo (SCAN-AED) donde se registran datos sociales y de salud de los países nórdicos desde 1996 hasta 2017.

Un total de 4 494 926 niños fueron incluidos, siendo el 51.3% de sexo masculino, con edades promedio entre 6.1 y 7.9 años al momento del diagnóstico. 16170 niños nacieron de madres con epilepsia. El seguimiento promedio fue de 8 años.

Los resultados del estudio fueron :

1. Los niños de madres con epilepsia expuestos a monoterapia con Valproato y Topiramato tienen riesgo de TEA y DI, siendo dosis dependiente.
2. Dos a cinco veces mayor riesgo de TEA y DI en niños con exposición prenatal a valproato.

3. Mayor riesgo de alteraciones del neurodesarrollo con dosis diarias mayores de 100mg de Topiramato y 750 mg de Valproato.
4. Los niños expuestos prenatalmente a Carbamazepina, Clonazepam y Oxcarbazepina tienen riesgo incrementado de TEA y DI comparado a niños no expuestos de la población general.
5. La duoterapia de Lamotrigina/Valproato, Lamotrigina/Topiramato, Levetiracetam/ Carbamazepina y Lamotrigina/Oxcarbazepina tienen riesgo incrementado de problemas del neurodesarrollo.
6. La combinación de Levetiracetam y Lamotrigina no estuvo asociada con problemas del neurodesarrollo.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. (2022). Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269