

revista



# Archivos de Neurociencias México

Julio-Septiembre

Volumen 25 | Numero 3 | 2020

ISSN 0187-4705



@ArchNeurocienMex

<http://archivosdeneurociencias.com>



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



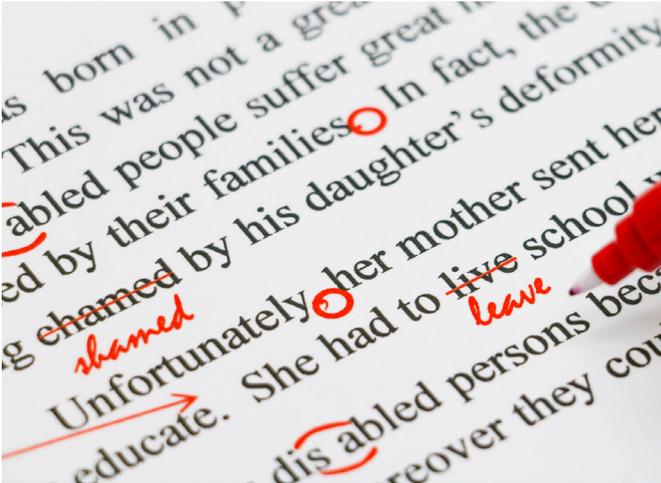
INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ



GOBIERNO DE  
**MÉXICO**

# Consejo editorial

---



## Editor en Jefe

Ricardo Colin Piana

## Consejo Editorial (editores asociados)

Julio H. Sotelo Morales

Ma. Lucinda Aguirre Cruz

Teresa Corona Vázquez

Pablo León Ortiz

## Coordinador Editorial

Enrique Gómez Figueroa

## Administrador de portal y formación editorial

Laura Elena Granados Valdez

## Gestión de medios y formación editorial

Dulce Emeraldita Camacho Morales

## INTERNACIONAL

David Arciniegas (E.U.A)  
James Ausman  
Thomas Berger (Austria)  
Ekaterina Blagoeva Titianova (Bulgaria)  
Philippe Cornu (Francia)  
Jeffrey L. Cummings (EUA)  
Peter P. de Deyn (Bélgica)  
Ramón Figueroa (E.U.A.)  
Ariel Graff (Canadá)  
Frank Guillian (EUA)  
Andres M. Kanner (EUA)  
Stanley Kutcher (EUA)  
Xavier Montalban (España)  
Alberto Portera S. (España)  
Marc C. Preul (E.U.A.)  
María Celina Rodicio (España)  
Rafael Rojas-Jasso (E.U.A.)  
Gustavo Román (EUA)  
Antonio de Salles (EUA)  
James Strain (EUA)  
Nicholas Theodore (E.U.A.)  
Mar Tintoré (España)  
Víctor Tortorici (Venezuela)  
Erik Ch. Wolters (Holanda)

## NACIONAL

Nicasio Arriada Mendicoa  
Antonio Araúz Góngora  
Juan Manuel Calleja Castillo  
Daniel Crail Menéndez  
Leo Bayliss  
Camilo de la Fuente Sandoval  
Mariana Espínola Nadurille  
Juan Luis Gómez Amador  
Helgi Jung Cook  
Iván Pérez Neri  
Adolfo Leyva Rendón  
Iris E. Martínez Juárez  
Sergio Moreno Jiménez  
Camilo Ríos Castañeda  
Ana Luisa Sosa Ortíz  
José Luis Soto Hernández  
Zoila Trujillo De los Santos  
Olivia Vales Hidalgo  
Marco Antonio Zenteno  
Fernando Zermeño Póhls  
Manuel Alejandro Del Río Quiñones  
Aldo Gabriel Eguiluz Meléndez  
Santiago Núñez Velasco  
Carlos Alberto Rodríguez Aceves

## COMITÉ ASESOR

Bernardo Boleaga Durán  
Fernando Chico  
Bruno Estañol  
Enrique Graue  
Gerardo Quinto Balanzar  
Joaquín López Bárcenas  
Jorge Salmerón  
Javier Velázquez

## OFICINA EDITORIAL

Archivos de Neurociencias (ISSN 0187-4705), es una publicación trimestral, que presenta material científico producto de las investigaciones relacionadas con las neurociencias. De 1966 a 1980 apareció como Revista del Instituto Nacional de Neurología. De 1986 a 1995 apareció como Archivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Los manuscritos para publicación, correspondencia relativa al material editorial y cartas al Editor, deberán enviarse al Departamento de Publicaciones Científicas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con domicilio en: Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama 14269, Ciudad de México, México. Todos los artículos son sometidos al Comité Editorial para su publicación siempre y cuando estén aprobados por él, además de ser contribuciones exclusivas para la Revista, se trate de material inédito y no esté contemplada su publicación en otra revista nacional o internacional. Todos los artículos recibidos son propiedad exclusiva de la Revista Archivos de Neurociencias (México) © 1996. Las afirmaciones y opiniones expresadas en la Revista son responsabilidad de sus autores y no reflejan la opinión de Archivos de Neurociencias, a menos que se afirme lo contrario. Para detalles y recomendaciones concernientes a la preparación de los manuscritos deberán seguirse las normas editoriales, que aparecen en cada número de la Revista. La correspondencia relacionada con la Industria Farmacéutica deberá enviarse a: Dr. Enrique Gómez Figueroa a las oficinas administrativas de la Revista. La publicación de anuncios o comerciales en Archivos de Neurociencias, no significa compromiso de la Revista para con los productos o servicios descritos en el anuncio o cualquier afirmación hecha por el anunciante con respecto a su producto o servicio. Queda prohibida su reproducción parcial o total por cualquier medio conocido o por conocer, sin la autorización por escrito del titular de los Derechos de Autor. Todas las fotografías que aparecen en cada uno de los artículos son responsabilidad única y exclusivamente del autor. Certificados otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Licitud de Título: 04-1999-080417140500-102 de Control, ante la Dirección General de Derecho de Autor, SEP. Certificado de licitud de contenido: 7463 y licitud de título 10779. Publicación periódica, página de internet: <http://archivosdeneurociencias.com>

# Solicitud de artículos

---

## Artículos originales

Los artículos deberán ser trabajos originales, así sean clínicos o experimentales relacionados a cualquier área de las neurociencias

## Artículos de revisión

Los artículos de revisión son estudios selectivos y críticos que integrarán la información más relevante de un tema en específico en el campo de las neurociencias, del área clínica o teórica.

## Reportes preliminares

Estudio que discute en profundidad los hallazgos sobre un espécimen/tema en particular, en el campo de las neurociencias; es un análisis de resultados parciales o preliminares de investigación.

## Reportes de Casos Clínicos o Patológicos

Estos artículos estarán dirigidos hacia la educación del médico, acerca de un caso en particular o una serie de casos que son importantes, poco comunes, que estén relacionados a nuevos tratamientos.

## Temas selectos

Los temas selectos integran información con material histórico, puntos de vista, artículos de naturaleza filosófica o que no estén dentro de las categorías antes mencionadas. Relatos de entrevistas o de exposiciones con relevancia médica. Los artículos serán breves e ilustrativos.

# Contenido

---

- 1 Prevalence of elevated intracranial pressure in patients with classical trigeminal neuralgia with overweight and obesity** Pág. 6  
*Oseguera-Zavala Betzaida Saraí, Munguía-Rodríguez Aarón Giovanni, Carranza-Rentería Octavio, Flores-Solís María Dolores, Segura-Lozano Mauro Alberto*
- 2 Resección de meningioma espinal por laminoplastía en un segundo nivel de atención. "Video"** Pág. 14  
*García-García Juan Pablo, Sánchez-Cerón José Mauro*
- 3 Hemorragia intracraneal remota posterior al drenaje de un hematoma subdural. ¿Cuáles son las causas? Reporte de caso y revisión de la literatura** Pág. 19  
*Franco-Jiménez José Alfonso, Solorio-Pineda Saúl, Ceja-Espinosa Alejandro, Tafur-Grandett Abrahan Alfonso, Ruiz-Flores Milton Inocencio*
- 4 Manejo multimodal en malformaciones arteriovenosas cerebrales asociadas a aneurismas múltiples. Reporte de caso y revisión de la literatura** Pág. 26  
*Nicolás-Cruz Carlos Fernando, Mondragón-Soto Michel Gustavo, Aguilar-Calderón José Ramón, Melo-Guzmán Gustavo*
- 5 Epilepsia del lóbulo temporal pos-estatus epilepticus por pilocarpina, y conexiones hipocampo-talamocorticales** Pág. 33  
*López-Hernández María Estela, Solís Hugo*
- 6 Metabolismo y efecto de la deshidroepiandrosterona (DHEA) en el sistema nervioso central** Pág. 51  
*Márquez-Flores Miguel Ángel, Sandoval Hugo, Pérez-Neri Iván, Ríos Camilo, Diéguez-Campa Carlos Eduardo*
- 7 La inmunidad en enfermedades autoinmunes** Pág. 59  
*Torres-Velasco Martin Eduardo, Gómez-Hollsten Signe María, Montes-Moratilla Esteban Uriel, Adalid-Peralta Laura Virginia*
- 8 Estimación del impacto científico de Archivos de Neurociencias 2001–2016: retos y oportunidades** Pág. 70  
*Diéguez-Campa Carlos Eduardo, Sandoval Hugo, Ríos Camilo, Pérez-Neri Iván*
- 9 Observaciones de la guía de práctica clínica 2019 de muerte encefálica en México** Pág. 79  
*Castillo-de la Cruz M., Barrientos-Núñez M.E.*

# Prevalence of elevated intracranial pressure in patients with classical trigeminal neuralgia with overweight and obesity

Oseguera-Zavala Betzaida Saraí<sup>a</sup>, Munguía-Rodríguez Aarón Giovanni<sup>a</sup>, Carranza-Rentería Octavio<sup>a</sup>, Flores-Solís María Dolores<sup>b</sup>, Segura-Lozano Mauro Alberto<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación de Neurología Segura, Hospital Angeles Morelia, Morelia, México

<sup>b</sup>Servicio de Nutrición Enteral y Parenteral, Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva", Morelia, México

**Correspondence:** Mauro Alberto Segura Lozano MD, PhD. Av. Montaña Monarca, Norte 331 B-607, Desarrollo Montaña Monarca, 58350 Morelia Michoacán, México.

**E-mail:** info@neurologiasegura.net

Recibido 23 de junio de 2020

Aceptado 14 de septiembre de 2020

Publicado 14 de octubre de 2020

## Abstract

**Background:** There is a clear association between obesity and Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH), a syndrome characterized by increased Intracranial Pressure (ICP). The clinical manifestations of IHH include headache and visual/oculomotor disorders due to the involvement of abducens nerve. Thus far, it has not been widely studied whether affectations by ICP elevation could involve other cranial nerves such as the trigeminal nerve.

**Objective:** The aim of this study is to analyze the prevalence of elevated ICP in patients with BMI  $\geq$  25 that suffer vascular compression of the trigeminal nerve.

**Methods:** A case series including 19 patients evaluated during a period of 8 months with BMI  $\geq$  25 and a clinical diagnosis of classic trigeminal neuralgia (TN) who underwent Microvascular Decompression (MVD) surgery is reported. Patients with TN presenting another cause of intracranial hypertension were excluded. The ICP was determined just before MVD surgery by introducing an enteral tube through a 2 mm incision in the dura and measuring the level reached by the CSF.

**Results:** In our series, 42.1% of patients suffered overweight (n = 8), 47.3% grade I obesity (n = 9) and 10.5% grade II obesity (n = 2). The ICP was elevated in 47.4% of patients.

**Conclusion:** IHH is an obesity-related disorder. Patients with BMI  $\geq$  25 and TN show a high prevalence of ICP. It is important to consider that an obese patient may present high ICP during and after MVD surgery.

**Keywords:** body mass index, idiopathic intracranial hypertension, trigeminal neuralgia, pseudotumor cerebri, obesity

2020, Oseguera-Zavala, B.S., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

## Introduction

The global prevalence of overweight and obesity has increased dramatically in recent decades. The current obesity and overweight epidemic is associated with lifestyle, as well as genetic and environmental aspects<sup>(1)</sup>. Obesity rates increase regardless of age, sex, geographical locality, ethnicity or socioeconomic status. Nearly a third of the world's population is now classified as overweight or obese<sup>(2)</sup>. As a complex multifactorial disease, obesity is directly related to the development and evolution of a wide spectrum of co-morbidities, including type 2 diabetes mellitus, dyslipidemias, non-alcoholic fatty liver disease, respiratory abnormalities, osteoarticular diseases, psychiatric conditions, reproductive dysfunction, certain types of cancer, cardiovascular disease and hypertension<sup>(3,4)</sup>.

Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH) also known as Pseudotumor cerebri, is a disorder characterized by increased Intracranial Pressure (ICP) with no apparent cause. It was first described by Quincke at the end of the 19th century naming it "Serous Meningitis", referring to the presence of Intracranial Hypertension (ICH) without hydrocephalus or space occupying lesion<sup>(5)</sup>. The symptoms of IIH include: headaches, transient or persistent vision loss, pulsatile tinnitus, photopsia, and/or diplopia; this in the context of a normal composition of cerebrospinal fluid (CSF), in addition to the absence of other causes of ICH evident in neuroimaging or clinical evaluations and drugs that can cause the syndrome<sup>(6,7)</sup>. Some of the risk factors for developing IIH include: female gender, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, rapid and considerable weight gain, endocrine or nutritional disorders and age (20 to 50 years)<sup>(8,9)</sup>. Generally, the modified Dandy criteria are used for the diagnosis of IIH (Table 1)<sup>(10)</sup>.

**Table 1.** Modified Dandy Diagnostic Criteria for Idiopathic Intracranial Hypertension

Modified Dandy Criteria
1.-Signs and symptoms of intracranial hypertension (headache, nausea, vomiting, transient vision loss, papillae edema).
2.-Absence of signs of neurological focality, except for unilateral or bilateral paralysis of VIth cranial nerve.
3.-Increased CSF pressure without chemical or cytological abnormalities.
4.-Neuroimaging studies do not reveal alternative causes or intracranial hypertension.
5.-Conscious and alert patient.

An oculomotor affection of the abducens nerve is a common finding during IIH classically causing binocular horizontal diplopia that worsens with long-distance viewing. The gold standard for diagnosing elevated ICP is either a lumbar puncture or a direct intracranial measurement through a craniotomy. A normal ICP is considered between 7 - 15 mmHg, while 20 - 25 mmHg is postulated as the upper limit of normal and sometimes may require therapeutic intervention<sup>(11,12)</sup>.

The causes of IIH are still debated although obesity and weight gain are clearly established as risk factors. Initially, the most accepted hypothesis proposed that the central fat increased intra-abdominal pressure, generating an elevation in the central venous pressure and subsequently intracranial venous pressure. This hypothesis was refuted by Kesler, since most of the patients with IIH had a higher proportion of fat in the lower body than central obesity<sup>(13)</sup>. Another theory unifies various effects on the mineralocorticoid receptor (MR) to explain a possible mechanism that triggers an increased production of CSF and consequently the ICP during IIH<sup>(14)</sup>. The MR is abundantly found in the choroid plexus epithelium, regulating the

production of CSF. Activation of MRs or their downstream pathways can stimulate the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase to transport sodium ions in the apical membrane of the choroid plexus towards cerebral ventricle creating an osmotic gradient to enhance CSF secretion and therefore increasing ICP<sup>(15)</sup>. Cortisol levels in CSF are regulated by the 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase, abundant in the choroid plexus that converts inactive cortisone into cortisol, which shows great affinity to MR<sup>(16)</sup>. The corticosteroid axis disorders, through exogenous or endogenous stimuli, can lead to development of IIH through this mechanism.

Human fat, an active endocrine tissue, secretes mineralocorticoid releasing factors, providing another possible link for ICP elevation in obese patients with IIH<sup>(16,17,18)</sup>. Another hypothesis about IIH pathophysiology focuses on the insufficiency of jugular vein valves and its potential to facilitate the pressure transmission contributing to intracranial hypertension<sup>(19)</sup>. Moreover, during obstructive sleep apnea that is often associated with obesity, it has been described that hypoxia and hypercapnia result in cerebral vasodilation that causes an increase in ICP that can be maintained if there is sufficient compression of the venous sinus<sup>(20,21)</sup>. In summary, conditions associated with obesity can be factors to consider for the development of IIH. Nevertheless, the precise pathogenesis of IIH is not known exactly, multiple coexisting mechanisms are needed to consider the presence of this syndrome (Table 2).

The association between IIH and Trigeminal Neuralgia (TN) has been slightly reported. Some cases where IIH was accompanied by a clinical presentation of TN and were solved by lumbar puncture and pharmacological treatment with acetazolamide and/or gabapentin. The relation between the reduction of CSF pressure and the improvement of TN symptoms and signs, suggests

the possibly of a pressure-related phenomenon that induces neurovascular conflict<sup>(22,23,24)</sup>.

**Table 2.** Main mechanisms involved in IIH pathogenesis.

IIH Pathogenesis
1. Elevation of intracranial venous pressure due to stenosis of the venous sinuses.
2. Increase in CSF production and increased resistance in its absorption.
3. Increased venous pressure abdominal and intracranial in obesity.
4. Alternation in the mechanisms of water and sodium retention.
5. Conscious and alert patient.

TN is a disease characterized by sudden, severe, periodic,stabbing,lancinatingandelectricshock-like pain attacks that are usually one-sided and occurs specifically on the trigeminal nerve distribution of the face. The paroxysms of severe pain can be associated to one or more branches of the nerve with periods of remission and exacerbation of pain<sup>(25)</sup>. TN has a prevalence of 1-2 per 10,000 habitants and an incidence that varies from 4-5 cases per 100,000/year reaching 20 per 100,000/year after the age of 60. It can be developed at any age and occurs more frequently in women than in men with a ratio of 3:2<sup>(26)</sup>. According to a recent classification, TN is divided into classical, secondary and idiopathic<sup>(27)</sup>. For the purposes of this research, we focused on studying only the classical form.

Classical TN occurs in multiple episodes throughout the day of short duration. However, attacks may occur more frequently, becoming more intense and the characteristics of the pain change, indicating a progressive nature of the disease. The etiology of classical TN is due to chronic compression of the trigeminal nerve at the root entry zone; this compression may be caused by tumors or more frequently by blood vessels.

The most often implicated vessels include: superior cerebellar artery, anterior inferior cerebellar artery and superior petrosal vein complex with multiple tributaries<sup>(28)</sup>. The diagnosis of the disease can be supported with a MRI. However, certain studies have shown that the MRI has a sensitivity of 52% for diagnosing neurovascular contact of the trigeminal nerve<sup>(29)</sup>. The initial treatment of TN is pharmacological, carbamazepine or oxcarbazepine are first line therapy. Other drugs such as gabapentin, phenytoin, pregabalin, lamotrigine, baclofen and botulinum toxin-A are alternative treatments. Surgical options are available if medications are no longer effective or tolerated. Percutaneous Rhizotomies (PR), Stereotactic Radiosurgery (SRS) and Microvascular Decompression (MVD) are the most promising surgical alternatives<sup>(30)</sup>. The MVD surgery procedure requires the establishment of a microsurgical site that involves a craniotomy and the opening of the dura; procedure that allows the CSF to be obtained or manipulated to determine some of its parameters. The aim of this study is to analyze the prevalence of high ICP in patients with BMI  $\geq 25$  that suffer vascular compression of the trigeminal nerve.

## Methods

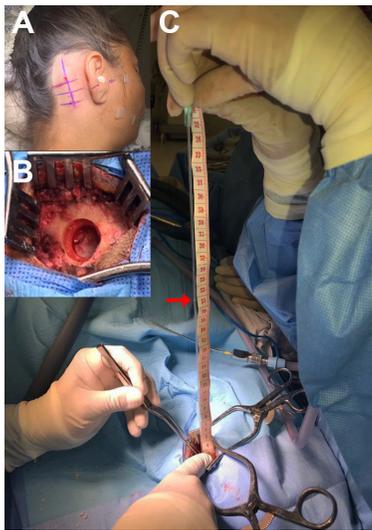
We selected 97 patients with diagnosis of TN treated at our medical center between December 2017 and August 2018 who underwent MVD surgery. All of them were diagnosed with TN based on clinical criteria and vascular compression of the trigeminal nerve was confirmed by MRI 3D-FIESTA sequence (Signa; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). We excluded patients with BMI  $< 25$ ; with idiopathic and secondary TN (epidermoid cyst, post-herpetic, meningioma, multiple sclerosis), patients under medication that could condition IIH (hypervitaminosis, tetracyclines, nalidixic acid, nitrofurantoin, sulfonamides, retinoids, cimetidine, cyclosporine, diphenylhydantoin, lithium carbonate,

danazol, tamoxifen, corticosteroids, anabolics and growth hormone); those which had some disease related to secondary IIH (hypothyroidism, hypoparathyroidism, Cushing's syndrome, deficiency anemias, chronic renal failure, Addison's disease); patients with any disease that could manifest CSF abnormalities or with CSF leakage prior to sampling or during sample collection due to technical incidents. We also excluded patients with abnormal imaging studies (ventriculomegaly or intracranial tumors) and patients older than 65 years as they could have cerebral atrophy which favors an increase in ICP.

After considering our inclusion and exclusion criteria, our series comprised 19 cases. ICP was determined for all patients under general anesthesia before MVD surgery. For the measurement, the patient was placed in a lateral decubitus position, trichotomy and antisepsis were performed at the retroauricular region followed by a minimally invasive retrosigmoid craniectomy (Figure 1A and 1B). A 3 mm incision in the dura was then performed where approximately 5 mm of a 5 Fr enteral feeding tube was gently inserted at an angle of  $45^\circ$  to position it between the dorsal surface of the cerebellum and the internal face of the adjacent dura and directed towards the cistern of the bulbopontine sulcus. The CSF flows up through the probe placed in a totally vertical position and when the CSF movement stabilized, the level reached was determined using a sterilized measuring tape (Figure 1C). Subsequently, a CSF sample was collected for biochemical and cytological analyses. This sample was obtained by placing a 10 cc syringe on the aforementioned probe and aspirating approximately 5 cc of CSF. Afterwards, the neurosurgeon proceeded with the MVD surgery.

The following values for ICP were used as reference:  $< 7 - 15$  cmH<sub>2</sub>O = Normal; 20-25 cmH<sub>2</sub>O = Inconclusive; and  $\geq 25$  cmH<sub>2</sub>O = High.

The weight and height of each patient were measured with a mechanical scale and a RGZ-160 stadimeter. The patients were followed up in the immediate postoperative period and with consultations at one month, three months and one year after surgery. Statistical analyses were performed with SPSS 22.0 software (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Central tendency measures were established and a Pearson correlation coefficient between BMI and ICP was obtained.

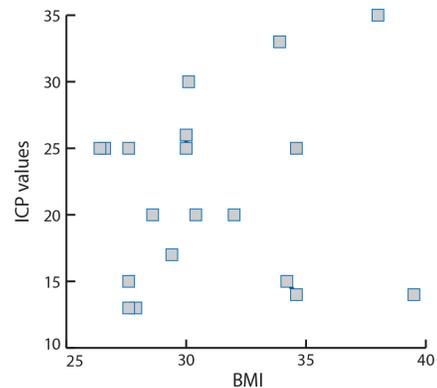


**Figure 1.** (A) Patient preparation for MVD surgery. (B) Minimally invasive retrosigmoid craniectomy before incision in the dura. (C) Enteral feeding tube colocation for ICP determination. Red arrow indicates the level reached by the CSF.

## Results

Of the 19 patients, 89.5% were women and 10.5% men, with an age range between 26-59 years (M = 47). It was determined that 42.1% of these patients were overweight (n = 8), 47.4% grade I obesity (n = 9) and 10.5% with grade II obesity (n = 2). After ICP analysis, 37.8% of our patients had a normal ICP (n = 7), 15.8% were inconclusive ICP (n = 3) and 47.4% showed high ICP (n = 9).

The mean ICP was 14.4 cmH<sub>2</sub>O for normal value, 20.0 cmH<sub>2</sub>O for inconclusive and 27.7 cmH<sub>2</sub>O in the case of high ICP. Graph 1 demonstrates a certain tendency of the ICP to rise according to the increase in BMI; Pearson's correlation coefficient was +0.122 (p = 0.618). On the other hand, the analysis of CSF samples showed positive for the presence of countless erythrocytes in all the samples, probably secondary to a traumatic puncture and the implicit surgical procedure. Furthermore, all the samples showed elevated proteins, glucose and DHL. VDRL and Gram staining in CSF were negative in all cases.



**Graph 1.** Correlation between intracranial pressure and body mass index

During MVD surgery, we found that the neurovascular contact was arterial in 4 cases, venous in 8 and mixed in 7. The most commonly involved artery was the superior cerebellar artery (n = 7), followed by the vertebrobasilar artery (n = 4) and the anterior inferior cerebellar artery (n = 2), while the most commonly involved veins were the pontine vein (n = 6), an innominate vein (n = 5), ponto-trigeminal (n = 3), superior petrosal venous complex (n = 2) and bridging vein (n = 1).

After the follow-up period, 78.9% of patients (n = 15) had a complete remission of pain and 21.1%

(n = 4) presented recurrence of pain during the first post-surgical year, however all the recurrences were treatable with a pharmacological approach.

### Conclusion

Our study suggests that a high percentage of patients with BMI  $\geq 25$  and TN suffer of elevated ICP without apparent cause. Although the ICP raised according to the increase in BMI and a positive Pearson's coefficient, the correlation was non-statistically significant ( $p = 0.618$ ). Some of the limitations of the study include the relatively low number of patients and the absence of patients without overweight/obesity as control.

A positive feedback loop is often proposed for ICP where constriction in transverse sinuses raises venous pressure, decreasing CSF resorption and subsequently elevating the ICP. We observed that some patients with IIH showed a reduction in the volume of the cerebellopontine angle cistern where the trigeminal nerve and adjacent vascular structures are located, this reduction could be favoring the neurovascular contact, being the superior cerebellar artery and pontine vein the vessels more frequently involved. Therefore, we think that cistern volume reduction could be also a consequence of an increase of global retrograde venous pressure in brain tissues in a phenomenon analogous to venous stasis of the lower limbs in obese patients. Another important point to mention is that none

of the patients with IIH presented its characteristic signs or symptoms, however, it is possible that these were masked by the trigeminal pain syndrome. Moreover, it is necessary to demonstrate the absence of CSF alterations for IIH diagnosis. All patients in our series showed an increase in CSF cell count although we assume that this anomaly may be secondary to the technique required to obtain the sample. CSF analysis should be an important point to consider for following studies in our group.

As mentioned, due to the limitations of the observational nature of our study, we believe that cohort or control-cases studies are needed to clearly determine the association between IHH and TN. If this association could be proven, the prevention and management of obesity may be considered in the treatment of patients with TN and could support the hypothesis that IIH could be a factor involved in the pathophysiology of TN.

### Founding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### Conflict of interest

The authors declare having no conflicts of interest.

### Acknowledgment

We thank to the members of Neurología Segura for their support during the development of this investigation.

### References

1. Barquera Cervera, S, Rojas R, Rivera J. Obesity in Mexico: epidemiology and health policies for its control and prevention. *Gac Med Mex.* 2010; 146:397-407.
2. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019; 92:6-10. DOI: [10.1016/j.metabol.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005)
3. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000; 404(6778):65-643. DOI: [10.1038/35007508](https://doi.org/10.1038/35007508)

4. Knight, Joseph. Diseases and Disorders Associated with Excess Body Weight. *Ann Clin Lab Sci*. 2011;41(2):107-21.
5. Friedman D, Diger K, Liu G. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81(24):1159-1163. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182a55f17](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a55f17)
6. Uddin AB. Drug-induced pseudotumor cerebri. *Clin Neuropharmacol*. 2003; 26(5):236-238. DOI: [10.1097/00002826-200309000-00007](https://doi.org/10.1097/00002826-200309000-00007)
7. Mondragon J, Klovenski V. Pseudotumor Cerebri. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
8. Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(1):1-11. DOI: [10.1097/IIO.0b013e3182a55f11](https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e3182a55f11)
9. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(4):635-41. DOI: [10.1016/j.ajo.2006.12.040](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.12.040)
10. Smith JL. Whence pseudotumor cerebri? *J Clin Neuroophthalmol*. 1985;5(1):55-56.
11. Gaye A. Pseudotumor Cerebral. *Rev Urug Med Int*. 2016;1(3):5261.
12. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet*. 2000;356(9233):923929. DOI: [10.1016/S0140-6736\(00\)02689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02689-1)
13. Kesler A, Kliper E, Shenkerman G, Stern N. Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. *Ophthalmology*. 2010; 117(1):169-174. DOI: [10.1016/j.ophtha.2009.06.030](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.030)
14. Salpietro V, Polizzi A, Berte LF, Chimenz R, Chirico V, Manti S, Ferràù V, Salpietro A, Arrigo T, Ruggieri M. Idiopathic intracranial hypertension: a unifying neuroendocrine hypothesis through the adrenal-brain axis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012; 33(6):569–573.
15. Speake T, Whitwell C, Kajita H, Majid A, Brown PD. Mechanisms of CSF secretion by the choroid plexus. *Microsc Res Tech*. 2001; 52:49–59. DOI: [10.1002/1097-0029\(20010101\)52:1<49::AID-JEMT7>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010101)52:1<49::AID-JEMT7>3.0.CO;2-C)
16. Sinclair AJ, Walker EA, Burdon MA, van Beek AP, Kema IP, Hughes BA, Murray PI, Nightingale PG, Stewart PM, Rauz S, Tomlinson JW. Cerebrospinal fluid corticosteroid levels and cortisol metabolism in patients with idiopathic intracranial hypertension: a link between 11 $\beta$ -HSD1 and intracranial pressure regulation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:5348–5356. DOI: [10.1210/jc.2010-0729](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0729)
17. Andrews LE, Liu GT, Ko MW. Idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(4):217-225. DOI: [10.1159/000357730](https://doi.org/10.1159/000357730)
18. Salpietro V, Polizzi A, Berte LF, Chimenz R, Chirico V, Manti S, et al. Idiopathic intracranial hypertension: a unifying neuroendocrine hypothesis through the adrenal-brain axis. *Neuroendocrinol Lett*. 2012;33(6):569-573.
19. Nedelmann M, Kaps M, Mueller-Forell W. Venous obstruction and jugular valve insufficiency in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2009; 256(6):964-969. DOI: [10.1007/s00415-009-5056-z](https://doi.org/10.1007/s00415-009-5056-z)
20. Rabbani CC, Saltagi MZ, Nelson RF. The role of obesity, sleep apnea, and elevated intracranial pressure in spontaneous cerebrospinal fluid leaks. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;27(5):349-355. DOI: [10.1097/MOO.0000000000000562](https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000562)
21. Thurtell MJ, Trotti LM, Bixler EO, Rye DB, Bliwise DL, Newman NJ, Biousse V, Bruce BB. Obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension: comparison with matched population data. *J Neurol*. 2013;260(7):1748-1751. DOI: [10.1007/s00415-013-6858-6](https://doi.org/10.1007/s00415-013-6858-6)
22. Davenport RJ, Will RG, Galloway PJ. Isolated intracranial hypertension presenting with trigeminal neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(3):381 DOI: [10.1136/jnnp.57.3.381](https://doi.org/10.1136/jnnp.57.3.381)
23. Hussein A, Saleh B, Tahir HO. Idiopathic Intracranial Hypertension. Atypical Presentation. *Saudi Med J*. 2007;28(5):762765.

24. Iftikhar PM, Munawar M, Pour MA, Nasir S, Inayat A. (2020). Atypical Presentation of Trigeminal Neuralgia Induced by Intracranial Hypertension Mimicking Sinusitis. *Arch Clin Med Case Rep.* 2020; 4(2):285-291.
25. Rasmussen P. Facial pain II. A prospective survey of 1052 patients with a view of: Character of the attacks, onset, course, and character of pain. *Acta Neurochir.* 1990;107(3-4):121-128. <https://doi.org/10.1007/BF01405790>
26. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci.* 2005;26 Suppl2: s65-67. DOI: [10.1007/s10072-005-0410-0](https://doi.org/10.1007/s10072-005-0410-0)
27. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology.* 2016;87(2):220-228. DOI: [10.1212/WNL.0000000000002840](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002840)
28. Thomas KL, Vilensky JA. The anatomy of vascular compression in trigeminal neuralgia. *Clin Anat.* 2014;27(1):89-93. DOI: [10.1002/ca.22157](https://doi.org/10.1002/ca.22157)
29. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and metaanalysis. *Pain* 2014;155(8):1464-1471. DOI: [10.1016/j.pain.2014.04.020](https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.020)
30. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh)* 2015;20(2):107-114.

---

### Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias

# Resección de meningioma espinal por laminoplastía en un segundo nivel de atención. "Video"

García-García Juan Pablo<sup>a</sup>, Sánchez-Cerón José Mauro<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neurocirugía del Hospital General Toluca del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

<sup>b</sup>Servicio de traumatología y ortopedia del Hospital General Toluca del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

**Correspondencia:** Juan Pablo García García. Hospital General Toluca del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Nogales 101 Colonia la Virgen C.P. 52149 Metepec, Estado de México. México

E mail: [juanneu80@hotmail.com](mailto:juanneu80@hotmail.com)

Recibido 23 de abril de 2019  
Aceptado 20 de julio de 2020  
Publicado 14 de octubre de 2020

## Resumen

Hombre de 61 años de edad referido al servicio de neurocirugía de un segundo nivel de atención, por presentar alteraciones en la sensibilidad de la región abdominal y de miembros pélvicos, junto con una disminución en la fuerza de los mismos aunado a fallas ocasionales para el control de esfínter vesical, se realizaron estudios de diagnóstico, en las imágenes de resonancia magnética (RMN) se observa una lesión ocupante de espacio en la región torácica relacionada a un probable meningioma espinal en T6. Se efectuó laminoplastía y se resecó la lesión tumoral quitando la compresión medular, el resultado de patología confirmó un meningioma transicional, la sintomatología remitió, ha ido recuperando el déficit neurológico y la fuerza muscular.

**Palabras clave:** meningioma, compresión, medula espinal, laminoplastía, hospital general

2020, García-García Juan Pablo, et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Resection of spinal meningioma by laminoplasty in a second level of attention. "Video"

## Abstract

61-year-old man referred to the neurosurgery department of a second level of attention, due to alterations in the sensitivity of the abdominal region and pelvic limbs, together with a decrease in the strength of the same coupled with faults occasional for the control of bladder sphincter, diagnostic studies were carried out, in the magnetic resonance imaging (MRI) we observed a space occupying lesion in the thoracic region related to a probable spinal meningioma in T6. Laminoplasty was performed and the tumor was resected, removing the spinal cord compression, the pathology result confirmed a transitional meningioma, the symptoms subsided and neurological deficit and muscle strength were recovered.

**Keywords:** meningioma, compression, spinal cord, laminoplasty, general hospital

## Introducción

El tratamiento quirúrgico de los tumores intradurales se inició en 1883 cuando Sir William Macewen realizó la primera laminectomía por compresión medular<sup>(1)</sup>. El meningioma es un tumor que deriva de las células meningoteliales, con una amplia heterogeneidad morfológica<sup>(2,3)</sup>. Dentro de algunos factores de riesgo se encuentran las radiaciones ionizantes, factores hormonales, traumatismo craneal, antecedentes familiares en 1er grado con meningioma<sup>(4)</sup>. El sitio más común de los tumores espinales primarios combinados es la médula espinal, seguido por las meninges espinales<sup>(5,6)</sup>. La incidencia de meningioma aumenta progresivamente con la edad, los meningiomas en niños son raros y por lo general son asociados con neurofibromatosis tipo 2 (nf2) o radioterapia terapéutica previa<sup>(7,8)</sup>. Existe diferencia en la presentación clínica de los meningiomas espinales por nivel espinal, índice de ocupación e índice de aplanamiento de la médula espinal. Se podría utilizar una relación de ocupación de aproximadamente el

64% como el valor umbral del crecimiento tumoral para causar debilidad motora<sup>(9)</sup>. Existe coincidencia en señalar que la baja calidad de la atención médica en México se ha debido fundamentalmente al limitado acceso de la población a los servicios de salud, situación derivada de problemas geográficos, económicos y administrativos, así como a la creciente insatisfacción de los usuarios al respecto<sup>(10)</sup>, siendo el tiempo de diferimiento de atención y la saturación del tercer nivel de atención algunos de los problemas principales. El tratamiento del meningioma por laminectomía en México se realiza en el tercer nivel de atención como en hospitales regionales, institutos y centros médicos nacionales, es por ello que un paciente referido de un segundo nivel de atención, debe esperar de dos y hasta cuatro meses para recibir su atención, así como recibirla lejos de su entidad federativa de residencia y lo que ello conlleva para el paciente y familiares. Por ello el objetivo es evidenciar que es factible resolver este padecimiento en un segundo

nivel de atención, para que el paciente reciba un tratamiento oportuno, cerca de su domicilio y disminuir la saturación del tercer nivel de atención.

### Presentación del caso

Paciente masculino de 61 años de edad que se presenta en el servicio de neurocirugía del Hospital General Toluca del ISSSTE referido de la unidad de medicina familiar de Valle de Bravo, menciona ser católico, diestro, dedicado al campo, el cual a mediados del mes de diciembre del 2016 inició de forma progresiva con alteraciones en la sensibilidad de la región abdominal y de miembros pélvicos, junto con una disminución en la fuerza de los mismos aunado a fallas ocasionales para el control de esfínter vesical, sin antecedentes crónicos degenerativos de importancia. A la exploración neurológica el paciente mostró una paraparesia espástica progresiva de 4 meses a la fecha de consulta inicial en febrero del 2017 con nivel sensitivo T8 para todas las modalidades sensitivas, aunado a fuerza 1 de 5 escala de Daniels, hiperreflexia para el reflejo rotuliano y clonus distal. En las imágenes de resonancia magnética (RMN) se observa una lesión ocupante de espacio en la región torácica relacionada a un meningioma espinal en T6; (ver Figuras 1, 2, 3).

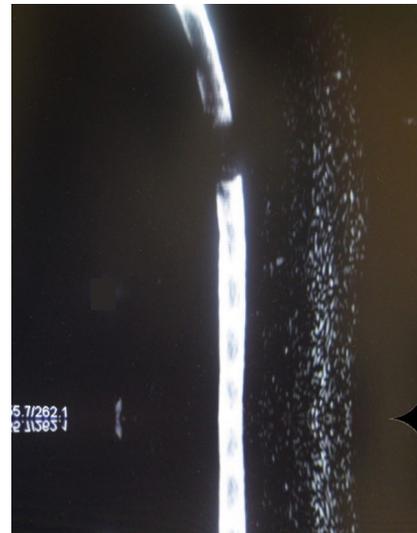
**Figura 1.** RMN T2 axial a nivel de T6, que muestra una lesión ocupante de espacio hiperintensa con compresión medular en un 90%.



**Figura 2.** RMN T2 en corte sagital, que muestra la lesión ocupativa ovoide hipertensa en el nivel T6.



**Figura 3.** Mielo RMN sagital donde se observa ausencia de señal a nivel de la lesión.



Por tanto, el diagnóstico preoperatorio fue de meningioma, aunque el diagnóstico diferencial más frecuente es el Schwannoma por lo que el paciente fue sometido a una laminoplastía torácica T5, T6, T7 y resección microquirúrgica de la lesión. El requerimiento mínimo con el que efectuamos el procedimiento es un equipo multidisciplinario

de los servicios de neurocirugía, traumatología y ortopedia, anestesiología y enfermería, microscopio neuroquirúrgico, material para microcirugía, fresa de alta velocidad, equipo monitoreo tras quirúrgico, materiales de hemostasia y sellado dural. Posterior a la planeación de acceso quirúrgico, con el paciente bajo anestesia general, orointubado y en decúbito ventral con protección de salientes óseas, se realizó incisión en línea media, disección de tejido adiposo, muscular, fascia, músculos paravertebrales, posteriormente se efectuó laminotomía con fresa de alta velocidad para la remoción en bloque de láminas vertebrales y exposición dural, ya bajo visión microscópica apertura dural de forma lineal con ayuda de disección roma permitiendo exponer la lesión tumoral, misma que se muestra de coloración rosada, coagulación de la lesión para realización de una devastación central de la lesión que muestra una consistencia firme y grumosa a su tacto con instrumentos quirúrgicos, se tomaron muestras para patología y se efectuó la tracción gentil en bloque permitiendo retirar la lesión y cortar el implante del mismo en la aracnoides, liberando el tejido medular que se encontraba gravemente comprometido, se procedió al cierre dural a sello de agua con colocación de sustituto dural, colocación de las láminas vertebrales con fijación con miniplacas de titanio y cierre de fascia, tejido muscular, tejido adiposo y finalmente piel; (Figura 4). El resultado de patología corroboró un meningioma transicional, la evolución del paciente fue a la mejoría en la fuerza, sensibilidad y control de esfínteres.

**Figura 4.** Pieza quirúrgica



## Discusión

Los meningiomas espinales son los tumores intradurales y extramedulares más frecuentes, representando en la literatura entre el 20% y el 46% del total de los tumores en esta localización<sup>(11-14)</sup>. Su sintomatológica se encuentra relacionada a su localización, volumen y velocidad de crecimiento manifestando dolor localizado que aumenta progresivamente, síndrome radicular o mielopático, alteraciones en la marcha, sensibilidad y de control esfínteres. La laminoplastia se desarrolló para tratar la patología multinivel de la columna cervical, a saber, la osificación del ligamento longitudinal posterior y la mielopatía cervical espondilótica, la tasa de recuperación después de la laminoplastia varía de 50% a 70%<sup>(15,16)</sup>. Es recomendable realizar la incisión lo más cercana al tumor para evitar mayor disección, evitar ampliación excesiva de la laminoplastia para no generar inestabilidad, devastación central de la lesión con al afán de reducir su volumen, remoción gentil del tumor y tratamiento igualmente gentil del tejido medular, coagular el tejido aracnoideo para evitar recidivas tumorales y hacer coagulación de tejidos sangrantes paso a paso en la cirugía para evitar que ésta limite el campo quirúrgico. El procedimiento puede ser efectuado con éxito como en este caso en un hospital de segundo nivel de atención siempre y cuando se tengan los requerimientos mínimos necesarios como en nuestro caso, evitando los tiempos de diferimiento del tercer nivel de atención, disminuyendo la saturación de éstos, evitar al paciente y familiares la problemática de trasladarse a otra entidad federativa para ser atendido y elevar la satisfacción de los pacientes por el servicio recibido.

### Video quirúrgico

<https://www.youtube.com/watch?v=-XlYyTk7f8>

### Video postquirúrgico

<https://1drv.ms/u/s!AmDUa5MqnUsjCcisn3Dc5-HuwJP>

### Conflictos de interés y contribución

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Todos los autores contribuyeron con el diseño y la adquisición de datos, y han dado su aprobación final de la versión publicada.

### Bibliografía

- Rodríguez-Boto G. Historia de la neurocirugía moderna. *An Real Acad Farm* 2015; 81 (1):37-47. <https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/viewFile/1548/>
- Miranda-Maldonado IC, Larralde-Contreras L, Niderhauser-García A, Barbosa-Quintana O, Ancer-Rodríguez J. Clasificación morfológica de meningiomas en una casuística del Hospital Universitario Dr. José E González. *Patología* 2011; 49(3):188-195. <http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp2011/rlp113h.pdf>
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Act Neuropathol* 2007; 114(2):97-109. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-007-0243-4>
- Wiemels J, Wrensch M, Claus E. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010; 99:307-314. DOI: [10.1007/s11060010-0386-3](https://doi.org/10.1007/s11060010-0386-3)
- Linh M, Duong, Bridget J, McCarthy, Roger E, McLendon, Therese A, Dolecek, Carol Kruchko, Lynda L. Douglas, et al. Descriptive epidemiology of malignant and nonmalignant primary spinal cord, spinal meninges, and cauda equina tumors, United States, 2004-2007. *Cancer.* 2012; 118(17):4220-7. DOI: [10.1002/cncr.27390](https://doi.org/10.1002/cncr.27390).
- Schellinger KA, Propp JM, Villano JL, McCarthy BJ. Descriptive epidemiology of primary spinal cord tumors. *J Neurooncol* 2008; 87(2):173-9. DOI: [10.1007/s11060-007-9507-z](https://doi.org/10.1007/s11060-007-9507-z)
- Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 67(2):153-172. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.01.010>
- Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncology.* 2009; 11:543-549. DOI: [10.1215/15228517-2008-122](https://doi.org/10.1215/15228517-2008-122)
- Yamaguchi S, Menezes AH, Shimizu K, Woodroffe RW, Helland LC, Hitchon PW, et al. Differences and characteristics of symptoms by tumor location, size, and degree of spinal cord compression: a retrospective study on 53 surgically treated, symptomatic spinal meningiomas. *J Neurosurg Spine.* 2020:1-10. doi <https://doi.org/10.3171/2019.12.SPINE191237>
- La calidad en los servicios de salud en México. Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública. Cámara de Diputados. Documento de trabajo 269; 2017. <http://www5.diputados.gob.mx/index.php/camara/Centros-de-Estudio/CESOP/Novedades/Documento-de-trabajo.-La-calidad-en-los-servicios-de-salud-en-Mexico>
- Domínguez J, Rivas JJ, Lobato RD, Gómez PA, Alday R, Cabrera A, Rivero B, et al. Meningiomas espinales. Revisión de 40 casos. *Neurocirugía.* 1998; 9(2):123-128. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(98\)71017-6](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(98)71017-6)
- Gelabert GM, García AA, Martínez R. Meningiomas espinales. *Neurocirugía.* 2006; 17(2):125-131. DOI: [10.1016/S1130-1473\(06\)70353-0](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(06)70353-0)
- Serrat Prevedello DM, Koerbel A, Esteves Tatsui C, Truite L, Vinicius Grande C, Da Silva Dietzel L.F, et al. Factores pronósticos no tratamiento dos tumores intradurais extramedulares Estudio de 44 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 241-7. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000200014>
- Roux FX, Nataf F, Pinaudeau M, Borne G, Devaux B, Meder JF. Intraspinal meningiomas: Review of 54 cases with discussion of poor prognosis factors and modern therapeutic management. *Surg Neurol.* 1996;46:458-464. DOI: [doi.org/10.1016/S0090-3019\(96\)00199-1](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(96)00199-1)
- Steinmetz PM, Resnick KD. Cervical laminoplasty. *The Spine Journal.* 2016; 6(6):S274-S281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2006.04.023>
- Patel KCH, Cunningham JB, Herkowitz NH. Techniques in cervical laminoplasty. *The Spine Journal.* 2002; 2(6):450-455. doi.org/10.1016/S1529-9430(01)00158-9

### Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# Hemorragia intracraneal remota posterior al drenaje de un hematoma subdural. ¿Cuáles son las causas? Reporte de caso y revisión de la literatura

Franco-Jiménez José Alfonso<sup>a</sup>, Solorio-Pineda Saúl<sup>b</sup>, Ceja-Espinosa Alejandro<sup>c</sup>, Tafur-Grandett Abrahan Alfonso<sup>b</sup>, Ruiz-Flores Milton Inocencio<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neurocirugía. Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos", Estado de México. México. Orcid: 0000-0002-2577-0859

<sup>b</sup>Departamento de Neurocirugía. Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos", Estado de México. México.

<sup>c</sup>Departamento de Neurocirugía. IMSS Hospital General Regional 1. Michoacán, México.

**Correspondencia:** Abrahan Alfonso Tafur Grandett. Instituto de Salud del Estado de México. Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos". Avenida Nicolás San Juan s/n, Colonia Ex-hacienda la Magdalena, Toluca, C.P. 50010, Estado de México; México. Email: atafur.grandett@hotmail.com

Recibido 18 de enero de 2020

Aceptado 24 de julio de 2020

Publicado 14 de octubre de 2020

## Resumen

**Introducción:** La hemorragia intracerebral remota es una complicación neuroquirúrgica poco frecuente, ocurre en el 18% de los procedimientos intracraneales y aún menos en la cirugía de columna.

**Presentación de caso clínico:** Un hombre de 89 años con un hematoma subdural derecho, que se sometió a un drenaje por craneotomía, en la tomografía de control presentó un hematoma intraparenquimatoso occipito temporal izquierdo y hemorragia intraventricular.

**Conclusión:** Algunas teorías que han tratado de explicar las causas de la hemorragia intracerebral remota, el síndrome de hiperperfusión, la hipertensión, la angiopatía amiloide, el infarto venoso o el uso de anticoagulantes orales.

**Palabras clave:** Hemorragia intracerebral remota, hematoma subdural, síndrome de hiperperfusión

2020, Franco-Jiménez, J.L., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Remote intracerebral hemorrhage underwent drainage subdural hematoma. What are the causes?. Case report and literature review

## Abstract

**Introduction:** Remote intracerebral hemorrhage is an infrequent neurosurgical complication, which occurs in up to 18% of intracranial procedures and even less in spinal surgery.

**Clinical case:** A 89 years old man with a right subdural hematoma, who underwent drainage by craniotomy, but in the control CT scan presented a left intraparenchymal haematoma at occipito-temporal zone, and with intraventricular blood.

**Conclusion:** There are some theories that have tried to explain the causes of remote intracerebral hemorrhage, as is the hyperperfusion syndrome, hypertension, amyloid angiopathy, venous infarctation or other clinical associated conditions such as the use of oral anticoagulants.

**Keywords:** hyperperfusion syndrome, remote intracerebral hemorrhage, subdural hematoma

## Introducción

Entre los hematomas intracraneales, los hematomas subdurales crónicos son los más benignos con una tasa de mortalidad de 0.5 a 4.0%<sup>(1)</sup>.

Los ancianos y los alcohólicos son comúnmente los más afectados por hematomas subdurales crónicos. Aunque el alto porcentaje de pacientes con hematoma subdural crónico mejora después de la evacuación, hay algunas complicaciones potenciales inesperadas que alteran el curso postoperatorio con deterioro neurológico. El hematoma intracerebral espontáneo después de la evacuación de un hematoma subdural crónico es raro, pero es una complicación potencialmente letal con una incidencia reportada de 0.7 a 4.0%<sup>(2)</sup>.

La hemorragia intracerebral remota es una complicación neuroquirúrgica infrecuente, que

ocurre en hasta el 18% de los procedimientos intracraneales y aún menos en la cirugía espinal<sup>(3)</sup>. Las localizaciones más comunes son en el cerebelo y el tronco encefálico, la intraventricular es la menos frecuente en solo 5%<sup>(4)</sup>. Puede ser una complicación clínicamente silenciosa, y el diagnóstico se realiza mediante la tomografía computarizada (TC) posquirúrgica. También puede presentarse como una complicación clínica muy grave y potencialmente mortal. Las hemorragias intracerebrales que ocurren después de la eliminación rápida de un hematoma subdural crónico se han informado recientemente como una ocurrencia postoperatoria rara pero casi uniformemente devastadora<sup>(5)</sup>. Todavía hay falta de información y comprensión sobre este tipo

de complicación, algunas teorías han intentado explicarlo sin éxito<sup>(5-8)</sup>, los más aceptados los asocian con el uso de anticoagulantes orales, otras teorías sugieren angiopatía amiloidea e hipertensión. La falla del cerebro para volver a expandirse, la Neumocefalia por tensión y la recurrencia del hematoma son complicaciones bien reconocidas que pueden ser responsables del mal progreso del paciente<sup>(9)</sup>. En 2006 Morandi, et al.<sup>(3)</sup> publicó una teoría sobre el desplazamiento cerebral, basó esta teoría en el trabajo de dos autores anteriores, Brisman, et al.<sup>(10)</sup> y Friedman, et al.<sup>(11)</sup>, Morandi, et al., afirman que durante los procedimientos neuroquirúrgicos la deformación cerebral estructural parcial por efecto de la presión atmosférica, y también el uso de esteroides, diuréticos, drenaje de líquido cefalorraquídeo y cambios en el sistema venoso pueden favorecer la aparición de hemorragia remota<sup>(3)</sup>. Recientemente los estudios SPECT han demostrado que el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con hematoma subdural crónico está disminuido, particularmente en los ganglios basales homolaterales y el tálamo<sup>(12)</sup>. Esto es seguido postoperatoriamente por una normalización progresiva de flujo sanguíneo en estas áreas. Los pacientes de edad avanzada con envejecimiento fisiológico del árbol vascular cerebral pueden no soportar estas variaciones del flujo sanguíneo cerebral. En tales casos, tanto la fragilidad de los vasos como la desregulación similar a un avance podrían producir fácilmente una hemorragia intraparenquimatosa<sup>(13)</sup>. En el contexto de una lesión extraaxial como un hematoma subdural, el desplazamiento de la línea media puede determinar una perfusión reducida en el tejido cerebral en el costado de la lesión y también contralateralmente.

Cuando se restablece el flujo vascular, este tejido está expuesto a posibles daños asociados con la reperfusión<sup>(14)</sup>. La descompresión quirúrgica permite que el flujo sanguíneo cerebral vuelva a los

valores normales. Por lo tanto, parece razonable plantear la hipótesis de que la restauración repentina de la presión de perfusión normal en áreas de autorregulación vascular cerebral defectuosa debido a la inflamación subcortical subyacente a la compresión de la superficie, la impedancia focal del drenaje venoso o la pérdida isquémica de la reactividad del CO<sub>2</sub>, podría a su vez conducir al daño vascular que resultó en hemorragia intraparenquimatosa<sup>(15)</sup>. Ogasawara, et al.<sup>(16)</sup>, describió el síndrome de hiperperfusión, después del drenaje del hematoma subdural, que se presenta con delirio temporal y alteraciones del flujo sanguíneo en el PET CT y debe considerarse como parte del riesgo de una hemorragia cerebral remota<sup>(16)</sup>.

### Presentación del caso clínico

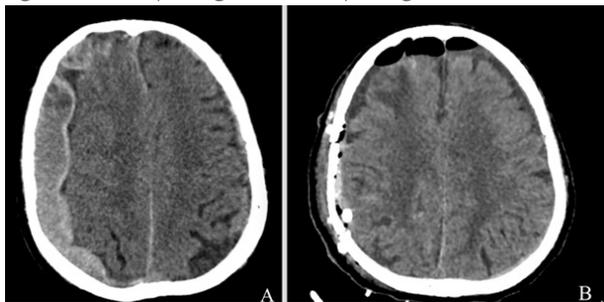
Hombre de 89 años con antecedentes de un evento vascular cerebral 10 años antes que provocó convulsiones como secuelas neurológicas, se trató con fenitoína, aspirina y atorvastatina. Tenía una lesión cerebral traumática leve hace 30 días que no recibió atención médica, y 24 horas antes de su ingreso presentó un segundo trauma craneal. Al ingreso en nuestro hospital presentó cefalea, escala de coma de Glasgow [GCS] de 13 puntos (O4V3M6), hemiparesia izquierda (escala 3/5 de Daniels). Las pruebas de laboratorio revelaron trombocitopenia leve ( $11.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ), que no contraindicó la cirugía. La tomografía computarizada demostró un hematoma subdural hemisférico derecho, con densidades mixtas (Figura 1) suponemos que hubo un hematoma subdural crónico previo que condujo a uno agudo después del segundo trauma, el desplazamiento de la línea media fue de 14 mm y el grosor de la hemorragia fue de 17 mm. Se realizó tratamiento quirúrgico, drenaje mediante una craneotomía derecha, no se informaron complicaciones durante la cirugía y clínicamente

el paciente mejoró. Veinticuatro horas después de una tomografía computarizada de control reveló una evacuación adecuada del hematoma subdural pero la presencia de un hematoma intraparenquimatoso izquierdo en la región occipito-temporal izquierda, rodeado de edema, y también sangre intraventricular en ambos cuernos occipitales, atrio y ventrículo lateral izquierdo, sin presentar hidrocefalia (Figura 2, 3 y 4). El paciente no presentaba ningún deterioro neurológico, por lo que decidimos mantenerlo bajo vigilancia. En la hospitalización desarrolló neumonía y tuvo que estar en nuestro hospital catorce días para recibir antibióticos por vía intravenosa. Después de esto fue dado de alta con mejoría neurológica, un ECG de 14 puntos, se resolvió la hemiparesia izquierda.

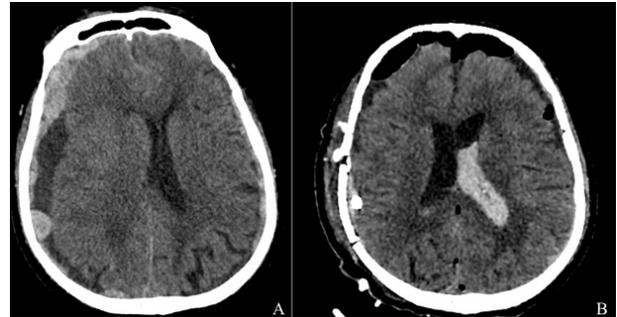
**Figura 1.** Reconstrucción de Craneotomía 3D



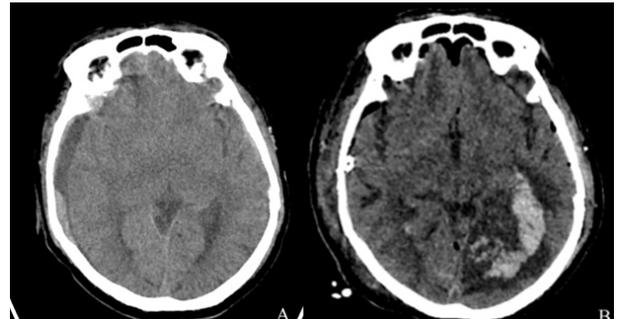
**Figura 2.** Hematoma subdural crónico con exacerbación aguda. A. Prequirúrgico. B. Posquirúrgico.



**Figura 3.** TC axial de ventrículos laterales. A. Preoperatorio, con hematoma subdural hemisférico derecho y desplazamiento de la línea media. B. Resolución completa del hematoma subdural, neumoencéfalo en la región frontal y hemorragia intraventricular izquierda sin hidrocefalia.



**Figura 4.** A. prequirúrgico sin hemorragia cerebral. B. posquirúrgico con hematoma occipitotemporal izquierdo con edema periférico.



## Discusión

La hemorragia intracerebral remota es una complicación poco frecuente, no se conoce bien y no sabemos exactamente por qué o cómo sucedió esto, lo que hace que este complejo se pueda prevenir. Hay algunas teorías sobre esta complicación, algunos informes de casos y pequeñas series publicadas. Modesti, et al. publicaron una revisión clínica detallada de las hemorragias intraparenquimatosas que ocurren después de la

descompresión abierta de hematomas subdurales crónicos, informando una incidencia del 5% de esta complicación a menudo devastadora entre 140 casos tratados quirúrgicamente de colecciones crónicas de líquido extracerebral<sup>(17)</sup>. En nuestro caso, la hemorragia se produjo en el territorio vascular de la arteria cerebral posterior izquierda, y también intraventricular, este patrón de sangrado recuerda el de los infartos venosos<sup>(3)</sup>. El uso de aspirina parece ser un factor que con frecuencia se ha asociado con complicaciones en el tratamiento quirúrgico de los hematomas subdurales, y se ha descrito como una causa indirecta<sup>(16)</sup>. Aunque no todos los pacientes usan aspirina o anticoagulantes. En este caso, el paciente usa aspirina diariamente, en estudios de laboratorio presentó trombocitopenia leve que no contraindicó la cirugía y no hubo complicaciones transoperatorias, ni siquiera sangrado local. También es importante considerar la angiopatía amiloidea, dada la historia cerebrovascular, la edad y la extensión de la hemorragia, sin embargo, en este caso no realizamos ninguna biopsia.

El tratamiento de pacientes con hematomas subdurales crónicos es desafiante, porque estamos trabajando con pacientes de edad avanzada y se sabe que esta situación es uno de los factores de riesgo para la presencia de complicaciones trans y postoperatorias, además en nuestro paciente el hematoma no puede ser drenado por la técnica de trépanos debido a las densidades mixtas, por lo que se tuvo que realizar una craneotomía, que también se sabe que aumenta el riesgo de complicaciones en comparación con los trépanos. Ogasawara, et al. en 2000, describió el síndrome de hiperperfusión después del drenaje de hematomas subdurales, demostró con PETscan los cambios locales y remotos en el flujo sanguíneo cerebral en pacientes de edad avanzada con hematomas subdurales crónicos<sup>(16)</sup>. El procedimiento quirúrgico se realizó con cuidado, el posicionamiento del

paciente fue para promover el flujo venoso, y también se realizó una craneotomía y evacuación del hematoma con mucho cuidado, sin embargo, creemos que los cambios en la presión intracraneal causados por este procedimiento en un paciente de este tipo. La edad es más riesgosa porque el microambiente es más frágil. En este caso, el patrón de distribución de sangrado recuerda el de origen venoso<sup>(14)</sup>; sin embargo, debido a su localización en el territorio vascular de la arteria cerebral posterior izquierda, también creemos que la causa podría ser un evento isquémico con transformación hemorrágica como parte del síndrome de hiperperfusión<sup>(18)</sup>. La presencia de sangre intraventricular es un hallazgo raro<sup>(6)</sup>, en este caso, el hematoma intraventricular es tan continuo con el sangrado parenquimatoso que irrumpió a través del piso y la pared medial del atrio probablemente por el *calcar avis*.

### Conclusión

La hemorragia intracerebral remota es una complicación poco frecuente, las causas no se entienden completamente, aunque creemos que algunas teorías publicadas explican y presentan hechos muy interesantes. Hoy en día no tenemos ninguna forma efectiva de prevenirlo. Hay algunas medidas sugeridas para mejorar las condiciones. Creemos firmemente que la tomografía computarizada postoperatoria no se puede descartar por ningún motivo, aunque algunas veces las complicaciones no tienen hallazgos clínicos, es obligatorio en el seguimiento y para tomar mejores decisiones.

Probablemente no podremos prevenir todos los eventos inesperados, pero debemos entender lo mejor posible la enfermedad para disminuir las complicaciones y mejorar los resultados. Informes como este caso también ayudarán a comprender

la fisiopatología de la hemorragia intracerebral remota. Este tipo de complicaciones se deben informar porque pueden ser potencialmente mortales y aún hay falta de comprensión a pesar de que se han publicado algunas teorías. A medida que comprendamos mejor la enfermedad, podremos prevenir este tipo de complicaciones y realizar procedimientos quirúrgicos más seguros para nuestros pacientes.

#### Conflicto de interés

El autor no tiene relaciones financieras o personales con personas u organizaciones que puedan influir en este informe. No hay conflicto de intereses.

#### Consentimiento ético

El consentimiento informado se obtuvo de la familia y el paciente para su publicación.

#### Referencias

1. Sousa J, Golash A, Vaz J, Chaudhary H. Spontaneous intracerebral haemorrhage following evacuation of chronic subdural hematomas. *J Clin Neurosci* 2004; 11(7):794-796. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2003.12.003>.
2. Patibandla M, Thotakura A, Shukla D, Purohit A, Addagada G, Nukavarapu M. Postoperative hematoma involving brainstem, peduncles, cerebellum, deep subcortical white matter, cerebral hemispheres following chronic subdural hematoma evacuation. *Asian J Neurosurg*; 2014, 12(2):259-262. Doi: [10.4103/1793-5482.144163](https://doi.org/10.4103/1793-5482.144163)
3. Morandi X, Haegelen C, Henaux PL, Riffaud L. Brain shift is central to the pathogenesis of intracerebral haemorrhage remote from the site of the initial neurosurgical procedure. *Med Hypotheses*. 2006; 67(4):856-9. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.03.047>
4. Savardekar A, Salunke P. Subependymal hemorrhage following drainage of chronic subdural hematoma: Probable causative mechanisms and prevention strategies. *J Neurosci Rural Pract*. 2015; 6(2):252. Doi: [10.4103/0976-3147.150303](https://doi.org/10.4103/0976-3147.150303)
5. Kalfas IH, Little JR. Postoperative hemorrhage: a survey of 4992 intracranial procedures. *Neurosurgery* 1988; 23(3): 343-347. DOI: [10.1227/00006123-198809000-00010](https://doi.org/10.1227/00006123-198809000-00010)
6. Gutierrez-Aceves GA, Riestra-Castañeda R, Ruiz-Sandoval JL, González-Gallo F, González-Cornejo S. Hemorragia de tallo cerebral como complicación de cirugía supratentorial. *Arch Neurocienc*. 2007; 12(2):122-4.
7. Renner C, Hegenbarth U, Schneider JP, Meixensberger J. Fatal bihemispheric intracerebral hemorrhage after burrhole evacuation of chronic subdural hematoma in a bone marrow-transplanted patient: Case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2004; 62(3):260-3. DOI: [10.1016/j.surneu.2003.11.034](https://doi.org/10.1016/j.surneu.2003.11.034)
8. Hyam JA, Turner J, Peterson D. Cerebellar haemorrhage after repeated burr hole evacuation for chronic subdural haematoma. *J Clin Neurosci*. 2007; 14(1):83-6. DOI: [10.1016/j.jocn.2005.12.048](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.12.048)
9. D'Avella D, De Blasi F, Rotilio A, Pensabene V, Pandolfo N. Intracerebral hematoma following evacuation of chronic subdural hematomas. *J Neurosurg* 1986; 65(5): 710-712. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.5.0710>
10. Brisman MH, Bederson JB, Sen CN, Germano IM, Moore F, Post KD. Intracerebral hemorrhage occurring remote from the craniotomy site. *Neurosurgery*. 1996; 39(6):1114-22. DOI: [10.1097/00006123-199612000-00009](https://doi.org/10.1097/00006123-199612000-00009)
11. Friedman JA, Piegras DG, Duke DA, McClelland RL, Bechtle PS, Maher CO, et al. Remote cerebellar hemorrhage after supratentorial surgery. *Neurosurgery*. 2001; 49(6):1327-40. DOI: [10.1097/00006123-200112000-00008](https://doi.org/10.1097/00006123-200112000-00008)
12. Missori P, Salvati M, Polli FM, Conserva V, Delfini R. Intraparenchymal haemorrhage after evacuation of chronic subdural haematoma. Report of three cases and review of the literature. *Br J Neurosurg* 2002; 16(1), 63-66. DOI: [10.1080/026886902753512637](https://doi.org/10.1080/026886902753512637)

13. Tanaka A, Nakayama Y, Yoshinaga S. Cerebral blood flow and intracranial pressure in chronic subdural hematomas. *Surg Neurol* 1997; 47(4): 346-351. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(96\)00369-2](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(96)00369-2).
14. Inao S. Relation between brain displacement and local cerebral blood flow in patients with chronic subdural haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(6):741-6. Doi: 10.1136/jnnp.71.6.741
15. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg* 1978; 25:651-672. [https://doi.org/10.1093/neurosurgery/25.cn\\_suppl\\_1.651](https://doi.org/10.1093/neurosurgery/25.cn_suppl_1.651).
16. Ogasawara K, Ogawa A, Okuguchi T, Kobayashi M, Suzuki M, Yoshimoto T. Postoperative hyperperfusion syndrome in elderly patients with chronic subdural hematoma. *Surg Neurol*. 2000;54(2):155-9. DOI: 10.1016/s0090-3019(00)00281-0
17. Modesti LM, Hodge C J, Barnwell M L. Intracerebral hematoma after evacuation of chronic extracerebral fluid collections. *Neurosurgery* 1982; 10(6), 689-693. <https://doi.org/10.1227/00006123-198206010-00002>.
18. Rusconi A, Sangiorgi S, Bifone L, Balbi S. Infrequent hemorrhagic complications following surgical drainage of chronic subdural hematomas. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015; 57(5):379-85. DOI: 10.3340/jkns.2015.57.5.379

---

### Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias

# Manejo multimodal en malformaciones arteriovenosas cerebrales asociadas a aneurismas múltiples. Reporte de caso y revisión de la literatura

Nicolás-Cruz Carlos Fernando<sup>a</sup>, Mondragón-Soto Michel Gustavo<sup>b</sup>, Aguilar-Calderón José Ramón<sup>c</sup>, Melo-Guzmán Gustavo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México

<sup>b</sup>The American British Cowdray Medical Center. Ciudad de México

<sup>c</sup>Hospital Central Sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos. Ciudad de México

<sup>d</sup>Hospital Juárez de México. Ciudad de México

**Correspondencia:** Carlos Fernando Nicolas Cruz. Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Col. Casco de Santo Tomas, Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México.  
**Email:** nicolascarlosf12@gmail.com

Recibido 1 de abril de 2019

Aceptado 15 de mayo de 2020

Publicado 14 de octubre de 2020

## Resumen

La patogénesis de aneurismas intracraneales (AI) asociados a malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVc) no es bien entendida y es aún objeto de discusión; el desarrollo de estas lesiones puede estar relacionado a la presencia de factores hemodinámicos creados por la presencia del cortocircuito arteriovenoso, por esta razón la mayoría de los aneurismas se encuentran proximales a las arterias aferentes a la malformación. La embolización endovascular por etapas en grandes malformaciones arteriovenosas cerebrales se realiza con frecuencia para reducir gradualmente el flujo y prevenir cambios hemodinámicos abruptos. Los aneurismas de la arteria alimentaria se han asociado con mayor riesgo de hemorragia, es por esto, que las decisiones sobre cuándo y cómo tratar los aneurismas intracraneales de estas características siempre ha significado un reto terapéutico tanto para neurocirujanos vasculares y endovasculares. En el presente manuscrito reportamos el caso de una paciente de 51 años con aneurismas múltiples asociados a malformación arteriovenosa, así como su manejo neuroquirúrgico, con un análisis comparativo con lo publicado en la literatura médica y científica en los últimos 20 años, para esto se realizó una revisión sistemática en diversas plataformas y bases de datos tales como PUBMED, NCBI, Medline y Ovid.

**Palabras clave:** aneurisma cerebral, clipaje, embolización, malformación arteriovenosa cerebral

2020, Nicolás-Cruz, C. F., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Multimodal management in cerebral arteriovenous malformations associated with multiple aneurysms. Case report and literature review

## Abstract

The pathogenesis of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations is not well understood and is still under discussion; The development of these lesions may be related to the presence of hemodynamic factors created by the presence of the arteriovenous shunt, for this reason, most aneurysms are proximal to the arteries afferent to the malformation. Endovascular embolization by stages in large cerebral arteriovenous malformations is often performed to gradually reduce flow and prevent abrupt hemodynamic changes. Aneurysms of the alimentary artery have been associated with an increased risk of hemorrhage, that's why decisions about when and how to treat intracranial aneurysms of these characteristics have always been a therapeutic challenge for both, vascular and endovascular neurosurgeons. In the present manuscript, we report the case of a 51-year-old patient with multiple aneurysms associated with arteriovenous malformation, as well as her neurosurgical management, with a comparative analysis what has been published in the medical and scientific literature in the last 20 years. a comprehensive review on various platforms and databases such as PUBMED, NCBI, Medline and Ovid.

**Keywords:** Cerebral aneurysm, cerebral arteriovenous malformation, clipping, embolization

## Introducción

Las Malformaciones Arteriovenosas Cerebrales (MAVc) son anomalías congénitas en los vasos sanguíneos derivado de alteraciones en el desarrollo de la red capilar, permitiendo conexiones directas entre arterias y venas cerebrales<sup>(1)</sup>, además muestran evidencia de angiogénesis activa, respuesta inflamatoria y cambios estructurales, como interrupción o duplicación de la lámina elástica interna, convirtiéndolas en una derivación arteriovenosa de alto flujo con dilatación en su o sus arterias de alimentación y arterialización de las

venas de drenaje<sup>(2)</sup>. La incidencia y prevalencia aún no es conocida con certeza, sin embargo, algunos estudios han estimado una prevalencia aproximada de 15 en 100,000 personas<sup>(3)</sup> y tienen un riesgo de hemorragia de aproximadamente 1 a 4% anual por sí sola, dependiendo de la localización, drenaje o historia previa de hemorragia<sup>(4)</sup>. A esto se añade la presencia de Aneurismas Intracraneales (AI) asociados, estimándose una prevalencia que va del 5 al 30%<sup>(5)</sup>; incrementando el riesgo de presentación hemorrágica del 43% al 61%<sup>(6)</sup>. La presentación

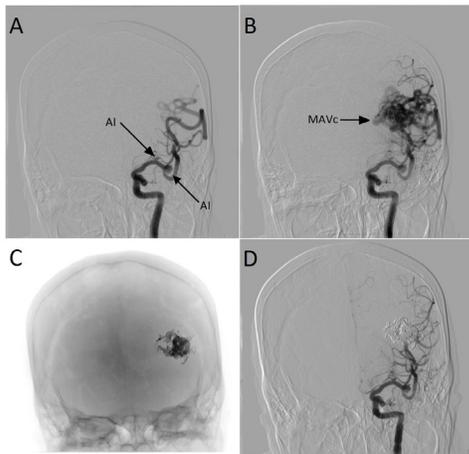
clínica con que se manifiesta más comúnmente son hemorragia cerebral, en aproximadamente 50% de los casos, sin embargo, también son frecuentes convulsiones, cefalea y déficit neurológico focal<sup>(7)</sup>. Para diagnosticar con certeza que se trata de una malformación arteriovenosa o un aneurisma, la Angiografía con Sustracción Digital (ASD) se ha convertido en el estándar de oro, ya que su capacidad de detección es aún mayor que la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Angio-Resonancia Magnética (ARM), llegando a detectar aneurismas de hasta menos de 3mm de diámetro, sin embargo, no está exenta de riesgos (<0.1%), destacando la hemorragia intracraneal, lesión renal y la exposición a radiación<sup>(8)</sup>. La carencia de comprensión en la relación de los aneurismas y las malformaciones arteriovenosas ha llevado a la implementación de estrategias de tratamiento variadas, como lo son la resección quirúrgica o clipaje transcraneal, la radiocirugía estereotáctica y la embolización endovascular, sin embargo; el verdadero desafío, gira en torno a cómo tratar las lesiones, en que orden y en qué momento<sup>(9)</sup>. Varias clasificaciones han sido propuestas para los aneurismas asociados a malformaciones arteriovenosas, pudiendo ser divididas a grosso modo en prenadales, intranadales y postnadales; los primeros, son exclusivamente arteriales y pueden ser subdivididos en aneurismas no relacionados al flujo, relacionados distalmente al flujo y proximales al flujo<sup>(10)</sup>. En el presente trabajo hacemos la descripción del caso y manejo terapéutico neuroquirúrgico en una paciente femenina con una malformación arteriovenosa occipitoparietal izquierda y presencia de aneurismas múltiples asociados en una de sus arterias aferentes, así como una revisión de la literatura publicada en los últimos 20 años en revistas con un factor de impacto mínimo de 2. Para esto se realizó una revisión sistemática en diversas plataformas y bases de datos tales como PUBMED, NCBI, Medline y Ovid.

## Presentación del caso

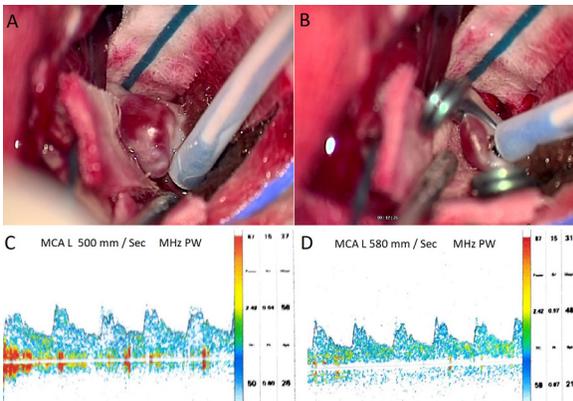
Mujer de 51 años de edad, sin antecedentes médicos o quirúrgicos, con historia de cefalea de 30 años de evolución que se presentaba de 3 a 5 veces por mes, de tipo holocraneana, pulsátil, de moderada intensidad, que cedía a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, sin alteraciones neurológicas asociadas; incidentalmente por estudio de masa en cuello se protocolizó con estudios de imagen donde se evidenció cortocircuito arteriovenoso parietoccipital medial izquierdo, por lo que es referida al servicio de neurocirugía, donde se le realiza angiografía cerebral diagnóstica encontrándose una malformación arteriovenosa de 23x26x22 mm, en región parietooccipital izquierda, que recibía suministro sanguíneo a través de la arteria cerebral media izquierda y cerebral posterior ipsilateral, con drenaje venoso superficial hacia el seno sagital superior y seno transversal, clasificándose como grado II en escala de Spetzler, et al.<sup>(10)</sup>, con aneurismas proximales de 3.1x2x3.3mm en el segmento M1 y de 5.7 x 6.2 x 7mm en la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda. Se plantea como manejo inicial embolización de los aneurismas proximales con material cohesivo, sin embargo, durante el evento de intervención endovascular, se observa compresión de la arteria temporal posterior por lo cual se decide retirar el material cohesivo y dar por concluido el procedimiento de manera incompleta. Posteriormente se plantea embolizar la malformación arteriovenosa a través de la arteria occipital izquierda, logrando una embolización del 90% en una sesión terapéutica (Figura 1).

Y en un segundo tiempo quirúrgico realizar el clipaje del aneurisma de mayor tamaño, a través de un abordaje pterional izquierdo, monitorizando con doppler transcraneal las velocidades de flujo sanguíneo durante todo el procedimiento (Figura 2).

**Figura 1.** A. Angiografía con sustracción digital en proyección anteroposterior donde se observa la presencia de un aneurisma pequeño del segmento M1 y aneurisma mediano de la bifurcación de la arteria cerebral media (ACM) izquierda. B. Malformación arteriovenosa parietooccipital izquierda de 23x26x22 mm con drenaje profundo, Spetzler Martin II<sup>(10)</sup>. C. Molde de ónix de MAV embolizada y D. Control angiográfico post embolización.

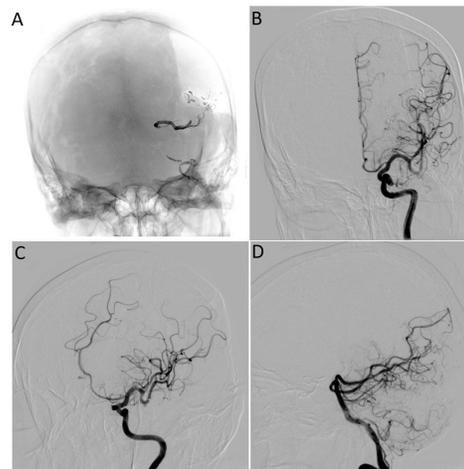


**Figura 2.** A, B. Fotografías del clipaje del aneurisma de mayor tamaño en la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda a través de una ventana pterional con monitorización doppler. C, D. Controles en velocidades de flujo pre y posterior al clipaje del aneurisma con doppler transcraneal.



Finalizando sin complicaciones y con adecuada evolución en su recuperación. 6 meses después se programa craneotomía para la resección completa de la MAVc, concluyendo sin complicaciones, con sangrado mínimo y adecuada recuperación neurológica; (Figura 3).

**Figura 3.** A. Control angiográfico a 6 meses post clipaje de aneurismas de ACM izquierda. Y post- resección quirúrgica de MAV parieto occipital izquierda Spetzler Martin II 10. B. Angiografía con sustracción digital y proyección anteroposterior. C. Angiografía con sustracción digital y Proyección Oblicua y D. Angiografía con sustracción digital y proyección Lateral.



### Discusión

Existe una amplia variación en la literatura sobre la prevalencia de aneurismas asociados a MAVc siendo el tipo relacionado a flujo más frecuentemente encontrado, hasta en 78% de las MAVc de gran tamaño sobre todo en tipos III y IV según la clasificación de Spetzler-Martin<sup>(11)</sup>; encontrando mayor el riesgo de sangrado cuando estos se encuentran infratentoriales<sup>(12-13)</sup>. Diferentes sistemas de clasificación se han

aplicado en un intento de comprender mejor la historia natural de esta combinación de lesiones y las implicaciones para el tratamiento. El sistema de clasificación mejor aceptado es el propuesto por Redekop, et al.<sup>(14)</sup>, por que toma en cuenta varios factores que influyen en la formación de aneurismas como: aumento del flujo sanguíneo regional, disminución de las resistencias y aumento de la turbulencia hemodinámica en los vasos alimentadores<sup>(15)</sup>, este los divide aneurismas intranidales (en la MAVc), relacionados al flujo y no relacionados al flujo de la MAVc. Cuando el cuadro llega a debutar con hemorragia intracraneal es difícil decidir a qué entidad atribuirle la ruptura, sobre todo en aneurismas de flujo relacionado<sup>(13)</sup>. Diversos autores sugieren que entre más cercano se encuentre el aneurisma a la MAVc es más probable que sea este el causante de la hemorragia<sup>(16)</sup>. Y que los aneurismas de flujo no relacionados deberían ser tratados como una patología diferente y clasificarse como un hallazgo incidental<sup>(17)</sup>. Partiendo de esta premisa se decidió como manejo inicial la embolización del aneurisma de mayor tamaño ya que este se encontraba en la bifurcación de una de las arterias alimentadoras, considerado el punto de corte anatómico para clasificarlo como de flujo relacionado o no relacionado. La preocupación de que la eliminación abrupta de una malformación arteriovenosa pueda poner al o a los aneurismas ubicados a lo largo de las arterias de alimentación en riesgo inmediato de distensión y ruptura ha llevado a algunos neurocirujanos a recomendar el tratamiento del aneurisma antes de la MAVc<sup>(16,18)</sup>. Sin embargo, algunos otros proponen excluir primero la malformación arteriovenosa de la circulación con embolización completa o resección microquirúrgica ya que la alteración hemodinámica resultante de la reducción del flujo a través de las arterias de alimentación puede conducir a la disminución o a la regresión completa de los aneurismas

relacionados hasta en un 14%<sup>(19)</sup>, siempre y cuando se trate de malformaciones cerebrales pequeñas, grados I y II según la clasificación de Spetzler-Matin<sup>(17,20)</sup>. Es por eso que, posterior al fracaso en la embolización del aneurisma y dadas las características angioarquitectónicas, tamaño y suministro sanguíneo por la arteria cerebral media y posterior, de la malformación arteriovenosa decidimos de manera expedita embolizar la MAVc navegando a través de la arteria cerebral posterior. Se decidió utilizar EVOH – Onyx (Etileno vinil alcohol) ya que es más manejable en comparación con NBCA (N-Butil-Cianocrilato) y solidifica más lentamente, reduciendo el riesgo de atrapamiento del micro catéter, además permite realizar inyecciones prolongadas y repetidas dentro del mismo pedículo, facilitando su llegada más distalmente, hacia y dentro del nido<sup>(21)</sup>. Es preciso tener en cuenta que objetivos finales del tratamiento de las MAVc son prevenir la hemorragia, evitar el deterioro neurológico que esta patología implicaría y eliminar el riesgo de mortalidad asociado con eventos hemorrágicos recurrentes. Sin embargo, el tratamiento solo es justificable si los riesgos asociados con una intervención son menores o equivalentes a los riesgos a largo plazo de discapacidad o mortalidad causados por la lesión misma y en caso de intervenir se deberá documentar por angiografía postoperatoria la obliteración o extirpación total<sup>(22,23,24)</sup>. Actualmente no hay consenso en la literatura sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica. La no disminución del tamaño en el aneurisma más grande posterior a la embolización de la MAVc nos obligó a tomar la decisión de excluirlo de la circulación, realizando clipaje en una segunda intervención quirúrgica, en cambio el aneurisma de menor tamaño caracterizado por ser no relacionado al flujo se redujo de manera completa posterior a la embolización de la malformación arteriovenosa tal como se esperaba. De haber sido exitosa la

primera embolización del aneurisma de mayor tamaño, esperaríamos embolizar en seguida la malformación arteriovenosa, resolviendo el riesgo de hemorragia intracraneal por las dos lesiones vasculares y de 3 a 6 meses después solo una intervención quirúrgica para la resección completa de la MAVc.

### Conclusión

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales son consideradas las lesiones más interesantes y desafiantes para el neurocirujano cerebrovascular. A esto se añade la presencia de aneurismas concomitantes a la lesión, haciendo aún más difícil la decisión terapéutica correcta. Actualmente no hay un consenso en cuando, como y en qué orden tratarlas por lo que se deben tomar diversos factores para obtener resultados satisfactorios. En nuestra experiencia el manejo multimodal el

cual consiste en la microcirugía más embolización endovascular es una opción terapéutica de suma relevancia ante el auge de la terapia endovascular neurológica, sobre todos en aquellos casos en los que los resultados no son los esperados o son limitados por eventualidades inherentes al procedimiento endovascular; además es muy importante la conjunción de destrezas en neurointervencionismo y neurocirugía vascular para aumentar la seguridad y tasa de éxito de la estrategia terapéutica planeada.

### Conflicto de interés

Todos los autores involucrados en la realización de este manuscrito reportamos que no existe conflicto de intereses con relación a los materiales o métodos utilizados, así como en los resultados presentados en este artículo.

### Referencias

1. Salomon R., Connolly E. Arteriovenous malformation of the brain. *N Engl J Med* 2017; 376:1859-66. DOI: [10.1056/NEJMra1607407](https://doi.org/10.1056/NEJMra1607407)
2. Kremer P, Koeleman P, Pawlikowska L, Weinsheimer S, Bendjilali N, et al. Evaluation of genetic risk loci for intracranial aneurysms in sporadic arteriovenous malformation of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(5):524-9. DOI: [10.1136/jnnp-2013-307276](https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307276)
3. Nikolaev S, Vetiska S, Bonilla X, Bourdreau E, S Jauhainen, et al. Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 2018; 378:250-26. DOI: [10.1056/NEJMoa1709449](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709449)
4. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 2013; 118(2):437-43. DOI: [10.3171/2012.10.JNS121280](https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS121280).
5. Morgan MK, Alsahli K, Wiedmann M, Assaad NN, Heller GZ. Factors Associated With Proximal Intracranial Aneurysms to Brain Arteriovenous Malformations: A Prospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2016; 78(6):787-92. DOI: [10.1227/NEU.0000000000001114](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001114).
6. Platz J, Berkefeld J, Singer OC, Wolff R, Seifert V, et al. Frequency, risk of hemorrhage and treatment considerations for cerebral arteriovenous malformations with associated aneurysms. *Acta Neurochir*. 2014; 156(11):2025-34. DOI: [10.1007/s00701-014-2225-3](https://doi.org/10.1007/s00701-014-2225-3).
7. Lv X, Li Y, Yang X, Jiang C, Wu Z. Characteristics of arteriovenous malformations associated with cerebral aneurysms. *World Neurosurg*. 2011; 76(3-4):288-91. DOI: [10.1016/j.wneu.2011.03.022](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.03.022).
8. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, et al. Management of brain arteriovenous malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48(8): e200e224. DOI: [10.1161/STR.000000000000134](https://doi.org/10.1161/STR.000000000000134).

9. Elhammady MS, Aziz-Sultan MA, Heros RC. The management of cerebral arteriovenous malformations associated with aneurysms. *World Neurosurg.* 2013; 80(5): e123-9. DOI: [10.1016/j.wneu.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.06.004).
10. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986; 65: 476-83
11. D'Aliberti G, Talamonti G, Cenzato M, La Camera A, Debernardi A, et al. Arterial and venous aneurysms associated with arteriovenous malformations. *World Neurosurg.* 2015; 83(2):188-96. DOI: [10.1016/j.wneu.2014.05.037](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.05.037).
12. Cagnazzo F, Brinjikji W, Lanzino G. Arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations of the brain: classification, incidence, risk of hemorrhage, and treatment-a systematic review. *Acta Neurochir.* 2016; 158(11):2095-2104. DOI [10.1007/s00701-0162957-3](https://doi.org/10.1007/s00701-0162957-3)
13. Flores BC, Klinger DR, Rickert KL, Barnett SL, Welch BG, White JA, Samson DS. Management of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2014; 37(3):E11. DOI:[10.3171/2014.6.FOCUS14165](https://doi.org/10.3171/2014.6.FOCUS14165)
14. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg.* 1998; 89(4):539546. DOI:[10.3171/jns.1998.89.4.0539](https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.4.0539)
15. D'Aliberti G, Talamonti G, Cenzato M, La Camera A, Debernardi A, et al. Arterial and venous aneurysms associated with arteriovenous malformations. *World Neurosurg.* 2015 eb;83(2):188-96. DOI: [10.1016/j.wneu.2014.05.037](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.05.037)
16. Lv X, Wu Z, Li Y, Yang X, Jiang C, et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms associated with arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2012; 81(6):1296-8. DOI: [10.1016/j.ejrad.2011.03.061](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.061)
17. Westphal M, Grzyska U. Clinical significance of pedicle aneurysms on feeding vessels, especially those located in infratentorial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2000; 92:995-1001. DOI: [10.3171/jns.2000.92.6.0995](https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.6.0995)
18. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients. *Neurosurg.* 2000; 46(4):793-802. DOI: [10.1097/00006123-200004000-00004](https://doi.org/10.1097/00006123-200004000-00004)
19. Lv X, Wu Z, Li Y, Yang X, Jiang C, et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms associated with arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2012; 81(6):1296-8. DOI: [10.1016/j.ejrad.2011.03.061](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.061)
20. Pötin M, Ross IB, Weill A, Kothimbakam R, Moret J. Intracranial arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations: Endovascular treatment. *Radiology* 2001; 220(2):506-13. DOI: [10.1148/radiology.220.2.r01au09506](https://doi.org/10.1148/radiology.220.2.r01au09506)
21. Crowley RW, Ducruet AF, Kalani MY et al. Neurological morbidity and mortality associated with the endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations before and during the Onyx era. *J Neurosurg.* 2015; 122: 1492-1497 DOI: [10.3171/2015.2.JNS131368](https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS131368)
22. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet.* 2014; 383(9917):614-21. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62302-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62302-8)
23. Gross BA, Moon K, Mcdougall CG. Endovascular management of arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol.* 2017; 143: 59-68. DOI:[10.1016/b978-0-444-63640-9.00006-0](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63640-9.00006-0)
24. Da Costa L, Wallace MC, ter Brugge KG, et al. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke.* 2009; 40(1): 100-5. DOI: [10.1161/STROKEAHA.108.524678](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.524678)

---

## Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias

# Epilepsia del lóbulo temporal pos-estatus epilepticus por pilocarpina, y conexiones hipocampo-talamocorticales

López-Hernández María Estela<sup>a</sup>, Solís Hugo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM

**Correspondencia:** María Estela López Hernández. Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Edificio B. 4º. Piso. Universidad Nacional Autónoma de México  
**Email:** estelalopez@unam.mx

Recibido 17 de marzo de 2020

Aceptado 3 de junio de 2020

Publicado 15 de octubre de 2020

## Resumen

La Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) es el tipo más frecuente de las epilepsias crónicas parciales y refractaria al tratamiento médico en el adulto. Es un trastorno de la excitabilidad neuronal cuya característica es que las crisis se inician en cualquier parte del lóbulo temporal y en el que se involucran diferentes procesos celulares y moleculares de distintas redes neuronales tanto corticales como subcorticales. El objetivo de esta revisión es considerar varios de los aspectos generales y específicos de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en el humano y establecer posibles relaciones con los hallazgos obtenidos principalmente en el modelo experimental de ratas pos-status epilepticus (SE) por pilocarpina en nuestro laboratorio, con la información que reporta la bibliografía. En particular, analizar varios de los diferentes cambios que se establecen en los mecanismos celulares y redes neuronales en el hipocampo, tálamo y corteza cerebral. Con la amplia investigación que se realiza sobre el tema, hemos identificado diversos y complejos procesos que suceden, en las diferentes estructuras encefálicas, durante el desarrollo de la epileptogénesis, sin embargo, aún tenemos muchas preguntas por resolver utilizando el modelo experimental de crisis convulsivas y el estudio de la epilepsia desde un punto de vista clínico.

**Palabras clave:** Conexiones hipocampo-talamocorticales, epilepsia del lóbulo temporal, pilocarpina

2020, López-Hernández, M. E., et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Temporal lobe epilepsy post-status epilepticus by pilocarpine, and hippocampus-thalamus-cortical connections

## Abstract

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of chronic partial epilepsy and refractory to medical treatment in adults. It is a disorder of neuronal excitability, the characteristic of which is that seizure start in any part of the temporal lobe and in which different cellular and molecular processes of different cortical and subcortical neural networks are involved. The objective of this review is to consider several of the general and specific aspects of TLE in humans and to establish possible relationships with the findings obtained mainly the experimental model of post-status epilepticus (SE) rats by pilocarpine in our laboratory, with the information reported in the bibliography. In particular, to analyze several of the different changes that are established in the cellular mechanisms and neural networks in the hippocampus, thalamus, and cerebral cortex. With the extensive research that is carried out about the topic, we have identified various and complex processes that occur in the different brain structures, during the development of epileptogenesis, however, we still have many questions to solve using an experimental model of seizures and the study of epilepsy from the clinical point of view.

**Keywords:** hippocampalthalamus-cortical connections, temporal lobe epilepsy, pilocarpine

## Introducción

La epilepsia es un importante problema de salud global, que contribuye significativamente a la muerte prematura, la pérdida de productividad laboral, el estigma social y a los altos costos en la atención médica. Es un trastorno de la excitabilidad neuronal, en el que cada tipo de crisis epiléptica implica diferentes procesos neuronales y moleculares de distintas redes neuronales, corticales y subcorticales, que participan en el inicio, control y propagación de las crisis epilépticas<sup>(1-3)</sup>. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en el ser humano, es el tipo más común de las epilepsias crónicas focales y resistentes al tratamiento

médico en el adulto. Se considera un trastorno adquirido más que genético y entre sus causas se incluyen: esclerosis del hipocampo (EH), tumores, malformaciones vasculares, trastornos de la migración neuronal, infecciones cerebrales y lesiones postraumáticas. Hay diferentes síndromes que se incluyen dentro de esta entidad patológica, entre los que están: epilepsia mesial temporal, con o sin EH, epilepsia límbica y epilepsia hipocampal. La característica en común que tienen estos síndromes es que las crisis se inician en cualquier parte del lóbulo temporal<sup>(4-8)</sup>. Estimaciones históricas de la epilepsia sugieren que 100 millones de personas sufren la enfermedad en todo el mundo, y la prevalencia de epilepsia farmacorresistente

(EFR) es aproximadamente del 27%, relacionada con diferentes factores de riesgo entre los que están: edad de inicio más joven, hallazgos de anomalías en el electroencefalograma, deficiencias neurológicas o retraso mental al tiempo de establecer el diagnóstico, etiología sintomática, alta frecuencia de aparición de crisis epilépticas, la no respuesta al tratamiento con los primeros fármacos antiepilépticos, los años de evolución de la epilepsia, la presencia de esclerosis mesial temporal, la presentación de crisis epilépticas focales y la epilepsia bitemporal. Los enfermos con EFR representan el 80% de los costos de la atención médica directamente asociados con la epilepsia. Un tercio de las personas con EFR pueden ser candidatas apropiadas para tratamiento quirúrgico, el cual resulta benéfico potencialmente, sobre todo para las personas de países con ingresos bajos y medios, siempre y cuando dispongan de los recursos económicos para poder llevarlo a cabo. En los últimos años, también se han incrementado los esfuerzos para establecer programas de cirugía en los casos de EFR en los países desarrollados, ya que la epilepsia refractaria puede ser progresiva y conllevar riesgos de daño estructural al encéfalo, al sistema nervioso y al individuo que la padece, por los diferentes factores de comorbilidad en todas las áreas de vida del enfermo y sus familiares<sup>(9-14)</sup>. En el estudio publicado por Blumcke, et al.<sup>(15)</sup>, en 2017 reportaron los hallazgos histopatológicos de 9523 muestras de encéfalos de pacientes con EFR sometidos a cirugía, recabados durante más de 25 años, en 36 centros médicos, de 12 países europeos. En este estudio se encontró que en el 75.9% de los casos el inicio de las crisis epilépticas ocurrió antes de los 18 años. El 72.5% de los enfermos fueron sometidos a cirugía en la etapa adulta. La duración media de la epilepsia antes de la cirugía fue de 20.1 años en los adultos y de 5.3 años en los niños. El lóbulo temporal resultó involucrado en el 71.9% de los casos. Los

principales diagnósticos histopatológicos fueron: EH (36.4%), tumores del tipo ganglioglioma (23.6%) y malformaciones del desarrollo cortical en el 19.8% de los casos. Una de las estrategias bioéticas para estudiar los aspectos fisiopatológicos que ocurren en la ELT en el humano, es el uso de modelos animales cuyo objetivo al desarrollarlos es reproducir las características especiales para los síndromes clínicos, fenotípicos y diversos daños orgánicos, que durante varios años han sido un aspecto importante de la investigación en la epilepsia y otras alteraciones del Sistema Nervioso Central o de cualquier otro sistema del organismo humano. En esta revisión nos referimos al modelo de pilocarpina en ratas ya que reproduce las principales características de la ELT en el humano y nos permite analizar el problema de investigación desde diferentes puntos de vista: electrofisiológico, inmuno-histológico, molecular, por mencionar algunos, según el objetivo de estudio. Estas investigaciones se pueden realizar *in vivo*, que se refiere a los ensayos con animales o ensayos clínicos en los que la experimentación se realiza con un todo, es decir con el organismo vivo íntegro. O bien estudios *in vitro* que se refiere al conjunto de fenómenos observados en el laboratorio a partir de productos biológicos que artificialmente se conservan vivos, por ejemplo, rebanadas de cerebro de ratas pos status epiléptico (PosSE) que, con un líquido cefalorraquídeo artificial, una mezcla de oxígeno (90 a 95%) y de dióxido de carbono (5 a 10%) y pH ajustado a 7.4, se conservan *in vitro* para hacer registros electrofisiológicos. Especímenes quirúrgicos, que se conservan en la solución apropiada, de acuerdo con el estudio que se realizará posteriormente o bien cultivo de tejidos o neuronas.

El objetivo de esta revisión es considerar varios de los aspectos generales y específicos de la ELT en el humano, que se describen en la bibliografía

y establecer posibles relaciones con los hallazgos obtenidos principalmente con el modelo experimental de ratas PosSE por pilocarpina en nuestro laboratorio, de acuerdo como lo describió Turski en 1983. En particular, el interés es analizar algunos de los diferentes cambios que se establecen en los mecanismos celulares y redes neuronales que se involucran en la generación de las crisis en la ELT y que comprometen al hipocampo, tálamo y corteza cerebral con redes epileptogénicas que se reclutan progresivamente.

### Epilepsia de lóbulo temporal pos-pilocarpina

Desde 1983 que Turski, et al., publicaron su artículo *Limbic Seizures Produced by Pilocarpine...* sabemos que el desarrollo de las crisis epilépticas y la neuropatología que presentan los roedores después de la inyección sistémica de pilocarpina constituyen un modelo adecuado para estudiar la ELT. La epilepsia crónica pos-pilocarpina en ratas se manifiesta por crisis epilépticas espontáneas, y se acompaña de extensa pérdida neuronal y otras lesiones que semejan mucho a lo que se observa en los enfermos con ELT<sup>(17-22)</sup>. La pilocarpina es un agonista colinérgico que provoca crisis epilépticas por la activación de los receptores colinérgicos muscarínicos (M1), los cuales tienen diversos efectos en el cerebro, entre los que están:

- 1) Bloquear los canales de K<sup>+</sup> tipo M, y provocar aumento de la excitabilidad neuronal<sup>(23-27)</sup>.
- 2) Potenciar la respuesta de las neuronas del hipocampo a los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), lo que contribuye al mantenimiento de las crisis epilépticas y a la muerte neuronal por excitotoxicidad<sup>(24,28-30)</sup>.

El *Status Epilepticus* (SE) está asociado con aumento rápido y dramático de los niveles de glutamato (Glu) cerebral, produce sobreactivación de los receptores endoteliales a Glu y estrés oxidativo con la consecuente entrada excesiva de Ca<sup>2+</sup> a la

célula, que es secuestrado por la mitocondria. El incremento de Ca<sup>2+</sup> mitocondrial provoca disfunción metabólica con producción de radicales libres, activación de proteasas, fosfolipasas, endonucleasas y de la óxido nítrico sintasa, así como inhibición de la síntesis proteica. Todo este trastorno metabólico provocado por la liberación excesiva del Glu ocasiona la despolarización y repolarización repetitiva de las terminales glutamatérgicas, lo que origina concentración tóxica de Glu y finalmente produce degeneración excitotóxica de la neurona postsináptica y alteración de la barrera *hematoencefálica* (BHE)<sup>(31-35)</sup>. La BHE también se altera por las crisis epilépticas per se ya que causan incremento de la presión arterial cerebral y este aumento de presión, ocasiona aumento de la permeabilidad de la BHE a macromoléculas como la albúmina, que induce alteraciones en la excitabilidad neuronal<sup>(36-41)</sup>. Las manifestaciones de la ELT incluyen fenómenos complejos entre los que están la pérdida de la conciencia, movimientos tónico-clónicos, automatismos (taquipnea, taquicardia, sialorrea, diarrea o relajación de esfínteres) principalmente. Esta sintomatología se origina de redes neuronales fuera del lóbulo temporal. Por diversos estudios de imagen, tanto en humanos como en animales, podemos considerar que dichas manifestaciones pueden estar relacionadas con cambios en el flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo temporal, en la neocorteza, principalmente en áreas de asociación (frontal y parietal), y en estructuras subcorticales de la línea media, especialmente en el tálamo mediodorsal<sup>(42-45)</sup>. A lo anterior, se suman otras variaciones metabólicas cerebrales que resultan de los cambios en la vasculatura cerebral, la neuroinflamación y la activación de las células de la glía, entre algunos de los principales procesos fisiopatológicos que se presentan<sup>(36,40,46-48)</sup>. Aunque prácticamente cada parte del encéfalo puede generar crisis epilépticas, en las últimas décadas, la investigación de los mecanismos celulares y

redes neuronales de la epilepsia se ha enfocado en tres áreas principales: el hipocampo y estructuras adyacentes, el tálamo y la corteza cerebral<sup>(49)</sup>.

### ELT y circuitos hipocampo-talamocorticales

Si consideramos que la epilepsia es una enfermedad caracterizada por cambios cualitativos en el estado dinámico de las redes neuronales. Es importante entender que estas redes neuronales pueden funcionar en estado normal y procesar la información de manera normal, pero luego pueden cambiar a otro estado en el que estas mismas redes neuronales muestran oscilaciones anormales y perturban el funcionamiento normal del cerebro. De aquí, muy probablemente se ha derivado el gran interés del estudio de la epilepsia a nivel mundial. Hoy en día sabemos que entre los parámetros que regulan este comportamiento dinámico de las redes cerebrales están principalmente, los fenómenos de las membranas neuronales, que se refieren a los cambios en la cinética de los diferentes canales iónicos (su alteración establece canalopatías), para llevar a cabo los procesos de neurotransmisión (químicos y eléctricos), presinápticos y posinápticos, que suceden en varias escalas de tiempo, incluidos los cambios plásticos a largo plazo que involucran el comportamiento colectivo de diferentes poblaciones neuronales, células de la glía y endoteliales, así como los diferentes procesos bioquímicos y moleculares que se llevan a cabo simultáneamente. Por lo tanto, hay que tener claro que los fenómenos epilépticos surgen en varios y en diferentes sistemas del encéfalo. Sin embargo, hay dos sistemas específicamente propensos a mostrar comportamientos epilépticos de diferentes tipos: (1) el sistema mesial temporal, en el cual el hipocampo es el principal protagonista, y (2) el sistema talamocortical, que juega un papel importante, sobre todo en la epilepsia tipo ausencia. Curiosamente estos dos sistemas tienen

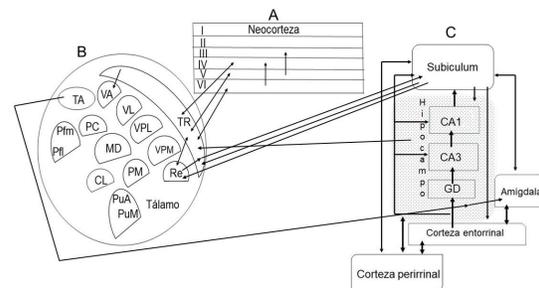
una capacidad notable de plasticidad y están asociados con el ciclo sueño-vigilia, en el caso del sistema talamocortical y con la formación, consolidación y recuperación de la memoria, en el caso del hipocampo y estructuras adyacentes. Lo que significa que estos dos sistemas son muy cambiantes y presentan transiciones frecuentes en sus estados dinámicos. Sin embargo, en el encéfalo normal, dichos cambios dinámicos se llevan a cabo bajo límites bien establecidos dentro de ciertos parámetros, bien controlados, para mantener la estabilidad de las redes neuronales, mientras que en el encéfalo epiléptico estos parámetros están alterados, de modo tal que el umbral para las transiciones está mucho más abajo de los límites establecidos en el cerebro normal<sup>(50-51)</sup>. Por lo anterior, es importante tener claro que la epilepsia es mucho más que un simple desbalance entre los mecanismos de excitación e inhibición neuronal. Actualmente, sabemos que hay uniones críticas de circuitos fuera de la red epileptogénica del hipocampo, que impactan a redes más grandes de microcircuitos que se alteran funcionalmente, quizá por conexiones excitadoras, inhibitoras, neuromoduladoras, reclutadoras y sincronizadoras que se establecen, que tienen mayor alcance y que constituyen la red ictogénica expresada por las crisis epilépticas, en las que además del hipocampo y estructuras adyacentes, el tálamo y la corteza cerebral son las áreas de mayor interés desde el punto de vista experimental y clínico<sup>(52-53)</sup>. Existen varias evidencias que demuestran que la amígdala, el tálamo, la corteza olfatoria, el hipocampo, la neocorteza y la sustancia negra, son las regiones más sensibles al daño relacionado con la epilepsia después de las crisis epilépticas producidas por la pilocarpina<sup>(16,17,23,54-56)</sup>. Entre los principales cambios descritos en la ELT están los causados por la muerte neuronal, que se observan en las diferentes áreas del hipocampo (CA1, CA3 y poco menos en CA2); en el hilus y las células granulares

(CG) del giro dentado (GD) principalmente, que ocasiona reorganización de los circuitos neuronales con actividad neuronal anormal<sup>(57-63)</sup>. La muerte neuronal también se acompaña de gliosis, caracterizada por proliferación e hipertrofia de astrocitos, que constituyen el sustrato de la cicatriz y que puede favorecer a la hiperexcitabilidad de la red neuronal<sup>(46,64-67)</sup>. Además, con la muerte neuronal, en los modelos de ELT, se ha observado que la neurogénesis de las CG del GD del hipocampo aumenta y muchas de estas CG son aberrantes, hiperexcitables, con dendritas basales que proyectan al hilus y con axones que desarrollan colaterales que crecen en sitios anormales, lo que se conoce como mossy fiber sprouting. Todo esto genera una reorganización sináptica ectópica con fibras recurrentes excitadoras<sup>(68-77)</sup>. Las células piramidales del área CA3 del hipocampo también muestran fibras recurrentes excitadoras con otras neuronas piramidales e interneuronas excitadoras dentro del mismo hipocampo<sup>(78-79)</sup> y con proyecciones hacia la corteza entorrinal, que posiblemente establecen circuitos reverberantes<sup>(80-82)</sup>. Después de la inyección de pilocarpina, utilizando el marcador neuronal fluorogold, se han observado conexiones significativas entre las células piramidales de CA1 y el subiculum, lo que también sugiere contactos aberrantes excitadores e inhibidores en la región CA1, los cuales pueden tener un papel importante en la generación o compensación de la ELT<sup>(83)</sup>. En función del tiempo en que se van estableciendo dichas conexiones, podemos entender la latencia para el desarrollo de las crisis espontáneas recurrentes<sup>(84)</sup>. Aunque la ELT es predominantemente patología del hipocampo, también otras estructuras temporales mediales como la corteza entorrinal (CE) y la amígdala se han visto implicadas, tanto en humanos como en modelos animales. Existen varios estudios que describen los distintos cambios que sufren

dichas estructuras, como son las modificaciones en la organización, estructura y función de los microcircuitos, que bien pueden deberse a alteraciones en las propiedades intrínsecas funcionales de las células principales, a pérdida neuronal, a redes funcionales interrumpidas, a cambios en la expresión de receptores de Glu o GABA (ácido-gama-amino-butírico), a variaciones diversas en la señalización moduladora o en la ultraestructura de las sinapsis, e inclusive a canalopatías<sup>(85-95)</sup>. La pérdida neuronal, los cambios en la excitabilidad, la génesis celular, los procesos bioquímicos y moleculares alterados, también se han observado en estructuras adicionales que incluyen áreas fuera del lóbulo temporal. Scholl, et al.<sup>(96)</sup>, en 2013 realizaron un estudio en ratas PosSE por pilocarpina, con fluorogold B, un marcador histoquímico para neuronas degeneradas, en el que observaron que neuronas de diferentes núcleos del tálamo, principalmente del núcleo dorsal medial, paratenial, reuniens y geniculado lateral ventral, se tiñeron con el fluorogold B, como también neuronas de los núcleos ventral lateral, posteromedial y basomedial de la amígdala, del núcleo ventral pre-mamilar del hipotálamo, neuronas de las cortezas paralímbicas (perirrinal, entorrinal y piriforme), así como del parasubiculo y de los núcleos endopiriformes. Varias de estas regiones también se han visto dañadas en pacientes con ELT, lo que sugiere su posible participación en la epileptogénesis. También observaron daño de leve a moderado en las láminas II, III y ocasionalmente en la V de la neocorteza. En los ganglios basales la tinción en el caudoputamen fue moderada y apareció en todo el eje rostro-caudal, mientras que, en otros núcleos como el accumbens, el subtalámico, el globo pálido medial y la sustancia nigra pars reticulata tuvieron poca o ninguna tinción. Szabo, et al.<sup>(97)</sup>, en 2005 ya habían mencionado que los núcleos: anterior (NA), pulvinar medial (NPuM) y dorsal medial (NDM) del

tálamo, estaban asociados con la red neuronal de las crisis en la ELT Mesial (ELTM). Otros estudios en los que se ha utilizado el modelo de pilocarpina han mostrado que la estimulación eléctrica profunda (EEP) de los núcleos talámicos anteriores (NTA) (núcleos anteroventral, anterodorsal y anteromedial) reduce la latencia de aparición de las crisis epilépticas y el comienzo del SE. También hay estudios que reportan que en las ratas epilépticas crónicas pos-pilocarpina, la estimulación de los NTA reduce la hiperexcitabilidad del hipocampo y el porcentaje de las crisis<sup>(98-100)</sup>. Otros estudios muestran que la EEP del NTA es útil para algunas personas afectadas por crisis parciales refractarias que secundariamente se generalizan<sup>(101)</sup>. Chen, et al.<sup>(102)</sup>, en 2017 llevaron a cabo un estudio en el que mostraron que la EEP del NTA reduce la ruptura de la BHE, la extravasación de la albúmina, la inflamación y la apoptosis en ratas epilépticas por administración de ácido kaínico. Aunque el conocimiento sobre el mecanismo de acción de la EEP no es muy claro, otras varias estructuras subcorticales, además de los núcleos talámicos mencionados, son objetivo de uso para el tratamiento de las crisis epilépticas, tanto en humanos como en modelos experimentales. Entre esas otras estructuras subcorticales en las que se ha probado la EEP para abolir la actividad epiléptica clínica y preclínica o para retrasar la generalización secundaria de los procesos epileptógenos están: el cerebelo, el locus coeruleus, el hipocampo, el núcleo del tracto solitario y el nervio vago<sup>(103-107)</sup>. Otros estudios han analizado la conectividad recíproca entre el NPM y las áreas corticales frontal, temporal, parietal y occipital, así como las extensas conexiones que este núcleo tiene con varias regiones corticales paralímbicas, incluyendo la ínsula y la mayor densidad de conexiones que tiene con el hipocampo ipsilateral. Lo que sugiere que el NPM es un componente importante de la red epileptógena y la propagación de la actividad

epiléptica en la ELTM<sup>(108-111)</sup>. Diferentes estudios, *in vivo* e *in vitro*, reportan que el NDM y otros núcleos talámicos de la línea media, entre ellos el núcleo reuniens, tienen participación significativamente importante en el circuito primario de las crisis límbicas, así como en la propagación de la actividad epiléptica a otras regiones (Figura 1)<sup>(112-115)</sup>.



**Figura 1.** Esquema que ilustra algunas de las conexiones hipocampo-tálamo-corticales de importancia en la Epilepsia de Lóbulo Temporal (ELT)

**A.** Neocorteza o corteza cerebral con sus diferentes capas I-VI. Se ilustran las conexiones entre las capas VI→IV, V→III, así como las conexiones del núcleo talámico reticular (TR) con las capas IV, V y VI de la neocorteza (TR→IV, TR→V, TR→VI).

**B.** Tálamo y algunos de sus diferentes núcleos. TR= núcleo talámico reticular. Re=núcleo reuniens. VA=núcleo ventral anterior. VL=núcleo ventral lateral. VPL=núcleo postero-lateral. VPM=núcleo- postero-medial. TA=núcleo talámico anterior. PC=núcleo paracentral. MD=núcleo medio dorsal o dorsal medial. CL=núcleo central lateral. PM=núcleo postero medial. CL núcleo centro lateral PM=núcleo postero medial. Pfm=núcleo parafascicular porción medial Pfl=núcleo parafascicular porción lateral. Pua=núcleo pulvinar porción anterior. PuM=núcleo pulvinar porción medial. Se ilustran las conexiones del TR→IV, TR→V, TR→VI. Del TR al Re y del Re al TR (TR↔Re). Del Re→TR→subiculum. De subiculum→TR. Del TA→hipocampo amígdala. Del hipocampo→TR.

**C.** Hipocampo y sus áreas CA1, CA3 y GD (giro dentado), así como algunas estructuras adyacentes, amígdala, corteza entorrinal y corteza perrinal. Se ilustran las conexiones entre las diferentes áreas: Corteza perrinal↔hipocampo. Corteza perrinal ↔ corteza entorrinal. Corteza entorrinal↔amígdala. Corteza entorrinal→GD→CA3→CA1. Corteza entorrinal→CA3. Corteza entorrinal→A1. Corteza entorrinal→subiculum. Subiculum↔corteza perrinal. Subiculum↔amígdala.

**Nota:** las↔indican conexiones recíprocas y las→indican conexión hacia donde señala la flecha.

Por diversos estudios sabemos que la mayoría de los núcleos talámicos dorsales proyectan axones a áreas determinadas de la neocorteza y a sectores específicos del núcleo talámico reticular (NTR), el cual está conectado con las diferentes áreas de la corteza cerebral y del tálamo mismo<sup>(115-119)</sup>. Hace más de 50 años el NTR se consideraba como un grupo celular difusamente organizado que estaba estrechamente relacionado con la formación reticular del tronco encefálico. Estudios, *in vivo e in vitro*, recientes muestran que es una entidad compleja de células GABAérgicas, que recibe información de la corteza cerebral y de otros núcleos talámicos y que proporciona una entrada inhibitoria importante a cada núcleo talámico, particularmente al NDM<sup>(119-120)</sup>. También se ha considerado que el NTR es la estructura marcapaso para la modulación de los patrones de disparo neuronales talamocorticales, para la actividad oscilatoria responsable de los husos corticales durante la etapa temprana del sueño. Esta frecuencia de huso, se supone que se transforma en la actividad generalizada espigonda en la epilepsia idiopática generalizada. El NTR también está críticamente implicado en el circuito oscilatorio tálamo-cortico-tálamico que caracteriza las descargas espiga onda en la epilepsia tipo ausencia<sup>(107,115,121-126)</sup>. El núcleo parafascicular del tálamo también está involucrado en la generación fisiológica de los ritmos oscilatorios y juega un papel importante en la modulación de las crisis epilépticas en la ELTM<sup>(127-129)</sup>. En el estudio *in vivo e in vitro* llevado a cabo por Jung, et al.<sup>(130)</sup>, en 2009, además de reportar muerte neuronal en las estructuras ya mencionadas, observaron activación celular microglial en áreas del hipocampo, de las cortezas entorrinal y piriforme; de la amígdala, del tálamo y del hipotálamo. También observaron importante génesis celular en las regiones extrahipocampales mencionadas, que proliferaron *in situ* y se diferenciaron principalmente en astrocitos y oligodendrocitos. Otro hallazgo importante que

encontraron fue la expresión del factor 1a derivado de las células estromales o mesenquimales (SDF-1 $\alpha$ ), asociado a la plasticidad inducida por las crisis epilépticas. El pico máximo de la expresión del SDF-1 $\alpha$  demostrado por el análisis con Western blot, fue a las 24hr en los cerebros epilépticos y sus niveles se mantuvieron altos durante los primeros 28 días PosSE. Por inmunohistoquímica, este factor lo localizaron en la fisura del hipocampo, en la capa molecular del GD, en la amígdala, y en las cortezas piriforme y entorrinal. Incluso lo encontraron expresado de manera importante en las células de los plexos coroides y en la zona neurogénica subventricular. La inmunoreactividad fue localizada principalmente en los astrocitos reactivos de los hipocampos epilépticos. Esta neurogénesis anormal del hipocampo que se presenta en los modelos de ELT, se cree que contribuye a la actividad cerebral anormal, ya que hay estudios que demuestran que al aplicar AMD3100, un antagonista del receptor específico (CXCR4) del SDF-1, la neurogénesis en ratas adultas con ELT por ácido kaínico, revirtió y se acompañó de disminución a largo plazo de la frecuencia en la aparición de crisis epilépticas<sup>(131-132)</sup>. Bernhardt, et al., en 2012, llevaron a cabo un mapeo de la red talamocortical en enfermos con ELT, en el que observaron que el grado y la distribución de la distrofia talámica se relacionó con la topografía y grado de atrofia neocortical, con lo que avalaron la idea de que el tálamo es una estructura importante en la actividad de la red de esta patología. Otro de los estudios, *in vivo e in vitro*, que demuestran que la ELT con frecuencia se propaga a zonas extrahipocampales, es el de Sanabria, et al., realizado en 2002, en el que analizaron las anomalías neuropatológicas y electrofisiológicas *in vitro*, en rebanadas de la neocorteza de ratas epilépticas pos-pilocarpina y observaron: histológicamente disminución significativa en el espesor cortical, específicamente en las capas II-IV. Inmunohistoquímicamente, con

el anticuerpo anti-filamento (SMI-311), notaron que las arborizaciones dendríticas de las láminas I-II fueron más complejas. Electrofisiológicamente mediante registros de la actividad neuronal de las capas II-III reconocieron varias anormalidades que incluyeron hiperactividad y presencia de  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA) como mediador de la actividad polisináptica. En los registros de la actividad neuronal de la lámina V, a pesar de que no observaron cambios significativos en las propiedades intrínsecas de las neuronas, sí detectaron mayor proporción de "ráfagas o burst" neuronales, 60% en las ratas epilépticas versus 22% en las ratas controles. Todos estos aspectos de las diferentes estructuras encefálicas que participan en la ELT son de importancia crucial en el contexto de la cirugía de la epilepsia. Ya que son varias las redes epileptógenas que se han involucrado en la generación de las crisis en la ELT. En el estudio llevado a cabo por Bartolomei, et al.<sup>(134)</sup>, en 2010, cuyo objetivo principal fue cuantificar las estructuras cerebrales (cortezas temporales y adyacentes) involucradas en la generación de las crisis epilépticas en la ELT, de acuerdo con el "índice de epileptogenicidad" (EI), en pacientes con ELT, mediante registros con electrodos y grabaciones intracerebrales a través de la estereoecefalografía (SEEG). Clasificaron a los pacientes estudiados en cuatro grupos, dos ya clasificados clásicamente en ELT mesial (ELTM) y lateral (ELTL). Como ya se mencionó anteriormente, la ELTM resultó ser la más frecuente y generalmente los pacientes presentaron EH. El grupo de ELT mesial lateral (ELTML) correspondió a los enfermos que tuvieron una "zona epileptogénica" (ZE) (diferentes estructuras encefálicas que generan crisis epilépticas) que incluyeron partes mesiales y laterales del lóbulo temporal, y que rara vez se asoció con EH. Curiosamente, los pacientes con ELTL pura se caracterizaron por tener una ZE restringida al giro temporal superior (GTS) que incluyó áreas sensoriales asociativas para la

audición y visión, así como funciones del lenguaje, pero con pocas conexiones límbicas, lo que puede explicar que la ZE pueda permanecer confinada a estructuras neocorticales. Mientras que en la ELTML las redes epileptógenas incluyeron estructuras neocorticales anteriores, entre ellas, la corteza asociativa que tiene conexiones bidireccionales directas y densas con estructuras del sistema límbico, lo que puede fundamentar la facilidad de establecer redes epileptogénicas en estructuras mediales y neocorticales. El cuarto grupo lo denominaron temporoperisilviano (TPS) e incluyó a los enfermos con ZE que comprendieron estructuras del lóbulo temporal y al menos una corteza perisilviana. En este grupo la epileptogenicidad se observó principalmente en las cortezas opérculo-insulares y/o en la corteza orbitofrontal, áreas encefálicas bien conocidas que conectan con regiones temporales anteriores. Con todo el análisis que realizaron respaldaron el concepto de red epileptogénica en lugar de focos epilépticos restringidos, ya que la mayoría de los pacientes mostraron tener varias estructuras epileptogénicas que incluyeron no sólo el sitio de la lesión, sino también otros sitios distintos y distantes. Es importante mencionar que la ZE se refiere al subconjunto de estructuras cerebrales involucradas en la generación de las crisis epilépticas. Se caracteriza por oscilaciones de alta frecuencia (High-Frequency Oscillations: HFO) también conocidas como actividad de inicio o descargas rápidas que ocurren al inicio de las crisis epilépticas. Durante mucho tiempo se han considerado como un marcador potencialmente valioso y se ha reconocido como uno de los patrones electrofisiológicos característicos de la epilepsia focal. Se asume que la ZE está organizada como una red de poblaciones neuronales distribuidas en diferentes estructuras encefálicas con propiedades de excitabilidad alterada, es decir hiperexcitables<sup>(136)</sup>. Otras evidencias importantes

en la ELT PosSE por pilocarpina son las alteraciones vasculares e isquémicas cerebrales reportadas como hemorragias en el hipocampo (CA1), tálamo y cortezas temporales<sup>(137)</sup>, en el estrato lacunoso-molecular de CA3<sup>(138)</sup>, en cinco principales núcleos talámicos (posterior, reticular, ventrolateral, ventroposterolateral y ventroposteromedial)<sup>(139)</sup>, o por cambios en la hemodinamia cerebral principalmente de las capas subgranulares de la corteza somatosensorial<sup>(140-141)</sup> o bien con microangiomas en diferentes áreas cerebrales en individuos PosSE refractario<sup>(142)</sup>. Respecto al papel de los diferentes mediadores inflamatorios que se expresan en la ELT, y que al parecer incrementan la susceptibilidad a las crisis epilépticas, Kan, et al.<sup>(143)</sup>, en 2012 realizaron un estudio de perfiles de expresión de proteínas de 40 mediadores inflamatorios en material de resección quirúrgica de enfermos con ELT con y sin EH e identificaron niveles altos de 21 mediadores inflamatorios, en hipocampo y neocorteza, incluidas 10 citocinas y 7 quimiocinas, que establecen redes inmunológicas complejas en las que participan mediadores pro y antiinflamatorios<sup>(144-147)</sup>.

Como podemos darnos cuenta son muchos los cambios estructurales y funcionales que se producen en el encéfalo epiléptico, tanto de animales de experimentación como de seres humanos. Abarcan desde la morfología y

excitabilidad alterada de neuronas individuales hasta cambios en la expresión de receptores a neurotransmisores, astrocitos, células de la glía y endoteliales, canalopatías, plasticidad sináptica, disfunción de la BHE, alteraciones hemodinámicas cerebrales, neuroinflamación, ganancia o pérdida de circuitos individuales, que en conjunto producen una red hiperexcitable o epileptogénica, que provoca que un cerebro normal empiece a ser un cerebro crónicamente epiléptico, pues se ha reportado una relación entre la duración de la epilepsia y la repercusión de la epileptogenicidad. Es decir, hablamos de un reclutamiento progresivo de estructuras encefálicas epileptogénicas, que aún seguimos sin entender a pesar de la amplia investigación que se realiza. La epilepsia, como otras varias patologías del sistema nervioso, es muy compleja, y a pesar de lo "mucho" que conocemos acerca de los mecanismos neuronales, gliales y demás que se alteran, todavía tenemos muchas preguntas por resolver, utilizando la epileptología tanto básica/experimental como clínica. Por lo tanto, es necesario seguir estudiando en los modelos animales experimentales las diferentes formas de epilepsia humana, con el objetivo de lograr construir hipótesis explicativas del proceso epiléptico y de la epileptogénesis que permitan lograr mejores intervenciones antiepileptógenas que puedan prevenir e idealmente curar la epilepsia.

## Referencias

1. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*. 2002; 43(3):219-227.
2. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, Bénar C. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*. 2017; 58(7):1131-1147. doi: 10.1111/epi.13791
3. Vuong J, Devergnas A. The role of the basal ganglia in the control of seizure. *J Neural Transm*. 2018, 125:531-545. doi.org/10.1007/s00702-017-1768-x
4. Engel J Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*. 2001; 7(4):340-352.

5. Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, Fish DR., et al., Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain*. 2001; 124:167-175.
6. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004; 45(6):695714.
7. Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy & Behavior*. 2009; 14:32-37.
8. ILAE International League Against Epilepsy. *EpilepsyDiagnosis.org Diagnostic Manual. Temporal Lobe Seizure*. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/temporal-overview.html>
9. Wieser HG, Silfvenius H. Overview: epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia*. 2000; 41 (S4): S3-S9.
10. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch L, Cendes F, Langfitt J., et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*. 2014; 37:59-70.
11. Ali A. Global Health: Epilepsy. *Semin Neurol*. 2018; 38(2):191-199.
12. Vaughan KA, Ramos CL, Buch VP, Mekary RA., et al. An estimation of global volume of surgically treatable epilepsy based on a systematic review and meta-analysis of epilepsy. *J Neurosurg*. 2018 DOI: <https://doi.org/10.3171/2018.3.JNS171722>
13. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(30):e16402. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016402>
14. Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study. *Seizure*. 2019; 73:46-50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.020>
15. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G., et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N England J Med*. 2017, 377(17):1648-1656. DOI: [10.1056/NEJMoa1703784](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703784)
16. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, et al. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behavioural Brain Res*. 1983; 9(3):315-35.
17. Turski WA, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Mello LM., et al. Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. *Brain Res*. 1984; 321(2):237-53.
18. Turski L, Cavalheiro EA, Sieklucka-Dziuba M., et al. Seizures produced by pilocarpine: neuropathological sequelae and activity of glutamate decarboxylase in the rat forebrain. *Brain Res*. 1986; 398(1):37-48.
19. Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH., et al. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience*. 1991; 42(2):351-63.
20. Arida RM, Scorza FA, de Araujo Peres C., et al. The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999; 34(2-3):99-107.
21. Covolan L, Ribeiro LTC, Longo BM, et al. Cell damage and neurogenesis in the dentate granule cell layer of adult rats after pilocarpine-or kainate-induced status epilepticus. *Hippocampus*. 2000; 10(2):169-80.
22. Polli RS, Malheiros JM, dos Santos R, et al. Changes in hippocampal volume are correlated with cell loss but not with seizure frequency in two chronic models of temporal lobe epilepsy. *Front Neurol*. 2014, 5:111. doi: [10.3389/fneur.2014.00111](https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00111)
23. Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy. *Synapse*. 1989, 3(2):154-71.
24. Hamilton SE, Loose MD, Qi M, et al. Disruption of the m1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(24):13311-316.
25. Buckmaster PS. Laboratory animal models of temporal lobe epilepsy. *Comp Med*. 2004; 54(5):473-85.
26. Solís H, López-Hernández E. Canales de K<sup>+</sup> tipo M y su relación con la canalopatía en la epileptogénesis. *Arch*

- Neurocienc (Mex). 2011; 16(4):200-208.
27. Nirwan N, Vyas P, Vohora D. Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: a narrative review *Rev Neurosci*. 2018; 29(7):757-770. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0086>
  28. Meldrum B. Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res*. 1991; 10(1):55-61.
  29. Smolders I, Khan GM, Manil J, et al. NMDA receptor-mediated pilocarpine-induced seizures: characterization in freely moving rats by microdialysis. *Br J Pharmacol*. 1997; 121(6):1171-1179.
  30. Di Maio R, Colangeli R and Di Giovanni G. WIN 55,212-2 Reverted Pilocarpine-Induced Status Epilepticus Early Changes of the Interaction among 5-HT<sub>2C</sub>/NMDA/CB1 Receptors in the Rat Hippocampus. *ACS Chem Neurosci*. 2019; 10(7):3296-3306. DOI: [10.1021/acschemneuro.9b00080](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00080)
  31. Petit CK, Schaefer JA, Plum F. Ultrastructural characteristics of the brain and blood-brain barrier in experimental seizures. *Brain Res*. 1977; 127(2):251-67.
  32. Erakovic V, Župan G, Varljen J, Laginja J, et al. Lithium plus pilocarpine induced status epilepticus—biochemical changes. *Neurosci Res*. 2000; 36(2):157-66.
  33. Eid T, Williamson A, Lee TSW, Petroff OA, et al. Glutamate and astrocytes—key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 2:42-52. doi: [10.1111/j.1528-1167.2008.01492.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01492.x)
  34. Pereno GL. Fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal: revisión del proceso de muerte neuronal a la neuroplasticidad. *RACC*. 2010; 2(1):46-57.
  35. Friedman A, Heinemann U. Role of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Epileptogenesis. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th Ed. 2012. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
  36. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005; 46(11):1724-43.
  37. Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(11):1761-74. doi: [10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x)
  38. Solís H, López-Hernández E, Estrada FS. La barrera hematoencefálica y epilepsia del lóbulo temporal. *Arch Neurocienc (Mex)*. 2014; 19(1):42-47.
  39. Van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Role of blood-brain barrier in temporal lobe epilepsy and pharmacoresistance *Neuroscience*. 2014; 277:455-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.030>
  40. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. 2015; 49:13-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.047>
  41. Bankstahl M, Breuer H, Leiter I, Märkel M, Bascuñana P. Blood-brain barrier leakage during early epileptogenesis is associated with rapid remodeling of the neurovascular unit. *eNeuro*. 2018, 10.1523/ENEURO.0123-18.2018.
  42. Blumenfeld H, McNally KA, Vanderhill SD, et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*. 2004; 14(8):892-902. doi:[10.1093/cercor/bhh048](https://doi.org/10.1093/cercor/bhh048)
  43. Rigau V, Morin M, Rousset MC, de Bock F, Lebrun A, et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007; 130 (7):1942-56. doi:[10.1093/brain/awm118](https://doi.org/10.1093/brain/awm118)
  44. Choy M, Wells JA, Thomas DL, Gadian DG, et al. Cerebral blood flow changes during pilocarpine-induced status epilepticus activity in the rat hippocampus. *Exp Neurol*. 2010; 225(1):196-201. doi:[10.1016/j.expneurol.2010.06.015](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.06.015)
  45. Reddy SD, Younus I, Sridhar V, Reddy DS. Neuroimaging Biomarkers of Experimental Epileptogenesis and Refractory Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1):220. doi:[10.3390/ijms20010220](https://doi.org/10.3390/ijms20010220)
  46. Estrada FS, Hernández VS, López-Hernández E, et al. Glial activation in a pilocarpine rat model for epileptogenesis: a morphometric and quantitative analysis. *Neurosci Lett*. 2012; 514 (1):51-6. doi:[10.1016/j.neulet.2012.02.055](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.055)

47. Lee HJ, Seo SA, Park KM. Quantification of thalamic nuclei in patients diagnosed with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroradiology*. 2020; 62(2): 185-195. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02299-6>
48. Hong S, Jian Cheng H, JiaWen W, ShuQin Z, et al. Losartan inhibits development of spontaneous recurrent seizures by preventing astrocyte activation and attenuating blood-brain barrier permeability following pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res Bull*. 2019; 149:251-259. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.05.002>
49. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63:815-46.
50. Jefferys JGR. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures. *Seizure*. 2010, 19:638-646. [doi:10.1016/j.seizure.2010.10.026](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.026)
51. Da Silva FHL, Gorter JA, Wadman WJ. Epilepsy as a dynamic disease of neuronal networks. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012, 107:35-62.
52. Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*. 2012; 53(5):779-789. [doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x)
53. Paz JT, Huguenard JR. Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? *Nat Neurosci*. 2015; 18(3):351-359. [doi:10.1038/nn.3950](https://doi.org/10.1038/nn.3950)
54. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, et al. Long-Term Effects of Pilocarpine in Rats: Structural Damage of the Brain Triggers Kindling and Spontaneous I Recurrent Seizures. *Epilepsia*. 1991; 32(6):778-782.
55. Fujikawa DG. The temporal evolution of neuronal damage from pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res*. 1996; 725(1):11-22.
56. Lévesque M, Avoli M, Bernard C. Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. *J Neurosci Methods*. 2016; 260:45-52. [doi:10.1016/j.jneumeth.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.03.009).
57. De Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, Spencer DD. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 1989; 495:387-395.
58. Blümcke I, Züschratter W, Schewe JC, et al. Cellular pathology of hilar neurons in Ammon's horn sclerosis. *J Comp Neurol*. 1999; 414(4):437-53.
59. Blümcke I, Suter B, Behle K, Kuhn R, Schramm J, et al. Loss of hilar mossy cells in Ammon's horn sclerosis. *Epilepsia*. 2000, 41(S6) : S174-80.
60. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. 2002; 12(2):199-211.
61. Thom M, Sisodiya SM, Beckett A, et al. Cytoarchitectural abnormalities in hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61(6): 510-9.
62. López-Hernández E, Solís H. Epilepsia del lóbulo temporal y las neuronas hipocámpales de las áreas CA1 y CA3. *Rev Fac Med (Méx)*. 2012; 55(5):16-25.
63. Steve TA, Jirsch JD, Gross DW. Quantification of subfield pathology in hippocampal sclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Epilepsy Res*. 2014; 108(8):1279-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.07.003>
64. Binder DK, Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. *Glia*. 2006, 54(5):358-68. [DOI: 10.1002/glia.20394](https://doi.org/10.1002/glia.20394)
65. Ullah G, Cressman JR Jr, Barreto E, Schiff SJ. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics. *J Comput Neurosci*. 2009; 26(2):171-183. [DOI 10.1007/s10827-008-0130-6](https://doi.org/10.1007/s10827-008-0130-6)
66. Allam SL, Ghaderi VS, Bouteiller JMC, et al. A computational model to investigate astrocytic glutamate uptake influence on synaptic transmission and neuronal spiking. *Front Comput Neurosci*. 2012; 6:70. [doi: 10.3389/](https://doi.org/10.3389/)

fncm.2012.00070

67. Wilcox KS, Gee JM, Gibbons MB, Tvrdik P, White JA. Altered structure and function of astrocytes following status epilepticus *Epilepsy & Behav.* 2015; 49:17-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.002>
68. Parent JM, Timothy WY, Leibowitz RT, et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci.* 1997, 17(10):3727-38.
69. Parent JM, Lowenstein DH. Seizure-induced neurogenesis: are more new neurons good for an adult brain? *Prog Brain Res.* 2002;135:121-31.
70. Parent JM, Kron MM. Neurogenesis and epilepsy. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.* 4th Ed. 2012. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02831.x
71. Ribak CE, Dashtipour K. Neuroplasticity in the damaged dentate gyrus of the epileptic brain. *Prog Brain Res.* 2002;136:319-28.
72. Scharfman HE, Sollas AL, Berger RE, et al. Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. *J Neurophysiol.* 2003; 90(4):2536-47.
73. Shapiro LA, Korn MJ, Ribak CE. Newly generated dentate granule cells from epileptic rats exhibit elongated hilar basal dendrites that align along GFAP-immunolabeled processes. *Neuroscience.* 2005; 136(3):823-31. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.03.059
74. Shapiro LA, Ribak CE. Newly born dentate granule neurons after pilocarpine-induced epilepsy have hilar basal dendrites with immature synapses. *Epilepsy Res.* 2006; 69(1):53-66. doi:10.1016/j.eplepsyres.2005.12.003
75. Kron MM, Zhang H, Parent JM. The developmental stage of dentate granule cells dictates their contribution to seizure-induced plasticity. *J Neurosci.* 2010; 30(6):2051-9. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5655-09.2010
76. Buckmaster PS. Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.* 4th Ed. 2012. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
77. Althaus AL, Zhang H, Parent JM. Axonal plasticity of aged-defined dentate granule cells in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2016; 86: 187-196. doi:10.1016/j.nbd.2015.11.024.
78. Cavazos JE, Cross DJ. The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behav.* 2006; 8:483-493. doi:10.1016/j.yebeh.2006.01.011
79. Le Duigou C, Simonnet J, Teleńczuk MT, Fricker D, et al. Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: an associative network. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:48. doi: 10.3389/fncel.2013.00262
80. Buckmaster PS. Does mossy fiber sprouting give rise to the epileptic state? *Adv Exp Med Biol.* 2014, 813:161-8. DOI 10.1007/978-94-017-8914-1\_13
81. Smith BN. Sprouted Mossy Fiber Connections of Adult-Born Granule Cells: Detonate or Fizzle? *Epilepsy Curr.* 2017; 17(6):379-380.
82. Hendricks WD, Westbrook GL, Schnell E. Early detonation by sprouted mossy fibers enables aberrant dentate network activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116(22):10994-999. doi:10.1073/pnas.1821227116/-/DCSupplemental.
83. Long LL, Song YM, Xu L, Yi F, Long HY, et al. Aberrant neuronal synaptic connectivity in CA1 area of the hippocampus from pilocarpine-induced epileptic rats observed by fluorogold. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(9):2687-2695.
84. Siddiqui AH, Joseph SA. CA3 axonal sprouting in kainate-induced chronic epilepsy. *Brain Res.* 2005; 1066(1-2):129-46. doi:10.1016/j.brainres.2005.10.066
85. Heinemann U, Zhang C Li, Eder C. Entorhinal cortex—hippocampal interactions in normal and epileptic temporal

- lobe Hippocampus. 1993; 35:89-98.
86. Gloveli T, Schmitz D, Heinemann U. Interaction between superficial layers of the entorhinal cortex and the hippocampus in normal and epileptic temporal lobe. *Epilepsy Res.* 1998; 32(12):183-93.
  87. Pitkänen A, Tuunanen J, Kälviäinen R, Partanen K, et al. Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998; 32(1-2):233-53.
  88. Dalby NO, Mody I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14(2):18792.
  89. Kobayashi M, Wen X, Buckmaster PS. Reduced inhibition and increased output of layer II neurons in the medial entorhinal cortex in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2003; 17;23(24):8471-9.
  90. Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, Sontheimer A, et al. Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia.* 2005; 46(5):677-87.
  91. Hargus NJ, Merrick EC, Nigam A, Kalmar CL. Temporal lobe epilepsy induces intrinsic alterations in Na channel gating in layer II medial entorhinal cortex neurons. *Neurobiol Dis.* 2011; 42(2):361-376. doi:10.1016/j.nbd.2010.10.004
  92. Grabenstatter HL, Russek SJ, Brooks-Kayal AR. Molecular pathways controlling inhibitory receptor expression. *Epilepsia.* 2012; 53(09):71-78. doi: 10.1111/epi.12036
  93. Wolfart J, Laker D. Homeostasis or channelopathy? Acquired cell type-specific ion channel changes in temporal lobe epilepsy and their antiepileptic potential. *Front Physiol.* 2015; 6:168. doi: 10.3389/fphys.2015.00168
  94. Nakayama Y, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, et al. Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an MRI volumetric and histopathological study. *Epilepsy Res.* 2017; 135:50-55. doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.05.010
  95. Tong X, An D, Xiao F, Lei D, Niu R, Li W, Ren J, et al. Real-time effects of interictal spikes on hippocampus and amygdala functional connectivity in unilateral temporal lobe epilepsy: An EEG-fMRI study. *Epilepsia.* 2019; 60(2):246-254. DOI: 10.1111/epi.14646
  96. Scholl EA, Dudek FE, Ekstrand JJ. Neuronal degeneration is observed in multiple regions outside the hippocampus after lithium pilocarpine-induced status epilepticus in the immature rat. *Neuroscience.* 2013, 252:45-59. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.045.
  97. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain.* 2005; 128(6):1369-76. doi:10.1093/brain/awh454
  98. Hamani C, Hodaie M, Chiang J, del Campo M, et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2008; 78(2-3):117-23. https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.09.010
  99. Covolan L, de Almeida ACG, Amorim B, Cavarsan C, et al. Effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation in chronic epileptic rats. *PLoS One.* 2014,9(6):e97618. doi:10.1371/journal.pone.0097618
  100. Ferreira ES, Vieira LG, Moraes DM, et al. Long-term effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation on spatial learning in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neuromodulation.* 2018, 21(2):160-167. DOI: 10.1111/ner.12688
  101. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51(5):899-908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x
  102. Chen YC, Zhu GY, Wang X, Shi L, Du TT, et al. Anterior thalamic nuclei deep brain stimulation reduces disruption of the blood-brain barrier, albumin extravasation, inflammation, and apoptosis in kainic acid-induced epileptic rats. *Neurol Res.* 2017; 39(12):1103-1113. DOI:10.1080/01616412.2017.1379241

103. Saillet S, Langlois M, Feddersen B, Minotti L, et al. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord.* 2009; 11(2):100-12.
104. Jobst BC. Electrical stimulation in epilepsy: vagus nerve and brain stimulation. *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12(5):443-53. DOI [10.1007/s11940-010-0087-4](https://doi.org/10.1007/s11940-010-0087-4)
105. Eastin TM, Lopez-Gonzalez MA. Stimulation and Neuromodulation in the Treatment of Epilepsy. *Brain Sci.* 2018; 8(1):2.
106. Klinger N, Mittal S. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus.* 2018; 45(2). <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2018.4.FOCUS1872>
107. Magdaleno-Madrigal VM, Contreras-Murillo G, Valdés-Cruz A, Martínez-Vargas D, Martínez A, et al. Effects of High- and Low-Frequency Stimulation of the Thalamic Reticular Nucleus on Pentylentetrazole-Induced Seizures in Rats. *Neuromodulation.* 2019; 22(4):425-434. DOI: [10.1111/ner.12926](https://doi.org/10.1111/ner.12926)
108. Rosenberg DS, Mauguière F, Demarquay G, et al. Involvement of medial pulvinar thalamic nucleus in human temporal lobe seizures. *Epilepsia.* 2006, 47(1):98-107.
109. Rosenberg DS, Mauguière F, Catenox H, Faillenot I, Magnin M. Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: a depth stimulation and evoked potential study in human brain. *Cereb Cortex.* 2009; 19(6):1462-73. doi:[10.1093/cercor/bhn185](https://doi.org/10.1093/cercor/bhn185)
110. Barron DS, Tandon N, Lancaster JL, Fox PT. Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2014, 55(6): e50–e55. doi: [10.1111/epi.12637](https://doi.org/10.1111/epi.12637)
111. Nakae Y, Kudo Y, Yamamoto R, Dobashi Y, Kawabata Y, et al. Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus. *J Neurol.* 2016; 263(1):127-32. DOI [10.1007/s00415-015-7948-4](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7948-4)
112. Dolleman-Van der Weel MJ, Lopes da Silva FH, Witter MP. Nucleus reuniens thalami modulates activity in hippocampal field CA1 through excitatory and inhibitory mechanisms. *J Neurosci.* 1997; 17(14):5640-50.
113. Bertram EH, Mangan PS, Zhang D, Scott CA, Williamson JM. The midline thalamus: alterations and a potential role in limbic epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42(8):967-78.
114. Hamani C, Paulo Id, Mello LE. Neo-Timm staining in the thalamus of chronically epileptic rats. *Braz J Med Biol Res.* 2005, 38(11):1677-82.
115. Çavdar S, Onat FY, Çakmak YÖ, Yananli HR, et al. The pathways connecting the hippocampal formation, the thalamic reuniens nucleus and the thalamic reticular nucleus in the rat. *J. Anat.* 2008; 212:249–256. doi: [10.1111/j.1469-7580.2008.00858.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00858.x)
116. Carman JB, Cowan WM, Powel TPS. Cortical connexions of the thalamic reticular nucleus. *J. Anat.* 1964; 98 (4):587-598.
117. Jones EG. Some aspects of the organization of the thalamic reticular complex. *J Comp Neurol.* 1975, 162(3):285-308.
118. Crabtree JW. Functional Diversity of Thalamic Reticular Subnetworks. *Front Syst Neurosci.* 2018; 12: 41. doi: [10.3389/fnsys.2018.00041](https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00041)
119. Guillery RW, Harting JK. Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: Advancing views over half a century. *J Comp Neurol.* 2003, 463(4):360-71. DOI: [10.1002/cne.10738](https://doi.org/10.1002/cne.10738)
120. El Boukhari H, Ouhaz Z, Ba-M'hamed S, Bennis M. Early lesion of the reticular thalamic nucleus disrupts the structure and function of the mediodorsal thalamus and prefrontal cortex. *Dev Neurobiol.* 2020. doi:[10.1002/DNEU.22733](https://doi.org/10.1002/DNEU.22733).
121. Steriade M. Spindling, Incremental Thalamocortical Responses, and Spike-Wave Epilepsy. In: Avoli M., Gloor P.,

- Kostopoulos G., Naquet R. (eds) Generalized Epilepsy. Birkhäuser Boston. 1990.
122. Steriade M. Sleep, epilepsy, and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 2005; 28(6):317-24. doi:10.1016/j.tins.2005.03.007
  123. Steriade M, Amzica F. Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J Sleep Res.* 1998;7 (S1):30-5.
  124. Steriade M, Timofeev I. Corticothalamic operations through prevalent inhibition of thalamocortical neurons. *Thalamus & Related Systems 1.* 2001: 225–236.
  125. Kelemen A, Barsi P, Gyorsok Z, Sarac J, et al. Thalamic lesion and epilepsy with generalized seizures, ESES and spikewave paroxysms--report of three cases. *Seizure.* 2006; 15(6):4548. doi:10.1016/j.seizure.2006.05.006
  126. Timofeev I, Bazhenov M, Seigneur J, et al. Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th Ed. 2012, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
  127. Langlois M, Polack PO, Bernard H, David O, et al. Involvement of the Thalamic Parafascicular Nucleus in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurosci.* 2010; 30(49):16523–535. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1109-10.2010
  128. Li YH, Li JJ, Lu QC, Gong HQ, Liang PJ, et al. Involvement of Thalamus in Initiation of Epileptic Seizures Induced by Pilocarpine in Mice. *Neural Plast.* 2014; 2014: 675128. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/675128>
  129. Lee HJ, Seo SA, Park KM. Quantification of thalamic nuclei in patients diagnosed with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroradiology.* 2020; 62(2):185-195. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02299-6>
  130. Jung KH, Chu K, Lee ST, Kim JH, Kang KM, et al. Region specific plasticity in the epileptic rat brain: A hippocampal and extrahippocampal analysis. *Epilepsia.* 2009; 50(3):537–549. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01718.x
  131. Song C, Xu W, Zhang X, Wang S, Zhu G, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the long-term abnormal structural changes of newborn neurons in the intraventricular kainic acid model of epilepsy. *Mol Neurobiol.* 2016; 53:1518–1532. DOI: 10.1007/s12035-015-9102-9
  132. Zhou Z, Liu T, Sun X, Mu X, Zhu G, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 reverses the neurogenesis promoted by enriched environment and suppresses long-term seizure activity in adult rats of temporal lobe epilepsy. *Behav Brain Res.* 2017; 322: 83–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.014>
  133. Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2012, 78(2):129-36. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823efd0d
  134. Sanabria ERG, da Silva AV, Spreafico R, et al. Damage, Reorganization, and Abnormal Neocortical Hyperexcitability in the Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia.* 2002, 43(S5):96–106.
  135. Bartolomei F, Cosandier-Rimele D, McGonigal A, Aubert S, Régis J, Gavaret M, et al. From mesial temporal lobe to temporoparietal seizures: a quantified study of temporal lobe seizure networks. *Epilepsia.* 2010; 51(10):2147-58. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02690.x
  136. Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Front Syst Neurosci.* 2010; 25(4):154 doi: 10.3389/fnsys.2010.00154
  137. Sloviter RS. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C R Biol.* 2005, 328(2):143-53. doi:10.1016/j.crv.2004.10.010
  138. Biagini G, Baldelli E, Longo D, Contri M, et al. Proepileptic Influence of a Focal Vascular Lesion Affecting Entorhinal Cortex-CA3 Connections After Status Epilepticus. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67 (7):687-1.
  139. López-Hernández E, Gallegos-Santiago M, Solís H. Lesiones macroscópicas Artículo original observadas en núcleos talámicos después de Status Epilepticus por Pilocarpina *Arch Neurocienc* 2018; 23 (1):16-22.

140. Fabene PF, Merigo F, Galiè M, Benati D, Bernardi P, et al. Pilocarpine-induced status epilepticus in rats involves ischemic and excitotoxic mechanisms. PLoS One. 2007; 2(10): e1105. doi:10.1371/journal.pone.0001105
141. Choy M, Wells JA, Thomas DL, Gadian DG, Scott RC, Lythgoe MF. Cerebral blood flow changes during pilocarpine-induced status epilepticus activity in the rat hippocampus. Exp Neurol. 2010; 225(1):196-201. doi:10.1016/j.expneurol.2010.06.015
142. Jeon SB, Parikh G, Choi HA, Lee K, Lee JH, et al. Acute cerebral microbleeds in refractory status epilepticus. Epilepsia. 2013; 54(5): e66-8. doi: 10.1111/epi.12113
143. Kan AA, de Jager W, de Wit, M, Heijnen C, et al. Protein expression profiling of inflammatory mediators in human temporal lobe epilepsy reveals co-activation of multiple chemokines and cytokines. J Neuroinflammation. 2012; 9: 207.
144. Strauss KI, Elisevich KV. Brain region and epilepsy associated differences in inflammatory mediator levels in medically refractory mesial temporal lobe epilepsy. J Neuroinflammation. 2016; 13: 270. DOI: 10.1186/s12974-016-0727-z
145. de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, van Royen-Kerkhof A, de Jager W, et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016; 63:177-90. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.007
146. Leal B, Chaves J, Carvalho C, Rangel R, et al. Brain expression of inflammatory mediators in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients. J Neuroimmunol. 2017; 313, 82-88. http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.10.014
147. Lee VLL, Shaikh MF. Inflammation: Cause or Consequence of Epilepsy? Epilepsy - Advances in Diagnosis and Therapy. IntechOpen. 2019:1-14.

---

### Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias

# Metabolismo y efecto de la deshidroepiandrosterona (DHEA) en el sistema nervioso central

Márquez-Flores Miguel Ángel<sup>a</sup>, Sandoval Hugo<sup>b</sup>, Pérez-Neri Iván<sup>a</sup>, Ríos Camilo<sup>a</sup>, Diéguez-Campa-Carlos Eduardo<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México.

<sup>b</sup>Unidad de Investigación Sociomédica. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. México.

<sup>c</sup>Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua, México

**Correspondencia:** Carlos Eduardo Diéguez Campa. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Av. Plutarco Elías Calles 1210; Fovisste Chamizal. Ciudad Juárez, Chihuahua 32310. México.  
**Email:** carlosdieguez95@gmail.com

Recibido 13 de abril de 2020

Aceptado 11 de septiembre de 2020

Publicado 14 de octubre de 2020

## Resumen

La Deshidroepiandrosterona (DHEA) no solo es un esteroide activo por sí mismo, sino que también genera efectos independientes de receptores nucleares. Paulatinamente, se han obtenido más hallazgos sobre la síntesis de esteroides en el Sistema Nervioso Central (SNC), observándose que las diferencias con los tejidos endócrinos son menores. Es quizás en esas vías donde se podría encontrar la explicación de los múltiples efectos que puede causar un solo compuesto como la DHEA. Tan solo en el SNC, algunas de sus acciones incluyen neuroprotección, crecimiento de dendritas, apoptosis, síntesis y secreción de catecolaminas, así como funciones antioxidantes, anti-inflamatorias y antiglicocorticoides. Las variaciones en la concentración sérica de la DHEA se asocian con diversas enfermedades. Esta concentración disminuye con la edad desde su máximo en la juventud hasta su punto más bajo, cuando muchos trastornos del envejecimiento se vuelven notablemente más frecuentes. Tanto la DHEA como sus congéneres pueden actuar por sí mismos o ser metabolizados a otros compuestos activos, aumentando así la complejidad de sus efectos. Por tales motivos, cobra relevancia describir dichas interacciones metabólicas para mejorar la interpretación de los estudios de estos mensajeros.

**Palabras clave:** Deshidroepiandrosterona, enzimas, sistema nervioso central

2020, Márquez-Flores, M. A., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Metabolism and effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the central nervous system

## Abstract

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is not only an active steroid, but it also leads to non-genomic effects. More findings on steroid synthesis in the central nervous system (CNS) have been reported showing that the differences with endocrine organs are minimal. Maybe the explanation of the multiple effects of a single molecule as DHEA lies in those pathways. In the CNS, those actions include neuroprotection, dendrite growth, apoptosis, catecholamine synthesis and secretion, as well as antioxidant, anti-inflammatory, and anti-glucocorticoid functions. Changes in DHEA serum concentration are associated with several diseases. This concentration decreases with age from its maximum in the young people to its minimum when some aging-related disorders are increasingly prevalent. Both DHEA and other steroids generate some effects, but they may also be metabolized to other active molecules, increasing the complexity of their effect; thus, it is essential to describe those metabolic interactions to understand the findings regarding these messengers better.

**Keywords:** Dehydroepiandrosterone; enzymes, central nervous system

## Introducción

La deshidroepiandrosterona (DHEA) es una hormona derivada del colesterol cuya importancia creciente entre la comunidad científica mundial se manifiesta en la publicación de más de 400 artículos anuales desde el año 2001, de acuerdo con PubMed.

El catalizador de este fenómeno ha sido el efecto de la DHEA sobre el sistema nervioso central (SNC). A pesar de que esta hormona puede atravesar la barrera hematoencefálica, su presencia en el cerebro de animales adrenalectomizados y castrados sugiere su formación *de novo* en el SNC, generalmente a partir de la pregnenolona y, en ocasiones, del colesterol. Paulatinamente se han obtenido mayores

hallazgos sobre la síntesis de esteroides en el SNC, observándose que las diferencias con los tejidos endócrinos son menores. Se ha descrito la expresión de muchas de las enzimas esteroidogénicas en algunas regiones cerebrales en distintas etapas del desarrollo. De modo que, a la fecha, puede considerarse que casi todas las hormonas esteroides conocidas pueden ser sintetizadas en el SNC.

Lo anterior multiplica la variedad de efectos que puede causar cada una de estas moléculas, dado que tanto la DHEA como sus congéneres pueden actuar por sí mismas o ser metabolizadas a otros compuestos activos. Aunque esta dinámica puede representar ventajas importantes desde el punto de

vista bioquímico, también aumenta la complejidad de los mecanismos involucrados. De tal modo, cobra peculiar relevancia la descripción de dichas interacciones metabólicas, con el propósito de mejorar la interpretación integral de los estudios que involucran a todos estos mensajeros. Es quizá en esas vías de interacción metabólica donde se podría encontrar la explicación de los múltiples efectos que puede causar la administración de un solo compuesto como la DHEA.

La DHEA modula diversos sistemas neurotransmisores implicados en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos como la depresión, la demencia, la esquizofrenia, la ansiedad y la manía. Más aún, algunos estudios han sugerido una asociación entre los niveles endógenos de la DHEA con la incidencia y el curso de algunos trastornos mentales<sup>(1,2)</sup>.

En los seres humanos, la concentración sérica de la DHEA disminuye paulatinamente con la edad después de alcanzar su punto máximo en la juventud y adultez temprana, hasta alcanzar su punto más bajo en la senectud, cuando diversos trastornos del envejecimiento se vuelven notablemente más frecuentes. Tal es el caso de la enfermedad de Parkinson.

El presente artículo describe los mecanismos de la síntesis y el metabolismo de la DHEA en el SNC, con el propósito de mejorar su comprensión en la convergencia entre dichos efectos y los mecanismos causantes de algunos de los principales trastornos psiquiátricos y neurológicos.

### Biosíntesis de la DHEA

La DHEA es una hormona derivada del colesterol que forma parte del metabolismo de los esteroides sexuales. Representa el esteroide más abundante en la sangre y es secretado por la porción cortical

de las glándulas adrenales, tanto en los humanos como en otros mamíferos<sup>(3,4)</sup>.

Algunos estudios indican que la DHEA puede ser sintetizada en el SNC. El trabajo pionero de Baulieu y Robel<sup>(5)</sup>, mostró que la pregnenolona y la DHEA se acumulan en el cerebro independientemente de la aportación de los órganos endócrinos periféricos. La DHEA se ha detectado en el extracto de cerebro de mono, cerdo, ratones, rata y humanos a una concentración mayor que en la circulación periférica<sup>(6)</sup>, lo que sugiere que se sintetiza en este órgano.

Un argumento adicional que sugiere la síntesis cerebral de este esteroide es que la pregnenolona y la DHEA persisten en el cerebro de los animales a pesar de varias semanas de déficit de hormonas periféricas luego de la castración y la adrenalectomía, en contraste con la testosterona de origen testicular, que desaparece rápidamente después de la castración. Aún más, la concentración cerebral de la DHEA no se ve afectada por la estimulación suprarrenal con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o la inhibición con dexametasona<sup>(7)</sup>.

Estos datos apuntan a que la biosíntesis de la DHEA ocurre *de novo* en el cerebro<sup>(6)</sup>. Adicionalmente, algunos autores han mostrado que las células gliales pueden convertir el colesterol en pregnenolona y generar otros metabolitos como moduladores potenciales de la función neuronal (así como los oligodendrocitos y las células de Schwann pueden participar en dicho metabolismo).

Aún con su contribución cerebral, la biosíntesis de la DHEA se realiza principalmente en la zona *reticularis* de la corteza adrenal y comienza con la transformación del colesterol en pregnenolona. La principal fuente de colesterol proviene de la circulación sanguínea en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL). El colesterol también puede

ser generado *de novo* dentro de la corteza adrenal a partir de Acetil-CoA, obtenido por movilización de la reserva intracelular de ésteres de colesterol o importado desde lipoproteínas plasmáticas; aproximadamente el 80% del colesterol utilizado para la esteroidogénesis procede de estas lipoproteínas<sup>(8,9)</sup>.

Las células adrenales poseen receptores de membrana para las LDL; la ACTH aumenta el número de estos receptores, así como la actividad de la enzima colesterol esterasa que libera al colesterol de sus ésteres, aumentando la cantidad de colesterol libre intracelular<sup>(8,10)</sup>. Las LDL son internalizadas por endocitosis; las vesículas endosómicas resultantes se fusionan con lisosomas y, por medio de hidrólisis, se libera el colesterol que es utilizado como sustrato para la esteroidogénesis.

El colesterol libre debe ser transportado al interior mitocondrial, para lo cual interactúa con chaperonas citoplasmáticas<sup>(10)</sup>. Se han descrito varias proteínas específicas que intervienen en el transporte del colesterol libre al interior de la mitocondria; entre ellas, se ha mostrado que la proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis (StAR) es imprescindible para el desarrollo de la esteroidogénesis adrenal y gonadal<sup>(11,12)</sup>.

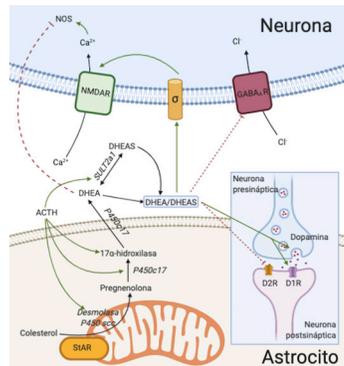
StAR interactúa con los fosfolípidos de la membrana mitocondrial externa, cambia de conformación y adquiere una estructura más desplegada que permite la entrada del colesterol a la mitocondria, donde ocurre su conversión a pregnenolona; esta primera etapa es mediada por la enzima desmolasa (P450scc) que interviene en tres reacciones químicas que permiten esta transformación<sup>(1)</sup>.

La desmolasa es miembro de la familia del citocromo P450; estas proteínas son oxidasas captadoras de hierro, algunas de ellas ocupan un lugar terminal en la cadena de transporte de electrones y otras regulan la biotransformación de muchas sustancias de origen endógeno y exógeno. En la corteza adrenal, las proteínas P450 están localizadas en la mitocondria o en el retículo endoplásmico (microsomales).

La síntesis de la desmolasa es estimulada por la ACTH. Esta enzima está localizada en la membrana mitocondrial interna y sus transportadores de electrones son la proteína sulfatoférrica adrenodoxina y la flavoproteína adrenodoxina reductasa. Todas estas proteínas requieren de NADPH como donador de electrones<sup>(1,13)</sup>.

Una vez formada, la pregnenolona es convertida en 17OH-pregnenolona, lo que requiere una hidroxilación en posición 17 $\alpha$ . La conversión posterior en DHEA requiere la actividad de 17,20-liasa. Ambas actividades enzimáticas son realizadas por una única proteína, llamada P450c17. La transcripción de P450c17 es estimulada por ACTH y AMPc.

En las gónadas y la glándula suprarrenal, P450c17 es la enzima responsable de la conversión de pregnenolona en DHEA. Sin embargo, la presencia de esta enzima en el cerebro es controversial. El ARNm de P450c17 se detectó en rata, en tejido cerebral de embriones de ratón, en todo el cerebro y los tejidos cerebrales corticales de los adultos jóvenes de rata mediante RT-PCR<sup>(6)</sup>. A pesar de estos hallazgos iniciales y de numerosos estudios posteriores, los datos disponibles hasta la fecha sobre la síntesis de esteroides a nivel cerebral no dan cuenta cabal de los mecanismos involucrados<sup>(5)</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Biosíntesis de la DHEA a partir de colesterol y efectos estimuladores (líneas verdes sólidas) e inhibidores (líneas punteadas rojas) de la DHEA y DHEAS sobre la neurotransmisión del glutamato, GABA y Dopamina. Creado con [BioRender.com](https://www.biorender.com).

### Metabolismo y transporte de la DHEA

Entre las reacciones que puede sufrir la DHEA una vez sintetizada, quizás la más notoria sea su esterificación con sulfato, pues da lugar a un metabolito cuya concentración sérica es incluso mayor que la de la misma DHEA. Este paso metabólico, que tiene lugar en las glándulas suprarrenales, está mediado por la enzima hidroxisteroide sulfotransferasa (SULT2A1) y favorecido por ACTH. La DHEA-S que se forma puede convertirse de nuevo en DHEA por medio de la sulfatasa de esteroides<sup>(1,13)</sup>.

El equilibrio entre la DHEA y su forma sulfatada está regulado principalmente por la actividad de la enzima sulfotransferasa. La DHEA y la DHEA-S representan las hormonas adrenales más abundantes en el cuerpo humano, tanto en hombres como en mujeres<sup>(3)</sup>.

La DHEA es un precursor importante para la biosíntesis de los esteroides sexuales; su relevancia biológica radica en que media la síntesis de

andrógenos y estrógenos debido a la actividad de la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3βHSD).

Una vez sintetizada, esta hormona da origen a otros metabolitos. La DHEA es el precursor de un andrógeno más potente que ella misma, la androstendiona, la cual se forma por la participación de la 3β-HSD. La androstendiona se reduce por acción de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y origina a la testosterona. Por acción de la P450 aromatasa, la testosterona se aromatiza y se convierte en estrógenos. Una proporción importante del metabolismo de estos esteroides tiene lugar en las gónadas, la piel y el tejido adiposo, formando parte de la interconversión entre los diversos esteroides sexuales.

Todas estas hormonas circulan en plasma unidas principalmente a proteínas transportadoras específicas. Las mismas constituyen un reservorio de la hormona en el organismo, participan en su transporte y en su distribución hacia diferentes tejidos que participan en su metabolismo o sobre los cuales tienen efecto.

Las principales proteínas transportadoras de esteroides son la transcortina, la globulina de unión a esteroides sexuales (SHBG) y la albúmina. Las globulinas tienen muy alta afinidad, pero baja capacidad de unión a los esteroides, en tanto que la albúmina tiene muy baja afinidad y una elevada capacidad de unión. Los andrógenos adrenales débiles como DHEA-S circulan unidos a la Albúmina (90%) y a SHBG (3%).

En los humanos, la mayor parte de la DHEA circulante se encuentra como DHEA-S, por lo que se le considera a esta como una forma de reservorio que se une con mayor afinidad a la albúmina, lo

que disminuye su biodisponibilidad. Solamente del 3 a 5% de la DHEA se encuentra en la circulación en forma libre, lo cual es la fracción biológicamente activa, porque se puede difundir libremente en los tejidos. La cinética de ambas hormonas contribuye a la diferencia en sus concentraciones. La vida media de la DHEA es de solo 25 minutos; sin embargo, su principal metabolito sulfatado, la DHEA-S, tiene una vida media de 8 a 11 horas.

Mediante el catabolismo, fundamentalmente a nivel hepático, los esteroides experimentan transformaciones químicas que los inactivan e incrementan su solubilidad en agua facilitando su excreción renal. En este proceso participan diferentes enzimas que conducen a la reducción, oxidación, hidroxilación y/o conjugación de los esteroides para favorecer su aclaramiento. Las diferencias existentes en el metabolismo, el transporte y la farmacocinética de cada una de las hormonas esteroides pueden generar una amplia variedad de efectos biológicos.

#### Efecto y mecanismo de acción de la DHEA

Tanto la DHEA como su éster sulfatado son esteroides multifuncionales que pueden modular la supervivencia y la muerte neuronales, el desarrollo cerebral, el comportamiento, así como algunos sistemas de neurotransmisión<sup>(14)</sup>. De este modo, se ha asociado la presencia de niveles bajos de la DHEA con algunas de las enfermedades neuropsiquiátricas<sup>(15)</sup> (véase [Tabla 1](#)). Diversos estudios clínicos y preclínicos han mostrado que la DHEA-S puede alterar la susceptibilidad a las crisis convulsivas, se ha demostrado el papel de la acción antiepiléptica de la DHEA en ratas. La DHEA atenúa la actividad eléctrica epileptiforme, cuyo mecanismo puede estar mediado por la acción anti-peroxidativa de lípidos<sup>(16)</sup>. Asimismo, se ha encontrado un nivel significativamente menor de DHEA-S en mujeres con epilepsia<sup>(17)</sup>.

La DHEA-S influye sobre la ansiedad, el sueño, el aprendizaje y la memoria<sup>(18)</sup>. La DHEA muestra efectos benéficos en la diabetes, la obesidad, el cáncer, el estrés, la respuesta inmune, el embarazo y en la fisiopatología de los sistemas cardiovascular y nervioso<sup>(19)</sup> ([Tabla 1](#)).

Se ha documentado que la DHEA-S interviene en el metabolismo de las monoaminas, así como en la liberación, la activación y la expresión de receptores de glutamato y de GABA<sub>A</sub><sup>(14)</sup>; estos compuestos generalmente actúan como antagonistas no competitivos en el receptor de GABA<sub>A</sub>. La DHEA-S tiene efectos más potentes que la DHEA<sup>(1)</sup>. La DHEA puede interactuar directamente con algunos componentes del citoesqueleto o con receptores de membrana no identificados. Se ha encontrado que la DHEA se une a la proteína asociada a microtúbulos (MAP) 2C con fuerte afinidad. MAP 2C, que se expresa en etapas tempranas del desarrollo; se ha encontrado en la retina de adultos y el bulbo olfatorio, que son tejidos en los que persiste la neurogénesis en el adulto<sup>(1)</sup>.

Adicionalmente, la DHEA muestra propiedades antioxidantes (contra la peroxidación lipídica), anti-inflamatorias y antienvjecimiento<sup>(20)</sup>.

La DHEA-S generalmente actúa como un modulador alostérico positivo del receptor NMDA, aunque su unión a un sitio específico en este receptor no está bien documentada<sup>(1)</sup>. La DHEA-S, pero no la DHEA, incrementa la liberación de acetilcolina desde neuronas del hipocampo en ratas<sup>(1)</sup>. La DHEA-S también puede ser neuroprotectora mediante el bloqueo de la excitotoxicidad. Los efectos neurotóxicos en la isquemia pueden ser debidos a la liberación de cantidades excesivas de los aminoácidos excitadores. La DHEA-S protege cultivos de células granulares del cerebelo de rata

contra los efectos tóxicos de glutamato, de NMDA, y de 1-metil-4-fenilpiridinio<sup>(1)</sup>. Este último es usado como modelo experimental de la enfermedad de Parkinson.

La DHEA-S modula las acciones del receptor tipo GABA<sub>A</sub>, del receptor NMDA y del receptor  $\sigma_1$ <sup>(1)</sup>, así como a varios sistemas de neurotransmisión como el de dopamina, serotonina, la biosíntesis de óxido nítrico y la función de los canales de iones<sup>(14)</sup> (Figura 1).

Los mecanismos por los que opera la DHEA-S no se conocen completamente. Sin embargo, la DHEA-S puede mediar algunas de sus acciones a través de la conversión en esteroides sexuales más potentes y la activación de receptores de andrógenos o de estrógenos en el tejido (es decir, piel, hígado, cerebro)<sup>(1)</sup>.

**Tabla 1. Efectos de la DHEA/DHEAS en el SNC**

Neuroprotección
Crecimiento de dendritas
Desarrollo de la retina y bulbo olfatorio
Apoptosis
Modulación de neurotransmisores (Catecolaminas, Acetilcolina, Glutamato, GABA, Dopamina y Serotonina)
Antioxidante
Anti-inflamatorio
Anti-glucocorticoides
Anti-envejecimiento

Varios estudios documentan que el aumento de los niveles circulantes de DHEA-S se asocia con una mejor salud física, mental y a una mayor longevidad<sup>(18)</sup>. Sin embargo; la DHEA-S no solo es importante como una hormona y un neuromodulador, también se suele usar y abusar como un suplemento alimenticio para mejorar el estado de ánimo y el rendimiento físico<sup>(18)</sup>.

Además de dichos efectos, las hormonas esteroides afectan a la transcripción de genes mediante la unión a receptores citoplasmáticos específicos que se translocan al núcleo, o a receptores que residen en el núcleo, donde se unen a elementos de respuesta a esteroides en el ADN. Pero, hasta la fecha, los receptores nucleares con alta afinidad para DHEA o DHEA-S no han sido encontrados<sup>(1)</sup>.

### Conclusión

La DHEA puede dar lugar a múltiples efectos que pueden resultar benéficos para diversos trastornos del SNC. Dichos efectos pueden resultar de la interacción del esteroide con varios blancos a nivel bioquímico y molecular, pero pueden resultar también de la conversión de la DHEA en otros metabolitos.

Dado que cada uno de esos metabolitos puede tener también una gran variedad de interacciones, es conveniente conocer los componentes del metabolismo de las hormonas esteroides para mejorar la comprensión de los efectos que pueden generar estos compuestos.

### Agradecimientos

MA Márquez Flores recibió una beca por parte del CONACYT (No. 83521). Este artículo fue escrito como parte de los requisitos a cubrir para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo por la Universidad Autónoma Metropolitana. Los autores agradecen la colaboración del Dr. Jorge Alonso Miramontes para la elaboración de la Figura 1.

### Conflictos de interés

No se presentó ningún conflicto de interés en la preparación de este manuscrito.

## Referencias

1. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol.* 2009; 30(1):65-91. DOI: [10.1016/j.yfrne.2008.11.002](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002)
2. Pérez-Neri I, Ríos C. The role of DHEA in mental disorders. In: Watson R, editor. *DHEA in Human Health and Aging*. Boca Raton: CRC Press. 2011; 239-252. ISBN: 9781439838839
3. Bélanger N, Grégoire L, Bédard PJ, Di Paolo T. DHEA improves symptomatic treatment of moderately and severely impaired MPTP monkeys. *Neurobiol Aging.* 2006; 27(11):1684-1693. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.028](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.028)
4. Shealy CN. A review of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Integr Psych Behav.* 1995;30(4):308-313. DOI: [10.1007/BF02691603](https://doi.org/10.1007/BF02691603)
5. Cascio C, Prasad VV, Lin YY, Lieberman S, Papadopoulos V. Detection of P450c17-independent pathways for dehydroepiandrosterone (DHEA) biosynthesis in brain glial tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(6):2862-67. DOI: [10.1073/pnas.95.6.2862](https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.2862)
6. Zwain IH, Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology.* 1999;140(2):880-7. DOI: [10.1210/endo.140.2.6528](https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6528)
7. Baulieu EE. Neurosteroids: a new function in the brain. *Biol Cell.* 1991;71(1-2):3-10. DOI: [10.1016/0248-4900\(91\)90045-o](https://doi.org/10.1016/0248-4900(91)90045-o)
8. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Receptor-mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. *Recent Prog Horm Res.* 1979; 35:215-57. DOI: [10.1016/b978-0-12-571135-7.50009-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571135-7.50009-6)
9. Gwynne JT, Strauss JF. The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev.* 1982; 3:299-329. DOI: [10.1210/edrv-3-3-299](https://doi.org/10.1210/edrv-3-3-299)
10. Beins DM, Vining R, Balasubramaniam S. Regulation of neutral cholesterol esterase and acyl-CoA : cholesterol acyltransferase in the rat adrenal gland. *Biochem J.* 1982; 202(3):631-637. DOI: [10.1042/bj2020631](https://doi.org/10.1042/bj2020631)
11. Lin D, Sugawara T, Strauss JF, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science.* 1995; 267(5205):1828-31. DOI: [10.1126/science.7892608](https://doi.org/10.1126/science.7892608)
12. Strott CA. The search for the elusive adrenal steroidogenic "regulatory" protein. *Trends Endocrinol Metab.* 1990; 1(6):312-14. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(90\)90070-j](https://doi.org/10.1016/1043-2760(90)90070-j)
13. Di Blasio AM, Voutilainen R, Jaffe RB, Miller WL. Hormonal regulation of messenger ribonucleic acids for P450<sub>scc</sub> (cholesterol side-chain cleavage enzyme) and P450<sub>c17</sub> (17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase) in cultured human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65(1):170-5. DOI: [10.1210/jcem-65-1-170](https://doi.org/10.1210/jcem-65-1-170)
14. Pérez-Neri I, Montes S, Ojeda-López C, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(5):1118-30. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.12.001)
15. Harris DS, Wolkowitz OM, Reus VI. Movement disorder, memory, psychiatric symptoms and serum DHEA levels in schizophrenic and schizoaffective patients. *World J Biol Psychiatry.* 2001; 2:99-102. DOI: [10.3109/15622970109027500](https://doi.org/10.3109/15622970109027500)
16. Mishra M, Singh R, Sharma D. Antiepileptic action of exogenous dehydroepiandrosterone in iron-induced epilepsy in rat brain. *Epilepsy Behav.* 2010; 264-71. DOI: [10.1016/j.yebeh.2010.06.048](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.048)
17. Galimberti CA, Magri F, Copello F, Arbasino C, Cravello L, Casu M, et al. Seizure Frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia.* 2005; 46(4):517-23. DOI: [10.1111/j.0013-9580.2005.59704.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.59704.x)
18. Zajda ME, Krzascik P, Hill M, Majewska MD. Psychomotor and rewarding properties of the neurosteroids dehydroepiandrosterone sulphate and androsterone: effects on monoamine and steroid metabolism. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2012; 72(1):65-79. PMID: 22508085
19. Kalimi M, Shafagoj Y, Loria R, Padgett D, Regelson W. Antigluco-corticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mol Cell Biochem.* 1994; 131(2):99-104. DOI: [10.1007/BF00925945](https://doi.org/10.1007/BF00925945)
20. Aly HF, Metwally FM, Ahmed HH. Neuroprotective effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in rat model of Alzheimer's disease. *Acta Biochim Pol.* 2011; 58(4):513-20. [http://www.actabp.pl/pdf/4\\_2011/513.pdf](http://www.actabp.pl/pdf/4_2011/513.pdf)

## Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# La inmunidad en enfermedades autoinmunes

Torres-Velasco Martin Eduardo<sup>a</sup>, Gómez-Hollsten Signe María<sup>a</sup>, Montes-Moratilla Esteban Uriel<sup>a</sup>, Adalid-Peralta Laura Virginia<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad Periférica para el estudio de la Neuroinflamación en Enfermedades Neurológicas, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez y Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

**Correspondencia:** Laura Virginia Adalid Peralta. Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14269, México.

**Email:** [adalid.laura@yahoo.com](mailto:adalid.laura@yahoo.com)

Recibido	28 de noviembre de 2019
Aceptado	28 de agosto de 2020
Publicado	15 de octubre de 2020

## Resumen

En este artículo se revisaron cuatro de las enfermedades autoinmunes más prevalentes en México. Nos enfocamos especialmente en la actividad del sistema inmune (linfocitos T y B) para entender cómo una alteración da lugar a una cascada de reacciones auto-lesivas para el individuo. Asimismo, damos una gran relevancia a la Enfermedad de Parkinson donde recientemente se ha encontrado un componente autoinmune.

**Palabras clave:** autoinmune, inmunoregulación, Lupus, Miastenia, Parkinson, reumatoide

# Immunity in autoimmune diseases

## Abstract

Four of the most prevalent autoimmune diseases in Mexico were reviewed in this work. We focused especially on the activity of the immune system (T and B lymphocytes) to understand how an imbalance in its function could trigger a cascade of self-harmful reactions. Special attention was given to Parkinson's disease, in which an autoimmune component was recently described.

**Keywords:** autoimmune, inmunoregulación, Lupus, Miastenia, Parkinson, reumatoide

2020, Torres-Velasco M.E., et al. . Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

## Introducción

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la pérdida de tolerancia a lo propio y el desencadenamiento de un ataque al cuerpo humano. En este proceso intervienen componentes del sistema inmune incluyendo células, anticuerpos, el sistema de complemento, citocinas entre otros. La autoinmunidad conlleva al deterioro de células, órganos y tejidos que generan una disfunción que en la mayoría de los casos compromete la vida del paciente.

## Miastenia gravis

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por autoanticuerpos que se unen a los receptores de acetilcolina (AChR) en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. Esto induce debilidad en los músculos esqueléticos<sup>(1)</sup>. La incidencia anual es de 8 a 10 casos por millón y prevalencia de 150 a 250 casos por millón. La forma juvenil es tres veces más frecuente en pacientes femeninos, mientras que los pacientes masculinos presentan más frecuentemente la forma de inicio tardío<sup>(1)</sup>. Es común que se presenten otros desordenes autoinmunes en pacientes de inicio temprano como hipertiroidismo, tiroiditis, artritis reumatoide, escleroderma y Lupus<sup>(1,2)</sup>.

## Fisiopatología

La acetilcolina es un neurotransmisor que se une a sus receptores (AChR) en la membrana muscular; provocando un impulso neuronal muscular que tiene como resultado la contracción del músculo. Los anticuerpos contra AChR se encuentran en 85% de los pacientes con debilidad generalizada y en 50% de estos únicamente tienen debilidad ocular. Los anticuerpos contra AChR típicamente son inmunoglobulinas IgG (1 y 3), estas pueden llevar a ataque mediado por complemento y por enlaces cruzados activan la internalización de AChR

(Figura 1). La resultante pérdida de AChR en la unión neuromuscular perjudica la transmisión de señal, esto se traduce en debilidad<sup>(3,4)</sup>.

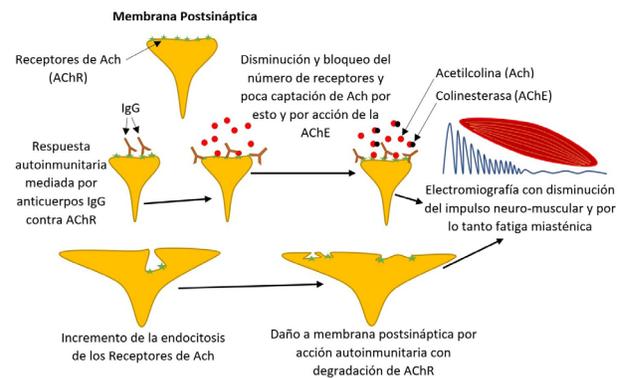


Figura 1. La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de membrana postsinápticos causa bloqueo de la transmisión neuromuscular, logrando de esta forma un descenso en el número de receptores en la placa neuromotora. Esta disminución de los receptores postsinápticos se manifiesta como debilidad y fatiga de la musculatura voluntaria, que empeora con la actividad y mejora con el reposo<sup>(5)</sup>.

En la minoría (10%) de los pacientes hay autoanticuerpos para la quinasa específica del músculo (MuSK). Los anticuerpos anti MuSK son principalmente IgG4 y actúan de forma directa en la unión de la lipoproteína 4 (LRP4). Los anticuerpos anti LRP4 están presentes en 1 a 3% de todos los pacientes con miastenia gravis. Estos pacientes suelen tener síntomas leves a moderados<sup>(1)</sup>.

## Inmunoregulación e inflamación

En pacientes con miastenia gravis, el timo tiene función y una estructura anormal<sup>(6,7)</sup>, presenta hiperplasia folicular que se caracteriza por neoangiogénesis activa y con reclutamiento de las células periféricas a través de las quimiocinas CXL13, CCL21, SDF-1/CXCL12. Las cuales se encuentran sobreexpresadas especialmente en el timo, lo que contribuye al desarrollo anormal de los centros germinales<sup>(8)</sup>.

Las células B aisladas de la hiperplasia del timo producen Ac anti-AChR de forma espontánea y ya se encuentran activas (la producción de IgGs es más elevada en el timo que en otros órganos)<sup>(9,10)</sup>. En un ambiente inflamatorio hay un aumento en la expresión de BAFF (B-cell activating factor) y un ligando que activa la proliferación favorable para la maduración y supervivencia de células B<sup>(11,12)</sup>. Las células B reguladoras (Breg) son células inmunosupresoras que apoyan la tolerancia al producir IL-10, IL-35, y TGF-β1. A través de esto se inhibe la respuesta inflamatoria mediada por células T y reprimen la reacción inmune controlando la estabilidad Th1/Th2 y reduciendo la inflamación intrínseca<sup>(6,9,13)</sup>. La producción de Ac anti-AChR depende de las células T helper (Th). Se sabe que las Th1 y Th17 se encuentran sobreexpresadas en la enfermedad. Particularmente las Th-17 se correlacionaron con los niveles de anticuerpos anti-AChR. Por su parte las células T reguladoras (Tregs) son defectuosas en su actividad para suprimir T efectoras durante la patogénesis de MG<sup>(6,12-14)</sup>.

Una de las teorías que explica la MG es que hay un evento primario desconocido que causa inflamación en el timo, la presencia del autoantígeno AChR en el timo, su alta inmunogenicidad, y la posible regulación de su expresión por citocinas proinflamatorias hacen que esta molécula sea un blanco autoinmune en un lugar altamente activo, lo cual podría perpetuar la autoinmunidad y la respuesta inflamatoria<sup>(10,11)</sup>.

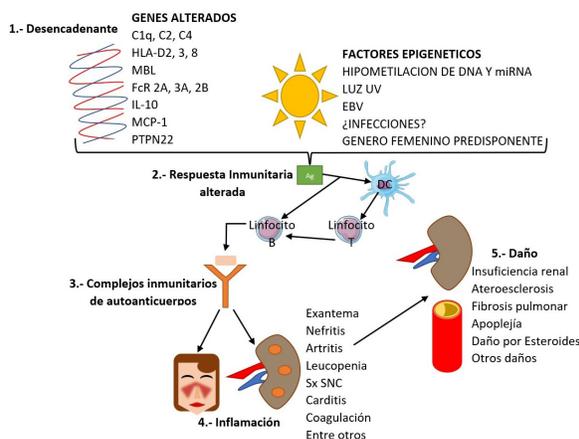
### Lupus Eritematoso Sistémico

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antinucleares<sup>(15)</sup>. Se asocia a deterioro progresivo de los mecanismos de inmunotolerancia<sup>(16)</sup> y a una falla en la discriminación entre antígenos externos y propios lo que promueven el daño tisular y orgánico<sup>(16)</sup>.

Afecta a mujeres en 9 de cada 10 casos, lo cual ha sido atribuido en parte al receptor de estrógeno-1 y a genes inmunomoduladores no definidos en el cromosoma X<sup>(17)</sup>.

### Fisiopatología

Existen diferentes teorías que explican el inicio del Lupus; una de ellas asocia a los defectos en la eliminación de desechos celulares<sup>(18)</sup>. Sugiriendo que los anticuerpos se unen a opsoninas en los desechos de las células necróticas circulantes, lo cual puede generar inmunocomplejos<sup>(17)</sup> (Figura 2) por su parte, los neutrófilos pueden pasar por un proceso único que resulta en muerte celular que se conoce como NETosis (se define como la liberación por parte de los neutrófilos de trampas o redes de cromatina con proteínas granulares)<sup>(19)</sup>. Esta Netosis (NETs) se cree que ayuda a generar los autoantígenos necesarios para que persista de la respuesta inflamatoria autorreactiva<sup>(17)</sup>. El ADN y ARN liberado está cubierto con proteínas propias, lo cual estabiliza a las NETs en su forma inmunogénica. Los pacientes con lupus tienen una falla en la degradación eficiente de las NETs debido a que contienen autoanticuerpos y C1q, la cual inhibe la degradación por DNase-I de cromatina<sup>(17)</sup>. Por su parte, la formación de inmunocomplejos promueve su unión a través del FcγR a células dendríticas. Esto activa receptores intracelulares específicos incluyendo TLR7 y TLR9, que conducen a la activación celular y a la producción de citocinas proinflamatorias incluyendo IL-6, IL-8, IL-1β, IL-12 y TNFα<sup>(17,22)</sup> generando así una respuesta proinflamatoria. Además, los complejos inmunes se depositan en órganos blanco como los riñones, tejido musculoesquelético, tejido endotelial, articulaciones, ojos, mucosas, pulmones, piel, sistema nervioso central, entre otros, es por este daño multisistémico que la enfermedad ha sido tan subdiagnosticada (Figura 2)<sup>(23,24)</sup>.



**Figura 2.** La etiología parece involucrar una predisposición genética y factores ambientales, con influencia del género<sup>(17)</sup> esto lleva a una ruptura de la auto tolerancia y a la activación y expansión de las células de la respuesta inmune innata y de linfocitos autorreactivos, generando así depósitos de complejos autoinmunes y daño a órganos y tejidos<sup>(20,21)</sup>.

### Inmunoregulación e inflamación

La producción aberrante de autoanticuerpos y la consecuente liberación de mediadores proinflamatorios promueven el daño tisular<sup>(2,17,25)</sup>. Se sugiere que el aumento de desechos nucleares en la periferia de los pacientes con lupus pueda proveer un exceso de autoantígenos que contribuyen a un aumento de niveles de ANA (anticuerpos antinucleares) en suero<sup>(17,25)</sup>. Los desechos nucleares provocan un aumento de células apoptóticas y una fagocitosis deficiente por neutrófilos y macrófagos. De hecho, la fagocitosis por macrófagos es deficiente en pacientes con lupus<sup>(17)</sup>.

Asimismo, el factor activador de células B (BAFF o BlyS o CD257), el cual se encuentra elevado en pacientes con lupus, se ha demostrado que promueve una ruptura en la tolerancia de las células B y mejora la supervivencia de las células autorreactivas en ratones<sup>(17)</sup>.

Otros mecanismos que puedan contribuir a la producción de ANA pueden incluir mimetismo molecular<sup>(17)</sup>. Otra alternativa es que las lesiones en los tejidos durante una infección pueden inducir epítopes por la respuesta inmune contra patógenos hacia antígenos de los propios tejidos. Muchas veces, estos antígenos propios pueden haber sufrido alguna modificación química como resultado de la respuesta inflamatoria. Los autoanticuerpos toman de blanco a los tejidos en forma de inmuno-complejos, los cuales, combinados con las citocinas inflamatorias de los leucocitos infiltrados, perpetúan la inflamación y la lesión del tejido<sup>(17)</sup>.

Las células Tfh son importantes para la activación y selección de las células B dentro de los centros germinales. Las células Tfh se encuentran aumentadas en la circulación periférica de los pacientes con lupus que están pasando por brotes y en pacientes con nefritis lúpica se pueden encontrar estas células en riñones. Los números elevados de Tfh se asocian con aumento de actividad de la patología y disminución en el número y función de Tregs en pacientes con lupus y en modelos murinos<sup>(17)</sup>. La señalización por IFN- $\gamma$ R también es necesaria para el desarrollo de las células Tfh. El exceso de señalización por IFN- $\gamma$ R puede llevar a una acumulación de estas células, lo cual se asocia a niveles elevados de ANA, una mayor frecuencia de células B activadas (plasmablastos) en circulación y actividad de la enfermedad. Se han detectado altos niveles de IFN- $\gamma$ R, junto con IL-5 y IL-6 más de tres años antes del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, lo cual sugiere la importancia del desarrollo de la actividad<sup>(17)</sup>. En pacientes con LES se sugiere que los mecanismos de tolerancia central de las células T no están regulados. Una disfunción en la anergia de las células T autorreactivas puede ser mediada por varios factores, incluyendo variantes genéticas, modificaciones epigenéticas

o alteraciones en regulaciones de genes. Estas disfunciones pueden resultar por una respuesta en células T hiperactivas, disrupción de los patrones de desplazamiento en estas y alteración del balance entre la producción de citocinas de células T proinflamatorias y antiinflamatorias<sup>(17)</sup>. Las células Tregs parecen tener una parte muy importante en el mantenimiento de la anergia periférica en células T autorreactivas<sup>(17)</sup>. Se ha demostrado que las células Tregs de los pacientes con lupus inducen anergia en CD4+ T efectoras que ayudan a las células B lúpicas a producir autoanticuerpos<sup>(16)</sup>. Aunque se reportan alteraciones en el número y la función de las células Treg en LES, otros trabajos contradicen esta observación. La mayoría de los estudios reporta disminución en la función de supresión<sup>(16,17)</sup>.

### Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) Es una enfermedad autoinmune sistémica idiopática donde un factor externo desencadena una reacción de poliartrosis simétrica que afecta principalmente pies y manos. Esto lleva a una hipertrofia sinovial e inflamación crónica articular.

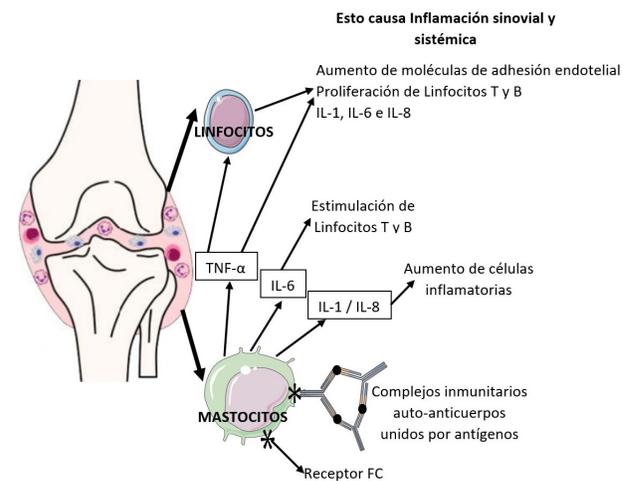
La AR es la artropatía inflamatoria más común<sup>(26)</sup>. La incidencia anual mundial de AR es de aproximadamente 3 casos por cada 10,000 habitantes, y la prevalencia es de aproximadamente 1%, aumenta con la edad y hay un pico entre los 35 a 50 años de edad. Se ve una preferencia para ciertos grupos como los nativos americanos y en menor cantidad en la población negra.

### Fisiopatología

La patogénesis de la AR no se comprende por completo. Las células T CD4+, fagocitos mononucleares, fibroblastos, osteoclastos y los neutrófilos juegan un importante papel en la fisiopatología de la AR, mientras que las células B producen autoanticuerpos (ie factor reumatoide).

La producción anormal de numerosas citocinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios se ha demostrado en estos pacientes, incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , FGF (*fibroblast growth factor*) y PDGF (*platet-derived growth factor*).

Esto conllevaría a un daño persistente y crónico en articulaciones periféricas especialmente interfalángicas, metacarpofalángicas, metacarpianas y articulaciones de huesos largos que se presenta de forma simétrica afectando tejido cartilaginoso y sinovial, presentando artralgiás, aumento de la temperatura focal, rigidez de predominio matutino y en formas crónicas deformidad de las articulaciones (Figura 3)<sup>(27)</sup>.



**Figura 3.** Se produce un aumento de las células de revestimiento sinovial, de la infiltración de linfocitos T y B y de la producción de citoquinas inflamatorias. Estas últimas tienen un papel crucial en la fisiopatología de AR siendo las responsables de la inflamación y la degradación de la articulación. En el suero plasmático y líquido sinovial de pacientes con AR se han encontrado niveles elevados de citoquinas como TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-17. El predominio de estas citoquinas proinflamatorias, frente a las antiinflamatorias provoca el proceso inflamatorio característico de AR<sup>(28)</sup>.

### Inmunoregulación e inflamación

Las células B producen anticuerpos contra las proteínas propias citrulinadas. Las células B se diferencian en las estructuras linfoides ectópicas (ELS), en las articulaciones de pacientes con RA frecuentemente se enfocan en proteínas citrulinadas, las cuales podrían ser causadas por NETosis (trampas extracelulares de neutrófilos) de los neutrófilos sinoviales. Se ha demostrado que 40% de las células B del sinovio de las ELS demuestran reactividad contra histonas citrulinadas, principalmente H2A y H2B (citH2A/H2B). Por lo tanto, los anticuerpos-rmAbs recombinantes monoclonales anti-citH2A/H2B-reactivos, pero no los anti citH2A/H2B negativos, reconocen de forma selectiva NET de la sangre periférica y/o de neutrófilos articulares en pacientes con AR. La NET podría representar una fuente de antígenos citrulinados, que estimularan la respuesta autoinmune dentro del sinovio de pacientes con AR<sup>(29)</sup>.

La autofagia se ha propuesto como un mecanismo celular involucrado en la patogénesis de la AR. Durante la autofagia, parte del citoplasma y los organelos son encapsulados en vacuolas de doble membrana llamadas auto fagosomas, los cuales se fusionan con lisosomas para degradar los materiales incorporados usando hidrolasas. La autofagia desregulada en las CD4+ de las células T se encuentra aumentada en estos pacientes<sup>(29)</sup>.

La expresión de receptor huérfano relacionado con ácido retinoico (ROR) y en células T puede ser inducido por un subtipo de célula derivado de médula ósea que se ha identificado circulando, llamados fibrocitos. Estas células son precursores de los sinoviocitos parecidos a fibroblastos (FLS), son capaces de producir IL-6, una citocina clave en el proceso de diferenciación de Th17. La proporción de fibrocitos es más alta en pacientes con AR. Las células Th17 pueden producir ROR $\gamma$ t<sup>(29)</sup>.

La secreción de IL-17 puede mejorarse por un subtipo de célula Th recientemente descrito, llamado Th9, a través de secreción de IL-9 y puede estimular la proliferación de células T por la vía de fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K). La IL-17 puede impedir el potencial condrogénico de las células madre mesenquimales del cartílago en pacientes con AR<sup>(29)</sup>.

Otro subtipo de células T involucrado en la patogénesis de la AR se encuentra representado por las Tfh, las cuales se encuentran de forma fisiológica en estructuras linfoides secundarias y centros germinales. Las células Tfh se caracterizan por la expresión de receptor 5 de quimiocinas-CXC (CXCR5) que orquesta la neogénesis ectópica linfóide.

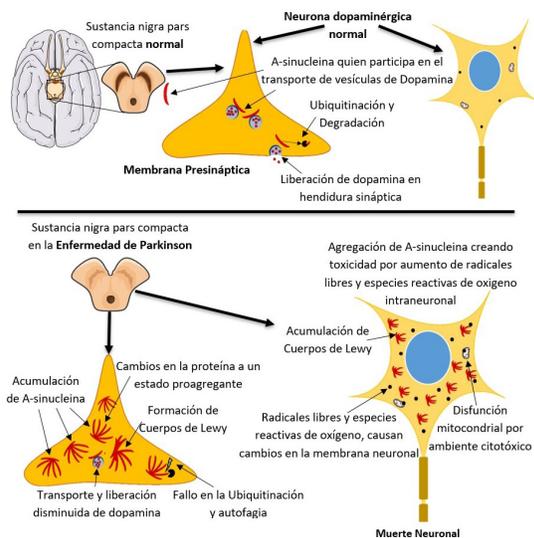
Las células reguladoras tienen un papel importante, aunque no eficiente en esta patología. Las células Tregs son células TCD4+ que expresan constitutivamente altas concentraciones de CD25+. De igual manera secretan IL-4 e IL-13. Con esto, aunque de manera aberrante, promueven a la diferenciación celular a Th2, inhibiendo así la proliferación y acción de células Th1 y en consecuencia reduciendo la concentración de IL-12. Asimismo, se inhibe la acción de las Th17 mediante la secreción IL-10 e IL-4 mientras se estimula la proliferación de las células Breg, promoviendo la diferenciación celular antiinflamatoria y a la producción de IL-10 y TGF- $\beta$ <sup>(30)</sup>.

### Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (Figura 4)<sup>(31,32)</sup>. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer con una prevalencia del 0.5 a 1% entre personas mayores de 65 años de edad<sup>(33)</sup>.

## Fisiopatología

La patología de la EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc), lo que resulta en deficiencia de dopamina. Además, presentan inclusiones intracelulares denominados cuerpos de Lewy, los cuales contienen agregados filamentosos de  $\alpha$ -sinucleína en su mayoría<sup>(31)</sup>. La  $\alpha$ -sinucleína puede contribuir a la patogénesis de la EP en muchas maneras, pero generalmente se piensa que sus conformaciones oligoméricas solubles aberrantes, denominados protofibrillas, son especies tóxicas que median la disrupción de la homeostasis celular y la muerte neuronal causando así neuroinflamación (Figura 4)<sup>(34,35)</sup>.



**Figura 4.** La patología de la EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc), lo que resulta en deficiencia de dopamina causado por inclusiones intracelulares denominados cuerpos de Lewy, los cuales contienen agregados filamentosos de  $\alpha$ -sinucleína<sup>(31)</sup>. La  $\alpha$ -sinucleína contribuye a la patogénesis de la EP en muchas maneras, pero generalmente se piensa que sus conformaciones oligoméricas solubles aberrantes, denominados protofibrillas, son especies tóxicas que median la disrupción de la homeostasis celular y la muerte neuronal<sup>(34)</sup>.

## Inmunoregulación e inflamación

Tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa están implicadas en la fisiopatología de la EP. De hecho, se han detectado células microgliales activadas y linfocitos T lo cual se ha visto en modelos con ratones<sup>(36)</sup> y en pacientes con EP post mortem en la sustancia nigra concomitantemente con una expresión aumentada de mediadores proinflamatorios<sup>(37)</sup>. Actualmente se ha descrito exacerbación autoinmune en la enfermedad de Parkinson al observar mayor número de células T en el mesencéfalo post mortem de pacientes con EP y al observar una fase neuroinflamatoria<sup>(38)</sup>. Este ambiente hace que, ya sea por un daño a la barrera hematoencefálica o por vía subaracnoidea haya migración de TCD4+CD3+ y de células T efectoras productoras de IL-17 las cuales inducen la muerte neuronal por la expresión de IL-17R que estas tienen contribuyendo a la patogenia de la enfermedad<sup>(37,39)</sup>. En estudios recientes *in vitro* se usaron células pluripotenciales diferenciadas a células neuronales mesencefálicas, se observó que la EP presenta una fase autoinmune con células T autorreactivas. El estudio describe que las células gliales están implicadas al cebar a las neuronas mesencefálicas, ya que inducen la expresión del MCH de clase 1 presentando agregados de alfa-sinucleína. Esto induce la presentación de fragmentos proteicos intracelulares o en este caso interneuronales a los linfocitos T. De hecho, se observó que las células Th17 están implicadas gracias a la secreción de IL-17. Ya que al unirse a su receptor IL-17R que se expresa en las neuronas mesencefálicas induce la muerte neuronal. Además, los linfocitos Th17 son las células más encontradas en la sustancia nigra post mortem en cerebros de pacientes con EP<sup>(32)</sup>. Otra posible explicación al ataque autoinmune en la EP es su participación en la supresión de las células B productoras de anticuerpos, ya que los anticuerpos están implicados críticamente en la

EP, y un fallo en su supresión podría contribuir a la evolución de la enfermedad<sup>(40)</sup>.

Se ha observado una respuesta inmune periférica en la patología de la EP<sup>(39)</sup>. Los niveles de interleucinas IL-2, IL-4, IL-6, IL10, factor inhibidor de la migración de macrófagos, TNF- $\alpha$ , TNFR1, INF- $\gamma$  y RANTES están elevados en suero de pacientes con EP<sup>(41)</sup>. También se observó una disminución en la capacidad de las Treg para suprimir la proliferación de células T efectoras en pacientes con EP<sup>(42)</sup>.

Trabajos recientes muestran que las células Th17 sirven para exacerbar la neurodegeneración mientras que las células T reguladoras provocan respuestas neuroprotectoras como se demuestra en ratones intoxicados con MPTP<sup>(43)</sup>.

En otro estudio se evaluó el número de células T, B, NK y monocitos en sangre periférica de pacientes con EP, en donde se encontró una pequeña reducción de células T CD4+ y B CD19+ en la EP. Estos hallazgos sugieren algún compromiso en las células inmunes en la EP y tienen implicaciones potenciales para la función inmune y la progresión de la EP<sup>(44)</sup>. Asimismo, se observó un aumento en las células Tregs en pacientes con agonistas dopaminérgicos como tratamiento único e inicial que implicaría una modulación de la enfermedad<sup>(45)</sup>.

## Bibliografía

1. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375:2570-81. DOI: [10.1056/NEJMra1602678](https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678)
2. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(3): 287-99. DOI: [10.1080/14737175.2017.1241144](https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1241144)
3. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res*. 2016; F1000 Faculty Rev-1513 DOI: [10.12688/f1000research.8206.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.8206.1)
4. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcif Tissue Int*. 2015; 96(3):183-95. DOI: [10.1007/s00223-014-9915-y](https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y).

## Discusión

Aún queda mucho que estudiar sobre el mecanismo de las células Proinflamatorias y la actividad aberrante de las células antiinflamatorias o reguladoras. Es necesario entender los mecanismos que conllevan a la autoinmunidad. Ya sea por sobreexpresión o por defectos genéticos y/o mutaciones que resultan en un déficit el sistema de células Tregs y Bregs.

## Conclusión

Podemos concluir que el ambiente proinflamatorio en el sistema inmune prevalece en las enfermedades autoinmunes a pesar de que existe una respuesta inmunoreguladora. Estas enfermedades coinciden en una respuesta exacerbada de tipo TCD4+, Th1 y Th17. Por lo que las células Th's son las más asociadas a la autorreactividad. Asimismo, estas células son las que orquestan la producción de citocinas, auto-anticuerpos y otros mediadores inflamatorios; generando así un ambiente autoinmune y por consiguiente un daño crónico que es la característica principal de estas enfermedades.

## Financiamiento

CONACYT SALUD Proyecto 2015-1-261455.

## Declaración de conflicto de interés

Los autores expresan no tener algún conflicto de interés en este artículo de revisión.

5. Arancibia D, Til PG, Carnevale SC, Tomas BM, Mas MS. Miastenia gravis: Un diagnóstico diferencial importante a la hora de evaluar a un paciente con sintomatología ORL. *Rev Otorrinolaringol Cir. Cabeza Cuello*. 2014; 74(1):57–60. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162014000100010>
6. Gradolatto A, Nazzal D, Foti M, Bismuth J, Truffault F, Panse R Le, et al. Defects of immunoregulatory mechanisms in myasthenia gravis: Role of IL-17. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1274:40-7. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2012.06791.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06791.x).
7. Poëa-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A, et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for Myasthenia Gravis. *J Immunol*. 2005; 174(10):5941–9. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.5941>
8. Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, Oda F, Himuro K, Kuwabara S. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci Rep*. 2016; 6:25886. DOI: [10.1038/srep25886](https://doi.org/10.1038/srep25886)
9. Karim MR, Zhang H-Y, Yuan J, Sun Q, Wang Y-F. Regulatory B Cells in Seropositive Myasthenia Gravis versus Healthy Controls. *Front Neurol*. 2017; 8:43. DOI: [10.3389/fneur.2017.00043](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00043)
10. Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, Chen L, Gilbert TJ, Bolen CR, et al. Dysregulation of B Cell Repertoire Formation in Myasthenia Gravis Patients Revealed through Deep Sequencing. *J Immunol*. 2017; 198(4):1460–73. DOI: [10.4049/jimmunol.1601415](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601415)
11. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun*. 2014; (52):90–100. DOI: [10.1016/j.jaut.2013.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.011)
12. Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25(5):621–9. DOI: [10.1097/WCO.0b013e328357a829](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328357a829)
13. Gradolatto A, Nazzal D, Truffault F, Bismuth J, Fadel E, Foti M, et al. Both Treg cells and Tconv cells are defective in the Myasthenia gravis thymus: Roles of IL-17 and TNF- $\alpha$ . *J Autoimmun*. 2014; 52:53–63. DOI: [10.1016/j.jaut.2013.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.015)
14. Raibagkar P, Ferry JA, Stone JH. Is MuSK myasthenia gravis linked to IgG4-related disease?. *J Neuroimmunol*. 2017; 305:82–3. DOI: [10.1016/j.jneuroim.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.004)
15. La Paglia GMC, Leone MC, Lepri G, Vagelli R, Valentini E, Alunno A, et al. One year in review 2017: Systemic lupus erythematosus. *Clini Exp Rheumatol S.A.S*. 2017; (35):551–61.
16. Giang S, La Cava A. Regulatory T Cells in SLE: Biology and Use in Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18(11):67. DOI: [10.1007/s11926-016-0616-6](https://doi.org/10.1007/s11926-016-0616-6).
17. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(1):i55-i66. DOI: [10.1093/rheumatology/kew427](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew427)
18. Pathak S, Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Lessons from animal models. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(5):241. DOI: [10.1186/ar3465](https://doi.org/10.1186/ar3465)
19. Lauková L, Konečná B. NETosis - Dr. Jekyll and Mr. Hyde in inflammation. *J App Biomed*. 2018; 16: 1–9. DOI: [10.1016/j.jab.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jab.2017.10.002)
20. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 17(369): 587–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60279-7)
21. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008; 28; 358(9):929-39. DOI: [10.1056/NEJMra071297](https://doi.org/10.1056/NEJMra071297).
22. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR V. Systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 2007; 369(9561):587–96. DOI: [10.1136/bmj.332.7546.890](https://doi.org/10.1136/bmj.332.7546.890)

23. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2019; 15(1):3–20. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>
24. Broder A, Khattry S, Patel R, Putterman C. Undertreatment of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with endstage renal failure is associated with increased all-cause mortality. *J Rheumatol*. 2011; 38(11):2382–9. DOI: [10.3899/jrheum.110571](https://doi.org/10.3899/jrheum.110571)
25. Liu Y, Anders HJ. Lupus Nephritis: From Pathogenesis to Targets for Biologic Treatment. *Nephron Clin Pract*. 2014; 128(3-4):224–31. <https://www.karger.com/Article/FullText/368581>
26. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–96. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
27. Neira F., Ortega J. L.. Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2006; 13(8):561-566. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462006000800008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000800008&lng=es).
28. Mateen, Somaiya, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*. 2016;455:161-171. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.010>
29. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35(3):368–78.
30. Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin Supl*.2009;5:1–5. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.11.012>
31. Ganong. Fisiología médica, 25e. AccessMedicina: McGraw-Hill Medical; 2019. <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1800>
32. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. 2010; 140: 918–34. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
33. Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2012; 62(7):2154–68. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.028>
34. Stefanis L.  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(2). DOI: [10.1101/cshperspect.a009399](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009399)
35. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2012;18: S210-S212. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70065-7)
36. Bas J, Calopa M, Mestre M, Molleví DG, Cutillas B, Ambrosio S, et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *J Neuroimmunol*. 2001; 113(1):146–52. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00422-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00422-7)
37. Sommer A, Maxreiter F, Krach F, Fadler T, Grosch J, Maroni M, et al. Th17 Lymphocytes Induce Neuronal Cell Death in a Human iPSC-Based Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*. 2018;23(1):123-131.e6. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.06.015>
38. Baba Y, Kuroiwa A, Uitti RJ, Wszolek ZK, Yamada T. Alterations of T-lymphocyte populations in Parkinson disease. *Park Relat Disord*. 2005; 11(8): 493–8. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.07.005>
39. Joshi N, Singh S. Updates on immunity and inflammation in Parkinson disease pathology. Vol. 96, *Journal of Neuroscience Research*. 2018; p. 379–90. DOI:<https://doi.org/10.1002/jnr.24185>
40. Álvarez-Luquín D, Arce-Sillas A, Leyva-Hernández J, Sevilla-Reyes E, Boll M, Montes-Moratilla E, et al. Regulatory impairment in untreated Parkinson's disease is not restricted to Tregs other regulatory populations are also involve. *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 212. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1606-1>

41. Tufekci KU, Meuwissen R, Genc S, Genc K. Inflammation in parkinson's disease. In: Rossen Donev, editor. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Oxford: Academic Press Inc; 2012. 69–132.
42. Saunders JAH, Estes KA, Kosloski LM, Allen HE, Dempsey KM, Torres-Russotto DR, et al. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012; 7(4): 927–38. DOI:<https://doi.org/10.1007/s11481-012-9402-z>
43. Bertias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12): 2074–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>
44. Stevens CH, Rowe D, Morel-Kopp MC, Orr C, Russell T, Ranola M, et al. Reduced T helper and B lymphocytes in Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*. 2012; 252(1–2): 95–9. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.07.015>
45. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*; 2014; 29: 230–241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.04.012>

---

### Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias

# Estimación del impacto científico de Archivos de Neurociencias 2001–2016: retos y oportunidades

Diéguez-Campa Carlos Eduardo<sup>a,b</sup>, Sandoval Hugo<sup>c</sup>, Ríos Camilo<sup>b</sup>, Pérez-Neri Iván<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

<sup>b</sup>Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

<sup>c</sup>Unidad de Investigación Sociomédica. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

**Correspondencia:** Dr. Iván Pérez Neri. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877; Colonia La Fama, Alcaldía Tlalpan. Ciudad de México 14269. México

**Email:** [ipneri03@gmail.com](mailto:ipneri03@gmail.com)

Recibido 13 de marzo de 2020

Aceptado 14 de septiembre de 2020

Publicado 15 de octubre de 2020

## Resumen

**Antecedentes:** México es uno de los países Latinoamericanos con mayor productividad científica. Una de las publicaciones mexicanas con mayor continuidad es Archivos de Neurociencias (Arch Neurocien). Arch Neurocien evalúa su desempeño mediante indicadores basados en el conteo de las citas que reciben sus artículos. Uno de los más difundidos es el "Factor de Impacto™" (FI). El FI mide el número promedio de citas de los artículos publicados en las revistas indizadas en el *Journal of Citation Reports* (JCR). Existen otros indicadores similares, como *CiteScore* y *Scimago Journal Rank* (SJR). Entre ellos, el FI representa el "estándar de oro". Arch Neurocien no se encuentra indizada en el JCR. **Objetivo:** En el presente estudio, se calculó un Factor de Impacto Estimado (FIE) para la Revista. **Método:** Se utilizó la metodología de *Clarivate Analytics*. Los resultados se compararon con otros dos indicadores para definir un diagnóstico cuantitativo del impacto científico de la revista. **Resultados:** Arch Neurocien registró un promedio de 0.39 citas/artículo. La revista en la que más se cita a Arch Neurocien fue la propia revista (autocitas), seguida por la Revista de Neurología (España) y la Revista Mexicana de Neurociencias. El FIE promedio fue  $0.027 \pm 0.005$ . El mayor FIE correspondió al año 2001 con 0.068. El FIE correlacionó significativamente con *CiteScore* ( $r=0.916$ ,  $r^2=0.840$ ,  $p=0.010$ ) y SJR ( $r=0.736$ ,  $r^2=0.543$ ,  $p=0.001$ ). **Conclusión:** Se sugieren algunas estrategias para aumentar la calidad de los artículos publicados como realizar una reingeniería del comité editorial, promover el acceso abierto de las publicaciones, e impulsar estrategias para su difusión masiva.

**Palabras clave:** Factor de impacto, indicadores de calidad, México.

2020, Diéguez-Campa C. E., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Assessment of the scientific impact of Archivos de Neurociencias 2001-2016: challenges and opportunities

## Abstract

Background: Mexico is one of the countries with the highest scientific productivity in Latin America. One Mexican journal with a long history of publication is Archivos de Neurociencias (Arch Neurocién). Arch Neurocién evaluates its performance through citation-based indicators. A well-known indicator is "Impact Factor™" (IF). IF reflects the average number of citations received by articles published in journals indexed in the *Journal of Citation Reports* (JCR). Other similar indicators exist, like *CiteScore* and *Scimago Journal Rank* (SJR). Among them, IF represents the "gold standard". Arch Neurocién is not indexed in JCR. Aims: In the present study, an Estimated Impact Factor (EIF) for the journal was calculated. Method: The methodology from *Clarivate Analytics* was used. Results were compared with other indicators to obtain a quantitative diagnosis of journal's scientific impact. Results: Arch Neurocién showed an average of 0.39 citations/article. Most citations to Arch Neurocién appear in the same journal (self-citations), followed by *Revista de Neurología* (Spain) and *Revista Mexicana de Neurociencias*. Average EIF was  $0.027 \pm 0.005$ . The highest EIF was 0.068 in 2001. EIF was significantly correlated with *CiteScore* ( $r=0.916$ ,  $r^2=0.840$ ,  $p=0.010$ ) and SJR ( $r=0.736$ ,  $r^2=0.543$ ,  $p=0.001$ ). Conclusion: Several strategies to improve the quality of its published articles are suggested, such as performing a complete revision of its editorial committee, promoting open access to its publications and developing strategies for its mass distribution.

**Keywords:** Impact factor, Mexico, quality indicators

## Antecedentes

Junto con Brasil, Argentina y Chile, México es uno de los países con mayor productividad científica en Latinoamérica<sup>(1)</sup>. La Medicina es una de las áreas de conocimiento que más contribuye al crecimiento de este indicador<sup>(1)</sup>, por lo que la difusión de sus hallazgos se torna de gran relevancia.

En México, una de las publicaciones científicas con mayor continuidad en su labor de "validar y hacer público el conocimiento"<sup>(2)</sup> es Archivos de Neurociencias (Arch Neurocién). Al igual que muchas otras publicaciones científicas, Arch Neurocién evalúa su desempeño mediante

indicadores de calidad con base en el conteo de las citas que reciben sus artículos. Esta métrica busca representar la influencia de sus publicaciones sobre el resto de la comunidad científica<sup>(3)</sup>, por lo que se considera como un reflejo de su valor<sup>(4)</sup>. En la actualidad, uno de los indicadores más difundidos en la materia es el "Factor de Impacto™" (FI)<sup>(5)</sup>. Creado en la década de 1960 por Eugene Garfield, el fundador del Instituto de Información científica<sup>(6,7)</sup>, el FI se calcula anualmente para las revistas indexadas en el *Journal of Citation Reports* (JCR), operado por *Clarivate Analytics*.

En términos generales, el FI mide el número promedio de citas de los artículos publicados en las revistas científicas indizadas en el JCR. Este indicador es una medida de la frecuencia con la que un artículo promedio en una revista ha sido citado en un período de tiempo determinado (que puede ser de dos o cinco años)<sup>(7)</sup>. Adicionalmente al FI, existen otros indicadores de calidad basados en el conteo de las citas. Uno de los más similares es *CiteScore*<sup>(8)</sup>, el cual se determina para un periodo de tres años con base en las revistas incluidas en *Scopus*<sup>(8)</sup>. Esas dos características representan sus diferencias principales. *Scimago Journal Rank* (SJR)<sup>(9)</sup> es otro indicador que calcula el promedio de las citas ponderadas que reciben los artículos publicados en una revista un año determinado con respecto del número de artículos publicados por esa revista los tres años anteriores. De los tres indicadores mencionados, el FI constituye el “estándar de oro” para evaluar el impacto científico. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio consiste en calcular un FI estimado (FIE) para Arch Neurocien a partir de la metodología desarrollada por *Clarivate Analytics*<sup>(7)</sup>, como se ha realizado en estudios previos<sup>(10,11)</sup>, bajo la hipótesis de que dicho valor se encontraría entre 0.000 y 0.899, correspondiente al grupo II de la Clasificación Cualitativa de Revistas Periódicas y Libros (CCRCPL)<sup>(12)</sup> de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE), como ocurre con la mayoría de las revistas científicas Latinoamericanas.

### Material y método

Se realizó un estudio cuantitativo retrospectivo mediante un análisis de los artículos publicados en la revista Arch Neurocien durante el periodo 1999-2016, registrados en *Scopus*<sup>(8)</sup>. Se obtuvieron de dicha base de datos tanto las referencias de los artículos como sus citas registrados hasta el

30 de julio de 2017. La presente investigación es continuación de un estudio previo<sup>(13)</sup>, por lo que comprende el mismo periodo de tiempo. Para cada uno de los artículos se registró el número de citas recibidas, así como el año y la revista correspondiente. A su vez, se revisó cada cita para verificar si la revista que la generó se encontraba indizada en el JCR en el año correspondiente, por lo que se eliminaron aquellas citas que no cumplieron con este criterio.

Las citas fueron contabilizadas para calcular el FIE como en estudios previos<sup>(10,11)</sup>, de acuerdo con la siguiente fórmula<sup>(3,7)</sup>:

$$FIE_a = [C_{(a,a-1)} + C_{(a,a-2)}] / (P_{a-1} + P_{a-2})$$

donde FIE es el Factor de Impacto Estimado, a es el año para el que se calcula,  $C_{(a,a-1)}$  es el número de citas recibidas en el año “a” para los artículos publicados en el año anterior (a-1),  $C_{(a,a-2)}$  es el número de citas recibidas en el año “a” para los artículos publicados dos años antes (a-2),  $P_{a-1}$  es el número de artículos publicados el año anterior y  $P_{a-2}$  es el número de artículos publicados dos años atrás. Por ejemplo, si una revista hubiera recibido 15 citas totales en el año 2016 de las que 3 correspondieran a artículos publicados en el 2015, 2 a artículos del 2014 y 10 a artículos del 2013, solo las primeras cinco son contabilizadas para calcular el FIE del 2016. Si tanto en el 2015 como en el 2014 se hubieran publicado 5 artículos en cada año (10 artículos totales), el FIE resultante sería 0.5. En este estudio se asumió como supuesto que Arch Neurocien estaría indizada en la base de datos del JCR durante todo el periodo contemplado; por tal motivo, sus autocitas también fueron contabilizadas. Para este ejercicio, todas las referencias encontradas fueron consideradas como ítems citables.

Asimismo, se realizaron subanálisis (1) excluyendo las autocitas de la revista y (2) considerando

las citas a 5 años en lugar de dos. Puesto que se requieren al menos dos años de citas y publicaciones para calcular el FI, y dado que *Scopus* incluye a Arch Neurocien a partir del año 1999, el FIE de la revista se calculó a partir del año 2001. Para efectos de comparación y análisis, se obtuvieron los indicadores de *CiteScore*<sup>(8)</sup> y SJR<sup>(9)</sup> correspondientes a Arch Neurocien desde los sitios web de ambas empresas.

### Análisis Estadístico

Los indicadores de *CiteScore* y SJR para Arch Neurocien se compararon mediante la prueba de correlación de Pearson con el FIE, como en estudios previos<sup>(14)</sup>. Asimismo, se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple para identificar efectos independientes entre las variables, utilizando al FIE como variable dependiente y a *CiteScore* y a SJR como variables predictoras. La multicolinealidad de evaluó a través de los parámetros de tolerancia (mayor a 0.10) y factor de inflación de la varianza (menor a 10). Los datos se reportan como media  $\pm$  EEM. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando presentaron un valor bilateral de  $p \leq 0.05$ .

### Resultados

El total de artículos registrados en *Scopus* para la revista fue de 694, tal como ha sido señalado en estudios previos<sup>(13)</sup>. Durante el mismo periodo, 131 revistas nacionales e internacionales citaron algún artículo publicado en Arch Neurocien, por lo que se obtuvo un total de 271 citas (0.39 citas/artículo). La revista en la que más se cita a Arch Neurocien fue la propia revista en 56 ocasiones (autocitas). En segundo lugar, se encontró la Revista de Neurología (España), seguida por la Revista Mexicana de Neurociencias, con 17 citas cada una. El año en el cual hubo más citas a artículos de la revista fue el 2013, con un total de 40 y, en segundo lugar, el 2014 con 30.

Si se omite a Arch Neurocien, la revista que más citas ha generado para sus artículos es la Revista de Neurología, publicación oficial de múltiples sociedades médicas españolas, indizada en el JCR. Sin embargo, dado que cerca del 90% de las citas recibidas por Arch Neurocien provienen de revistas que no forman parte del JCR, estas fueron excluidas para el cálculo del FIE, reduciendo notablemente su valor. Finalmente, se analizó un total de 35 citas, de las cuales se mantuvieron solo 19 al excluir las autocitas.

En la [Tabla 1](#), se presenta el FIE de Arch Neurocien calculado a dos años. El FIE promedio en el periodo de estudio fue  $0.027 \pm 0.005$ . El mayor FIE a dos años correspondió al año 2001 con 0.068.

**Tabla 1.** Indicadores de calidad científica para Archivos de Neurociencias. Los datos de *CiteScore* y *Scimago Journal Rank* fueron obtenidos directamente de los sitios web de *Scopus*<sup>(8)</sup> y *Scimago*<sup>(9)</sup>, respectivamente; los datos de FIE fueron calculados en el presente estudio.

Año	CiteScore	Scimago Journal Rank	Factor de Impacto Estimado
2001	No disponible	0.115	0.068
2002	No disponible	0.109	0.024
2003	No disponible	0.110	0.045
2004	No disponible	0.105	0.037
2005	No disponible	0.110	0.024
2006	No disponible	0.126	0.044
2007	No disponible	0.112	0.022
2008	No disponible	0.104	0.011
2009	No disponible	0.108	0.012
2010	No disponible	0.100	0.000
2011	0.050	0.113	0.038
2012	0.010	0.108	0.014
2013	0.070	0.120	0.056
2014	0.060	0.107	0.027
2015	0.000	0.100	0.000
2016	0.020	0.100	0.015

Cabe mencionar que este valor es mayor al de 219 (2.9%) de las 7372 revistas del JCR del mismo año, y que se reduce a 0.041 si se excluyen las autocitas. Asimismo, este resultado fue mayor al de cinco (2.5%) de las 197 revistas de la categoría de Neurociencias del JCR del año 2001.

El FIE a 5 años fue mayor en el 2013 con 0.072 y para ese mismo año, el FIE calculado a dos años fue 0.056; su promedio en el periodo de estudio fue  $0.032 \pm 0.005$ .

Los datos de los indicadores de *CiteScore* y el SJR se muestran en la [Tabla 1](#). El FIE correlacionó significativamente tanto con el *CiteScore* ( $r=0.916$ ,  $r^2=0.840$ ,  $p=0.010$ ) como con el SJR ( $r=0.736$ ,  $r^2=0.543$ ,  $p=0.001$ ). El análisis de regresión lineal múltiple ( $F=55.5$ ,  $r^2=0.974$ ,  $r^2=0.956$  (ajustado);  $p=0.004$ ) mostró que ambos indicadores son predictores independientes del FIE (*CiteScore*  $p=0.038$ , SJR  $p=0.030$ ). No se observó multicolinealidad. Sin embargo, el resultado para *CiteScore* debe tomarse con reserva debido al reducido tamaño de la muestra ( $n=5$ ).

### Discusión

En el presente estudio, los resultados del FIE se compararon con los otros dos indicadores referidos (*CiteScore*<sup>(8)</sup> y SJR<sup>(9)</sup>), como base para definir un primer diagnóstico cuantitativo del impacto científico de Arch Neurocien en el periodo analizado. A partir de este primer ejercicio, se han sugerido algunas estrategias destinadas a aumentar, a mediano y largo plazos, la calidad de los artículos publicados. En este estudio, el FIE correlacionó positivamente con los otros dos indicadores analizados (*CiteScore*<sup>(8)</sup> y SJR<sup>(9)</sup>), lo cual apoya la validez de los resultados obtenidos. Dicha correlación refleja la similitud en la fórmula que se utiliza para cada indicador, de modo que la correlación con el FIE fue mayor para el *CiteScore*<sup>(8)</sup> que para el SJR<sup>(9)</sup>.

Las diferencias principales de SJR<sup>(9)</sup> respecto a los indicadores mencionados anteriormente son el periodo de evaluación (tres años como *CiteScore*<sup>(8)</sup>, en lugar de dos o cinco para el FI), la base de datos utilizada (*Scopus*<sup>(8)</sup> igual que *CiteScore*<sup>(8)</sup>, a diferencia del JCR para el FI) y la ponderación que hace para las citas que se contabilizan.

Para el SJR<sup>(9)</sup> se consideran todas las citas recibidas por una revista en un año determinado sin distinción de que correspondan a artículos publicados dos, cinco o diez años antes, lo que no ocurre para el FI o para *CiteScore*<sup>(8)</sup> que solo consideran citas a artículos recientemente publicados. Adicionalmente, SJR<sup>(9)</sup> asigna un valor distinto a cada una de dichas citas: las que corresponden a revistas que cuenten con un mayor puntaje de SJR<sup>(9)</sup> tienen un mayor valor para el cálculo de este indicador<sup>(15)</sup>.

Dicho de otro modo, para el cálculo de SJR<sup>(9)</sup> se contabilizan todas las citas recibidas por los artículos de una revista en un año determinado mientras que para el Factor de Impacto y el *CiteScore*<sup>(8)</sup> se seleccionan entre ellas solamente las que corresponden a los artículos publicados en los dos o tres años anteriores, respectivamente. Cabe destacar que el SJR<sup>(9)</sup> coloca a Arch Neurocien en el cuartil Q4 (correspondiente al 25% inferior de los datos) de dicha clasificación, donde se encuentra también el 48% de las revistas Iberoamericanas incluidas en esa base de datos<sup>(16)</sup>.

Los indicadores de *CiteScore*<sup>(8)</sup> y SJR<sup>(9)</sup> pueden consultarse desde sus sitios web oficiales. Sin embargo, Arch Neurocien no cuenta con un FI dado que no se encuentra indizada aún en el JCR. En todo este tiempo, la revista ha registrado contribuciones de por lo menos 24 países diferentes (con al menos una de cada continente)<sup>(13)</sup>. Estos resultados sugieren que ha logrado una presencia a destacar en el ámbito regional.

Con más de cincuenta años de antigüedad<sup>(13)</sup>, constituye una de las 70 revistas latinoamericanas indizadas en *Scopus*<sup>(13)</sup>.

En el caso de México, los sistemas de evaluación de los investigadores en Ciencias Médicas (ICM) de la Secretaría de Salud [incluyendo el Sistema Institucional de Investigadores gestionado por la CCINSHAE, así como el Sistema Nacional de Investigadores (SNI) dependiente del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología]<sup>(12,17)</sup> utilizan para sus evaluaciones periódicas el FI calculado para el JCR. Si bien el FI como indicador de calidad de las publicaciones científicas ha recibido numerosas críticas académicas<sup>(18-21)</sup>, todavía sigue vigente como el estándar de oro en países como México<sup>(22)</sup>, por lo que queda fuera del alcance de este estudio evaluar a la revista con otros parámetros de calidad, tal y como han sugerido algunos autores<sup>(6,23)</sup>. Diversos factores pueden actuar en detrimento del FI. Uno de los más importantes consiste en el mantenimiento de una periodicidad regular; este es uno de los principales problemas que enfrenta buena parte de las revistas latinoamericanas<sup>(24)</sup>. En general, puede afirmarse que las revistas latinoamericanas son devaluadas por los propios autores de la región cuando no tienen costo por suscripción<sup>(24)</sup>. Esto también puede estar relacionado con el hecho de que las revistas editadas en inglés tienen un mayor FI<sup>(22)</sup> y, por lo tanto, son más atractivas para la comunidad científica.

Del mismo modo, afecta notablemente al cálculo del FI el periodo de dos años a partir de la fecha asignada a los artículos, pues no toma en cuenta si fueron publicados con posterioridad. Lo anterior es importante, porque muchas de las citas obtenidas por los artículos publicados en *Arch Neurocién* se registran más allá del periodo de 2 años que se contabiliza para calcular el FI.

Por tal motivo, es de suma importancia que los artículos aceptados para su publicación estén disponibles en línea en el menor tiempo posible, para que las citas se generen a la brevedad y puedan ser incluidas en el cálculo de este indicador. Asimismo, uno de los cambios más importantes experimentado por *Arch Neurocién* ocurrió en el año 2016, cuando la revista adoptó un formato 100% digital. Esto podría modificar la obtención de citas a sus artículos respecto de la versión impresa previa<sup>(6,23)</sup>, por lo que los años siguientes a esa fecha no fueron incluidos en el presente análisis. Cabe mencionar que el FIE mostró grandes variaciones en el periodo de estudio, por lo que no se encuentra ninguna tendencia significativa (véase [Tabla 1](#)). Lo anterior podría sugerir que su valor no ha estado influenciado por una política editorial consistente a largo plazo, sino más bien por factores aleatorios.

Hoy en día, las nuevas publicaciones científicas digitales logran un alcance global y plantean nuevos retos y oportunidades a considerar. En este contexto de cambios acelerados, los avances científicos y tecnológicos en marcha han permitido incorporar nuevos temas, como el análisis y uso compartido de grandes volúmenes de datos ("big data")<sup>(25)</sup>, el desarrollo de la inteligencia artificial y el aprendizaje automático ("Machine Learning")<sup>(26)</sup>, las neurociencias traslacionales<sup>(27)</sup> y el uso especializado de hardware y software para la investigación clínica.

Dado que los flujos de trabajo intensivos en análisis de datos son cada vez más utilizados en las neurociencias (donde prevalecen los conjuntos de datos de tamaño petabyte), pronto las revistas se enfrentarán al reto de establecer directrices y políticas para la gobernanza de los datos<sup>(28, 29)</sup>. Otra tendencia a resaltar consiste en innovadores campos de estudio en temas como cumplimiento

ético, propiedad intelectual, derechos de autor, patentes e interacción entre el marco legal y las neurociencias<sup>(30)</sup>.

En este contexto complejo se abre una ventana de oportunidad para que la revista se fije como objetivo el incremento de su calidad y penetración ante la comunidad científica, para mejorar su posición en la CCRCP<sup>(12)</sup> de la CCINSHAE.

Un primer paso sería transitar del Grupo I (que incluye a las revistas que no cuentan con FI) donde se encuentra ahora, al Grupo II (donde se encuentran las revistas que cuentan con un FI entre 0.000 y 0.899) en dicha Clasificación<sup>(12)</sup>. Para este fin, es necesario considerar la indización de Arch Neurocien en el JCR como medio para mejorar su posición actual entre las publicaciones de la región latinoamericana.

Para lograr este objetivo, es conveniente que la revista considere las siguientes estrategias a mediano y largo plazo:

1. Creación de suplementos especiales dedicados a un tema o tópico en particular (sujetos a revisión por pares y a las políticas editoriales estándar de la revista) en áreas de interés y relevancia para la especialidad, como una forma efectiva de difundir los avances al público objetivo (residentes, estudiantes, neurocientíficos, neurocirujanos y profesionales relacionados). Estos números especiales pueden contar con editores invitados (un miembro del SNI del propio instituto u otros investigadores internacionales).

2. Creación de nuevas secciones en la revista, que permitan informar de los resultados preliminares de los estudios en marcha, donde los autores conserven sus derechos de autor. El propósito de estas secciones será presentar avances y primicias

de investigaciones clínicas y básicas originales altamente enfocadas, fácilmente citables y replicables a través de otros medios masivos como las redes sociales.

3. Establecimiento de una nueva sección de "Perspectivas en Neurociencias" creada para compartir un punto de vista científico, clínico, metodológico o ético sobre temas controversiales en la práctica neurocientífica.

4. Realización de una completa reingeniería de la estructura del comité editorial, con una renovación que permita incorporar en el Comité a los miembros del SNI con quienes cuenta el Instituto, así como a otros líderes internacionales de prestigio. Para consolidar la reputación de la revista como medio de comunicación científica, sería también necesario fomentar la publicación de trabajos en idioma inglés.

5. Proponer que Arch Neurocien dependa orgánicamente de la Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

6. Promover el acceso abierto de las publicaciones de investigación patrocinadas por fondos públicos, ponderando el impacto de iniciativas como cOAlitionS (<https://www.scienceeurope.org/coalition-s/>), que busca el acceso abierto pleno e inmediato a las publicaciones de investigación patrocinadas por fondos públicos europeos en el año 2020, y la Declaración de San Francisco sobre Evaluación de la Investigación (DORA: <https://sfdora.org/read/>), promoviendo un ecosistema de datos abiertos<sup>(19)</sup>.

7. Finalmente, impulsar nuevas estrategias para lograr la difusión masiva de los principales contenidos de la revista en las redes sociales, para lo cual es recomendable contar con un(a) Editor(a) especializado(a) en la materia<sup>(31)</sup>.

### Conclusión

De acuerdo con nuestros resultados, Arch Neurocien tiene un FIE de entre 0.000 y 0.899 que coincide con la hipótesis planteada. Dicho valor podría ser el FI de la Revista en caso de lograr su indización en el JCR.

El valor más alto del FIE en el periodo de estudio fue mayor al de varias revistas del JCR del año correspondiente, lo que sugiere que, aún en ausencia de una política editorial encaminada a lograr ese objetivo se habría superado a varias revistas científicas internacionales. Adicionalmente, contar con dicho FI sería suficiente para que la Revista migrara del Grupo I al Grupo II de la CCRCP<sup>12</sup>, aumentando el puntaje que representa para la productividad científica de los ICM, haciéndola más atractiva. El mejoramiento continuo de la calidad de las publicaciones de una revista científica es una labor que comienza al interior de la misma

revista con su política editorial, y genera resultados a mediano y largo plazo. Para lograr este objetivo, se recomienda establecer una visión de futuro para dirigir el trabajo presente de las revistas científicas latinoamericanas.

### Limitaciones del estudio

El FIE calculado en el presente estudio no debe ser considerado como sustituto del FI reportado en el JCR. La inclusión de todas las referencias encontradas como ítems citables puede haber subestimado el FIE en cierta proporción. No se incluyeron otros indicadores de calidad como el SNIP, el índice H o el Eigenfactor. No se analizó la proporción de artículos originales y de revisión, que puede ser un factor relevante.

### Conflictos de intereses

Pérez-Neri y C. Ríos han formado parte del Comité Editorial de Archivos de Neurociencias.

### Referencias

1. Quintanilla-Montoya AL. La ciencia y su producción de conocimiento en América Latina. *Investig Ambient.* 2010;2(1):83-91. <https://micrositios.inecc.gob.mx/publicaciones/gacetitas/634/ciencia.pdf>
2. Arbaiza-Bayona AL. Revistas científicas estudiantiles de psicología en Latinoamérica. *Rev Col Psicol.* 2012;21(1):151-164. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcps/v21n1/v21n1a10.pdf>
3. Hubbard SC, McVeigh ME. Casting a wide net: the Journal Impact Factor numerator. *Learn Publ.* 2011;24(2):133-137. <https://doi.org/10.1087/20110208>
4. Sampaio MIC, Sabadini AAZP. La merecida visibilidad de las revistas latinoamericanas de psicología. *Rev Col Psicol.* 2012; 21(1):111-123. <https://www.redalyc.org/pdf/804/80424036008.pdf>
5. Caballero-Urbe CV, Cuello M, Lubo A, Martínez D, Marriaga A, Ospino F et al. El Factor de Impacto (FI) en la evaluación de las revistas biomédicas. *Salud Uninorte.* 2006;22(2):92-104. <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4089/5696>
6. Abadal E, Alcaraz LR. Revistas científicas digitales: características e indicadores. *Rev Univ Soc Conoc.* 2006;3(1):6-20. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1970697>
7. Clarivate. Impact factor. 2019. <https://clarivate.com/essays/impact-factor/>
8. Scopus. 2019. <https://www.scopus.com/home.uri>
9. Scimago Journal & Country Rank. 2019. <https://www.scimagojr.com/index.php>
10. Huh S. Journal Metrics of Infection & Chemotherapy and Current Scholarly Journal Publication Issues. *Infect Chemother.* 2018; 50(3):219-227. DOI: 10.3947/ic.2018.50.3.219
11. Ortiz A, Vinck C. The new Clinical Kidney Journal, 4 years later. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):1-5. DOI: 10.1093/ckj/sfy139
12. CCINSHAE. Clasificación Cualitativa de las Revistas Científicas Periódicas y Libros 2019 [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/178360/ANEXO\\_2\\_Ingreso\\_Promocion\\_y\\_permanencia\\_2017.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/178360/ANEXO_2_Ingreso_Promocion_y_permanencia_2017.pdf)

13. Diéguez-Campa CE, Pérez-Neri I. Impacto de la revista Archivos de Neurociencias alrededor del mundo. Arch Neurocienc. 2018; 23(1):55-63. <http://archivosdeneurociencias.com/revista>
14. Rodriguez RM, Chan V, Wong AHK, Montoy JCC. A Review of Journal Impact Metrics and Characteristics to Assist Emergency Medicine Investigators with Manuscript Submission Decisions. West J Emerg Med. 2020; 21(4):877-882. DOI: 10.5811/westjem.2020.4.47030
15. Butler D. Free journal-ranking tool enters citation market. Nature. 2008; 451(7174):6. DOI: 10.1038/451006a
16. Aguado-López E, Becerril-García A, Arriola ML, Martínez-Domínguez ND. Iberoamérica en la ciencia de corriente principal (Thomson Reuters/Scopus): una región fragmentada. Interciencia. 2014; 39(8):570-579. <https://www.redalyc.org/pdf/339/33931820006.pdf>
17. CONACYT. Criterios Específicos de Evaluación Área III: Ciencias Médicas y de la Salud. 2019. <https://www.conacyt.gob.mx/index.php/sni/otros/marco-legalsni/criterios-sni/13716-criterios-especificos-aiii/file>
18. Time to remodel the journal impact factor. [editorial]. Nature. 2016; 535(7613):466. DOI: 10.1038/535466a
19. Fernández-Ríos L, Rodríguez-Díaz J. The "impact factor style of thinking": A new theoretical framework. Int J Clin Health Psychol. 2014; 14(2):154-160. DOI: 10.1016/S1697-2600(14)70049-3
20. Grzybowski A, Patryn R. Impact factor: Universalism and reliability of assessment. Clin Dermatol. 2017;35(3):331-334. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.07.012>
21. Monge-Nájera J. La invalidez del Factor de Impacto como indicador del impacto de las revistas científicas latinoamericanas. Rev Biol Trop. 2014; 62(1):9-13. PMID: 24912339
22. Salinas AM, Andalia RC. Algunas consideraciones sobre el factor de impacto y la visibilidad internacional de la producción científica cubana en ciencias médicas. Rev Cuban Cardiol. 2011; 17(3):201-208. <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/articulo/download/108/55>
23. Miguel S, Herrero-Solana V. Visibilidad de las revistas latinoamericanas de bibliotecología y ciencia de la información a través de Google Scholar. Cienc da Inf. 2010; 39(2):54-67. DOI: 10.1590/S0100-19652010000200004
24. Oyarzún Gómez M, Ramírez Venegas A, Agüero Fernández A, Martínez JAB, Bermúdez Gómez M, Cáneva JO et al. Estudio situacional de siete revistas latinoamericanas de neumología. J Bras Pneumol. 2007; 33(3):358-361. [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132007000300021&script=sci\\_abstract&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132007000300021&script=sci_abstract&lng=pt)
25. Wiener M, Sommer FT, Ives ZG, Poldrack RA, Litt B. Enabling an Open Data Ecosystem for the Neurosciences. Neuron View. 2016; 92(3):617-621. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.10.037>
26. Glaser JI, Benjamin AS, Farhoodi R, Kording KP. The roles of supervised machine learning in systems neuroscience. Prog Neurobiol. 2019; 175:126-137. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.01.008
27. Roos LE, Horn S, Berkman ET, Pears K, Fisher PA. Leveraging translational neuroscience to inform early intervention and addiction prevention for children exposed to early life stress. Neurobiol Stress. 2018; 9:231-240. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.10.004
28. Amorim RC, Castro JA, Da Silva JR, Ribeiro C. A comparison of research data management platforms: architecture, flexible metadata and interoperability. Universal Access Inf. 2017; 16(4):851-862. <https://doi.org/10.1007/s10209-016-0475-y>
29. Atkinson M, Gesing S, Montagnat J, Taylor I. Scientific workflows: Past, present and future. Future Gener Comp Sy. 2017; 75:216-227. DOI: 10.1016/j.future.2017.05.041
30. Mora MN. How Law and Neuroscience became a new field of study. Bioethics UPdate. 2019; 5(2):75-88. DOI: 10.1016/j.bioet.2018.10.001
31. Pineda C, Pérez-Neri I, Sandoval H. Challenges for social media editors in rheumatology journals: an outlook. Clin Rheumatol. 2019; 38(6):1785-1789. DOI: 10.1007/s10067-019-04586-2

---

### Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

# Observaciones de la guía de práctica clínica 2019 de muerte encefálica en México

Castillo-de la Cruz M.<sup>a</sup>; Barrientos-Núñez M.E.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Christus Muguerza UPAEP. Puebla, México

<sup>b</sup>Servicios de Salud del Estado de Puebla. Puebla, México

**Correspondencia:** Dr. Manuel Castillo de la Cruz.  
Hospital Christus Muguerza UPAEP, Avenida 5 poniente  
715 consultorio 15, Colonia Centro, C.P. 72000, Puebla, Pue.  
México.

**Email:** drmanuelcastillodelacruz@gmail.com

Recibido 30 de junio de 2020

Aceptado 12 de agosto de 2020

Publicado 16 de octubre de 2020

## Resumen

El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica (CENETEC) nos entrega dentro del catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica GPC-SS-488-19, la nueva Guía de Práctica Clínica (GPC) que ahora se titula: Diagnóstico de muerte encefálica y manejo del potencial donante de órganos. Con todas las evidencias y recomendaciones actuales que fueron revisadas por expertos en la materia, quedando desactualizada la guía que lleva el título de Diagnóstico de Muerte encefálica, evidencias y recomendaciones SSA-488-11.

La guía está dirigida para médicos de segundo y tercer nivel de atención y establece que el diagnóstico de muerte encefálica (ME) puede ser realizado por cualquier médico; sin embargo, esto puede no ser tan fácil, aun para los expertos mencionados en la guía.

Consideramos desafortunado el haber dejado fuera de la nueva GPC la certificación de ME a la población pediátrica y solo se haya enfocado a la población adulta; esto no lo hace práctico para el propósito de la donación y los trasplantes de órganos en este grupo etario. Por lo que la GPC de Muerte encefálica de 2011 seguirá vigente en este aspecto<sup>(1)</sup>.

Haber unificado el tema de ME con las recomendaciones del manejo del potencial donante favorecerá que los profesionales de la salud no caigan en el nihilismo clínico del "no hacer más por el paciente con probable muerte encefálica" ya que de no mantener una adecuada temperatura, soporte hemodinámico y oxigenación aceptables en el cadáver donante, trae fatales consecuencias en la viabilidad de los órganos donados para trasplantes.

**Palabras claves:** GPC 2019, muerte encefálica, observaciones, criterios ANN 2010

2020, Castillo de la Cruz, M., et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Review about the new practical clinical guideline 2019 of brain death in Mexico

## Abstract

The National Center of Technological Excellence (CENETEC) provides us within the master catalog of Clinical Practice Guidelines GPC-SS-488-19, the new Clinical Practice Guideline (CPG) that is now titled: Brain Death Diagnosis and Potential Management organ donor. With all the current evidence and recommendations that were reviewed by experts in the field, the guide that is titled Brain Death of the CPG 2011 is outdated.

The guide is intended for second and third level doctors of care and establishes that the diagnosis of brain death (BD) can be made by any doctor; however, this may not be so easy, even for the experts mentioned in the guide.

We consider it unfortunate to have excluded BD certification for the pediatric population from the new CPG and only focused on the adult population; This does not make it practical for the purpose of organ donation and transplantation in this age group. So, the 2011 Brain Death CPG will continue in this regard<sup>(1)</sup>.

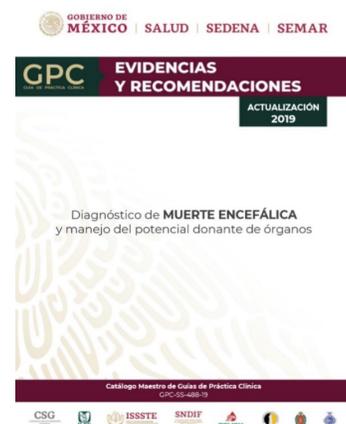
Having unified the theme of BD with the recommendations of the management of the potential donor favors that health professionals do not fall into the clinical nihilism of "not doing more for the patient with probable brain death" since the viability of the organs is compromised donated for transplant purposes; since not maintaining an adequate temperature, hemodynamic support and oxygenation acceptable in the donor cadaver, has fatal consequences on the viability of donated organs for transplants.

**Keywords:** CPG 2019, brain death, observations, ANN 2010 criteria

Con la aparición de las unidades de cuidados intensivos se inició la era de la tecnología del mantenimiento de la vida en pacientes en coma; situación a la que llegaban por medicación o daño cerebral intracraneal y/o sistémico. La tecnología permitió que se les dieran “soporte vital artificial” que su condición les impedía mantener. Pero se identificó que algunos de ellos se encontraban en una condición “más allá del coma”, que después definieron como muerte cerebral para ser analizado y finalmente conocido en nuestro idioma como muerte encefálica (ME), señalando el cese de las funciones del cerebro y el tallo cerebral, lo que indica muerte del enfermo<sup>(2,3)</sup>.

Sin embargo, se hizo confuso entenderla desde el momento en que se acuñó el concepto de ME en el escenario de alguien conectado a un respirador artificial que mantiene el intercambio de oxígeno y elimina el dióxido de carbono de ese cuerpo, mostrando además función cardíaca, urinaria y ruidos intestinales. Pero esta condición de muerte existe porque la pérdida de las funciones del encéfalo significa la pérdida de la integración de las funciones vitales y el inicio del fracaso funcional del resto de los órganos de ese organismo y el concepto clínico de su identificación no es el de una exploración neurológica. Es en realidad un procedimiento que se realiza en el escenario de un paciente conectado a un ventilador y que tiene apoyo farmacológico, con una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow de 3 y, se precisa además efectuar una logística que incluye: 1) prerrequisitos que debe tener el paciente (no hipotermia, presión arterial adecuada, no alteraciones metabólicas y no efectos farmacológicos depresores del encéfalo), 2) una exploración minuciosa de las funciones de tallo cerebral a través de pruebas clínicas, que además incluyen la prueba de apnea, y 3) un estudio de ausencia de función encefálica como lo marca la ley<sup>(4)</sup>.

Para apoyar la ejecución ordenada y éticamente correcta de ese procedimiento diagnóstico, el sistema de salud de nuestro país a través del CENETEC nos entrega a partir del año pasado, dentro del catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica GPC-SS-488-19, la nueva GPC de muerte encefálica con el título actualizado de *Diagnóstico de muerte encefálica, evaluación y manejo del potencial donante de órganos* (Figura 1); que sustituye a la anterior del 2011. Se hace un abordaje del tema abarcando un mayor horizonte clínico y haciendo señalamientos más sencillos para favorecer la práctica de los trasplantes de órganos y tejidos. También hace recomendaciones de la importancia de mantener una adecuada homeostasis del cadáver con ME. Las primeras cinco preguntas clínicas de la Guía, versan sobre la muerte encefálica en 14 páginas (desde la número 14 a la 32), pero que se complementan y extienden en la descripción del tema en los anexos de la página 46 a la 52 de manera puntual<sup>(5)</sup>.



**Figura 1.** Portada de la GPC 2019 de Diagnóstico de muerte encefálica y manejo del potencial donante de órganos. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2019. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-488-19/ER.pdf>

Respecto a estas nuevas recomendaciones en la GPC 2019 para el diagnóstico de la ME hay algunos puntos que revisamos y hacemos las siguientes observaciones:

1. La ME no es un diagnóstico en la medicina, es un procedimiento clínico para determinar la muerte de un paciente que es atendido en un hospital y está conectado a un ventilador mecánico; representa una de las situaciones más difíciles con las que cualquier profesional de la salud debe enfrentarse<sup>(6)</sup> y, además de la exploración neurológica, tiene una logística que incluye el conocimiento de prerrequisitos que debe tener el paciente antes de iniciar la evaluación clínica. Además del uso y entrenamiento en la interpretación de pruebas auxiliares de imagen y función cerebral que la ley solicita<sup>(4)</sup>.
2. Se deben uniformar criterios diagnósticos para la certificación de ME y no puede ser separada la metodología de su ejecución en niños y adultos. El procedimiento es el mismo, sin importar la edad. Se emplean los mismos criterios y se realizan los mismos estudios que la literatura reporta y la ley exige. Pero en la actualización de la GPC 2019 lamentablemente en ningún momento se hace mención de que las recomendaciones que emite puedan ser aplicados en la población pediátrica.
3. Si bien, la guía está diseñada para su uso en el segundo y tercer nivel de atención, los que van a usarla deben estar capacitados en la aplicación de los conceptos que brinda y usar de manera adecuada las recomendaciones que aparecen. Además, se precisa clasificar la causa de la ME porque influye en el pronóstico funcional de los órganos y tejidos que serán usados con fines de trasplante, así como mantener la homeostasis del potencial donante hasta la procuración de los órganos. Para ello, es necesario cambiar el pensamiento de nihilismo clínico de los profesionales de la salud en la atención de un paciente con pronóstico malo, ya que esa atención debe continuarse hasta que la autorización de la procuración de órganos sea denegada o bien, se lleve a cabo. En esto la GPC hace una recomendación importante y también el manejo que deben recibir el cadáver o potencial donante.
4. El especialista para realizar la evaluación clínica de la ME deberá aplicar los criterios completos de la AAN 2010 (Figura 2) y, de acuerdo a la nueva GPC, pueden ser efectuados por el neurólogo, neurocirujano, médico intensivista, internista, urgenciólogo y coordinador hospitalario de donación médico. Pero no es muy congruente esa designación si desconocen dichos criterios, ya que ser especialista no garantiza que tengan la experiencia y el conocimiento clínico necesarios, además de que existe gran variabilidad en este contexto como ya se ha publicado previamente<sup>(7,8)</sup>. Por otro lado, no todos van a saber ejecutar la prueba de la apnea y esta es de la competencia del médico internista, intensivista, urgenciólogo y anestesiólogo. Por lo tanto, aún no podemos considerar que un profesional de la salud no relacionado a este procedimiento pueda certificarlo. Aunque existen ya publicaciones que abogan que así sea, en el escenario de un daño cerebral irreversible (trauma craneal severo con hemorragia difusa, EVC hemorrágico extenso, EVC oclusivo con infarto maligno, etc.)<sup>(9)</sup> y la certificación temprana de ME es con el propósito de mantener la mayor cantidad de órganos que se puedan trasplantar en las mejores condiciones fisiológicas<sup>(10)</sup>.
5. El coordinador hospitalario de donación médico no debe estar enlistado en la GPC como uno de los médicos que pueden realizar el procedimiento de certificación de ME. Primero porque se transgrede el principio rector No. 2 de la OMS sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos<sup>(11)</sup>. Segundo, la Ley General de Salud de nuestro país en el artículo 334 establece que para realizar trasplantes de donantes que hayan

perdido la vida deberá cumplirse lo siguiente en la Fracción I: comprobar, previamente a la extracción de los órganos y tejidos y por un médico distinto a los que intervendrán en el trasplante o en la extracción de los órganos o tejidos, la pérdida de la vida del donante en los términos que se precisan en este título<sup>(12)</sup>. Y esto es algo que todos los coordinadores hospitalarios de donación médicos o no, deben saber.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MUERTE ENCEFÁLICA AAN 2010		
I. Condiciones clínicas indispensables para el diagnóstico de muerte encefálica	II. Evaluación clínica	III. Pruebas auxiliares
A. Determinar la causa del coma	A. Coma	A. Usados en la práctica y solo es necesario una de ellas
B. Lograr temperatura corporal normal	B. Ausencia de reflejos del tallo cerebra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electroencefalograma</li> <li>• Angiotomografía cerebral de 4 vasos</li> <li>• Angiografía cerebral de 4 vasos</li> <li>• USG Doppler transcaneal</li> <li>• Gammagrafía cerebral</li> <li>• Angiorresonancia cerebral de 4 vasos</li> </ul>
C. Lograr presión arterial normal	C. Apnea	
D. Realizar un examen neurológico		
IV. Documentar la hora de muerte cerebral en el expediente clínico y la temperatura corpora		

**Figura 2.** Tabla que resume los criterios actualmente empleados de la Asociación Americana de Neurología (AAN) 2010 en el procedimiento de certificación de la muerte encefálica. La ejecución de cada criterio y las recomendaciones del uso de pruebas auxiliares están descritos en la GPC actualizada de ME 2019

6. Las publicaciones que se revisaron en la nueva GPC, establecen que bien ejecutado el procedimiento de evaluación clínica de ME y con una prueba de apnea positiva para dicha condición es suficiente para certificarla; también que de no ser posible realizar la prueba de apnea o haberse abortado porque el nivel de saturación de oxígeno en la sangre del paciente disminuyó a menos de 85% por más de medio minuto, se debe solicitar alguna de las pruebas auxiliares que la ley solicita, de acuerdo a disponibilidad y puede ser alguno de los que la guía enlista. Ahora bien, existen GPC de otros países con el mismo

enfoque, pero puntualizan recomendaciones que incluyen que la certificación de la ME consiste en 3 pasos: 1) la evaluación clínica de ME debe cumplir todos los criterios; 2) Al menos 2 de 3 pruebas auxiliares cumplen con el criterio positivo de ME y, 3) la prueba de apnea es positiva. Otra recomendación y no menos importante es que al menos sean dos médicos los que participen en el procedimiento de certificación de la ME y estos deben tener entrenamiento para hacerlo y tener al menos 5 años de experiencia clínica<sup>(13)</sup>. Lo cual lo hace más confiable.

7. Finalmente, queremos puntualizar que, si bien la nueva GPC presenta una tabla de los requerimientos en la página 51 sobre la realización e interpretación del electroencefalograma (EEG), seguir solicitándolo y efectuar la ventana de espera de la vida media de fármacos depresores del sistema nervioso central que se usan con el paciente, retrasan y comprometen la función de los órganos que serán trasplantados. Se debe aplicar el conocimiento clínico correcto en estos pacientes y recomendamos el uso de la angiotomografía temprana, ya que sin importar si el paciente aun no cumple el tiempo de espera para realizar el EEG o está bajo efecto farmacológico de sedación, la angiotomografía se puede realizar y, de tener los criterios radiológicos de ME, se realizará el procedimiento diagnóstico de la evaluación clínica del potencial donante, cumpliendo con los prerrequisitos, la exploración neurológica y la prueba de apnea para la certificación de la ME. Y así, se evita ese tiempo de espera de solicitar en ocasiones hasta dos EEG. Las observaciones antes realizadas se hacen en la misma tesitura de la GPC: la mejora en la calidad y efectividad de la atención a la salud de todos los que vivimos en el país. Los invitamos a que la usen y la difundan como referente para la realización del procedimiento de certificación de ME con fines de donación y esperamos que el presente artículo ayude a entender un poco más el concepto de ME.

## Referencias

1. Diagnóstico de Muerte Encefálica. México: Secretaría de Salud, 2011. Disponible en [www.cecetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cecetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
2. Resquena-Mena P. El diagnóstico de muerte cerebral. En persona y bioética. 2009;13(2):128-136.
3. Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. A definition of irreversible coma. JAMA 1968; 205: 337-40.
4. Castillo-de la Cruz M. Muerte encefálica y trasplante de órganos. Recomendaciones para los profesionales de la Salud. Revista Mexicana de Trasplantes 2018;8 (1):27-36. En <http://www.medigraphic.com/trasplantes>.
5. Diagnóstico de muerte encefálica y manejo del potencial donante de órganos. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2019. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-488-19/ER.pdf>
6. Navarro-Bonnet J, Cervantes-González AI, Ruíz-Sandoval JL y Gómez-Amador JL. Muerte encefálica- Elementos clínicos y métodos auxiliares para su diagnóstico. Arch Neurocienc (Mex) 2015;20(2):148-154.
7. Shappell CN, Frank JI, Husari K, Sanchez M, Goldenberg F y Ardeli A. Practice variability in brain death determination. Neurology 2013; 81:2009-2014.
8. Wang HH, Varelas PN, Henderson GV, Wijidicks EF y Greer DM. Improving uniformity in brain death determination policies over time. Neurology 2017;88:562-568.
9. Baumgartner H y Gerstenbrand F. Diagnosing brain death without a neurologist. BMJ 2002;324:1471-2.
10. Resnick S, Seamon MJ, Holena D, Pascual J, Reilly P y Martin ND. Early declaration of death by neurologic criterion results in greater organ donor potential. J Sur Res. 2017;218:29-34.
11. Principios rectores de la OMS sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos. <https://www.who.int/transplantation/TxGP%2008-sp.pdf>
12. Ley General de Salud de México. [http://www.salud.gob.mx/cuts/pdfs/LEY\\_GENERAL\\_DE\\_SALUD.pdf](http://www.salud.gob.mx/cuts/pdfs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf)
13. Ying-Ying S y Guo-Guang Z. Criteria and Practical guidance for determination of brain death in adults (2nd edition). Brain Injury Evaluation Quality Control Center of National Health Commission; Neurocritical Care Committee of Chinese Society of Neurology (NCC/CSN); Neurocritical Care Committee of China Neurologist Association (NCC/CNA). Chinese Medical Journal 2019;132(3):329-335.

---

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias