

JOURNAL CLUB

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

NEUROINMUNOLOGÍA

Repoblación Temprana De Células B En Pacientes Con Esclerosis Múltiple Tratados Con Rituximab No Es Predictivo De Un Riesgo De Recaída O Clínica Progresión.....	4
Características De La Resonancia Magnética En La Encefalitis Autoinmune Con Autoanticuerpos Contra El Receptor Gabaa.....	6
El Efecto Del Tabaquismo Sobre La Atrofia De La Sustancia Gris A Largo Plazo Y La Discapacidad Clínica En Pacientes Con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente.....	8
Historia De Embarazo, Consumo De Anticonceptivos Orales (Aco) Y El Riesgo De Esclerosis Múltiple. Una Revisión Sistemática Y Metanálisis.....	10
Resultados Del Tratamiento Del Primer Episodio De Neuritis Óptica Grave.....	12
Aproximación Para El Manejo De Los Síntomas En La Esclerosis Múltiple Con Enfoque En El Bienestar.....	15

ENFERMEDADES NEUROVASCULARES

Identificación De Las Mejores Prácticas Para Mejorar El Manejo Y Evaluación Del Ictus Intrahospitalario: Una Declaración Científica De La Academia Americana Del Corazón.....	20
Tratamientos En El Ictus Isquémico: Actual Y Futuro.....	24
Tratamiento Endovascular Versus Tratamiento Médico Para El Manejo De Ictus Por Oclusión De La Arteria Basilar: Resultados Del Registro Multicéntrico Attention.....	27

DEMENCIAS

Riesgo De Demencia Posterior A Hospitalización Por Injuria Cerebral Traumática.....	30
---	----

DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO

Temblor Esencial (Te), Temblor Esencial-Plus (Te-P) Con Temblor De Reposo (Tr). Conceptos Actuales Y Controversias.....	34
Slc9a6 Nueva Variación En Mujeres Con Discapacidad Intelectual Y Parkinsonismo Atípico.....	37
Trastornos Del Movimiento Y Neuropatía, Superposiciones E Imitaciones En La Práctica Clínica.....	39
Poblaciones Subrepresentadas En Investigación En Genética De La Enfermedad De Parkinson: Situación Actual Y Direcciones.....	41
Asociación De Estatinas Con Aterosclerosis Cerebral Y Parkinsonismo Incidental En Adultos Mayores.....	43

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Enfoque En La Miastenia Gravis Anti- Musk Positiva: Características Clínicas, Tratamiento Y Resultados Clínicos.....	46
--	----

EPILEPSIA

Ácido Fólico Y El Riesgo De Parto Pretérmino, Preeclampsia Y Restricción En El Crecimiento Intrauterino En Mujeres Con Epilepsia: Un Estudio De Cohorte Prospectivo.....	49
Terapia Génica Para Enfermedades Neurológicas: Estado Del Arte Y Oportunidades Para Enfoques De Próxima Generación.....	51

JOURNAL CLUB

NEUROINMUNOLOGÍA

REPOBLACIÓN TEMPRANA DE CÉLULAS B EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON RITUXIMAB NO ES PREDICTIVO DE UN RIESGO DE RECAÍDA O CLÍNICA PROGRESIÓN

Dra. Verónica Fleitas

Médica Neuróloga

Centro Nacional de Esclerosis Múltiple - Instituto de Previsión Social

Asunción- Paraguay

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central.(SNC). Esta patología probablemente de origen autoinmune, fue relacionada con la mediación por células T de manera casi exclusiva por mucho tiempo. Sin embargo, desde 1990, muchas publicaciones han comprobado la vinculación de las células B a la fisiopatología de la enfermedad.

A la actualidad fármacos anti CD20 como el Rituximab y Ocrelizumab entre otros han demostrado su eficacia en la EM remitente recidivante y en formas progresivas por lo cual su uso en la actualidad se ha vuelto rutinario.

El objetivo que este artículo se plantea analizar si la reconstitución temprana de células b post tratamiento con Rituximab se asocia con hallazgos clínicos.

Los puntos más resaltantes fueron los siguientes:

1. En este estudio fueron incluidos 182 pacientes (121 formas progresivas y 62 formas recurrentes).
2. El protocolo de administración en los casos de inducción fue de 1 gramo en el día 1 y día 15, el mantenimiento fue de 1 gramo cada 6 meses.

3. Se consideró actividad clínica de la enfermedad alguno de los siguientes: lesión nueva en T2, 1 recaída clínica objetivable, progresión de la escala ampliada de discapacidad o un empeoramiento en los test cognitivos.
4. Se consideró la repoblación temprana de células B (EBR) cuando la concentración de células B fue > 5 células/mm³.
5. La repoblación temprana de células B es común durante el tratamiento con Rituximab en la EM y aún más común en formas recurrentes de la enfermedad en comparación con las formas progresivas. El Rituximab se asocia con al menos un episodio de repoblación temprana de células B durante los dos primeros años de tratamiento en 38% de los pacientes con EM.
6. La repoblación temprana de células b no es predictiva de recaída o empeoramiento clínico; por el contrario, podría ser más predictivo de un mayor beneficio en algunos pacientes. Esta observación, se realiza ante un reciente aumento del periodo entre tratamientos debido a la pandemia por Sars Cov 2, el cual no afectó negativamente a la eficacia del tratamiento, esto podría conducir a estrategias personalizadas de anti-CD20 en un futuro próximo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Dorcet, G., Migné, H., Biotti, D., Bost, C., Lerebours, F., Ciron, J., & Treiner, E. (2022). Early B cells repopulation in multiple sclerosis patients treated with rituximab is not predictive of a risk of relapse or clinical progression. *Journal of neurology*, 1–11. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11197-6>.

CARACTERÍSTICAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON AUTOANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR GABAA

Dra. Marcia Andrea Gonzalez Revollo

Médica Neuróloga

Caja de Salud de la Banca Privada

Bolivia

La encefalitis constituye un trastorno neurológico grave en este caso el tipo de encefalitis que toca el artículo es un grupo no muy frecuente asociado con anticuerpos dirigidos a receptores sinápticas neuronales, canales iónicos o proteínas de superficie celular; el diagnóstico y tratamiento temprano mejora drásticamente los resultados en el paciente, se detectan los anticuerpos en sangres o LCR sin embargo suele tomar varios días o en países en desarrollo no contar con los reactivos requeridos, por lo cual este artículo se dirige a la correlación de la expresión imagenológica en comparación a la expresión fenotípica de los anticuerpos en los pacientes.

De los 1919 pacientes con sospecha de EA en el Hospital de Huachan, Universidad de Fundas, se eligieron 10 que finalmente fueron diagnosticados con encefalitis anti-GABA. La información la obtuvieron de la historia clínica y entrevistas telefónicas, todos contaban con estudios de imagen, utilizaron la escala de Rankin modificada para evaluar la gravedad de los síntomas en la etapa aguda y en el seguimiento.

Se realizaron detección de anticuerpos e identificaron la especificidad de unión a subunidades en ensayos celulares donde tomando en cuenta por estudios previos que las subunidades $\alpha 1$, $\beta 3$ y $\gamma 2$ de GABA eran diana de autoanticuerpos en la encefalitis anti-GABA, usaron HEK293T células vivas infectadas con plásmidos que codifican subunidades humanas en combinación para detectar si las muestras de suero y LCR de los pacientes tenían autoanticuerpos contra GABA. Estudios previos mostraron que también podían tener autoanticuerpos coexistentes por lo cual buscaron anticuerpos onconeuronales y anticuerpos NMDA, LG11, CASPR2 entre otros.

Todos los participantes realizaron RMN tipo FLAIR ponderadas en T2 para identificar sus lesiones cerebrales, para visualizar la distribución de la lesión y cuantificar anatómicamente los volúmenes regionales, utilizaron FLAIR con el mayor volumen de lesión para cada caso. Clasificaron los patrones imagenológicos en dos tipos: confluente y manchados, definiendo cada uno como confluente cuando al menos la mitad de las áreas de lesión crecieron juntas abarcando 2 o más lóbulos, manchado cuando el diámetro de la lesión más grande fue de ≥ 3 cm. Encontraron y estudiaron la distribución de las lesiones y el nivel de expresión génica regional del cerebro, se calcularon los niveles medios de expresión de 3 subunidades en el lóbulo límbico, frontal, temporal, insular, parietal, occipital, ganglios basales, tálamo, cerebelo y tronco; finalmente la relación entre el nivel de expresión génica y la proporción de pacientes que tenían las lesiones. En la clínica la convulsión fue el síntoma dominante (generalizadas y focales), déficit cognitivo y psiquiátricos, alteración de la conciencia, lenguaje, trastornos del movimiento, sueño en menor porcentaje.

Todos los pacientes presentaron lesiones corticales y subcorticales múltiples o confluente en imágenes T2-FLAIR sin efecto de masa, realce de gadolinio y difusión restringida. Encontraron mayor frecuencia de lesiones en lóbulo límbico, lóbulo frontal, temporal, ninguno en cerebelo y tronco. Todos utilizaron el tratamiento específico en base a corticoides.

Siendo este estudio significativo sobre todo en nuestras regiones de Latinoamérica por el tiempo que tardan los estudios específicos o la carencia de estos para diagnóstico, la presencia de la clínica y la correlación imagenológica podrían coadyuvar en un diagnóstico y manejo temprano y oportuno.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Bo Deng, Mengfei Cai, Yue Qiu, Xiaoni Liu, Hai Yu, Xiang Zhang, Huifen Huang, Xiuhe Zhao, Wenbo Yang, Siqi Dong, Lei Jin, Shuguang Chu, Xiangjun Chen. (2022). MRI characteristics of autoimmune Encephalitis with Autoantibodies to GABAA receptor. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* May 2022, 9 (3) e1158; DOI:10.1212/NXI.0000000000001158.

EL EFECTO DEL TABAQUISMO SOBRE LA ATROFIA DE LA SUSTANCIA GRIS A LARGO PLAZO Y LA DISCAPACIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE

Dr. Oscar F. Gonzales Gamarra

Médico Neurólogo

Clínica Peruano Japonesa

Lima - Perú

El tabaquismo es un factor pronóstico negativo en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM), asociado a una mayor discapacidad y mayor riesgo de conversión a fenotipos de enfermedad progresiva. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos:

1. El humo del cigarrillo desencadena una cascada proinflamatoria, induciendo autoinmunidad e incremento de la actividad inflamatoria.
2. Facilita la entrada de células inmunitarias al SNC mediante la alteración de la barrera hematoencefálica.
3. Cambios epigenéticos.
4. Neurotoxicidad directa debido al daño mitocondrial.

El objetivo fue investigar la relación entre el tabaquismo y la carga de lesiones cerebrales a largo plazo, la atrofia cerebral y los resultados de las pruebas de discapacidad y el examen clínico. Comparando fumadores y no fumadores, definidos tanto por el autoinforme del paciente; el dosaje de los niveles de cotidina (Un metabolito alcaloide de la nicotina) y estudiando los efectos de la dosis.

Se evaluaron 92 pacientes (fumadores y no fumadores) con EMRR seguidos durante 24 meses; durante el período de estudio los pacientes asistieron a visitas de seguimiento periódicas, se sometieron a exámenes bioquímicos, radiológicos y clínicos, incluida la Escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS), la prueba de caminata de 25 pies

cronometrada (T25FW), prueba de la clavija de 9 hoyos de la mano dominante y de la mano no dominante, y la prueba de PASAT.

Diez años después de la conclusión del ensayo, se invitó a todos los participantes disponibles (87) a una visita de seguimiento, de los cuales (85) aceptaron, a éstos se les repitió los exámenes radiológicos y clínicos. Entre el estudio inicial a los 24 meses y la visita de seguimiento de 10 años, los participantes habían recibido atención y tratamiento clínico de rutina.

Se encontró que los pacientes con EM que fumaban tenían volúmenes más bajos de sustancia blanca y sustancia gris profunda y volúmenes de lesiones de RMN en T2 más altos. Los fumadores también acumularon más discapacidad e incurrieron en una mayor disminución en los puntajes de atención medidos por las pruebas PASAT y T25FW (mayor grado de discapacidad al caminar) lo cual indica mayor acúmulo de discapacidad. Además, las asociaciones seguían siendo significativas al corregir los factores de riesgo vascular que tuvieron algunos pacientes. Estos hallazgos sugieren que fumar tiene una influencia negativa a largo plazo sobre el pronóstico y la progresión de la enfermedad en pacientes con EM por lo que a los fumadores con EM se les debe aconsejar y ofrecer ayuda para dejar de fumar lo antes posible en el curso de la enfermedad.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. The Effect of Smoking on Long-term Gray Matter Atrophy and Clinical Disability in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.(2022), Ingrid Anne Lie, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 9 (5) e200008; DOI:10.1212/NXI.0000000000200008.

HISTORIA DE EMBARAZO, CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES (ACO) Y EL RIESGO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

MD. MSc. Correa Díaz Edgar Patricio

Médico Neurólogo

Hospital Carlos Andrade Marín

Ecuador

La esclerosis múltiple (EM) es una patología de etiología aún desconocida, es más frecuente en el sexo femenino y se piensa que las hormonas femeninas juegan un rol en el desarrollo de la enfermedad. Existe controversia sobre el uso de anticonceptivos orales (ACO) y el desarrollo de EM. Por este motivo, una revisión sistemática y metanálisis han planteado como objetivo, estimar las probabilidades (odds) del consumo de ACO, los antecedentes de embarazo y el riesgo de EM.

En esta revisión sistemática se hizo una búsqueda en PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Google académico y literatura gris, incluidas las referencias de las referencias, así como documentos de conferencias. Se incluyeron en total cuatro estudios. Lo interesante fue que las probabilidades de desarrollar EM en mujeres con antecedentes de embarazo en comparación con mujeres nuligrávidas fue de 0,64 (95 % IC = 0,53 - 0,78) ($I^2 = 0$, $P = 0,5$), lo que significa que el embarazo redujo el riesgo de EM en un 36%. Las probabilidades de consumo de ACO y el riesgo de EM fueron 1,09 (95 % IC = 0,67 - 1,76). Lo que significa que el consumo de ACO no aumenta o reduce el riesgo de desarrollar EM. Al comparar las probabilidades de consumo de ACO y el riesgo de EM según el país de origen, se encontró que el país de origen no fue la causa de heterogeneidad en el metanálisis.

Estudios previos ya habían encontrado esta asociación entre uso de ACO y el desarrollo de EM. Por ejemplo, Un estudio previo realizado por Holmqvist et al., demostró que la paridad podría ser efectiva en retrasar la manifestación de los síntomas de la EM cuando se compararon mujeres con antecedentes de paridad y mujeres sin historia de

la misma. En un estudio de cohortes, Nielsen et al, encontró que las mujeres con un parto tenían un 24% menos de riesgo de EM que las mujeres sin antecedentes de paridad. Adicionalmente, se ha demostrado que tener hijos reducirá el riesgo de desarrollar EM. Al parecer esta reducción se basa en la modulación del sistema inmune por las hormonas sexuales.

Finalmente, esta es la primera revisión sistemática y metanálisis sobre la probabilidad de desarrollar EM en pacientes que usa ACO o que quedan embarazadas. Los resultados de esta revisión sistemática muestran que la historia del embarazo es un factor protector para el desarrollo de la EM, mientras que el uso de ACO no tiene un efecto significativo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

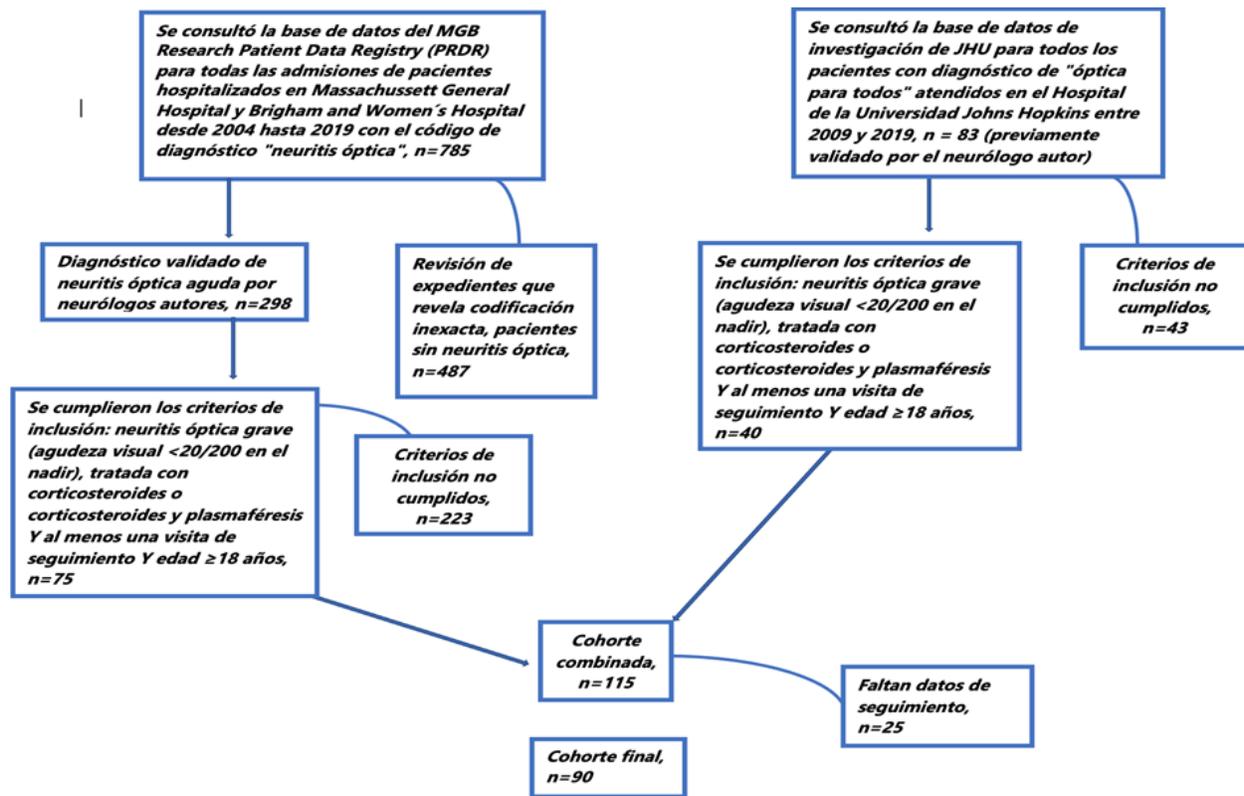
1. Ghajarzadeh M, Mohammadi A, Shahraki Z, Sahraian MA, Mohammadifar M. (2022). Pregnancy History, Oral Contraceptive Pills Consumption (OCPs), and Risk of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med.* 24;13:89. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_299_20. PMID: 35958357; PMCID: PMC9362753.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL PRIMER EPISODIO DE NEURITIS ÓPTICA GRAVE

Dra. María Calle
Médica Neuróloga
Hospital Dos de Mayo
Perú

La neuritis óptica (NO) es un ataque inflamatorio agudo de los nervios ópticos que ocurre como un proceso monofásico o como parte de una enfermedad desmielinizante recurrente como la esclerosis múltiple (EM). La mayoría de los casos relacionados con la EM son de gravedad leve o moderada (36% con una visión peor de 20/200) y se resuelven con un pronóstico favorable (Beck et al., 1992). Por el contrario, los pacientes con NO grave, es decir, agudeza visual (AV) de 20/200 o peor en el ojo afectado, suelen ocurrir aisladamente o secundarios a enfermedad neuroinflamatoria recidivante, como el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD), el anticuerpo contra la glucoproteína de oligodendrocitos de mielina enfermedad asociada (MOGAD).

La metodología del estudio: Criterios de inclusión/exclusión se muestra en la siguiente figura:



De los 90 pacientes con NO grave, 71 (78,9 %) recibieron sólo corticosteroides (3-5 días de metilprednisolona IV) y 19 (17,0 %) se sometieron a plasmaféresis después de los corticosteroides. De los 71 pacientes que recibieron esteroides sin escalar a Plasmaféresis 30 pacientes (42,2%) lograron una recuperación completa (AV 20/20 en el ojo afectado), mientras que 35 (49,3%) tuvieron una recuperación parcial y 6 (8,4%) no tuvieron recuperación. Entre los 19 pacientes que no respondieron a los corticosteroides que se sometieron a un tratamiento de escalada, 13 (68,4 %) se recuperaron por completo, 6 (31,6 %) tuvieron recuperaciones visuales parciales ($p = 0,0434$). La mediana del logMAR delta de los pacientes que se sometieron a una intensificación de la atención fue de -1,2 en comparación con 2,0 para los que no lo hicieron ($p = 0,0208$). Un cambio de delta logmar 2.0 equivale a pasar del movimiento de la mano a la percepción de la luz y el valor delta positivo se refiere al empeoramiento intraataque.

Se concluye que en la cohorte de la primera NO grave de etiología desconocida, los pacientes que no respondieron adecuadamente a los corticosteroides se beneficiaron del tratamiento escalonado a plasmaféresis, seguido en la mayoría de los casos por

Rituximab, independientemente de la etiología final. Se necesitan ensayos controlados aleatorios para confirmar las mejores estrategias de tratamiento.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Kristin Galetta, Sophia Ryan, Giovanna Manzano, et al.(2022). Treatment outcomes of first-ever episode of severe optic neuritis, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 66, 104020. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104020>.

APROXIMACIÓN PARA EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON ENFOQUE EN EL BIENESTAR

Dra. Elisa Carolina Jácome Sánchez

Médica Neuróloga

Hospital de Nueva Aurora, Luz Elena Arismendi

Quito - Ecuador

La esclerosis múltiple (EM) tiene una variedad de síntomas que pueden afectar la funcionalidad, la independencia y la calidad de vida de las personas que la padecen, es por ello que, el manejo de los mismos tiene un impacto inmensurable en su vida; es importante recordar que el tratamiento sintomático de cada paciente es variable y no lineal a lo largo del tiempo.

El presente artículo explora las intervenciones de estilo de vida saludables que incluye nutrición, ejercicio y prácticas de bienestar emocional además del tratamiento farmacológico para el manejo de los síntomas de la EM, requiriendo de la asistencia de un equipo multidisciplinario con evaluaciones frecuentes a lo largo del tiempo para dar un seguimiento eficaz de la sintomatología y su respuesta, como se lo demuestra a continuación en la tabla:

Síntoma (detección y tratamiento de condiciones comórbidas)	Optimización del estilo de vida	Tratamientos no farmacológicos	Tratamientos y procedimientos farmacológicos
Fatiga (depresión, obesidad, apnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas, nocturia, anemia, hipotiroidismo, iatrogenia/polifarmacia)	Ejercicio regular, optimizar la dieta, medidas de conservación de energía, dejar de fumar	Remisión a fisioterapia (PT), dietista registrado, chaleco refrigerante	Dalfampridina 10 mg cada 12 horas (velocidad de marcha); melatonina 0.5 mg a 3 mg (trastornos del sueño); precaución con estimulantes (p. ej., modafinilo, metilfenidato) y amantadina debido a la baja evidencia; limitar los medicamentos sedantes
Deterioro cognitivo (enfermedades vasculares comórbidas, depresión, fatiga, interrupción del sueño, tabaquismo, iatrogenia/polifarmacia, otras demencias)	Ejercicio regular, optimizar la dieta, compromiso social, dejar de fumar	Referencia de PT, dietista registrado, pruebas neuropsicológicas, terapia del habla/cognitiva	Dalfampridina 10 mg cada 12 horas (evidencia emergente); medicamentos para la demencia si demencia de Alzheimer comórbida; precaución con los cannabinoides; limitar los medicamentos sedantes; evitar la polifarmacia
Depresión/ansiedad (fatiga, dolor, deterioro cognitivo, fatiga, iatrogenia)	Ejercicio regular, optimizar la dieta, manejo del estrés	Remisión de PT, dietista registrado, terapia cognitivo-conductual, asesoramiento	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN); buspiona (se une a los receptores de serotonina y dopamina); dalfampridina 10 mg cada 12 horas (evidencia emergente); limitar los medicamentos depresores (interferón beta, betabloqueantes)
Dolor (depresión, espasticidad, neuropatía periférica, causas de dolor no neurológicas)	Ejercicio regular (considere formas suaves: en la piscina, tai chi), optimice la dieta, prácticas de manejo del estrés	Remisión de PT, dietista registrado, recursos de autoayuda (p. ej., mymsbookit.org), acupuntura, centro del dolor	Dolor neuropático: gabapentina, pregabalina, duloxetina, lamotrigina; neuralgia del trigémino/espasmos tónicos: carbamazepina, oxcarbazepina, lacosamida, acetazolamida; precaución con los antidepresivos tricíclicos por los efectos secundarios; evitar estupefacientes, polifarmacia; Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) unidad, estimuladores de la médula espinal
Dolor de cabeza (neuralgia del trigémino, contribuyentes musculoesqueléticos, banderas rojas de dolor de cabeza)	Ejercicio regular, optimizar la dieta y evitar los desencadenantes de la migraña (p. ej., queso añejo, vino tinto, nitratos), prácticas de manejo del estrés	Aplicación de seguimiento de dolor de cabeza en un teléfono inteligente o tableta	Manejo del dolor de cabeza por academia americana de Prácticas de neurología (AAN)

Síntoma (detección y tratamiento de condiciones comórbidas)	Optimización del estilo de vida	Tratamientos no farmacológicos	Tratamientos y procedimientos farmacológicos
Espasticidad (mielopatía, diferenciación de espasmos tónicos)	Ejercicio regular, concéntrese en el estiramiento (yoga, tai chi, guías de estiramiento; consulte la TABLA 4-3)	referencia del PT	Baclofeno, tizanidina, gabapentina: dosis mínima eficaz; cannabis: tetrahidrocannabinol 1:1; productos de cannabidiol si están disponibles; use con precaución; benzodiazepinas, dantroleno, clonidina, otros productos de cannabis; inyecciones musculares de onabotulinumtoxinA; bomba intratecal de baclofeno; quimiodenervación, rizotomía, tendinectomía
Movilidad, equilibrio y coordinación (iatrogenia/polifarmacia)	Ejercicio regular, énfasis en la fuerza central, estiramiento y equilibrio.	Referencia PT: fortalecimiento y equilibrio; evaluación de la movilidad: aparatos ortopédicos, bastones, andadores, scooters, sillas de ruedas, sillas eléctricas; terapia ocupacional (OT): equipos adaptativos, simulaciones de conducción, adaptaciones de automóviles, estimuladores de tibial anterior para pie caído	Dalfampridina 10 mg cada 12 horas (velocidad al caminar; menor evidencia de mejora de la resistencia, el equilibrio y la destreza de los dedos); limitar los medicamentos de acción central que afectan el equilibrio (p. e., antidepresivos tríclicos, baclofeno, benzodiazepinas, cannabis)
Disfunción de la vejiga (infección del tracto urinario, mielopatía, enfermedad urológica)	Ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico y de la base, evitar los irritantes de la vejiga (cafeína, tabaco, alcohol, bebidas carbonatadas), limitar los líquidos, micción programada	PT del suelo pélvico, evaluación urológica, autocatereterismo intermitente (residuo posicional >100 ml)	Urgencia/frecuencia: antimuscarínicos (elección basada en el perfil de efectos secundarios): oxibutinina y solifenacina (estreñimiento, confusión, fatiga, ojos/boca secos); tolterodina (menos boca seca); trospio y darifenacina (en teoría, menos efectos cognitivos por un menor cruce de la barrera hematoencefálica y unión al receptor M3, respectivamente); Agonista β_3 -adrenérgico: mirabegron; onabotulinumtoxinA vejiga inyecciones; estimulación de la raíz nerviosa tibial/sacra; colocación de catéter suprapúbico
Disfunción sexual (depresión, trauma, mielopatía, iatrogénica)	Ejercicios de fuerza del suelo pélvico y de la base, prácticas de manejo del estrés	PT del piso pélvico, derivación a urología, lubricantes, humectantes, vibradores, dispositivos para la disfunción eréctil, asesoramiento, salud mental	Disfunción eréctil y anorgasmia: inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil); dolor durante las relaciones sexuales para mujeres: estrógenos, ospemifeno; bajo deseo sexual: flibanserina, bremelanotida

Cada una de las intervenciones descritas en la tabla adjunta han sido evaluadas en diferentes estudios y no han demostrado ser superiores al tratamiento farmacológico convencional, sin embargo, sí brindan un apoyo complementario, permitiendo reducir las dosis de los mismos y consecuentemente disminuir sus efectos adversos, por lo que su fomento y apoyo es valioso como terapia suplementaria mas no de base.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Spain R. (2022) Approach to Symptom Management in Multiple Sclerosis With a Focus on Wellness. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 1;28(4):1052-1082. doi: 10.1212/CON.0000000000001140.

JOURNAL CLUB

ENFERMEDADES NEUROVASCULARES

IDENTIFICACIÓN DE LAS MEJORES PRÁCTICAS PARA MEJORAR EL MANEJO Y EVALUACIÓN DEL ICTUS INTRAHOSPITALARIO: UNA DECLARACIÓN CIENTÍFICA DE LA ACADEMIA AMERICANA DEL CORAZÓN

Dr. Danny Moisés Barrientos Imán

Médico Neurólogo

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Lima-Perú

La ictus intrahospitalario se define como el ictus que se produce durante una hospitalización por un diagnóstico distinto. Esta patología ocurre comúnmente en pacientes sometidos a procedimientos o pruebas diagnósticas invasivas. Se requiere un rápido reconocimiento y determinar si el déficit neurológico corresponde a un ictus o es consecuencia de la medicación asociada al procedimiento. Las modernas estrategias de tratamiento del ictus requieren la incorporación de imágenes avanzadas con el fin de realizar terapias oportunas. El traslado de los protocolos de atención del ictus en emergencia a pacientes hospitalizados ha sido difícil debido a la complejidad de los protocolos de atención. Se realizó una búsqueda de la literatura en idioma inglés de artículos relacionados al ictus intrahospitalario entre 1996 y 2022.

Aproximadamente el 2 % al 4 % de los pacientes con ictus presentaron el evento durante una hospitalización por otra condición. Cerca de la mitad de los ictus intrahospitalarios son consecuencia de procedimientos vasculares. La discontinuación de la medicación antitrombótica incrementa el riesgo de ictus peri procedimiento. En pacientes hospitalizados las alteraciones del estado mental sin focalización son probablemente imitadores del ictus.

En esta revisión los artículos identificados recomiendan el desarrollo de protocolos de identificación y respuesta al ictus intrahospitalario. Los componentes de estos protocolos deben incluir educación en ictus intrahospitalario, un método de evaluación

simple, activación de alerta del ictus intrahospitalario y un equipo dedicado a responder dicha activación de alerta.



Figure 1. A stroke code response process uses a defined response team within an organizational milieu that includes education, training, and feedback with data-driven oversight.
 AC indicates accessory cephalic vein; CBC, complete blood count; HCG, human chorionic gonadotropin; IV, intravenous; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PT, prothrombin time; PT/INR, prothrombin time/international normalized ratio; PTT, partial thromboplastin time; and STAT, statim. Adapted from American Stroke Association tools acquired from the National Stroke Association and developed as part of their in-hospital stroke initiative.

Los pacientes con sospecha de ictus intrahospitalario requieren un manejo rápido de acuerdo a las guías de ictus isquémicos y hemorrágico actuales. Los hospitales que no puedan proveer de un adecuado manejo del ictus intrahospitalario requieren

comprometer el liderazgo, identificar las barreras y desarrollar el camino apropiado para facilitar el traslado a un nivel superior.

Los pacientes con ictus intrahospitalario tienen peores desenlaces que los pacientes con ictus de la comunidad.

Las barreras para las opciones de un apropiado tratamiento incluyen recursos limitados de los hospitales primarios.

La telemedicina debe ser considerada para el manejo del ictus intrahospitalario cuando no se dispone de una experiencia adecuada.

Para monitorear y retroalimentarse es beneficioso rastrear y reportar cada componente del protocolo de alerta del ictus intrahospitalario.

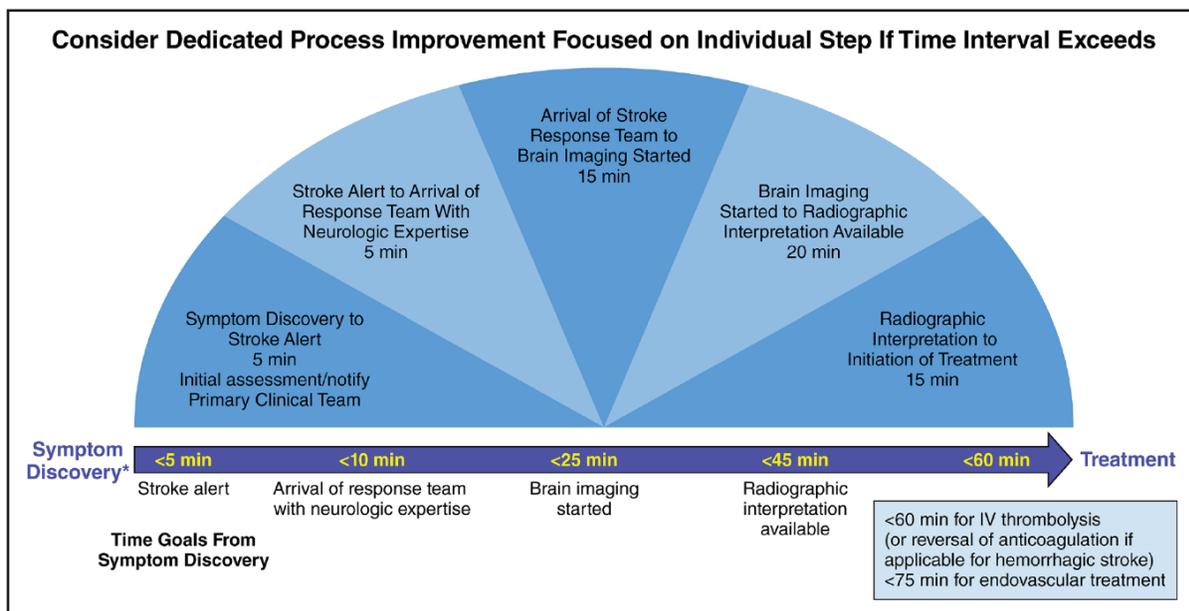


Figure 2. Dedicated process improvement focuses on individual steps if a time interval is exceeded.

For monitoring and feedback purposes, each component of the stroke alert protocol is individually tracked and reported. IV indicates intravenous. *Reducing time from symptom onset to discovery in high-risk inpatient populations is also a valid target for quality improvement. Author consensus adapted from American Stroke Association Target: Stroke Phase III and experience with the in-hospital stroke quality improvement initiative developed by the National Stroke Association and acquired by the American Stroke Association.

Los siguientes componentes son clave para para optimizar la evaluación y tratamiento de los pacientes con ictus intrahospitalario:

1. Educación médica continua en ictus intrahospitalario
2. Formar equipos de profesionales capacitados en ictus intrahospitalario
3. Desarrollar protocolos escritos para acelerar y asegurar el tratamiento oportuno de reperusión en pacientes con ictus intrahospitalario

4. Identificar las barreras y limitación del manejo del ictus intrahospitalario y facilitar el traslado a un hospital de mayor nivel
5. Mejorar el manejo del ictus intrahospitalario mediante el registro y evaluación de indicadores de calidad.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Amre Nouh, MD, FAHA, Vice Chair; Sepideh Amin-Hanjani, MD, et al. (2022), Identifying Best Practices to Improve Evaluation and Management of In-Hospital Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*; 53:e165-e175. doi: 10.1161/STR.0000000000000402.

TRATAMIENTOS EN EL ICTUS ISQUÉMICO: ACTUAL Y FUTURO

Dr. Donoband Melgarejo

Médico Neurólogo

Hospital Central del Instituto de Previsión Social

Paraguay

Este resumen contiene el tratamiento actual y futuro del ictus isquémico agudo, ver fig 1 y 2. A pesar del progreso en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos en las últimas tres décadas, en relación con el diagnóstico precoz y el desarrollo de protocolos que han reducido el tiempo puerta-aguja para el tratamiento aún hay varias lagunas clínicas que siguen sin resolverse. La fisiopatología del ictus isquémico involucra múltiples vías que resultan en obstrucción de la arteria cerebral e isquemia del tejido cerebral. Hasta la fecha, el único fármaco aprobado para el ictus isquémico agudo es la alteplasa un activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) que se recomienda administrar dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas. La trombólisis intravenosa (TVI) se puede administrar sola o en combinación con el tratamiento endovascular (TVE) con trombectomía mecánica (TM), en caso de oclusión de grandes vasos (OGV). Se recomienda la TM dentro de las 6 h desde el inicio de los síntomas en pacientes con OGV en combinación con TIV dentro de las 4,5 h desde el inicio de los síntomas y sola entre 4,5 h y 6 h desde el inicio de los síntomas. Evidencias recientes han permitido una extensión de la ventana de tiempo de la TIV para pacientes con tiempo de inicio desconocido y para aquellos con tiempo de inicio conocido hasta 9 h, gracias al nuevo enfoque de "ventana de tejido" guiado por técnicas avanzadas de neuroimagen. Estos incluyen "ictus de despertar", que representan hasta el 25% de todos los ictus agudos.

Actualmente tenemos un fármaco prometedor y alternativo a la alteplasa, la tenecteplasa, un rtPA genéticamente modificado de última generación; es el trombolítico intravenoso de primera línea para el infarto de miocardio con una eficacia similar, pero un mejor perfil de seguridad que la alteplasa, debido a su menor riesgo de transformación hemorrágica, mayor especificidad de fibrina, inicio de acción más rápido y vida media más prolongada y se administra mediante un único bolo

intravenoso, a diferencia de la infusión de 1 hora para la alteplasa. Hay otros agentes fibrinolíticos que se están evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de accidente cerebrovascular isquémico agudo. Estos incluyen desmoteplasa, estafiloquinasa recombinante y uroquinasa modificada; pero con sus datos preliminares no sólidos, sus perfiles de eficacia y seguridad parecían ser débiles.

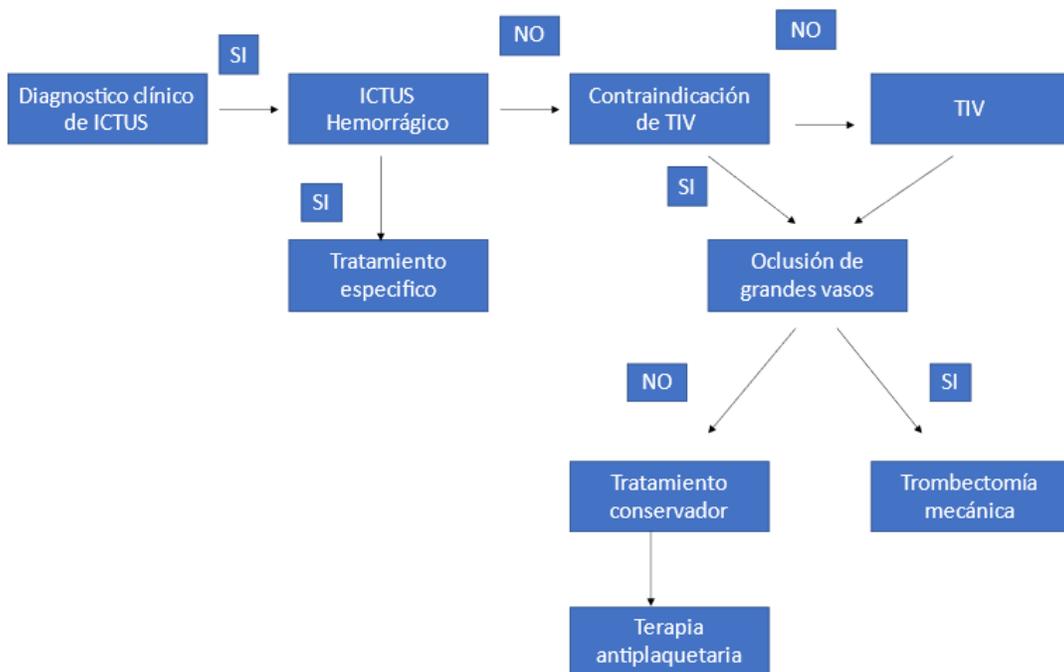


Figura 1. Tratamiento del ictus isquémico agudo. TIV, trombólisis intravenosa.

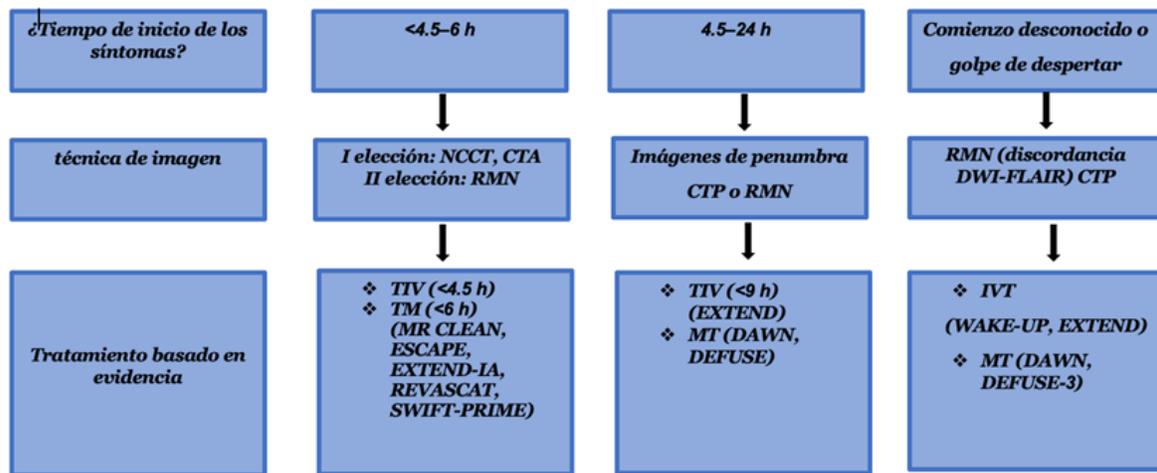


Figura 2. Tratamiento del ictus isquémico agudo guiado por neuroimagen. NCCT, tomografía cerebral sin contraste; RMN, resonancia magnética; CTP, Perfusión de tomografía cerebral; DWI, imágenes ponderadas por difusión; INSTINTO, recuperación de inversión atenuada por fluido; IVT, trombólisis intravenosa; MT, trombectomía mecánica.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Mosconi M, G, Paciaroni M.(2022). Tratamientos en el accidente cerebrovascular isquémico: actual y futuro. Eur Neurol. doi: 10.1159/000525822.

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO PARA EL MANEJO DE ICTUS POR OCLUSIÓN DE LA ARTERIA BASILAR: RESULTADOS DEL REGISTRO MULTICÉNTRICO ATTENTION

Dra. Marla Luz María Gallo Guerrero

Médica Neuróloga
Clínica Ricardo Palma
Perú - Lima

A pesar de que los ictus por oclusión de la arteria basilar (OAB) son infrecuentes y representan sólo el 1% de todos los ictus isquémicos y 5% de los ictus por oclusión de gran vaso, éstos son muy discapacitantes, resultando que el 80% de los pacientes queden con secuelas neurológicas severas o muerte. Hasta el momento dos estudios (BEST y BASICS) fallaron en demostrar el beneficio del tratamiento endovascular (TEN) sobre el tratamiento médico (TM) en pacientes con OAB. Estos estudios tuvieron muchas limitaciones por lo cual era necesario nuevos estudios. Así también se ha demostrado el uso de TEN en ictus de circulación anterior hasta en una ventana de 24 horas, pero seguía siendo una incógnita el uso de TEN en ictus por OAB.

Este es un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico realizado en 48 centros integrales de ictus en China en donde se incluyeron 2134 pacientes del registro nacional ATTENTION durante el periodo del 2017 al 2021: 462 recibieron TM versus 1672 recibieron TEN. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia y seguridad del TEN versus el mejor TM para OAB.

Se incluyeron pacientes con OAB evidenciado por angio tomografía o angio resonancia o angiografía sustracción digital con menos de 24 horas de evolución y con una escala

de Rankin previa ≤ 2 . Se utilizó una doble estimación y utilizó pareamiento por puntaje de propensión (PSM) lo que redujo el sesgo y logró equilibrar los factores pronósticos. El principal resultado clínico fue el pronóstico funcional favorable (Escala de Rankin modificada mRS, 0-3) a los 90 días. Se encontró que el grupo de TEN se asoció a un mejor pronóstico y menor mortalidad comparado con los que recibieron TM (RR 1.42, (IC 95% 1.19-1.65); diferencia de riesgo absoluto 1.18% [IC 95% 6.9-16.7]) y (RR ajustado 0.78 [IC 95% 0.69-0.88]) respectivamente. Este beneficio se observó en los pacientes con una escala de NIHSS ≥ 10 , por lo cual se realiza la sugerencia en pacientes con ictus moderado y severo. Dentro de los resultados secundarios se halló que los pacientes con TEN tenían un mejor score en la escala de mRS y NIHSS a las 24 horas y a los 5-7 días, así como también mejores tasas de supervivencia con menor discapacidad a los 90 días.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. C. Chunrong Tao, MD, PhD, Adnan I. Qureshi, MD, Yamei Yin, MD, et al. (2022). Endovascular Treatment Versus Best Medical Management in Acute Basilar Artery Occlusion Strokes: Results From the ATTENTION Multicenter Registry. *Circulation*. 146:6–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058544.

JOURNAL CLUB

DEMENCIAS

RIESGO DE DEMENCIA POSTERIOR A HOSPITALIZACIÓN POR INJURIA CEREBRAL TRAUMÁTICA

Maria Meza Vega

Médico Neurólogo

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Lima - Perú

Globalmente la Injuria Cerebral Traumática (ICT) afecta a más de 27 millones de personas anualmente. Su asociación con demencia no está claramente establecida. La Comisión Lancet 2020 sobre prevención, intervención y cuidado de la demencia, la incluyó como un factor de riesgo potencialmente modificable, junto a otros 11. Menor nivel educativo, bajo desempeño cognitivo, alto consumo de sustancias como alcohol y tabaco, poca actividad física e ICT han sido asociadas a muerte temprana además de demencia. Para tener la certeza de la asociación es importante ajustar los otros factores.

El objetivo primario del estudio fue determinar la asociación entre la ICT y la demencia ajustando los otros factores intervinientes. Según la hipótesis al ajustarlos, la ICT mayor, pero no la menor, estaría relacionada con un incremento del riesgo de demencia. Un objetivo secundario fue identificar los factores confusores en esta asociación.

Este estudio tipo cohorte, longitudinal y prospectivo, se realizó en Finlandia, entre los años 1992 y 2012. El rango de edad de la población estuvo entre 25-64 años. Cuando la hospitalización duró ≤ 1 día se diagnosticó ICT menor e ICT mayor si fue ≥ 3 días. La demencia se estableció por un primer diagnóstico hospitalario, uso de drogas antidemenciales o presencia como diagnóstico subyacente o contribuyente a la muerte en un certificado de defunción. El seguimiento fue hasta la muerte o fines de 2017.

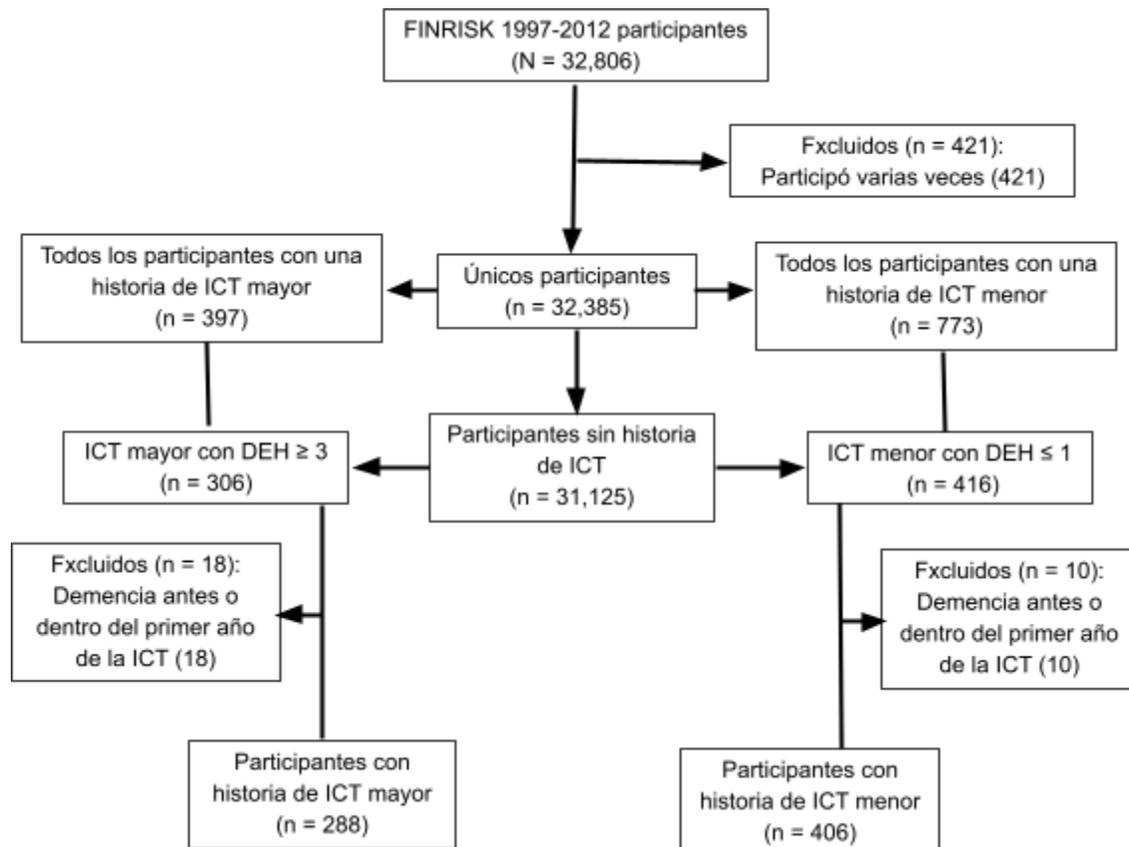
De 31,909 participantes, diagnosticaron ICT mayor en 288 e ICT menor en 406. Se identificaron 976 casos de demencia durante 15.8 años de seguimiento.

Ajustando los datos según edad y sexo, el grupo de ICT mayor (hazard ratio [HR] 1.51, 95% CI 1.03–2.22), incrementó el riesgo de demencia. Ajustes adicionales considerando nivel educativo, consumo de alcohol y tabaco, actividad física e

hipertensión arterial, debilitaron la asociación (HR 1.30, 95% CI 0.86–1.97), especialmente consumo de alcohol y actividad física.

Conclusión: La ICT mayor, pero no la ICT menor, se asoció a demencia. El ajuste de otros factores relacionados a demencia diluyeron la asociación, siendo el consumo de alcohol y la actividad física los más fuertes.

Diagrama de flujo que muestra la población del estudio FINRISK de acuerdo a la historia de injuria cerebral traumática



DEH: Duración de la estancia hospitalaria

ICT: Injuria traumática cerebral

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Raj R, Kaprio J, Pekka Jousilahti P, Korja M, Siironen J. (2022). Risk of Dementia After Hospitalization Due to Traumatic Brain Injury A Longitudinal Population-Based Study. *Neurology*. 98:e2377-e2386. doi:10.1212/WNL.0000000000200290.

JOURNAL CLUB

DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO

TEMBLOR ESENCIAL (TE), TEMBLOR ESENCIAL-PLUS (TE-P) CON TEMBLOR DE REPOSO (TR). CONCEPTOS ACTUALES Y CONTROVERSIAS

Dra. Marcos Serrano-Dueñas, MSc.

Médico Neurólogo

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Ecuador

En la reciente clasificación de la IPMDS (2018); textualmente se describe la nosología del TE-P: aquellos pacientes que cumplen criterios de TE, pero presentan TR o “signos neurológicos suaves” adicionales, que no son suficientes para un diagnóstico alternativo.

La inclusión del TR en el contexto del TE tiene históricas y actuales controversias. Este trabajo se fundamenta en una búsqueda en la literatura en Febrero/2022 que arrojó 665 resultados, fueron incluidos 44 que representan a 4.028 individuos.

La prevalencia de TR en TE osciló entre 1,9 a 72,9; la cifra más baja proviene de estudios en comunidad y la más alta se obtuvo de un banco de cerebros. La mayoría de los enfermos fueron adultos mayores. El único estudio que investigó el inicio del TR, reveló que 76,3% lo presentaron desde el inicio; 16,6% debutaron con el temblor de acción y 4,1% empezaron con el TR.

En cuanto a estudios de EMG, en los sujetos con TE-P más TR se encontró un patrón sincrónico, a diferencia del patrón alternante del Parkinson. Los datos anormales, obtenidos con el DAT SPECT oscilan entre 0% a 88,2%, las cifras más altas provienen de sujetos con mayor tiempo de enfermedad. Siete estudios con RNMf no demostró hallazgos consistentes y solo sugiere que la anomalía en el TR podría localizarse en un circuito diferente a del temblor de acción.

Dos estudios anatomopatológicos que involucraron a 38 individuos no demostraron diferencias entre casos de TE y casos de TE-P con TR. En ambos grupos hubo un incremento de las células torpeda en la corteza cerebelosa y disminución de las de

Purkinje. No hubo evidencia de patología de cuerpos de Lewy.

En conclusión, podemos decir: (i) El TR podría desarrollarse como una característica tardía del TE. (ii) El TE-P+TR es una entidad diferente al TE, causada por diferentes mecanismos fisiopatológicos. (iii) El desarrollo de TR en sujetos con TE puede indicar un Parkinson superpuesto. Y, (iv) Podrán tratarse de enfermos con temblor distónico, mal diagnosticados como TE.

La evidencia revisada en este trabajo señala que los enfermos con TE-P+TR representan un grupo heterogéneo de trastornos, esto apoya la conceptualización de la IPMDS del TE-P, al que considera un síndrome, además de la inteligente propuesta de esa clasificación de la posible transición con el paso del tiempo a diferentes formas de temblor.

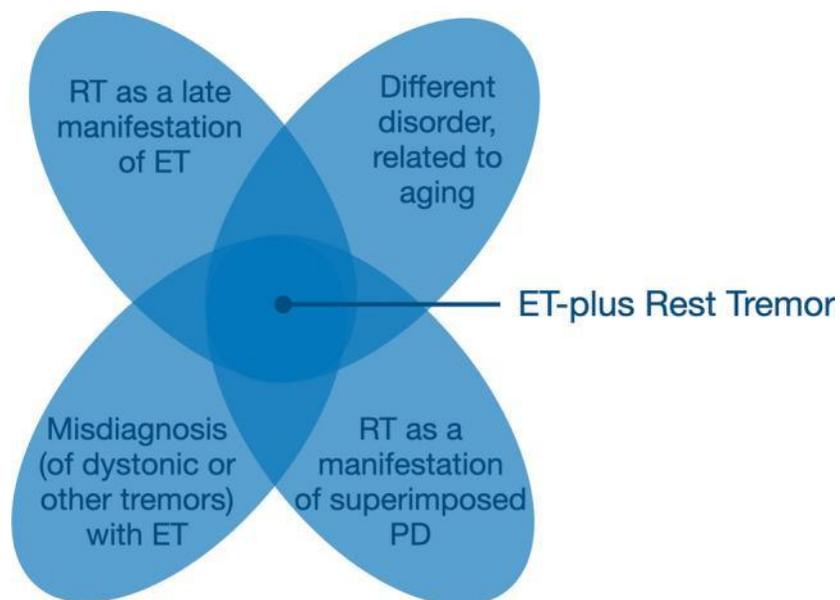


Figura 1: Los fundamentos heterogéneos del temblor en reposo ET-plus

Fig. 1. Los fundamentos heterogéneos del temblor en reposo ET-plus. Todas las condiciones dan como resultado la presencia de temblor de reposo además del temblor de acción, pero otras características clínicas también pueden ser compartidas entre estas condiciones, aflojando sus límites en pacientes en los límites de su respectiva clasificación. ET Temblor esencial, PD Enfermedad de Parkinson, RT Temblor de reposo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Erro R, Sorrentino C, Russo M, Barone P. Essential tremor plus rest tremor: current concepts and controversies. 2022 . J Neural Transm (Vienna); 129(7):835-846. doi: 10.1007/s00702-022-02516-2. PMID: 35672518.

SLC9A6 NUEVA VARIACIÓN EN MUJERES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y PARKINSONISMO ATÍPICO

Dra. Helen Paz Maydana

Médico Neurólogo

Bolivia

El gen SLC9A6 es el encargado de codificar la proteína intercambiadora de Na⁺/H⁺ endosomal (NHE) y sus variaciones son responsables del síndrome de Christianson en hombres, y las mujeres portadoras pueden permanecer asintomáticas o desarrollar discapacidad intelectual, problemas de conducta y enfermedades psiquiátricas.

El presente artículo revela a una familia japonesa con 3 mujeres portadoras de c.265T>C, p.Trp89Arg como variación del gen SLC9A6.

El probando es una mujer diestra, manufacturera de 51 años con problemas de aprendizaje. A los 48 años comenzó con dificultades con la motricidad fina en mano derecha y bradicinesia. Al examen se evidencia limitación bilateral de la mirada conjugada, temblor postural en manos y el signo del golpe glabellar, rigidez, bradicinesia y ROT aumentados, a predominio derecho. La RMN cerebral fue normal. El SPECT mostró una perfusión disminuida en los lóbulos occipitales bilaterales.

La madre del probando fue estudiada antes de fallecer por cáncer de ovario a los 76 años, tenía problemas de aprendizaje y a los 63 años presentó trastornos de motricidad fina de mano derecha, seguido de amimia facial con declive cognitivo progresivo. A los 73 años presentaba marcada rigidez en cuello y extremidades derechas, signo del golpe glabellar y disfagia. La RMN cerebral reveló atrofia parietal superior izquierda moderada, reducción marcada de la unión al transporte de dopamina se detectó bilateralmente en el putamen anterior y posterior. El SPECT mostró disminución de la perfusión en el temporal izquierdo, lóbulos parietal y occipital. La hermana menor del probando de 45 años, también presentaba trastornos del aprendizaje y rigidez del cuello y extremidades derechas, con bradicinesia bilateral a predominio derecho.

Entre los hallazgos moleculares primero se realizó la secuenciación del exoma completo ADN genómico del probando sin encontrar ninguna variación de los genes asociados al parkinsonismo o demencia (SNCA, APP, GBA).

Para evaluar la importancia funcional del W89R NHE6 del estudio, se examinó la vida media de la proteína mediante experimentos con cicloheximida, y análisis mediante transferencia Western utilizando un anticuerpo monoclonal anti- β -actinas como control, lo que sugiere que W89R NHE6 se transporta parcialmente desde endosomas tempranos a la membrana plasmática y endosomas de reciclaje, para finalmente degradarse en los lisosomas, lo que proporciona un posible vínculo entre la variación del gen y un fenotipo neurodegenerativo. Este estudio revela un ejemplo de un origen monogénico de parkinsonismo atípico en mujeres con variaciones SLC9A6 y llama la atención sobre este fenotipo específico de mujeres poco estudiado en la práctica clínica.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Haitian N, Yeon-Jeong K, et al (2022). Novel SLC9A6 Variation in Female Carriers With Intellectual Disability and Atypical Parkinsonism. *Neurol Genet* 2022;8:e651. doi:10.1212/NXG.0000000000000651.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y NEUROPATÍA, SUPERPOSICIONES E IMITACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Heidy Kathia Carrillo Canedo

Médico Neurólogo

Clínica Niño Jesús

Santa Cruz de la Sierra- Bolivia

Los trastornos del movimiento y las neuropatías periféricas son entidades frecuentes en la práctica neurológica, su presentación asociada, puede ser coincidente o formar parte de complejos síndromes neurológicos que pueden responder a causas esporádicas y hereditarias, algunas potencialmente tratables. Este artículo muestra la superposición de ambas patologías donde se describen las características clínicas, pruebas sanguíneas, resonancia magnética, estudios neurofisiológicos y en determinados casos pruebas genéticas.

De acuerdo a la sintomatología predominante podemos observar:

Trastornos del movimiento con neuropatías

Causas esporádicas

- Los pacientes con enfermedad de Parkinson podrían desarrollar neuropatía sensitiva axonal secundaria a toxicidad por levodopa, dosis dependiente, y se han descrito casos de neuropatía de fibra fina y neuropatía autonómica.
- También se encontrarían pacientes con coreoatesosis por Lupus Eritematoso Sistémico y/ o Síndrome Antifosfolípidos que desarrollan neuropatía sensitivo motora axonal en los cuales es primordial realizar pruebas para anticuerpos antifosfolípidos y neuroimágenes.
- Los trastornos paraneoplásicos se pueden manifestar con corea, ataxia y neuropatía periférica incluyendo en este grupo el síndrome de Morvan con miotonía, neuropatía periférica, hiperhidridrosis y taquicardia.

- El depósito de manganeso y mercurio dan cuadros hipocinéticos e hiperkinéticos respectivamente.
- **Causas hereditarias**, como la neuroacantocitosis (Corea, neuropatía periférica, acantocitos en sangre periférica), las ataxias espinocerebelosas (parkinsonismo, polineuropatía axonal) y la enfermedad de Wilson (disonía neuropatía de fibras pequeñas o axonales).

Neuropatía periférica predominante asociado a trastorno del movimiento

- Dentro de las causas esporádicas adquiridas tenemos las neuropatías desmielinizantes crónicas, de diversas etiologías asociadas a temblor o ataxia cerebelosa; las neuropatías metabólicas por deficiencia de B12 con déficit sensitivo propioceptivo axonal o la hiperglucemia no cetósica con neuropatía axonal sensitivo motora que pueden presentar coreoatesosis, así también los pacientes con enfermedad renal crónica con neuropatía sensitiva axonal, pueden manifestar asterixis, temblor o mioclonías .
- En las causas hereditarias tenemos la neuropatía hereditaria desmielinizantes sensitivo motor (superpuestas a temblor postural, disonía y mioclonía); la atrofia muscular espinobulbar (neuropatía sensitiva axonal con temblor), las enfermedades mitocondriales (neuropatías axonal con disonía), las paroplejias espásticas (neuropatía axonal y parkinsonismo), las ataxias autosómicas recesivas(neuropatía periférica, con temblor disonía, corea, apraxia oculomotora). Las pruebas genéticas y neurofisiológicas contribuyen al diagnóstico.

Las combinaciones de síntomas y la heterogeneidad de cuadros clínicos hacen necesaria la revisión de literatura para poder conjuncionar los datos clínicos característicos, cuando se aborda pacientes con la superposición de ambas patologías, este artículo proporciona herramientas para el reto diagnóstico.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Gentile F, Bertini A, Priori A, Bocci T . 2022, Movement disorder and neuropathies:overlaps and mimics in clinical practice Journal of Neurology. DOI: 10.1007/s00415-022-11200-0.

POBLACIONES SUBREPRESENTADAS EN INVESTIGACIÓN EN GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: SITUACIÓN ACTUAL Y DIRECCIONES

Dr. Mario Cornejo-Olivas

Médico Neurólogo

Servicio de Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Universidad Científica del Sur

Lima - Perú

La investigación en genética ha tenido un desarrollo extraordinario en los últimos años, entre otras razones por las nuevas tecnologías de secuenciación genómica y de análisis bioinformático; sin embargo, la representatividad de los estudios genómicos aun adolescen de equidad en la representación poblacional, con una predominancia marcada de estudios en población caucásica, con muy poca contribución de otras poblaciones, aun subrepresentadas.

La Enfermedad de Parkinson (EP) es considerada una enfermedad multifactorial con interacción de factores genéticos y ambientales. Una reciente revisión sistemática publicada por Artur Schumacher-Schuh y colaboradores demuestra que la participación de poblaciones no-caucásicas en la investigación mundial sobre la genética de de la EP esta aún subrepresentada. Se analizaron 1037 publicaciones (en idioma inglés hasta octubre de 2021) de estudios genéticos en EP realizados de poblaciones de Latinoamérica, El Caribe, Asia, Africa y Oceanía.

El análisis bibliométrico realizado demuestra una tendencia creciente del número de publicaciones en poblaciones subrepresentadas hasta 98 artículos para el año 2020. La mayoría de publicaciones analizadas incluyen estudios de caso-control de factores de riesgo genético y de asociaciones genotipo-fenotipo en EP esporádico. El único incremento sostenido de publicaciones se encuentran solamente en la región de China con 57% de los estudios revisados, contrastando con el bajo incremento de estudios en poblaciones de de Africa subsahariana con 4% de publicaciones.

Los estudios realizados con población latinoamericana son mayormente colaborativos con países de Norteamérica y Europa, y muy poca colaboración regional entre países latinos. La producción científica en población latinoamericana muestra una curva descendente en los últimos 5 años; aunque destacan publicaciones como el primer estudio de asociación genómica o GWAs realizado con 1500 participantes que conforman el Consorcio Latinoamericano para el Estudio de la Genética de Parkinson (LARGE PD). El análisis realizado por la filiación institucional del autor corresponsal muestra una muy baja representación de investigadores e instituciones latinoamericanas.

Iniciativas multinacionales como las del programa genético de Parkinson Global (GP2) buscan una comprensión profunda de la arquitectura genética de la EP, promoviendo la diversidad con representatividad homogénea de todas las poblaciones, apoyan el entrenamiento de investigadores y desarrollo de capacidades locales en Latinoamérica y otras regiones subrepresentadas del mundo.

En conclusión, a pesar de los realizados hasta el momento, aun existe un desbalance importante en la investigación en poblaciones diversas. Este análisis servirá como marco referencial para evaluar el avance futuro de la investigación en poblaciones no-caucásicas. El esfuerzo conjunto y sostenido de investigadores, universidades, financiadores, pacientes y familias son fundamentales para una investigación global e inclusiva que beneficie a pacientes y familias con EP de todas las regiones del mundo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Schumacher-Schuh AF, Bieger A, Okunoye O, Mok KY, Lim SY, Bardien S, Ahmad-Annuar A, Santos-Lobato BL, Strelow MZ, Salama M, Rao SC, Zewde YZ, Dindayal S, Azar J, Prashanth LK, Rajan R, Noyce AJ, Okubadejo N, Rizig M, Lesage S, Mata IF; Global Parkinson's Genetics Program (GP2). (2022). Underrepresented Populations in Parkinson's Genetics Research: Current Landscape and Future Directions. *Mov Disord.* 37(8):1593-1604.
2. Global Parkinson's Genetics Program. GP2. (2021). The Global Parkinson's Genetics Program. *Mov Disord.* 36(4):842-851.

ASOCIACIÓN DE ESTATINAS CON ATEROESCLEROSIS CEREBRAL Y PARKINSONISMO INCIDENTAL EN ADULTOS MAYORES

Dra. Margarita Aveiga Narvaez

Médica Neuróloga

Subespecialista en trastornos del Movimiento, Hospital Monte Sinaí

Cuenca - Ecuador

La pérdida progresiva de la función motora, pérdida de fuerza o dificultades en el equilibrio y marcha son comunes en la edad avanzada, sin embargo hasta el 50% de adultos mayores muestran señales de Parkinsonismo, señales que frecuentemente se asocian a caídas, demencia, incapacidad y mortalidad; es decir la enfermedad de Parkinson pese a ser la causa más común de parkinsonismo no sería el único factor causante de esta sintomatología en las personas de edad avanzada.

Estudios de imagen cerebral y postmortem sugieren la asociación de patologías cerebrovasculares y parkinsonismo, intervenciones para reducir la patología cerebrovascular como por ejemplo el uso de estatinas, pueden reducir la magnitud del parkinsonismo.

En este estudio se aborda la asociación del uso de estatinas con riesgo inferior de parkinsonismo en adultos mayores, y si esta asociación es mediada por el efecto de las estatinas en la aterosclerosis cerebral.

La metodología consistió en el estudio de 2841 personas con edad promedio de 76.3 años al inicio de la investigación, 75% de pacientes fueron mujeres, estos pacientes formaban parte de los estudios Religious Orders Study (ROS), The Rush Memory and Aging Project (MAP) y Minority Aging Research Study (MARS), los requisitos de inclusión fueron no tener diagnóstico de demencia al inicio del estudio, y firmar un consentimiento de autopsia (solo en el último grupo esta fue opcional).

Durante el periodo de seguimiento, con duración de 6 años, cada año se realizó la valoración de la presencia de parkinsonismo determinado por ≥ 2 de los siguientes síntomas: Bradicinesia, temblor, rigidez y marcha parkinsoniana. En los participantes sometidos a autopsia se investigó la presencia de enfermedad cerebrovascular: Micro/macro infartos cerebrales, aterosclerosis, arterioesclerosis y angiopatía cerebral amiloide. Además, se buscaron cambios anatomopatológicos compatibles con las siguientes patologías neurodegenerativas: Parkinson, Alzheimer, TDP-43 y esclerosis hipocampal.

Respecto al uso medicamentos, cada año se evaluó la lista de fármacos prescritos - o no- utilizados por cada paciente, las estatinas fueron clasificadas como baja intensidad (lovastatina ≤ 20 mg/d), media intensidad (Sinvastatina 20-40mg/d), y alta intensidad (atorvastatina 40-80mg/d), otros parámetros como uso de fibratos, actividad física, tabaquismo, coexistencia de enfermedades crónicas (HTA, DM), IAM o ECV previos e índice de masa corporal también fueron evaluados.

Del total de casos 36% fueron a autopsia, en quienes no fallecieron el riesgo disminuyó en 12%. Tras analizar los resultados de la última visita previo fallecimiento, 43.6% presentaron clínica de Parkinsonismo, el uso previo de estatinas disminuyó el riesgo en 25% e incluso aterosclerosis menos severa también tuvo correlación con menor riesgo (OR 0.68, 95% CI 0.58–0.80, $p < 0.001$). Siendo mayor el beneficio con el uso de estatina de alta intensidad, con menor aparición de síntomas y menor progresión de los mismos, siendo que no se encontraron variables estadísticamente significativas que relacione las otras alteraciones cerebrovasculares evaluadas o hallazgos neurodegenerativos con el uso de estatina. entre estatinas y parkinsonismo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Shahram Oveisgharan, MD, Lei Yu, PhD, Lisa L. Barnes, PhD, Sonal Agrawal, PhD, JuMD, David A. Bennett, MD, and Aron S. Buchman, MD (2022). Association of Statins With Cerebral Atherosclerosis and Incident Parkinsonism in Older Adults. *Neurology*;98:e1976-e1984. doi: 10.1212/WNL.000000000020018.

JOURNAL CLUB

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

ENFOQUE EN LA MIASTENIA GRAVIS ANTI-MUSK POSITIVA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y RESULTADOS CLÍNICOS

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

La miastenia gravis (MG) con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (ACRA) negativos, presenta hasta en el 70% anticuerpos anti tirosin kinasa músculo específica (Ac. Anti-MuSK) positivos, los cuales sufren mayor debilidad bulbar y presentan variabilidad en las características clínicas que podrían estar asociados a la región y raza.

Este estudio analiza retrospectivamente las características clínicas, tratamiento y pronóstico de 21 pacientes (81% mujeres) con MG-MuSK atendidos en el Hospital de Zhengzhou University de China entre enero de 2012 a enero de 2020. Edad promedio de $51,86 \pm 16,16$ años (66 años: varones y de 48 años: mujeres).

10 pacientes (47,6%) debutaron con MG ocular, progresando el 100% a MG generalizada en $4,38 \pm 2,54$ meses (70% a MGFA grado IIb y 30% a MGFA grado IIIb). 9 pacientes (42,9%) debutaron con MG bulbar y 2 pacientes (9,5%) con MG generalizada.

El test de neostigmina se realizó al 90,5% (57,9% positivo). La estimulación repetitiva por electromiografía se realizó al 76,2% (37,5% positivo). 1 paciente presentó ACRA y Ac. Anti-MuSK positivos. En ningún paciente se encontró timoma ni anticuerpos anti-titin.

El 28% (4 pacientes con MG ocular y 2 con MG generalizada) presentó crisis miasténica $7,76 \pm 4,48$ meses posterior al debut, coincidiendo con la tasa de crisis reportado en América (25%-48%). Notablemente 4 pacientes (67%) tuvieron un inicio leve de sus síntomas (MGFA grado I).

Al inicio de la enfermedad el 81% recibió piridostigmina con una dosis promedio de 225mg/día que no varió entre los pacientes con MG ocular vs MG bulbar (P=0,09). La dosis de mantenimiento no tuvo cambios significativos. El 90,5% de los pacientes recibieron corticoides, con un descenso significativo de la dosis posterior a su inicio (P=0,001). La terapia combinada (piridostigmina + corticoides) fue el principal patrón terapéutico en 16 pacientes (76,2%), logrando una estabilidad clínica a largo plazo o remisión en el 56,3%.

8 pacientes recibieron terapia combinada con inmunosupresores: 6 pacientes con tacrolimus y 2 con azatioprina, estos últimos con resultados no satisfactorios, experimentando una progresión hacia crisis miasténicas.

Se realizó seguimiento a largo plazo en el 85,7% con una media de 1202.17 ± 976.73 días, observándose remisión completa estable en 1 paciente (4.8%), manifestaciones mínimas en 9 pacientes (42,9%, de los que 4 recibían tacrolimus asociado), mejoraron 4 pacientes (19%), 1 paciente (4,8%) permaneció sin cambios y 2 pacientes (9,5%) fallecieron. No se usó rituximab debido a la dificultad de acceso al mismo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Qi Huang, Feng Li and Song Zhao. 2022. "Spotlight on MuSK Positive Myasthenia Gravis: Clinical Characteristics, Treatment and Outcomes". BMC Neurology; 22:73. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02593-6>.

JOURNAL CLUB

EPILEPSIA

ÁCIDO FÓLICO Y EL RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO, PREECLAMPSIA Y RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN MUJERES CON EPILEPSIA: UN ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

Dra. Daniela Di Capua Sacoto

Neuróloga Epileptóloga

Hospital Eugenio Espejo/ Universidad San Francisco de Quito

Quito - Ecuador

El ácido fólico juega un papel esencial en el desarrollo de la placenta y el feto. La suplementación con ácido fólico ha demostrado reducir complicaciones durante el embarazo en población general y es una práctica clínica habitual. En mujeres con epilepsia (MCE) en tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) se ha evidenciado una reducción en los niveles folatos y las guías clínicas recomiendan una suplementación de ácido fólico preconcepción con dosis más altas de las recomendadas en población general. A pesar de que la suplementación es una práctica frecuente, hay pocos estudios que han valorado la efectividad de esta medida. En este estudio cohorte prospectivo noruego se investigó la asociación entre la suplementación de ácido fólico y el riesgo de parto pretérmino (PPT), preeclampsia, y retraso en el crecimiento uterino (RCIU) en MCE y mujeres sin epilepsia y el uso de FAE.

Las mujeres fueron incluidas desde 1999 hasta en 2008, se registraron una total de 114500 niños y 95200 madres. Para el análisis comparativo se consideraron tres grupos: mujer con diagnóstico de epilepsia con FAE, MCE y sin FAE (71% epilepsia inactiva) y mujeres sin epilepsia. Las variables evaluadas fueron PPT, preeclampsia y RCIU. También se valoró la efectividad de la suplementación entre los grupos de grupo de acuerdo al momento en que se recomendó el ácido fólico es decir: inicio precoz (periconcepcional), inicio tardío (2 y 3 trimestre) y no suplementación.

Los resultados obtenidos son lo que se detallan a continuación:

- En las MCE con ácido fólico de inicio precoz tuvieron un 5% de embarazo pretérmino, en comparación a un 14% de PPT en MCE que no recibieron ácido fólico precozmente (OR 3.3)
- MCE con epilepsia y FAE que recibieron suplementación de forma tardía tuvieron un riesgo mayor de PPT en comparación a las pacientes sin epilepsia (OR 2.6)
- MCE y FAE que no tomaron ningún suplemento de ácido fólico tuvieron mayor riesgo de PPT en comparación a las pacientes sin epilepsia y sin suplementación (OR 9.4)
- No hubo evidencia que la suplementación de ácido fólico tuviera un efecto sobre la preeclampsia y RCIU en MCE.

En conclusión, este estudio provee evidencia CLASE III que la suplementación de ácido fólico periconcepcional en mujeres con epilepsia con FAE reduce el riesgo de PPT.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Alvestad, Silje et al . "Folic Acid and Risk of Preterm Birth, Preeclampsia and Fetal Growth Restriction Among Women With Epilepsy: A Prospective Cohort Study". 2022. Neurology. 10.1212/WNL.0000000000200669.

TERAPIA GÉNICA PARA ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS: ESTADO DEL ARTE Y OPORTUNIDADES PARA ENFOQUES DE PRÓXIMA GENERACIÓN

Dr. Steve Roy Aguilar Apaza

Médico Neurólogo

Hospital de Clínicas Universitario

La Paz - Bolivia

La epilepsia afecta entre 50 y 70 millones de personas en el mundo, resultando poco efectivo el tratamiento farmacológico en aproximadamente el 30% elevándose la cifra a 75% en la epilepsia del lóbulo temporal. Constituye un gran problema socioeconómico global.

La terapia génica se refiere a la eliminación, adición o edición específica del ADN con el fin de tratar una enfermedad, como los estudios en Enfermedad de Parkinson.

Actualmente la terapia génica se encuentra en desarrollo para su aplicación en epilepsias focales refractarias, siendo el target terapéutico la zona epileptógena. Con el tiempo existe modificación de las redes neuronales, con incremento de su excitabilidad por lo que se plantea que la terapia génica pueda modular la misma, reestableciendo el equilibrio fisiológico normal.

Se trabaja sobre los siguientes genes terapéuticos al momento

Gen terapéutico	Adk (antisentido)	Fgf-2 y Bdnf	Gabra 1	Gdnf	Kcc2	Kcna 1	Npy
Vector de entrega	AAV8	VHS	AAV2	AAV2	Lentivirus	Lentivirus, VAA	AAV1/2, AAV1, AAV2

Al enfocarse en epilepsia refractaria, de presentarse una reacción adversa a la terapia génica se podría realizar la conducta quirúrgica previamente planificada.

Las ventajas de esta terapia incluyen

1. Única intervención: se produce una expresión a muy largo plazo de un transgen terapéutico.
2. Control de la expresión de transgenes de tipo celular en base a vectores virales
3. Dispersión controlada de los vectores virales, siendo la acción más específica en un determinado espacio de red cerebral.

También existen riesgos

1. Irreversibilidad: a pesar de la modulación de la expresión transgénica
2. Probabilidad de oncogénesis: por lo que se está desarrollando vectores lentivirales no integradores
3. Falta de especificidad celular, ya que también se afectarían células que no generan convulsiones
4. Invasividad: ya que se requiere de cirugía estereotáxica.

También se estudia la posibilidad de contar con un ligando exógeno, mismo que podría activar al agente génico. Un nuevo mecanismo involucra al ARNm, hecho que ha mejorado con la pandemia del COVID, existiendo la posibilidad de no requerir de un vector viral para su administración, logrando una acción más rápida pero de menor duración, por lo que una excelente opción podría ser una combinación de la administración directa de ARN m y en caso de una buena respuesta proseguir con un vector viral para que los efectos sean más permanentes.

Los futuros trabajos en terapia génica deberán considerar menor invasividad, disminución de riesgos y permitir la reversibilidad.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Morris, G., Schorge, S. (2022). Genetic therapies for neurological disease: state of the art and opportunities for next-generation approaches. Neuroscience.