

e-ISSN: 2954-4122

# ARCHIVOS DE NEUROCIENCIAS

México



2023

VOLUMEN 28

NÚMERO 4

## Consejo editorial

Ángel Antonio Arauz Góngora, Presidente honorario; Fabiola Serrano Arias, Presidenta; Ramiro Ruiz García, Vicepresidente; Iván Pérez Neri, Editor en jefe; Elizabeth León Manriquez, Gestora editorial; Laura Elena Granados Valdez, Gestora de producción.

## Editores de sección

Sabino Luzzi, University of Pavia (Italia); Sergio Andrés Castillo-Torres, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González (México); César Álvarez-González, Basel University Hospital (Suiza); Hamidreza Ghodsi, University of California San Diego (USA); Rodrigo Uribe Pacheco, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (México); Luis Rafael Moscote Salazar, Grupo Colombiano de Investigación Clínica en Neurointensivismo (Colombia); Ulises Coffeen, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (México); Ángel Escamilla-Ramírez, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière (Francia).

# Directorio

Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora  
**Director General**

Dr. Edgar Nathal Vera  
**Director Médico**

Dr. Benjamín Pineda Olvera  
**Director de Investigación**

Dra. Fabiola Eunice Serrano Arias  
**Directora de Enseñanza**

Dra. Karla Avril Osnaya Negrete  
**Directora de Administración**



## Editores principales

Sabino Luzzi, *University of Pavia (Italia)*

Sergio Andrés Castillo-Torres, *(México)*

César Álvarez-González, *Basel University Hospital (Suiza)*

Hamidreza Ghodsi, *University of California San Diego (USA)*

Rodrigo Uribe Pacheco, *(México)*

Luis Rafael Moscote Salazar, *(Colombia)*

Ulises Coffeen, *(México)*

Ángel Escamilla-Ramírez, *(Francia)*

## Presidente honorario

Ángel Antonio Arauz Góngora

## Presidenta

Fabiola Eunice Serrano Arias

## Vicepresidente

Ramiro Gilberto Ruíz García

## Editor en jefe

Iván Pérez Neri

## Gestora editorial

Elizabeth León Manríquez

## Gestora de producción

Laura Elena Granados Valdez

## Corrección de estilo

Mariela Pérez Castañeda

## Traducción

Emma Julieta Barreiro

Archivos de Neurociencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, volumen 28, número 4, año 2023; es una publicación trimestral editada por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, a través de la Dirección de Enseñanza en Avenida Insurgentes Sur #3877, Colonia La Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México. Sitio web: <https://archivosdeneurociencias.org>; correo electrónico: publicaciones@inn.edu.mx Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-090717242000-203, e-ISSN 2954-4122, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. La última actualización de este número a cargo del director de Reserva de Derechos Alberto Arenas Badillo, con domicilio en calle Puebla número 143, Col. Roma, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06700, Ciudad de México. Editor responsable: Dr. Iván Pérez Neri, correo electrónico: publicaciones@inn.edu.mx Teléfono: (55) 5606-3822, ext. 3009. Fecha de la última actualización de este número 18 de septiembre del 2023. Los conceptos, procedencia y exactitud de los datos en los escritos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

2023 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial. Datos Legales e-ISSN: 2954-4122

# Contenido

Arch Neurocién (Mex) | e-ISSN 2954-4122 | Volumen 28, número 4, año 2023

		Página
<b>1</b>	EDITORIAL Meet the editor: Sergio A. Castillo-Torres	4
REPORTE DE CASO		
<b>2</b>	Efecto de la terapia de espejo en la recuperación motora y sensitiva de una lesión del plexo braquial: Reporte de caso <i>Silva-Gallegos Andrea , Casas-Castillo Laura Natalia</i>	6
<b>3</b>	Manía de inicio tardío en un paciente con antecedente de timoma. Reporte de caso en Colombia <i>Castro-Martínez Juan Camilo, Ortiz-Castellanos Andrés Felipe, Mojica-Ospina Luis Eduardo, De la Espriella-Guerrero Ricardo Andrés</i>	12
<b>4</b>	Familial Creutzfeld-Jakob disease, compatible with PRNP c.532G>A (p.Asp178Asn) gene mutation <i>Sánchez-Escobedo Yeiscimin, López-Zapata María del Rosario, López-Valdés Julio César, Sánchez-Mata Rafael, Mestre-Orozco Laura, García-González Ulises</i>	17
ARTÍCULO ORIGINAL		
<b>5</b>	Prevalence of treatment resistant depression: TRAL study sub analysis in a Mexican sample <i>Vázquez-Hernández Juan Luis, Alviso-de la Serna Luis Daniel, Cruz Carlos, Becerra-Palars Claudia, Ibarreche-Beltrán José, Kanevsky Gabriela, Cabrera Patricia</i>	22
SÍNTESTIS DE EVIDENCIAS		
<b>6</b>	Mechanisms of nerve regeneration for drug-resistant epilepsy: scoping review protocol <i>García-González Renato, Sandoval Hugo, Mishra Rakesh, Malvaso Antonio, Alarcon-Ruiz Christopher A., Ríos Camilo, Pérez-Neri Iván</i>	29
<b>7</b>	Programa Prioritario de Epilepsia, a 39 años de su creación: acciones que dan resultados <i>Reséndiz-Aparicio Juan Carlos</i>	35
<b>8</b>	“El hombre que confundió a su mujer con un sombrero” – análisis neuroanatómico <i>Suárez-Monsalve Silvia, Pérez-Cruz Julio César</i>	45
ERRATA / CORRIGENDUM		
<b>9</b>	Corrigendum para “Márquez-Flores et al. (2020). Metabolism and effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the central nervous system” <i>Pérez-Neri Iván</i>	54

# MEET THE EDITOR: SERGIO A. CASTILLO-TORRES



## Castillo-Torres Sergio A. ✉

Servicio de Movimientos Anormales, Departamento de Neurología, Fleni. Buenos Aires, Argentina.

In the words of Sir William Osler, “A physician who does not use books and journals, who does not need a library, who does not read one or two of the best weeklies and monthlies, soon sinks to the level of the cross-counter prescriber, and not alone in practice, but in those mercenary feelings and habits which characterize a trade.” (“The Functions of a State Faculty” in The quotable Osler <sup>3</sup>).

### Correspondence

Sergio A. Castillo-Torres. Author now at Servicio de Neurología, Hospital Universitario Dr José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, NL, México.

✉ sergio.castillotr@uanl.edu.mx

**Conflicts of interest:** Authors of the present study have no conflict of interest to disclose.

### Authors contributions

Dr. Castillo-Torres: Conception and design, drafting, final approval, and agreement to be accountable.

**Keywords:** editor

I was born and raised in Monterrey, northeastern Mexico, where I received my medical training as a general physician at the *Universidad Autónoma de Nuevo León* (UANL). Subsequently, I specialized in Internal Medicine with a subspeciality in Clinical Neurology at the “Dr. José Eleuterio González” University Hospital, also affiliated with UANL.

My choice of specialties was significantly influenced by the Sherlock Holmes stories by Arthur Conan Doyle. In medical school, after reading the entire *Holmesian Canon*, I became fascinated by the reasoning powers of the Baker Street Sleuth. This fascination steered me towards a career in internal medicine. Later, during my residency in internal medicine, I came across an article on Brain presenting the similarities between Holmes and William Gowers,<sup>1</sup> which convinced me of becoming a neurologist. Upon completing my medical training in 2020, I received an invitation to join the Neurology Service at the University Hospital as an Associate Professor, where I became a Level I member of the National Researcher’s System (Sistema Nacional de Investigadores, SNI).

In the same year, I had the privilege of participating in the inaugural generation of the Effective Writing for Health Care Program offered by Harvard Medical School. Additionally, I was selected for the Edmond J. Safra Fellowship in Movement Disorders (Class of 2023) at the Movement Disorders Service of Fleni in Buenos Aires, Argentina. This was the first time this prestigious scholarship was awarded to a center outside Europe and North America. The Edmond J. Safra Fellowship in Movement Disorders is a two-year program that focuses on training clinician-researchers in the field of Movement Disorders, emphasizing their roles as clinical experts and leading researchers. This program is sponsored by the Edmond J. Safra Foundation and the Michael J. Fox Foundation.

My main interests encompass the historical aspects of neurological disorders and the intersections between neurology and literature.<sup>2</sup> This involves analyzing the lives and literary works of authors in search of neurological signs and symptoms, as well as relating neurological disorders and literary works.



“2023 © National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez. This work is licensed under an Open Access Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that allows use, distribution and reproduction in any medium, provided that the original work is correctly cited. Commercial reuse is not allowed.”

## Funding

Dr. Castillo-Torres is currently supported by the Edmond J. Safra Foundation Fellowship in Movement Disorders (Class of 2023) and holds funding as Level I National Researcher from Mexico's National Council for Science and Technology (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT).

## References

1. Lees AJ. The strange case of Dr. William Gowers and Mr. Sherlock Holmes. *Brain*. 2015;138(Pt 7):2103-8. doi: [10.1093/brain/awv144](https://doi.org/10.1093/brain/awv144)
2. Castillo-Torres SA, Lees AJ. Erasing "the purely arbitrary line". *Arch Neurocién Mex*. 2021;26(3):6-7. doi: [10.31157/archneurocienciasmex.v26i3.318](https://doi.org/10.31157/archneurocienciasmex.v26i3.318)
3. Silverman ME, Murray TJ, Bryan CS, editors. *The Quotable Osler*. Revised Paperback ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2008.

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suárez

# EFECTO DE LA TERAPIA DE ESPEJO EN LA RECUPERACIÓN MOTORA Y SENSITIVA DE UNA LESIÓN DEL PLEXO BRAQUIAL: REPORTE DE CASO

Silva-Gallegos Andrea <sup>1</sup>, Casas-Castillo Laura Natalia <sup>1</sup> 

1. Licenciatura en Fisioterapia, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Universidad Nacional Autónoma de México.

## Correspondencia

Andrea Silva Gallegos. Tabachín de Jerez num. 217, Colonia Jardines de Jerez, Segunda sección. León, Guanajuato.

✉ andreasilvagallegos@comunidad.unam.mx

## Resumen

**Introducción:** una lesión de plexo braquial (LPB) provoca debilidad muscular y alteración en la sensibilidad del miembro superior. Asimismo, genera reducción de aferencias, lo que altera la representación cortical de los segmentos involucrados, causando recuperación motora y sensorial deficiente. Como tratamiento, la cirugía de transferencia nerviosa periférica genera reorganización motora y desplazamiento cortical, lo cual favorece la recuperación motora. La terapia de espejo (TE) contribuye en la recuperación de la lesión nerviosa periférica estimulando las cortezas somatosensorial, motora primaria y premotora, las cuales aumentan la excitabilidad cortico-muscular y tienen impacto a nivel sensitivo y motor.

**Hallazgos clínicos:** paciente masculino de 35 años que presenta parálisis total y anestesia del miembro superior derecho subsecuente a LPB tipo axonotmesis con tiempo de evolución de diez meses y antecedente de cirugía de transferencia nerviosa. Intervención: se aplicó TE dos veces a la semana por cuatro semanas. Se evaluó la sensibilidad, el dolor, la activación muscular, la fuerza muscular, el rango de movimiento y el nivel de discapacidad del miembro superior.

**Resultados:** se observó mejora en el dolor neuropático y la regulación de la sensibilidad, así como aumento de la activación de los músculos deltoides, bíceps, tríceps, extensor radial largo del carpo y flexor cubital del carpo.

**Conclusión:** se obtuvieron resultados favorables respecto a la sensibilidad, dolor neuropático y activación muscular del miembro superior. Se puede sugerir que la cirugía de transferencia nerviosa, el tiempo de evolución y la TE en conjunto pueden estimular la recuperación de un paciente con LPB.

**Palabras clave:** terapia de espejo, lesión nerviosa periférica, parálisis braquial, lesión del plexo braquial

## Introducción

El plexo braquial provee inervación motora y somatosensorial al miembro superior, por lo que una lesión en esta red nerviosa genera debilidad muscular y alteración de la sensibilidad en dicho miembro.<sup>1</sup> Las lesiones nerviosas del miembro superior afectan la funcionalidad y calidad de vida de las personas que las padecen debido a la incapacidad para realizar sus actividades cotidianas, lo cual tiene repercusiones emocionales y económicas.<sup>2</sup>

La severidad de la lesión depende de la localización, el mecanismo y la extensión de esta.<sup>3</sup> Cuando ocurre una lesión nerviosa periférica se genera una reducción de las aferencias, lo que altera la representación cortical de los segmentos

involucrados, dando como resultado una recuperación motora y sensorial deficiente.<sup>2</sup>

La transferencia nerviosa periférica es una cirugía que se realiza después de una lesión de esta clase, en ella un nervio sano se recoloca en el sitio donde ocurrió el daño, con la intención de que este reinerve los músculos paralizados. En un nivel motor, existen diversos cambios neuroplásticos, ya que, cuando las cortezas de donante y receptor son adyacentes entre sí, reciben proyecciones corticoespinales similares. Por su parte, el fenómeno de desplazamiento cortical ocurre cuando ambas áreas corticales tienen conexiones intrínsecas previas. Si el nervio donante es del hemicuerpo contralateral, la representación de la corteza motora se desplaza al hemisferio



contralateral mediante estructuras subcorticales. A nivel sensorial, no se ha reportado reorganización funcional.<sup>4,5</sup>

La terapia de espejo (TE) consiste en la observación del movimiento del miembro sano en un espejo colocado mediosagitalmente, de tal manera que su reflejo genere la ilusión visual del movimiento adecuado.<sup>6</sup> Las neuronas espejo, involucradas en el aprendizaje motor, se activan cuando el movimiento realizado por el miembro sano tiene un objetivo funcional,<sup>7,8</sup> esto genera una estimulación de la corteza correspondiente al miembro afectado, y provoca aumento de la excitabilidad cortico-muscular, lo cual puede conducir a una recuperación de la función motora.<sup>6</sup> De acuerdo con Zink, et. al<sup>2</sup> la TE contribuye a la recuperación de lesiones nerviosas periféricas al estimular las zonas corticales que han perdido aferencias —como la corteza somatosensorial y las cortezas motora primaria y premotora—, evitando la pérdida de la representación cortical, contribuyendo así a que los nervios en recuperación generen conexiones organizadas y funcionales. La TE ha sido ampliamente utilizada en diferentes afecciones, tales como hemiparesia, síndrome del miembro fantasma y síndrome de dolor regional complejo.<sup>7</sup> Sin embargo, existe poca investigación sobre su uso en lesiones nerviosas periféricas, por tanto, el objetivo del presente caso clínico es examinar su efecto en la sensibilidad y motricidad de un paciente con lesión de plexo braquial (LPB).

Este estudio de caso tiene un diseño descriptivo cualitativo, sujeto a la guía metodológica CARE para reportes de caso.<sup>9,10</sup>

### Presentación del caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 35 años, conductor de tráiler, sin antecedentes personales patológicos relevantes, que presentó monoplejía del miembro superior derecho y dolor neuropático subsecuente a LPB de tipo axonotmesis, ocasionada por politraumatismo ocurrido el 2 de junio del 2021. El paciente además sufrió trauma craneoencefálico, fractura de clavícula derecha, fractura de acetábulo y rama isquiopúbica derechas y lesión del nervio peroneo derecho. Fue hospitalizado durante 22 días.

Se realizó un estudio de electromiografía y potenciales evocados con un periodo de evolución de siete semanas posterior al traumatismo. Se estudiaron los músculos deltoides, bíceps, tríceps, extensor del índice, pronador redondo, cubital anterior, primer interóseo dorsal y abductor corto del pulgar; presentaron potencial de inserción normal, potencial de reposo con presencia de ondas positivas y potenciales de fibrilación

en deltoides medio, bíceps y tríceps y fibrilaciones en todos los músculos evaluados. Se presentó patrón de reclutamiento y de interferencia disminuido en todos los músculos estudiados. Con respecto a la neuroconducción motora, se estudiaron los nervios mediano, ulnar, musculocutáneo y axilar, y no se registró respuesta bioeléctrica en ninguno. En relación a la neuroconducción sensorial, se estudiaron los nervios mencionados y el radial, no se evocó respuesta bioeléctrica de musculocutáneo ni axilar, el mediano presentó latencia en el límite inferior y amplitud disminuida, el cubital presentó latencia disminuida y amplitud normal, y el radial mostró latencia en el límite superior y amplitud disminuida. Se dictó diagnóstico de LPB derecha de tipo axonotmesis a nivel de tronco superior, medio e inferior con datos de denervación activa.

Tres meses después del traumatismo, se realizó una cirugía de transferencia nerviosa. Se tomó como nervio donante el pectoral derecho y, como receptor, el musculocutáneo derecho. Posteriormente, el paciente recibió fisioterapia de manera intermitente durante dos meses por parte de su seguro médico, la cual consistió en electroterapia y ejercicios de movilización pasiva.

### Evaluación física

La valoración de la sensibilidad se realizó por dermatomas, se evaluó la superficial con un tacto suave y la profunda con tres toques firmes con un objeto metálico a lo largo del trayecto nervioso. Los resultados fueron los siguientes: los dermatomas derechos C5, C6, C7, C8, se mostraron anestésicos para ambos tipos de sensibilidad, así como el dermatoma T1, anestésico para la superficial e hipoestésico para la profunda. En cuanto al dolor, el paciente refirió 10/10 en la escala numérica análoga (ENA).

La activación muscular, esto es, la capacidad del músculo para realizar una contracción muscular medible, fue evaluada mediante electromiografía de superficie, la cual permite cuantificar la actividad eléctrica muscular en microvoltios ( $\mu\text{V}$ ). Para el procedimiento se utilizó el equipo Intellect Advanced Combo Chattanooga. Los músculos evaluados y su nivel de activación fueron: deltoides, 40  $\mu\text{V}$ ; bíceps, 90  $\mu\text{V}$ ; tríceps, 50  $\mu\text{V}$ ; extensor radial largo del carpo, 40  $\mu\text{V}$ , y flexor cubital del carpo, 55  $\mu\text{V}$ .

Los arcos de movimiento tuvieron un rango de 0° en todos los movimientos de hombro, codo, muñeca y articulación metacarpofalángica.

La fuerza se evaluó mediante la escala Daniels modificada, la cual tiene valores entre 0 y 5; 0 indica la ausencia de contracción muscular palpable y 5 representa la mayor fuerza posible. Se valoraron los siguientes músculos de hombro: flexores (fibras anteriores de deltoides y bíceps), extensores (fibras posteriores de deltoides, redondo mayor, redondo menor y dorsal ancho), abductores (fibras medias de deltoides y supraespinoso), aductores (pectoral mayor, dorsal ancho y romboides), rotadores internos (redondo mayor, subescapular y pectoral mayor) y rotadores externos (infraespinoso y redondo menor). La fuerza de hombro fue de 0/5 en todos los grupos musculares de hombro, excepto en flexores, donde presentó 1/5. La fuerza de codo, muñeca, y metacarpo fue de 0/5 en todos los grupos musculares.

La discapacidad del miembro superior se evaluó mediante el cuestionario Disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH), que cuenta con dos secciones, la primera califica la discapacidad y la segunda la participación laboral y deportiva. En la primera sección el paciente obtuvo 128 puntos, es decir, 81.6% de discapacidad, mientras que en la segunda sección obtuvo 40 puntos, esto es, 100% de discapacidad en actividades deportivas y laborales.

### Intervención fisioterapéutica

El programa de intervención se basó en la evidencia sobre los cambios neuroplásticos que la TE genera, específicamente, la activación de las cortezas somatosensorial, motora y premotora, las cuales generan conexiones cortico-musculares similares a las producidas cuando se realiza el movimiento verdadero.<sup>2,6,7</sup> Esta neuroplasticidad es útil en el tratamiento de aquellas lesiones nerviosas periféricas en las que no hay posibilidad de generar activación cortical por medio del movimiento voluntario. En investigaciones previas acerca de la aplicación de TE en pacientes con lesión nerviosa periférica se observaron efectos potenciales en la disminución del dolor, reeducación sensorial y activación muscular,<sup>11-14</sup> por lo que consideramos que esta intervención amerita ser más ampliamente estudiada.

El programa constó de cuatro fases, con duración de una semana cada una. Se aplicó TE dos veces por fase, sumando cuatro semanas. La primera etapa del tratamiento inició cuando el paciente tenía diez meses de evolución; la última terapia se aplicó cuando tenía once meses y una semana de evolución. En las Tablas 1a y 1b del material suplementario se describen los ejercicios de cada fase.

### Respuesta al tratamiento

Se observó un cambio significativo en la sensibilidad de los dermatomas C7 y C8, en los cuales pasó de ser nula a aumentada; así mismo el dermatoma T1 reguló su sensibilidad. También se encontraron cambios significativos en la disminución del dolor del paciente, que inició en 10 y terminó en 4 puntos según la ENA. Con respecto a la activación de los músculos evaluados, se presentó un incremento de la siguiente manera: deltoides, de 45 a 65  $\mu$ V; bíceps, de 90 a 120  $\mu$ V; tríceps, de 50 a 70  $\mu$ V; extensor radial largo del carpo, de 40 a 50  $\mu$ V, y flexor cubital del carpo, de 55 a 80  $\mu$ V. Con relación a la discapacidad del miembro superior de acuerdo con el cuestionario DASH, el puntaje en la sección de discapacidad pasó de 81.6% a 55.83%, sin embargo, en la sección de participación laboral y deportiva se mantuvo en 100%. En cuanto al rango de movimiento y la fuerza muscular, no se obtuvo los resultados cuantitativos esperados, no obstante, se observó una diferencia clínica favorable en la activación de los músculos proximales del miembro superior. La Tabla 1 muestra una comparación entre las variables antes y después de la intervención.

**Tabla 1.** Comparación de las variables antes y después de la intervención mediante TE.

Variable	Antes	Después
Sensibilidad (dermatomas)	<b>Sensibilidad superficial:</b> C5, C6, C7, C8, T1 anestésicos <b>Sensibilidad profunda:</b> C5, C6, C7, C8 anestésicos, T1 hipoestésico	<b>Sensibilidad superficial:</b> C5, C6 anestésicos, C7, C8 hiperestésicos, T1 normoestésico <b>Sensibilidad profunda:</b> C5, C6 anestésicos, C7, C8 hiperestésicos, T1 normoestésico
Dolor (ENA)	10/10	4/10
Activación muscular (electromiografía superficial)	Deltoides: 40 $\mu$ V Bíceps: 90 $\mu$ V Tríceps: 50 $\mu$ V Extensor radial largo del carpo: 40 $\mu$ V Flexor cubital del carpo: 55 $\mu$ V	Deltoides: 65 $\mu$ V Bíceps: 120 $\mu$ V Tríceps: 70 $\mu$ V Extensor radial largo del carpo: 50 $\mu$ V Flexor cubital del carpo: 80 $\mu$ V
Discapacidad (cuestionario DASH)	Sección de discapacidad: 81.6% Sección de participación laboral y deportiva: 100%	Sección de discapacidad: 55.83% Sección de participación laboral y deportiva: 100%
Fuerza y rango de movimiento	No se encuentra movimiento perceptible	Diferencia clínica, activación de los músculos proximales del miembro superior



## Discusión

Respecto al pronóstico de las lesiones completas de plexo braquial, Entezari et al.<sup>15</sup> reportaron que solo el 40% de las lesiones en que se secciona el nervio y reciben reparación nerviosa tendrá recuperación parcial o total en un periodo de 25 a 32 semanas. En relación al dolor neuropático, un estudio realizado por Brito et al.<sup>16</sup> encontró que este persiste aún cinco años después de una LPB completa. Así mismo, una revisión sistemática con metaanálisis reportó que únicamente el 29.3% de los pacientes a los que se realizó cirugía de transferencia nerviosa por LPB refirió alivio del dolor en un periodo postquirúrgico de hasta cuatro años.<sup>17</sup>

En los hallazgos del presente estudio, se pudo observar que la TE podría contribuir a cambios en la sensibilidad, así como a la disminución del dolor. Esto podría deberse a que la TE proporciona una sustitución visual de la zona del cuerpo que perdió aferencias y por tanto mejora la reorganización de los circuitos cerebrales, a como se encontraban antes de sentir dolor. Análogamente, la observación de dos miembros superiores sanos mediante esta terapia podría ayudar a reducir la sensación de dolor.<sup>11</sup>

Los resultados de este caso clínico son semejantes a los reportados por Mayara et al.<sup>12</sup> En este trabajo se encontró que la TE aplicada de forma temprana es una medida terapéutica eficaz para la recuperación sensitiva tras una cirugía de reparación nerviosa, de modo similar a la reeducación sensorial clásica aplicada meses después.

Otro hallazgo significativo fue el aumento de la activación muscular, lo que coincide con lo descrito por Chen et al.,<sup>13</sup> quienes aplicaron TE luego de una reparación nerviosa periférica y encontraron mejora en la funcionalidad del miembro superior después de una intervención de doce semanas.

En estos resultados se debe de tomar en cuenta que existen otros factores que pudieron influir en la intervención, tales como el tiempo de evolución y la cirugía de transferencia nerviosa. Se ha observado que estos factores mejoran considerablemente el pronóstico del paciente, sin embargo, en este caso la TE se puede considerar como un coadyuvante para el control del dolor neuropático, ya que redujo el tiempo esperado para el alivio del dolor, y además contribuyó a la activación muscular en un lapso menor al descrito previamente.

## Conclusión

Se obtuvieron resultados favorables respecto a la sensibilidad, dolor neuropático y activación muscular del miembro superior al aplicar TE en un paciente con LPB que recibió transferencia nerviosa periférica. Se puede sugerir que la cirugía de transferencia nerviosa, el tiempo de evolución y la TE en conjunto pueden estimular la recuperación de un paciente con LPB.

Esta intervención es novedosa y muestra indicios de generar cambios significativos en las vías de alivio de dolor y activación muscular, por lo que podría servir como referencia para valorar la utilidad de la TE como coadyuvante en la recuperación de lesiones del sistema nervioso periférico.

## Referencias

1. Noland SS, Bishop AT, Spinner RJ, Shin AY. Adult traumatic brachial plexus injuries. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019;27(19):705-16. doi: [10.5435/JAAOS-D-18-00433](https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-18-00433)
2. Zink PJ, Philip BA. Cortical plasticity in rehabilitation for upper extremity peripheral nerve injury: A scoping review. *Am J Occup Ther.* 2020;74(1):7401205030p1-7401205030p15. doi: [10.5014/ajot.2020.036665](https://doi.org/10.5014/ajot.2020.036665)
3. Gilcrease-Garcia BM, Deshmukh SD, Parsons MS. Anatomy, imaging, and pathologic conditions of the brachial plexus. *Radiographics.* 2020;40(6):1686-714. doi: [10.1148/rg.2020200012](https://doi.org/10.1148/rg.2020200012)
4. Shen J. Plasticity of the central nervous system involving peripheral nerve transfer. *Neural Plast.* 2022; 2022:5345269. doi: [10.1155/2022/5345269](https://doi.org/10.1155/2022/5345269)
5. Socolovsky M, Malessy M, Lopez D, Guedes F, Flores L. Current concepts in plasticity and nerve transfers: Relationship between surgical techniques and outcomes. *Neurosurg Focus.* 2017;42(3): E13. doi: [10.3171/2016.12.FOCUS16431](https://doi.org/10.3171/2016.12.FOCUS16431)
6. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7(7): CD008449. doi: [10.1002/14651858.CD008449.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008449.pub3)
7. Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJP. Reflections on mirror therapy: A systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015; 29(4):349-61. doi: [10.1177/1545968314546134](https://doi.org/10.1177/1545968314546134)
8. Sallés L, Gironès X, Lafuente JV. Organización motora del córtex cerebral y el papel del sistema de las neuronas espejo. *Repercusiones clínicas para la rehabilitación. Med Clin (Barc).* 2015;144(1):30-4. doi: [10.1016/j.medcli.2013.12.013](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.12.013)
9. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89:218-35. doi: [10.1016/j.jclinepi.2017.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026)

10. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al. The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):46-51. doi: [10.1016/j.jclinepi.2013.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.08.003)
11. Wittkopf PG, Johnson MI. Mirror therapy: A potential intervention for pain management. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(11):1000-5. doi: [10.1590/1806-9282.63.11.1000](https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.11.1000)
12. Paula MH, Barbosa RI, Marcolino AM, Elui VMC, Rosén B, Fonseca M de CR. Early sensory re-education of the hand after peripheral nerve repair based on mirror therapy: A randomized controlled trial. *Brazilian J Phys Ther.* 2016;20(1):58-65. doi: [10.1590/bjpt-rbf.2014.0130](https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0130)
13. Chen YH, Siow TY, Wang JY, Lin SY, Chao YH. Greater cortical activation and motor recovery following mirror therapy immediately after peripheral nerve repair of the forearm. *Neuroscience.* 2022;481:123-33. doi: [10.1016/j.neuroscience.2021.11.048](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.11.048)
14. Civi Karaaslan T, Berkoz O, Tarakci E. The effect of mirror therapy after carpal tunnel syndrome surgery: A randomised controlled study. *Hand Surg Rehabil.* 2020;39(5):406-12. doi: [10.1016/j.hansur.2020.04.011](https://doi.org/10.1016/j.hansur.2020.04.011)
15. Entezari V, Olson JJ, Vallier HA. Predictors of traumatic nerve injury and nerve recovery following humeral shaft fracture. *J Shoulder Elb Surg.* 2021;30(12):2711-9. doi: [10.1016/j.jse.2021.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jse.2021.04.025)
16. Brito S, White J, Thomacos N, Hill B. The lived experience following free functioning muscle transfer for management of pan-brachial plexus injury: reflections from a long-term follow-up study. *Disabil Rehabil.* 2021;43(11):1517-25. doi: [10.1080/09638288.2019.1668970](https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1668970)
17. Haldane C, Frost G, Ogalo E, Bristol S, Doherty C, Berger M. A systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes following nerve transfer surgery for brachial plexus injury. *PM R.* 2022;14(11):1368-81. doi: [10.1002/pmjr.12778](https://doi.org/10.1002/pmjr.12778)

### Material suplementario

**Tabla 1a.** Ejercicios de terapia de espejo, primera y segunda fase

Ejercicios de terapia de espejo primera fase		
Ejercicio	Indicación	Material
Limpiar una mesa y exprimir una esponja	Limpia la mesa de un lado a otro y luego de adelante a atrás, exprime la esponja	Esponja
Tender papel en un tendedero	Toma un pedazo de papel y tiéndelo en el tendedero, luego ponle una pinza, quita la pinza después	Papel, tendedero y pinzas
Abrir una botella, tomarla, servir agua en vasos a diferentes distancias y cerrar la botella	Abre la botella, tómalala y sirve agua en los vasos lentamente, después ciérrala	Botella y vasos
Amasar plastilina y aplastarla con un rodillo	Saca la plastilina del recipiente, amásala, hazla bolita y luego aplástala con el rodillo	Plastilina y rodillo
Escribir con un teclado	Escribe las frases que se te indiquen en el teclado	Teclado de computadora
Armar una torre de cubos	Alcanza los cubos que se encuentran lejos y arma una torre con ellos	Seis cubos
Ejercicios de terapia de espejo segunda fase		
Doblar ropa	Dobla la ropa y después apílala	Ropa
Ponerle la agujeta a un zapato	Ponle la agujeta al zapato	Zapato con agujeta
Servir semillas en un recipiente con una cuchara y con un vaso	Sirve una taza de semillas en el recipiente, toma semillas con la cuchara	Semillas, vaso y cuchara
Enrollar una cuerda en un palo	Enrolla la cuerda en el palo y luego desenróllala	Cuerda y palo
Enrollar una toalla, desenrollarla y doblarla	Manipula la toalla como se indica, enróllala, extiéndela y dóblala	Toalla
Aplastar el color indicado con la mano	Aplasta el color que se te indica	Plastilina o tarjetas de colores

## Material suplementario

Tabla 1b. Ejercicios de terapia de espejo, tercera y cuarta fase

Ejercicios de terapia de espejo tercera fase		
Ejercicio	Indicación	Material
Formar figuras con una toalla	Realiza la figura que se te pide	Toalla
Cortar una hoja de papel con unas tijeras	Corta la hoja de forma lineal, diagonal, etc.	Hoja de papel, tijeras
Formar figuras con cubos	Forma una torre, una pirámide, un cuadrado, etc.	Cubos
Mover pelotas con una cuchara	Lleva las pelotas hacia los vasos que se te indiquen	Pelotas, rodillo y vasos
Simular lavar trastes	Lava el vaso, lava la cuchara, etc.	Platos, vasos y cubiertos
Simular usar un martillo para clavar	Hunde el clavo de plastilina	Plastilina y martillo de juguete
Ejercicios de terapia de espejo cuarta fase		
Hacer figuras con plastilina	Haz un círculo, una estrella, un triángulo, etc.	Plastilina
Mover una pelota de un recipiente a otro	Toma la pelota y muévela al otro recipiente lentamente	Pelotas y recipientes
Meter fichas por una rendija	Saca las fichas del recipiente y luego mete una por una por la rendija	Fichas y recipiente con rendija
Cortar plastilina con un cuchillo simulando ser comida	Haz un cilindro con la plastilina y luego corta en pedazos. Haz las diferentes formas que se te indiquen	Cuchillo desechable y plastilina
Abrir una revista y pasar las hojas	Abre la revista, pasa las hojas, sigue las figuras que encuentres con tu dedo	Revista
Usar cubiertos y simular llevarlos a la boca	Toma la cuchara, agarra comida del plato, llévalo a tu boca, etc.	Cubiertos, plato y vaso

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suárez

# MANÍA DE INICIO TARDÍO EN UN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE TIMOMA. REPORTE DE CASO EN COLOMBIA

Castro-Martínez Juan Camilo<sup>1</sup> | Ortiz-Castellanos Andrés Felipe<sup>1</sup> | Mojica-Ospina Luis Eduardo<sup>1</sup>  
De la Espriella-Guerrero Ricardo Andrés<sup>1</sup>

1. Departamento de Salud Mental y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## Correspondencia

Juan Camilo Castro Martínez. Carrera 55 #149-60, depto. 303, torre 2. 111156. Bogotá, Colombia.

[✉ j-castrom@javeriana.edu.co](mailto:j-castrom@javeriana.edu.co)

## Resumen

La manía de inicio tardío es un término que engloba varias posibilidades de expresión fenotípica, entre ellos, episodios en el contexto de trastorno bipolar de inicio temprano o trastorno bipolar latente con depresión durante la vida, y episodios en ausencia de historia de síntomas afectivos. En este último caso, la posibilidad de ser una manía secundaria aumenta y es necesaria la consideración de factores etiopatogénicos que podrían contribuir de modo variable a la presentación psicopatológica. Se presenta el caso de una mujer de 75 años con antecedente de timoma en estadio avanzado, quien desarrolló manifestaciones neuropsiquiátricas subagudas generadas por síntomas afectivos que recibieron manejo antidepresivo, así como un episodio maniaco posterior al inicio de dicho tratamiento. La paciente no reportó historia personal ni familiar de trastornos mentales. Debido al contexto de la paciente, se consideró una patología inmunomediada, en la cual el tratamiento antidepresivo pudo contribuir a la presentación sintomática y el corticoide a la exacerbación de la sintomatología afectiva, lo que hizo necesario la administración de dosis altas de psicofármacos. Este caso clínico exhibe las dificultades que implica el abordaje de una manía de inicio tardío, tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, en el contexto de una paciente con antecedente de timoma.

**Palabras clave:** manía de inicio tardío, encefalitis mediada por anticuerpos, timoma, síndrome paraneoplásico, viraje maniaco.

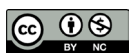
## Introducción

La manía de aparición tardía se define por manifestarse entre los 60 y 65 años, o incluso en una edad más avanzada.<sup>1,2</sup> Se estima que afecta entre 0.5 y 1% de los adultos mayores, y que 10% de los casos están asociados con cambios vasculares u otras patologías cerebrales, dentro de las cuales son relevantes los síndromes paraneoplásicos en el contexto de pacientes con neoplasias. Por otra parte, los síntomas maniaco-psicóticos suelen ser menos frecuentes que los episodios depresivos.<sup>1</sup>

La encefalitis mediada por anticuerpos es la tercera causa más frecuente de encefalitis.<sup>3</sup> Esta patología no se presenta con mecanismos fisiopatológicos homogéneos,<sup>2</sup> ya que en algunos casos los anticuerpos se unen a epítopes extracelulares de superficie generando una disfunción neuronal reversible, mientras que, en otros, como los

generados en síndromes paraneoplásicos, se unen a epítopes intracelulares. En este escenario, los anticuerpos pueden no ser directamente etiopatogénicos.<sup>3</sup> Por ende, es posible que la pérdida neuronal juegue un papel fundamental en la presentación sindrómica de estos casos.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos se caracterizan por efectos remotos de neoplasias primarias debidos a mecanismos inmunomediados que producen daño directo al tejido nervioso, ya sea central o periférico, sin llegar a invadirlo.<sup>4</sup> No obstante, ha habido un avance en su diagnóstico, puesto que actualmente no solo se considera la identificación de anticuerpos onconeuronales,<sup>5</sup> y se ha optado por una clasificación de fenotipos según el riesgo de asociarse a un cáncer, dividiéndolos en fenotipos de riesgo alto e intermedio. Asimismo, se requiere de la exclusión de causas más prevalentes, como enfermedades neurodegenerativas y alteraciones tóxicas o metabólicas.<sup>5</sup>



Por último, el diagnóstico se realiza según tres niveles de certeza, de acuerdo con los hallazgos obtenidos por medio del PNS-Care Score.<sup>5</sup> Este también depende de otros criterios para establecer la probabilidad de encefalitis autoinmune<sup>6,7</sup> o psicosis autoinmune,<sup>8</sup> y así mejorar los valores predictivos. Sin embargo, se ha cuestionado el valor clínico de estos criterios en contextos donde existe una presentación puramente psiquiátrica,<sup>9</sup> los cuales representan aproximadamente un 4% de los casos.<sup>10</sup>

La ausencia de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo no excluye el diagnóstico. Al respecto, 60% de pacientes con alteraciones a nivel del sistema nervioso central presenta títulos de anticuerpos,<sup>4</sup> y no todos tienen la misma sensibilidad o especificidad. Existen anticuerpos bien caracterizados en el contexto de síndromes paraneoplásicos, los cuales aumentan la sospecha diagnóstica de esta entidad, incluso si no hay indicios de la neoplasia primaria.<sup>4</sup>

La ausencia de anticuerpos puede significar la presencia de nuevos anticuerpos frente a epítopes todavía no identificados, o una respuesta mediada por células T.<sup>11</sup> A su vez, esto se asocia a otras alteraciones paraclínicas: 58-71.8% está relacionado con pleocitosis; 9.4%, con bandas oligoclonales positivas; 31.6%, con un aumento en el índice de IgG en el líquido cefalorraquídeo, y 83% con alteraciones en el trazado del electroencefalograma.<sup>11,12</sup> Se considera que la prevalencia e incidencia de este grupo seronegativo son similares a aquellas de los casos con anticuerpos positivos,<sup>11,12</sup> esto es, que representan de 7 a 11% de los casos de encefalitis autoinmune.<sup>13</sup> Dada la heterogeneidad de este grupo no existe un claro panorama a nivel pronóstico,<sup>12</sup> el cual puede empeorar debido a los mecanismos fisiopatológicos que involucran procesos citotóxicos, que a su vez pueden interrelacionarse con otros procesos, como el envejecimiento, generando una regulación alterada de la microglía que amplifique la respuesta inflamatoria.<sup>12</sup> Por otra parte, las recaídas se asocian generalmente a un tratamiento inmunológico insuficiente o a un retiro temprano de la terapia inmune,<sup>14</sup> y la resolución espontánea es rara.

Para los casos con presencia de anticuerpos onconeuronales no hay evidencia de alta calidad que guíe las decisiones terapéuticas, sin embargo, se ha reportado que el tratamiento de la neoplasia subyacente previene la progresión de los síntomas neurológicos y puede incluso mejorarlos. En casos donde los anticuerpos onconeuronales y el síndrome son altamente específicos, existe evidencia en la literatura que apoya la realización de tratamientos oncológicos empíricos.<sup>4</sup>

Finalmente, no existe evidencia confiable que recomiende el uso de tratamiento inmunosupresor, el cual tiene una pobre tasa de respuesta, ni la estimulación del crecimiento tumoral.<sup>4</sup>

## Presentación del caso

Presentamos el caso de una mujer caucásica de 75 años con antecedente de timoma con compromiso pleural en esquema de quimioterapia paliativa. La paciente consultó por un cuadro de un mes de evolución de ánimo triste y discurso incoherente con ansiedad flotante y desorientación en espacios públicos, sin ideación delirante. Debido a esto, se consideró que cursaba un episodio depresivo con síntomas ansiosos. Se inició manejo con escitalopram 10 mg y alprazolam 0.5 mg, ambos en dosis diarias. Dos semanas después del inicio del tratamiento, la paciente se tornó irritable y por momentos presentó afecto eufórico asociado a labilidad afectiva. Posteriormente, asistió a un control ambulatorio, en el cual se sospechó la presencia de un trastorno neurocognitivo mayor, por lo que se suspendió el alprazolam y se aumentó la dosis de escitalopram en conjunto con quetiapina (20 mg al día y 25 mg al día, respectivamente). Quince días después, la paciente acudió nuevamente a urgencias debido a una exacerbación de los síntomas afectivos, presentando logorrea, hipertimia, actitud seductora, hiperprosexia e ideas delirantes megalománicas.

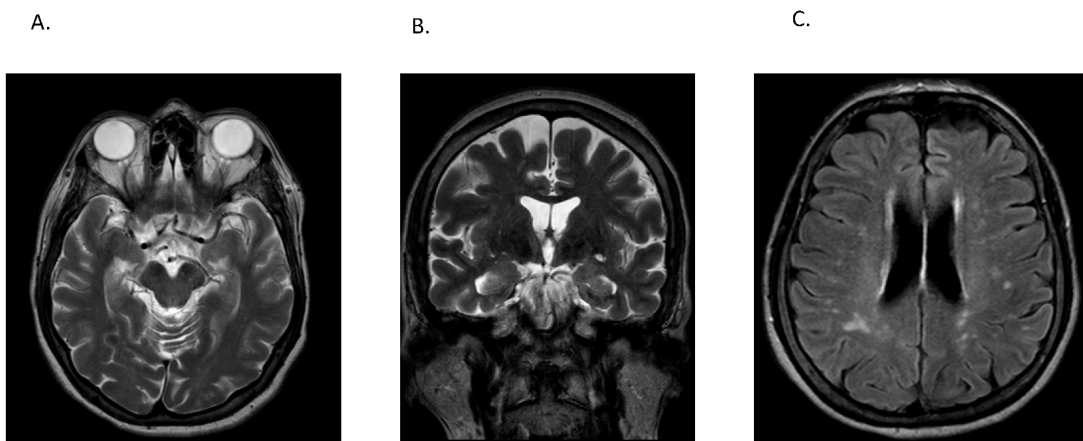
Como antecedentes patológicos, la paciente presentó hipertensión arterial, hipotiroidismo y SAHOS, en manejo con levotiroxina, valsartán y amlodipino. En el examen físico y neurológico general, hubo hallazgos positivos de disprosexia, apraxia ideomotora bilateral y conductas perseverantes. A su vez, en el examen mental de ingreso, la paciente mostró actitud hiperfamiliar e intrusiva, logorrea, hiperprosexia, afecto exaltado, taquipsiquia, asociación laxa de ideas, e ideas delirantes megalománicas, con marcada inquietud motora.

En los análisis paraclínicos, se solicitó perfil tiroideo (TSH 0.19 mUI/L, T4 libre 1.4 nmol/L, T3 libre 3.27 nmol/L), que reveló anticuerpos antitiroideos tiroglobulínicos positivos (301.36 UI/mL). En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se encontró hiperproteorraquia acelular con bandas oligoclonales positivas, sin identificación de anticuerpos (test inmunoblot EUROLINE para síndrome paraneoplásico amfifisina, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu, Recoverina, SOX1, Titina, Zic4, GAD65 y test de inmunofluorescencia indirecta en células HEK293 NMDA, AMPA 1 y 2, GABA B1/B2, LGI2-CASPR2, DPPX). La resonancia magnética con gadolinio

no mostró lesiones intracraneales sugestivas de procesos neoplásicos secundarios (Figura 1), así como la telemetría, que no presentó trazos anormales.

Se concluyó que la paciente cursaba un primer episodio de manía de aparición tardía con un puntaje de 35 en la

escala de Young para la evaluación de la manía, en el contexto de una enfermedad neoplásica de base. Como primera posibilidad diagnóstica se consideró un síndrome paraneoplásico fenotipo de riesgo intermedio (Tabla 1). Por ende, se indicó manejo con metilprednisolona, 1 gr diario por 5 días, e inmunoglobulina en dosis de 0.4 gr/kg/día por 5 días.



**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral. A) Corte axial en T2 sin evidencia de hiperintensidades a nivel temporal y sin alteraciones volumétricas apreciables. B) Corte coronal en T2 sin evidencia de hiperintensidades a nivel temporal. C) Corte axial en FLAIR con evidencia de múltiples hiperintensidades en sustancia blanca de predominio posterior Fazekas I.

**Tabla 1.** Diagnósticos diferenciales según diversos criterios<sup>5,7,8</sup>

	Presentes	Ausentes
Encefalitis autoinmune posible (debe cumplir los tres criterios)	Progresión rápida (menos de 3 meses) de síntomas psiquiátricos. Al menos una de las siguientes: pleocitosis (conteo de leucocitos > 5 células/mm <sup>3</sup> ), focalización SNC de novo, convulsiones de novo, alteraciones en RMN sugestivas de encefalitis. Exclusión razonable de causas alternativas.	Ausencia de anticuerpos específicos en suero y LCR, y al menos dos de los siguientes: -Anormalidades en RMN sugestivas de encefalitis autoinmune. -Biopsia cerebral que evidencie infiltrados inflamatorios y excluya otros síndromes.
Encefalitis autoinmune probable (anticuerpos negativos)	Progresión rápida (menos de 3 meses) de síntomas psiquiátricos. Ausencia de anticuerpos específicos en suero y LCR. Pleocitosis, bandas oligoclonales o aumento índice IgG en LCR. Exclusión de otros tipos de encefalitis autoinmunes bien definidos.	Al menos uno de los siguientes: -Trastorno del movimiento (catatonía o disquinesia). - Respuesta adversa a antipsicóticos, sospecha de síndrome neuroléptico maligno. - Disfunción cognitiva severa o desproporcionada. - Disminución del estado de consciencia. - Convulsiones de novo. - Disautonomía clínicamente significativa.
Encefalitis de Hashimoto	RMN normal o con anomalías no específicas. Anticuerpos antitiroideos positivos. Ausencia de anticuerpos neuronales específicos en suero y LCR.	Enfermedad tiroidea subclínica o leve (usualmente hipotiroidismo). Encefalopatía con convulsiones/mioclonos/ alucinaciones/episodios similares a ACV. Exclusión razonable de otras causas alternativas.
PNS Care Score: 6 puntos (fenotipo de riesgo intermedio 2 y presencia de cáncer 4)	Síndrome neurológico paraneoplásico probable.	

Asimismo, se suspendió el manejo con escitalopram y quetiapina, y se inició la administración de ácido valproico, 750 mg al día, y olanzapina, 5 mg al día, cuyas dosis aumentaron a 1000 mg al día y 25 mg al día, respectivamente, para el control de síntomas maniformes. Secundario al tratamiento con corticoides, se evidenció exacerbación de la sintomatología afectiva, con aumento a 38 puntos en la escala de Young, lo cual presentó mejoría al terminar dicho manejo sin ajustes psicofarmacológicos. Teniendo en cuenta la adecuada evolución clínica y la mejoría de los síntomas se indica egreso hospitalario con mantenimiento de ácido valproico, 1000 mg al día, y olanzapina, 20 mg al día. La paciente egreso con puntaje de 11 en la escala de Young. Durante la hospitalización no se realizaron pruebas neurocognitivas.

Desde el egreso, la paciente presentó una resolución de los síntomas afectivos y psicóticos. Se realizó una disminución progresiva de la dosis de olanzapina a 5 mg diarios por somnolencia. Adicionalmente, en el seguimiento ambulatorio se realizó la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), en la cual la paciente obtuvo un puntaje de 23/30, con presencia de fallas en memoria de trabajo y funciones ejecutivas que no comprometen las actividades básicas de la vida diaria.

## Discusión

Este caso muestra la aparición de un cuadro maníaco con síntomas psicóticos de inicio tardío en una paciente con proceso neoplásico irreseccable en manejo paliativo y antidepresivo, sin inicio de quimioterapia y sin invasión cerebral. Esta paciente no presentaba antecedentes personales ni familiares de trastornos afectivos. Como parte del proceso diagnóstico, se consideró de baja probabilidad que este episodio fuera parte de un trastorno mental primario, por lo que se buscaron causas secundarias,<sup>2</sup> en particular, neurológicas, debido a la evidencia de alta correlación con afecciones de este tipo en el grupo etario de la paciente.<sup>1</sup> Dentro de la evaluación diagnóstica se descartó que la paciente estuviese en delirium y que tuviera alteraciones metabólicas, tóxicas o déficits de vitaminas como posibles causas del cuadro. Adicionalmente, se descartó un compromiso metastásico cerebral o procesos infecciosos primarios a nivel cerebral. También se revisaron los medicamentos tomados por la paciente previamente, y se planteó la posibilidad que el manejo antidepresivo fuese un factor contribuyente en el viraje, puesto que la manía inducida por antidepresivos representa un riesgo latente. Sin embargo, no existe mucha evidencia de que esto se presente en etapas tardías de la vida, y se considera que las edades tempranas son las que se encuentran en mayor riesgo de viraje,<sup>15</sup> además

de que dicho riesgo depende del antidepresivo utilizado.<sup>16</sup> Asimismo, dados los hallazgos en el análisis neurológico y del LCR se consideró que la paciente cursaba concomitantemente un proceso autoinmune (encefalitis autoinmune posible). En un nivel neuroimagenológico, se evidenciaron hiperintensidades de predominio occipital, sin la presencia de procesos agudos o subagudos concomitantes. Debido a esto, se contempló la posibilidad de una manía vascular.<sup>17</sup> No obstante, existen limitaciones en el uso clínico de este concepto debido a la poca disponibilidad de reportes de caso, los cuales no siempre presentan una relación entre el desarrollo de síntomas neurológicos y los síntomas maniformes, y tampoco criterios uniformes sobre qué considerar como lesiones significativas. Debido a que la paciente tenía lesiones caracterizadas como Fazekas I, y dada la posibilidad de factores de confusión debido a la asociación entre factores de riesgo cardiovascular, la manía de inicio tardío<sup>18</sup> y las hiperintensidades de sustancia blanca, no específicas del síndrome maníaco,<sup>17</sup> esto no se consideró como un factor etiológico sino de vulnerabilidad.

Por otro lado, se evidenció la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina positivos, lo cual planteó la posibilidad de una encefalopatía de Hashimoto, la cual implica dificultades al momento del diagnóstico, ya que su presentación clínica puede ser similar a otras encefalitis autoinmunes. Sin embargo, la paciente no cumplía con los criterios para dicha patología, la cual se presenta en 13% de la población sana.<sup>6</sup>

Debido a estos factores, la etiología inmunomediada continuó siendo una de las más probables.<sup>8</sup> La paciente, al ser evaluada según el PNS-Care Score, alcanzó una clasificación de encefalitis posible con un fenotipo de riesgo intermedio (Tabla 1). Asimismo, presentó hallazgos sugestivos de inflamación a nivel del LCR. Una de las dificultades que implican estos criterios, es la necesidad del cumplimiento de encefalitis autoinmune sin considerar la psicosis autoinmune como parte de los criterios,<sup>5</sup> así como las potenciales limitaciones en presentaciones puramente psiquiátricas.<sup>9</sup> Por otro lado, hubo dificultades en el tratamiento, ya que debió haber incluido la resección de la neoplasia y el manejo con quimioterapia, los cuales, por las características del compromiso, no fueron realizadas.

## Conclusiones

La manía de inicio tardío supone un desafío para el clínico debido a su alta asociación con comorbilidades de salud general, como los factores de riesgo cardiovascular y enfermedades neurológicas, así como su presentación

heterogénea dentro de un espectro clínico con múltiples posibilidades etiológicas. Dichos desafíos se acrecientan en el contexto de un proceso neoplásico concomitante. Debido a la edad de inicio y el curso subagudo, sin antecedentes significativos de vulnerabilidad, la búsqueda de causas secundarias es central en este caso. No obstante, la determinación del agente etiológico fue obstaculizado debido a los múltiples factores que interactúan a nivel central para asignar el fenotipo. Como primer diagnóstico de trabajo se presenta una etiología inmunomediada, en la cual la ausencia de anticuerpos podría ser un reflejo del desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, y conducir a la infraestimación de este tipo de casos.<sup>5</sup> Esto plantea la importancia de continuar la descripción y estudio de este tipo de patologías, en las cuales predominan los síntomas psiquiátricos,<sup>19</sup> sin presencia de convulsiones, con alteraciones en el examen neurológico no explicadas por la sintomatología psiquiátrica y sin evidencia en el momento de un proceso neurodegenerativo concomitante.

### Financiación

Los autores no han recibido apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

### Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito no presentan conflictos de intereses que declarar.

### Contribuciones de los autores

JC, AO y LM concibieron la idea general del informe. JC obtuvo el consentimiento de la familia del paciente. JC desarrolló los criterios de búsqueda para la revisión de la literatura, que fue realizada por JC, AO y LM. JC, AO y LM escribieron el borrador original, el cual fue editado por JC y RE. Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión sometida a evaluación.

### Bibliografía

- Richards F, Curtice M. Mania in late life. *Adv Psychiatr Treat*. 2011;17:357-64.
- Dols A, Beekman A. Older age bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2018;41(1):95-110. doi: 10.1016/j.psc.2017.10.008
- Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840-851. doi: 10.1056/NEJMr1708712
- Grativol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, Nitri R, Simabukuro MM. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):92. doi: 10.1007/s11912-018-0721-y
- Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014
- Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1045-57. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
- Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):93-108. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30290-1
- Graus F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis or autoimmune psychosis? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021; 50:112-4. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.004
- Restrepo-Martínez M, Espinola-Nadurille M, López-Hernández JC, Martínez V, Téllez-Martínez JA, Bustamante-Gómez PA, et al. Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA. *Rev Alerg Mex*. 2021; 68(4):251-63. doi: 10.29262/ram.v68i4.953
- Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Rare antibody-mediated and seronegative autoimmune encephalitis: An update. *Autoimmun Rev*. 2022;21(7):103118. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103118
- Lee WJ, Lee HS, Kim DY, Lee HS, Moon J, Park KI, et al. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain*. 2022;145(10):3509-21. doi: 10.1093/brain/awac166
- Martinez I, Šlentić V, Nanković S, Žarković K, Dobec-Gorenak D. Unpredictable relapses in seronegative autoimmune encephalitis. *Neurol Sci*. 2021;42(12):5391-3. doi: 10.1007/s10072-021-05637-w
- Aboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):757-68. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300
- Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(8):773-80. doi: 10.1001/archpedi.158.8.773
- Tang SW, Tang WH, Leonard BE. Treatment-induced mood switching in affective disorders. *Acta Neuropsychiatr*. 2022;34(2):55-68. doi: 10.1017/neu.2021.47
- Wijeratne C, Malhi GS. Vascular mania: an old concept in danger of sclerosing? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;434:35-40. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01057.x
- Cassidy F, Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med*. 2002;32(2):359-62. doi: 10.1017/s0033291701004718
- Toro J, Cuellar-Giraldo D, Duque A, Minota K, Patiño J, García M. Seronegative paraneoplastic limbic encephalitis associated with thymoma. *Cogn Behav Neurol*. 2017;30(3):125-8. doi: 10.1097/WNN.0000000000000134



# FAMILIAL CREUTZFELD-JAKOB DISEASE, COMPATIBLE WITH PRNP C.532G>A (P.ASP178ASN) GENE MUTATION

Sánchez-Escobedo Yeiscimin<sup>1</sup> | López-Zapata María del Rosario<sup>2</sup> | López-Valdés Julio César<sup>3,4,5</sup> | Sánchez-Mata Rafael<sup>3</sup> | Mestre-Orozco Laura<sup>6</sup> | García-González Ulises<sup>3,4</sup>

1. Department of Internal Medicine, Regional Hospital of Poza Rica, Petróleos Mexicanos (PEMEX), Poza Rica, Veracruz, Mexico
2. Department of Neurology, Central South Hospital for Advanced Specialties (HCSAE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Tlalpan, Mexico City
3. Department of Neurosurgery, Central South Hospital for Advanced Specialties (HCSAE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Tlalpan, Mexico City
4. Postgraduate Studies Division, National Autonomous University of Mexico (UNAM), Mexico City
5. Research Department, Dr. Alberto Romo Caballero School of Medicine, Autonomous University of Tamaulipas (UAT), Tampico, Tamaulipas, Mexico
6. Pathology Department, American British Cowdray Medical Center, Cuajimalpa, Mexico City

## Abstract

**Background:** Prion disease is a rare entity, with an estimated prevalence ranging from 0.32 to 1.73 cases per million individuals. The familial form corresponds to 10% of all cases, with an age of onset between 40 and 50 years. To date, over forty germline mutations have been described, with the most frequent being the c.598G>Ap.Glu200Lys (E200K) mutation. **Case presentation:** A 41-year-old male presented in November 2021 with progressive memory impairment. By April 2022, he developed tremors and balance disturbances. Neurological examination revealed features consistent with dementia, pancerebellar and parkinsonian syndromes. Magnetic resonance imaging showed symmetrical and bilateral hyperintensities in the basal ganglia. Given these findings and familial factors, genetic sequencing of the PrP gene was performed, revealing a mutation in the PrPSc gene (c.532G>A, p. Asp178sn), compatible with a familial variant of Creutzfeldt Jacob Disease. **Conclusions:** Prionopathy should be considered as a diagnosis possibility in individuals with rapidly progressing dementia. Although there are both clinical and paraclinical diagnostic criteria, DNA sequencing is essential for identifying de novo or autosomal dominant hereditary mutations.

**Keywords:** Prion disease, familial variant, Creutzfeldt-Jakob disease, prionopathies.

## Correspondence

Julio César López Valdés. Pedro José Méndez #811, Colonia Cascajal, 89280, Tampico, Tamaulipas, México.

✉ jc.lopez@live.com

## Background

Prion disease is a rare entity, with spongiform encephalopathy or Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) being the most common; a prevalence of 0.32-1.73 per million people is estimated.<sup>1</sup> According to the latest classification by the World Health Organization (WHO), prion diseases are categorized based on their etiology into sporadic, familial, and iatrogenic forms. The familial variant (fCJD) constitutes approximately 10% of the total cases, with a predominant occurrence between the ages of 40 and 50.<sup>1,2</sup> The prion gene (PrP), located on the short arm of chromosome 20, has been considered to be the main cause, however, just

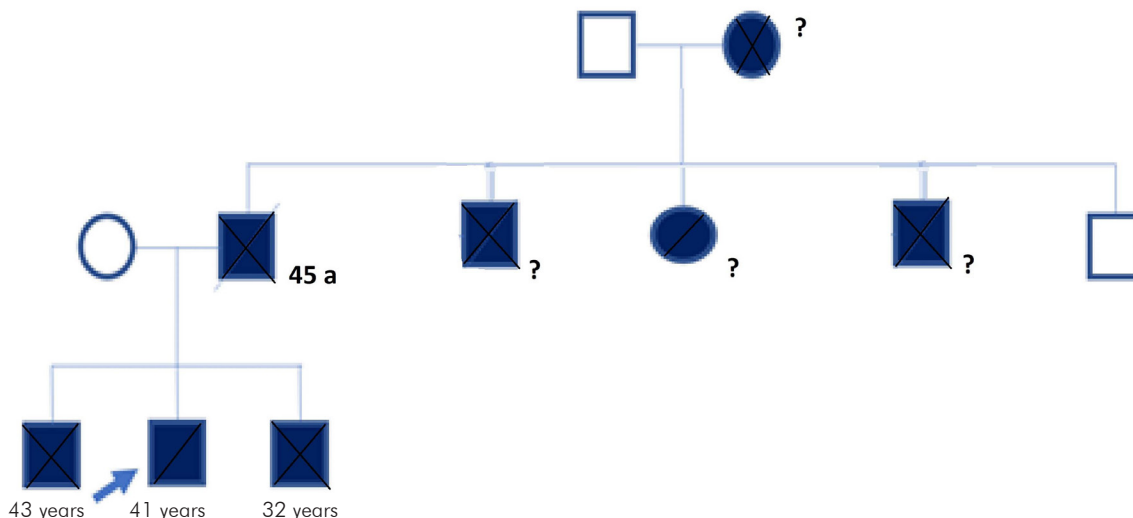
over 40 germline mutations have been described, the most frequent being c.598G>Ap.Glu200Lys (E200K).<sup>2</sup>

## Case presentation

A 41-year-old male from Minatitlan, Veracruz, with a family history of rapidly progressive dementia and tremors (Figure 1), initially presented in November 2021 with a gradual memory impairment, difficulty to recognize direct relatives, and visual and olfactory hallucinations. By April 2022, he manifested speech disorder, limbs tremors, and walking difficulties associated to balance issues.



©2023 © National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez. This work is licensed under an Open Access Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that allows use, distribution and reproduction in any medium, provided that the original work is correctly cited. Commercial reuse is not allowed.



**Figure 1.** Family tree of the patient based on clinical history (data provided by mother). According to interrogation, the patient's father and two brothers of different ages exhibited a similar clinical pattern, with more pronounced and rapid progressive neurological deterioration, ultimately resulting in their deaths. This genealogical information suggests an autosomal-dominant mutation as the underlying cause of the disease, with the patient's grandmother identified as the first known carrier. Squares: males, circle: females, X: individuals affected by rapid progressive dementia.

Upon admission, the patient exhibited disorientation with non-fluent and dysarthric language (slurred speech), scoring 9 points on the mini-mental study test. During the neurological examination, he presented difficulty performing ocular movements, slow glottic movements, plus inability to elevate the tongue, and observable tongue fasciculations. He presented slightly increased tone in the upper limbs and left patellar hyperreflexia. The patient also showed bilateral dysmetria with decreased amplitude and speed observed in the finger tap test, slow supination movements of the arms, accompanied by a severe, low-frequency, low amplitude, posture-induced tremor. The bilateral heel-to shin test was not completed due to stiffness. His gait was plantigrade with slow steps, absent arm swinging, and difficulty in rotating on his axis. A dermatosis was identified on the left arm, characterized by an irregular psoriatic plaque measuring approximately 10 x 15 centimeters. Other items of the neurological examination yielded normal results.

Laboratory blood tests including liver and kidney function, neoplastic markers and vitamins levels, were all within normal limits. HIV and hepatitis B and C antibody tests yielded negative results (Table 1).

**Table 1.** Laboratory profile results during hospitalization

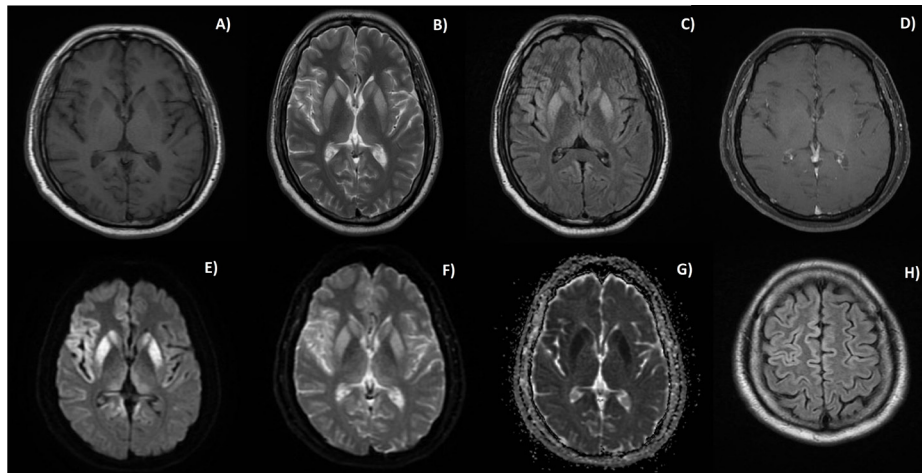
Total leukocytes: 8,370 cells	Activated partial thromboplastin time: 32 seconds	Globulin: 2.9	Ca 19.9: >2.0 U/ml
Neutrophils: 4,730 cells	INR: 1.42	Calcium: 9.4 mg/dl	CA125: 5.5 ng/ml
Lymphocytes: 2,820 cells	Vitamin B12: 967 pg/ml	Phosphorus: 3.9 mg/dl	Total prostate specific antigen: 0.24 ng/ml
Hemoglobin: 13.62 mg/dl	Glutamic oxaloacetic transaminase: 21 U/L	Potassium: 4.2 mmol/L	Non-reactive anti-HIV type 1 and 2
Platelets: 194,000 cells	Glutamic pyruvic transaminase: 31 U/L	Sodium: 140.2 mmol/L	Non-reactive hepatitis A IgM
Glucose: 127 mg/dl	Lactic dehydrogenase: 85 U/L	Chlorine: 102 mmol/L	Non-reactive hepatitis B surface antigen
Urea: 37 mg/dl	Amylase: 62 U/L	Non-reactive viral profile	Non-reactive hepatitis C virus antibodies
Creatinine: 0.9 mg/dl	Total protein: 7.6 g/dl	Alpha fetoprotein: 2.75 ng/ml	Non-reactive VDRL
Prothrombin time: 18.8 seconds	Albumin: 4.7 g/dl	Carcinoembryonic antigen: 0.9 ng/ml	Lipase: 63 U/L

Magnetic resonance imaging revealed symmetrical and bilateral hyperintensities in the basal ganglia, while T2 diffusion-weighted imaging MRI displayed an asymmetrical cortical ribbon sign on both frontoparietal regions, predominantly on the right hemisphere (Figure 2). In addition, an electroencephalogram was performed, which showed moderate alterations with left frontal cortex irritability but no triphasic waves.

It is noteworthy that the patient's father and two deceased brothers had previously undergone genetic sequencing for Huntington's disease, which yielded negative results, along with tests for other metabolic diseases.

Analysis of spinal fluid indicated normal cellularity and positivity for 14-3-3 protein. Considering these results and the family history of rapidly progressive dementia, genetic testing for Creutzfeldt-Jakob disease was requested. A sequencing search for the PrP gene was conducted, resulting in a positive finding for the PrPSc c.532G >A (p.Asp178Asn) gene mutation. Thus, a diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease was established.

The patient remains under ongoing medical care. During the most recent follow-up visit, he was found bedridden, with inability to speak, and exhibiting partial swallowing and sphincter control issues.



**Figure 2.** Simple and contrasted magnetic resonance imaging axial sections at the level of the third ventricle and lateral ventricles, where cortical lesions and basal nuclei are shown with their appearances across different imaging weightings. A) Axial slices in T1: lesions appear isointense to both gray and white matter. B) Axial slices in T2: lesions exhibit behavior similar to T1. C) FLAIR sequence: lesions are visible in the direction of the cortical grooves and appear hyperintense in the basal ganglia. D) Axial sections with Gadolinium application: without evidence of enhancement. E and F) DWI sequence: cortical and basal ganglia lesions appear hyperintense with the same restriction behavior. G) ADC sequence. H) Axial section, T2 sequence: ventral view reveals the presence of cortical lesions in both white and gray matter in frontal and right parietal gyri, as well as left parietal lesions and in the interhemispheric region. In addition, there are no signs of infarction, hemorrhage, mass, or focal intracranial abnormalities, and no features of normal pressure hydrocephalus.

+ RESULT: POSITIVE			
One Pathogenic variant identified in PRNP. PRNP is associated with a spectrum of autosomal dominant prion disorders.			
GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
PRNP	c.532G>A (p.Asp178Asn)	heterozygous	PATHOGENIC

**Figure 3.** Original image capture of genetic test results

## Discussion

There are limited reports of prionopathies in Mexico and in medical literature in general, particularly concerning cases related to fCJD and genetic studies. In this described case, the presence of three direct-line relatives with a medical history of rapidly progressive dementia and tremors, the absence of a clear diagnosis and the exclusion of other genetic or metabolic pathologies, led to the consideration of familial Creutzfeldt-Jakob disease.

In addition, imaging studies revealed brain atrophy and hyperintensities in the caudate nuclei, which has been reported to have a sensitivity of 91% and a specificity of 93% in such cases.<sup>4,5,6</sup> Only 50% of cases initially present electroencephalographic manifestations, with up to 80% of patients showing these features in subsequent studies.<sup>7</sup> In this case, the observed tremor features align with the wing-beating tremor, a phenomenon previously described in only one other fCFD case.<sup>11</sup>

Isolated reports have shown the prion gene exhibiting amino acid substitutions in different codons, such as E196A, E200K 129 (M/M), 171 (N/S), 180 (V180I) and 219 (E/K).<sup>8,9,10</sup> Among PrP mutations, four (E200K, D178N, A117V, and P102L) demonstrate a generational pattern, while the rest may indicate an isolated de novo mutation if no familial association is established.<sup>7</sup>

Moreover, the PrPSc c.532G gene>A (p.Asp178Asn) mutation is related to a single nucleotide variant, associated to protein change D178N; ASP178ASN, located on 20p13.<sup>12</sup>

## Conclusions

Despite their low incidence, prionopathies should be considered as a possible diagnosis, especially in cases with a family history of rapidly progressive dementia. It is crucial to recognize that the initial diagnosis of these diseases involves clinical and biochemical exclusion, followed by immunohistochemical and/or genetic confirmation.

### Ethics approval and consent to participate

Ethics committee approval was not deemed necessary as this constitutes a case report. Informed consent was obtained from the patient.

### Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report along with accompanying images.

## Availability of data and materials

Not applicable.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Funding

This report did not receive any specific grant from public, commercial, or nonprofit funding agencies.

## Author contribution

YSE, MRLZ: conceptualization, initial draft writing. RSM, LMO: data collection, editing, supervision. JCLV: supervision and editing. UGG: supervision. All authors reviewed and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

Not applicable.

## References

1. Pelayo-Salazar ME, Salazar-Castillo OA, de la Torre-Rendón FE, Mestre-Orozco L, López-Valdés JC. Rapidly progressive encephalopathy with evidence of spongiform encephalopathy through biopsy, J. Taibah Univ Med Sci. 2022;17(6):1047-50. doi: 10.1016/j.jtumed.2022.05.009
2. Liao YC, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science*. 1986;233(4761):364-7. doi: 10.1126/science.3014653
3. Choreño-Parra JA, Pacheco-Sánchez FJ, Rodríguez-Nava AI, García-Quintero G, Rodríguez-Muñoz PE, Guadarrama-Ortiz P. Clinical characteristics of Creutzfeldt-Jakob disease in Mexico: A retrospective analysis. *Rev Mex Neurocienc*. 2020;21(6):228-34. doi: 10.24875/rmn.20000099
4. Kwon GT, Kwon MS. Diagnostic challenge of rapidly progressing sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9):e230535. doi: 10.1136/bcr-2019-230535
5. Shi Q, Zhou W, Chen C, Zhang BY, Xiao K, Wang Y, et al. Rare E196A mutation in PRNP gene of 3 Chinese patients with Creutzfeldt-Jacob disease. *Prion*. 2016;10(4):331-7. doi: 10.1080/19336896.2016.1190897
6. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Brain*. 2009; 132(Pt 10):2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191
7. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterization. *Br Med Bull*. 2003;66(1):213-39. doi: 10.1093/bmb/66.1.213

8. Kim MO, Takada LT, Wong K, Forner SA, Geschwind MD. Genetic PrP Prion Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(5):a033134. doi: [10.1101/cshperspect.a033134](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033134)
9. Dai Y, Lang Y, Ding M, Zhang B, Han X, Duan G, et al. Rare genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E196A mutation: a case report. *Prion.* 2019;13(1):132-6. doi: [10.1080/19336896.2019.1631679](https://doi.org/10.1080/19336896.2019.1631679)
10. Sánchez-Soblechero A, Ros-Lozano A, Gómez-Roldós A, Montoya-Aguirre G, Massot-Tarrus A. E200K familial Creutzfeldt-Jakob disease. MRI, EEG, PET and neuropathological correlation in a family. *Neurología.* 2021;36(5):399-401. doi: [10.1016/j.nrl.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.016)
11. Álvarez Bravo G. Creutzfeldt-Jakob disease as a novel cause of wing beating tremor. *JAMA Neurol.* 2021; 78(2):249-50. doi: [10.1001/jamaneurol.2020.3899](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3899)
12. ClinVar [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. NM\_000311.5(PRNP):c.532G>A (p.Asp178Asn) AND Genetic prion disease [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000020248.1/>

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suárez

# PREVALENCE OF TREATMENT RESISTANT DEPRESSION: TRAL STUDY SUB ANALYSIS IN A MEXICAN SAMPLE

Vázquez-Hernández Juan Luis<sup>1</sup> | Alviso-de la Serna Luis Daniel<sup>2</sup> | Cruz Carlos<sup>3</sup> | Becerra-Palars Claudia<sup>4</sup> | Ibarreche-Beltrán José<sup>5</sup> | Kanevsky Gabriela<sup>6</sup> | Cabrera Patricia<sup>7</sup>

1. Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato, Mexico
2. Avalon Salud, Medical Linkage in Mental Health, Mexico City
3. Clinical Research Department, Carracci Medical Group, Mexico City
4. Clinical Services, Ramon de la Fuente Muñiz National Institute of Psychiatry, Mexico City
5. Outpatient Services, Fray Bernardino Álvarez Psychiatric Hospital, Mexico City
6. Janssen-Cilag Pharmaceuticals, Mendoza, Buenos Aires, Argentina
7. Janssen, Pharmaceutical Companies, Titusville, New Jersey, USA

## Correspondence

Gabriela Kanevsky. Mendoza 1259, Buenos Aires, Argentina.

✉ [gkanevsk@its.inj.com](mailto:gkanevsk@its.inj.com)

## Abstract

**Introduction:** Epidemiology and burden of disease for psychiatric disorders in Latin America (LatAm) is often limited, particularly for conditions like treatment-resistant depression (TRD), which is a burdensome condition within a significant proportion of major depressive disorder (MDD) patients. The treatment resistant depression in America Latina (TRAL) study aimed to investigate the epidemiology and burden of TRD in MDD patients. This paper focuses on characterizing TRD in the Mexican subset using TRAL study data. **Methods:** The study included 697 adult patients clinically diagnosed with MDD from 14 sites in Mexico. Patients with relevant psychiatric comorbidities or those enrolled in a clinical trial were excluded. Outcomes primarily relied on patient-reported data and assessment scales. **Results:** TRD prevalence in Mexico was found to be 20.7%. Current suicidality was high in TRD patients (20.8%), as was the incidence of suicide behavior disorder (12.5%). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) were the most commonly prescribed medications. EQ-5D, SDS and WPAI results indicated significant limitations for TRD patients in their everyday life. **Discussion:** These findings align with available literature on treatment approaches and the prevalence of suicidality and suicide behavior disorder. The high prevalence of TRD among MDD patients poses a management challenge. **Conclusions:** The burden of TRD in Mexico is significant, although less severe than in other LatAm countries. Public health policies should focus on improving diagnosis and availability to more effective therapies.

**Keywords:** Mexico, epidemiology, treatment-resistant depressive disorder, major depressive disorder

## Background

According to the World Health Organization (WHO),<sup>1</sup> major depressive disorder (MDD) is the most disabling disease worldwide, with an estimated global prevalence of 6%, affecting multiple dimensions and limiting patients in their instrumental activities of daily living (IADLs).<sup>2,3</sup> In Latin America (LatAm), MDD prevalence varies between 23.0% to 35% in certain contexts.<sup>4</sup>

Between 20% and 33.3% of MDD patients develop treatment-resistant depression (TRD),<sup>5-7</sup> which is defined as a failure to respond to two or more antidepressants at therapeutic doses over an appropriate period, within the current depressive episode,<sup>8</sup> even when novel therapies are considered.<sup>9,10</sup>

TRD represents an additional burden to MDD, impacting social, economic, educational and occupational dimensions. In a context of limited healthcare resources, the significant economic burden<sup>11</sup> and the influence of MDD/TRD on Quality of Life (QoL), disability, and work-productivity<sup>5,12,13</sup> are major concerns.

The Treatment Resistant Depression in America Latina (TRAL) study aims to address the gap in MDD/TRD epidemiological data<sup>14</sup> in LatAm, while doing clinical and burden of the disease characterization of MDD/TRD patients. A descriptive comparison between TRD and non-TRD patients was also included. This paper presents the subset of Mexico, with the inclusion of some global results from LatAm for contextual framing.



## Objectives

This study has two main objectives:

- To provide epidemiological data on TRD in MDD patients in Mexico;
- To provide a clinical characterization and burden of disease in TRD patients within a larger MDD sample in Mexico;
- To conduct a descriptive comparison between TRD and non-TRD MDD in Mexican patients.

## Methods

### Study design and population

TRAL was a multicenter, multinational observational study conducted from October 2017 to December 2018 in Argentina, Brazil, Colombia and Mexico. The study comprised two components: one cross-sectional, and 1-year follow-up of TRD patients. The present results pertain to 14 psychiatric centers in Mexico, where cross-sectional data were collected on socio-demographic factors, clinical and psychiatric variables, medication, QoL, work-impairment, and healthcare resource utilization.

Patient were enrolled during routine medical appointments based on MDD screening with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V) criteria, and confirmed by the MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI), 7.02 version.<sup>15</sup> For more information, please refer to previous TRAL publications.<sup>14</sup>

### Data and assessments

All patients were evaluated for depression severity using the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS),<sup>16</sup> which was also used to diagnose TRD. TRD diagnosis was established for patients who were under follow-up and had been treated with  $\geq 2$  antidepressants during the current episode, with no complete response to treatment based on MADRS scores.<sup>8</sup>

Sociodemographic information, clinical characterization, current and past psychiatric treatments, and healthcare resource utilization in the previous year were collected by the physicians. Patients self-reported on their QoL (EuroQol-5 Dimension [EQ-5D-5L]), work impairment (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – WPAI), and disability (Sheehan Disability Scale - SDS).

Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the local Independent Ethics Committee / Institutional Review Board.

## Statistical Analysis

TRAL sample size was calculated to be representative of the entire region, although not specifically for each country. Quantitative variables were summarized as mean, median, standard deviation, minimum, and maximum values. Qualitative variables were presented as absolute frequency and percentage, both for overall sample and subgroups based on TRD/non-TRD categorization.

Epidemiology was reported as absolute frequency, percentages, and 95% confidence interval (95% CI). Inferential analysis was conducted for group comparisons. Statistical significance was set at 5%, and all analyses were performed using SAS® (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary).

## Results

### Sociodemographic and clinical characteristics in Mexico

MDD patients had an average age of 43.9 ( $\pm 15.4$ ) years and were predominantly female (79.1%), as shown in [Table 1](#). Most patients were married or in a consensual union (48.9%), and had more than 10 years of formal education (68%). TRD patients were significantly older than non-TRD patients (47.6 versus 42.9;  $p = .0004$ ).

### Sample and TRD prevalence

The Mexican subset included 697 (47.3%) out of 1475 MDD patients. Most patients (86.2%,  $n = 601$ ) were under treatment. TRD was identified in 144 patients from the Mexican sample (20.7%, 95%CI: 17.7%; 23.7%) ([Supplemental Table 1](#)).

MDD patients received care in both private (50.2%) and public (49.8%) healthcare settings, with a higher prevalence of TRD in the private setting (22.3%, 95%CI: 17.9%; 26.6%) ([Supplemental Table 1](#)). More detailed results can be found in a previous publication.<sup>14</sup>

### Clinical characterization of MDD and TRD

Overall, MDD patients had a mean score of  $26.72 \pm 9.78$  for MADRS, with 25.4% of them categorized as severely depressed (MADRS  $\geq 35$ ). TRD patients ( $30.17 \pm 8.63$ ) had higher MADRS scores compared to non-TRD patients ( $25.82 \pm 9.87$ ), and a higher proportion were rated as severely depressed (TRD – 31.9% vs Non-TRD – 23.7%) (see [Table 2](#)). Based on the MINI assessment, 13.6% of the sample met the criteria for suicidality, with 11.3% reporting lifetime attempt. Additionally, 4.2% of the sample met the criteria for current suicide behavior disorder, and 2.9% for current posttraumatic stress disorder (PTSD). TRD patients were more likely to

**Table 1.** Socio-demographic characteristics, overall, and by TRD (TRD vs. non-TRD patients)

	MDD (n=697)	Non-TRD (n=553)	TRD (n=144)	p-value
Age (years), mean±SD	43.9 ± 15.4	42.9 ± 15.8	47.6 ± 12.9	.0004*
Female, n (%)	551 (79.1%)	432 (78.1%)	119 (82.6%)	.2352†
Marital status				
Single	266 (38.3%)	219 (39.6%)	47 (33.1%)	
Married/Consensual union	340 (48.9%)	268 (48.5%)	72 (50.7%)	
Divorced/Separated	59 (8.5%)	43 (7.8%)	16 (11.3%)	.3701†
Widower	30 (4.3%)	23 (4.2%)	7 (4.9%)	
Missing	2	0	2	
Years of formal education				
0	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0.0	
1-4 years	14 (2.0%)	14 (2.5%)	0.0	
5-9 years	204 (29.4%)	162 (29.3%)	42 (29.6%)	.2341‡
10-12 years	227 (32.7%)	184 (33.3%)	43 (30.3%)	
≥ 13 years	247 (35.6%)	190 (34.4%)	57 (40.1%)	
Missing	3	1	2	

Unless otherwise noted, data are expressed as numbers and percentages. P-values indicate TRD vs non-TRD comparisons. MDD: major depressive disorder, TRD: treatment-resistant depression, non-TRD: MDD patient without TRDX

**Table 2.** Depression and anxiety assessment (MADRS and MINI) among participants with MDD, based on TRD status

	MDD (n=697)	Non-TRD (n=553)	TRD (n=144)
<b>Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)</b>			
Mean score ± SD	26.7 ± 9.8	25.8 ± 9.9	30.2 ± 8.6
Cut-off scores, n (%)			
Symptom absent (0-6)	27 (3.9%)	27 (4.9%)	0 (0.0%)
Mild depression (7-19)	119 (17.1%)	98 (17.7%)	21 (14.6%)
Moderate (20-34)	374 (53.7%)	297 (53.7%)	77 (53.5%)
Severe depression (35-60)	177 (25.4%)	131 (23.7%)	46 (31.9%)
<b>Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI):</b>			
<b>Suicidality, n (%)</b>			
Current (past month)	95 (13.6%)	65 (11.8%)	30 (20.8%)
Lifetime attempt	79 (11.3%)	40 (7.2%)	39 (27.1%)
Low	57 (8.2%)	39 (7.1%)	18 (12.5%)
Moderate	30 (4.3%)	20 (3.6%)	10 (6.9%)
High	56 (8.0%)	32 (5.8%)	24 (16.7%)
Primary diagnosis of suicidality, n (%)			
Current (past month)	17 (2.4%)	9 (1.6%)	8 (5.6%)
Lifetime attempt	28 (4.0%)	12 (2.2%)	16 (11.1%)
<b>Suicide behaviour disorder, n (%)</b>			
Current	29 (4.2%)	19 (3.4%)	10 (6.9%)
In early remission	31 (4.4%)	13 (2.4%)	18 (12.5%)
<b>Primary diagnosis of suicide behaviour disorder, n (%)</b>			
Current	15 (2.2%)	9 (1.6%)	6 (4.2%)
In early remission	14 (2.0%)	6 (1.1%)	8 (5.6%)
Post-traumatic stress disorder			
Meets criteria, n (%)			
Current (past month)	20 (2.9%)	12 (2.2%)	8 (5.6%)
Primary diagnosis, n (%)			
Current (past month)	6 (0.9%)	2 (0.4%)	4 (2.8%)

Unless otherwise noted, data are expressed as numbers and percentages. a) Range: 0 to 60, with higher values indicating a higher level of depression. MDD: major depressive disorder, TRD: treatment-resistant depression, non-TRD: MDD patient without TRD.



experience current suicidality (20.8% vs 11.8%) or lifetime attempt (27.1% vs 7.2%) than non-TRD. As for suicide behavior disorder, TRD patients had a higher proportion in early remission (12.5% vs 2.4%), with a similar pattern observed for current PTSD, where TRD patients had a rate of 5.6% and non-TRD of 2.2% (Table 2).

### MDD treatment schemes – overall TRAL sample

Concerning previous medication, 46.5% of MDD patients received psychiatric medication (TRD – 98.6%, non-TRD – 32.9%), versus 86.2% for current medication (TRD – 97.9%,

non-TRD – 83.2%). Other current relevant therapy (non-TRD – 33%, TRD – 48%) is present in 29.3% of the participants. Selective-serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) were the most used class, accounting for 67.6% of the sample, followed by serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) (22.9%) and antipsychotics (14.6%).

The use of SSRIs was more frequent in non-TRD patients, while for SNRIs, antipsychotics, antiepileptics, psychotherapy, and previous or current use of lithium, TRD patients showed higher frequency of use (Table 3).

**Table 3.** Previous and current medication for MDD

	MDD (n=697)	Non-TRD (n=553)	TRD (n=144)
Previous psychiatric medication	324 (46.5%)	182 (32.9%)	142 (98.6%)
Other previous relevant medication	43 (6.2%)	30 (5.4%)	13 (9.0%)
Current relevant psychiatric therapy	601 (86.2%)	460 (83.2%)	141 (97.9%)
Current other relevant therapy	204 (29.3%)	150 (27.1%)	54 (37.5%)
Current medication per treatment class:			
Tricyclic antidepressants	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
SSRIs	416 (67.6%)	340 (71.7%)	76 (53.9%)
SNRIs	141 (22.9%)	78 (16.5%)	63 (44.7%)
SDRIs	4 (0.7%)	2 (0.4%)	2 (1.4%)
Multimodal	8 (1.3%)	7 (1.5%)	1 (0.7%)
Antipsychotics	90 (14.6%)	43 (9.1%)	47 (33.3%)
Antiepileptics	55 (8.9%)	34 (7.2%)	21 (14.9%)
Brain stimulation techniques	2 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Psychotherapy	5 (0.8%)	1 (0.2%)	4 (2.8%)
Others*	8 (1.3%)	4 (0.8%)	4 (2.8%)
Current use of ketamine/esketamine	0	-	-
Previous use of ketamine/esketamine	5 (1.5%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)
Current use of lithium	4 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (2.8%)
Previous use of lithium	5 (1.5%)	0 (0.0%)	5 (3.5%)

Unless otherwise noted, data are expressed as numbers and percentages. MDD: major depressive disorder, TRD: treatment-resistant depression, non-TRD: MDD patient without TRD. \*Modafinil, armodafinil, riluzole.

### Quality of life (EQ-5D-5L) and Work productivity impairment due to depression (WPAI:D) and disability (SDS)

The majority of MDD patients reported having no problems walking (60.4%) or washing/dressing themselves (54.9%) (Supplementary Table 2). Nearly 39% of patients reported having moderate or severe problems doing their usual activities. Severe or extreme pain was reported by 10.3% of patients, while 26.3% reported being severely or extremely depressed or anxious. The median current health score in EQ-5D was 65.0. Also, 65.8% of the sample reported being moderately to extremely affected by anxiety/depression. Non-TRD patients ( $64.52 \pm 17.17$ ) had a better subjective assessment of their overall health status than TRD patients ( $52.90 \pm 19.56$ ). TRD patients yielded significantly lower QoL scores compared to non-TRD patients.

The median percentage of work time missed due to depression was 15.0%, and the median percentage of impairment while working was 50.0% (Supplementary Table 2). The median percentage of overall work impairment due to depression was 58.3%, and the percentage of activity impairment was 60.0%. Activity impairment due to depression suggested higher impairment in TRD ( $62.92 \pm 25.08$ ) compared to non-TRD ( $51.41 \pm 25.54$ ) patients.

According to the SDS, patients reported that their symptoms markedly (31.8%) or extremely (37.0%) disrupted the school/work and their social life/leisure activities. The median overall SDS score was 17.0. On average, patients missed school/work or were unable to carry out daily activities for 1.1 days in the previous week due to their symptoms. TRD patients reported significantly higher disability (SDS) in every dimension analyzed, indicating a significant disruption in IADLs compared to non-TRD patients.

### Healthcare resource utilization among MDD patients

The proportion of days in ambulatory care is higher for TRD patients, with 36.4% of TRD patients having at least 60 days of ambulatory care compared to only 15.0% of non-TRD patients. Interestingly, both the number of psychiatrist and psychologist consultations were higher in TRD patients (psychiatrist:  $10.04 \pm 8.92$ , psychologist:  $2.11 \pm 5.42$ ) compared to non-TRD patients (psychiatrist -  $3.62 \pm 3.69$ , psychologist -  $0.80 \pm 2.82$ ). The mean number of emergency visits was 0.8 in the previous year. The same trend is observed for the number of consultations with other specialists, with higher values for TRD patients ( $1.01 \pm 3.44$ ) versus non-TRD patients ( $0.13 \pm 0.61$ ). Accordingly, non-pharmaceutical consultations were reportedly higher in TRD patients ( $0.30 \pm 1.72$ ) versus non-TRD patients ( $0.02 \pm 0.19$ ) (Supplemental Table 3).

## Discussion

In the TRAL study, Mexico exhibited the lowest prevalence of TRD, including all patients (20.7%) and among treated patients (23.5%),<sup>14</sup> contrasting the highest prevalence observed in Brazil (all patients: 40.4, treated patients: 43.1%). This is consistent with previous research indicating that Mexico has a lower prevalence of depressive disorders.<sup>4,17</sup> Limited access to mental health services in Mexico and challenges in the diagnosis of MDD/TRD or other mental conditions may partially explain this. Nonetheless, TRAL suggests a high prevalence of TRD among MDD individuals receiving attention in healthcare facilities in LatAm,<sup>14</sup> which affects patients, caregivers and society across various dimensions, highlighting the importance of earlier diagnosis and better therapeutic approaches.

TRD patients exhibited poorer outcomes in terms of QoL (EQ-5D), disability (SDS) and work-productivity (WPAI) when compared to non-TRD patients, reiterating previous research findings.<sup>5,12,13</sup> The severe symptomatology observed in TRD patients (MADRS), may partially account for these worse outcomes, underlined by some symptoms, such as suicidality and PTSD. Additionally, TRD patients' age was higher, which might be linked to the chronic neurological changes associated with MDD.

Comorbidities were more frequent among TRD patients, adding to the significant economic burden of TRD.<sup>18,19</sup> The burden extends beyond the toll on patients and caregivers, affecting physicians as well.<sup>20</sup> A study in Brazil showed that health costs and resource utilization are significantly higher in TRD patients when compared to non-TRD.<sup>12</sup>

TRAL<sup>14</sup> is a landmark real-world evidence study in the region where available evidence on TRD was scarce. These findings are relevant to all stakeholders and healthcare decision makers. The sample size, covering four important countries in the region, constitutes a strength of TRAL's methodology.

The sample size of the Mexican study provides an interesting analysis of TRD prevalence and patients characterization. However, the sample size was not calculated considering country-level comparisons or to be representative of the Mexican population. Additionally, only patients under follow-up at local healthcare facilities were included in the study.

The Mexican sample was almost evenly distributed between private and public settings, providing a depiction of the

impact of TRD regardless of patient income. However, fewer therapeutic options and longer time to treatment initiation were found in the public setting.

In Mexico, measures have been implemented to improve mental health resources, but the treatment gap remains relevant, particularly among the elderly<sup>21</sup> and adolescents.<sup>22</sup> Three areas emerge as priorities: prevention, hospitalization and social reintegration.<sup>23</sup> Mexico has one of the highest prevalence of mental disorders in the Americas (42.6%).<sup>24</sup> Fighting social stigma is essential since untreated mental health conditions lead to severe problems. Population should seek help when the first symptoms are identified. Availability of treatment is still insufficient, and the distribution of care services is inadequate, especially in primary care units,<sup>25</sup> but significant efforts are in place.

### Conclusions

The data from TRAL provides further evidence on the medical needs for TRD. The prevalence of TRD in LatAm was 29.1, while in the Mexican MDD population, it was 20.7. The results demonstrate that TRD severely impacts mental health, quality of life, as well as significant healthcare resources utilization. Public policies should focus on improving early diagnosis and the availability of therapies for TRD.

### Acknowledgments

The authors extend their gratitude to all TRAL investigators, site coordinators, patients, and their families. The Clinical Trial & Consulting Services (CTI) provided statistical analysis support for the LAMBDA study, funded by Janssen LatAm. Diogo Morais, from CTI, offered medical writing assistance and editorial support for this manuscript, with funding by Janssen LatAm. Janssen LatAm participated in data interpretation, content review, and approval. All authors had access to all relevant data and contributed to the manuscript's writing, review, and approval.

### Conflict of interest

JLVH and JIB have no conflicts of interest to disclose. LDAS serves as a researcher for Avalon Salud, where he holds the positions of principal investigator and sub-investigator for several original epidemiological research protocols conducted by the institution. He has received professional fees for conducting subject interviews in the present study by Janssen Research & Development, as approved by the Independent

Research Ethics Committee. Dr. Alviso has also served as a speaker, participated in advisory boards, or received scientific fees from the following organizations: Janssen, Pfizer, Sanofi Aventis, Schwabe-Pharma, Novartis, Lundbeck, Roche, Lilly, Asofarma, Psicofarma, Ferrer, Servier, and Shire. CC received support from Janssen Cilag. CBP received support from the National Institute of Psychiatry. GK and PC are currently employed at Janssen Pharmaceutical.

### Financial support statement

The TRAL (Treatment-Resistant Depression in America Latina) study received funding from Janssen Latin America. Medical writing and editorial support were provided by CTI, and funded by Janssen Latin America.

### Author Contribution



All authors contributed significantly to the study's design and data interpretation. They collectively reviewed the final manuscript and granted their approval for its content.

### References

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
2. Storeng SH, Sund ER, Krokstad S. Factors associated with basic and instrumental activities of daily living in elderly participants of a population-based survey: The Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *BMJ Open*. 2018;8(3): e018942. doi: [10.1136/bmjopen-2017-018942](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018942)
3. Xie H, Chen PW, Zhao L, Sun X, Jia XJ. Relationship between activities of daily living and depression among older adults and the quality of life of family caregivers. *Front Nurs*. 2018;5(2):97-104. doi: [10.2478/fon-2018-0013](https://doi.org/10.2478/fon-2018-0013)
4. Castilla-Puentes R, Secin R, Grau A, Galeno R, Feijo de Mello M, Pena N, et al. A multicenter study of major depressive disorder among emergency department patients in Latin-American countries. *Depress Anxiety*. 2008; 25(12):E199-204. doi: [10.1002/da.20380](https://doi.org/10.1002/da.20380)
5. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv*. 2014; 65(8):977-87. doi: [10.1176/appi.ps.201300059](https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300059)
6. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(4):336-46. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2017.4602](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602)
7. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M,

- Rush AJ. What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60(11):1439-45. doi: [10.1176/ps.2009.60.11.1439](https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439)
8. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: When Enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):9-10. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2016.2586](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2586)
  9. Thase M, Connolly R. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression - UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression#H925759895>
  10. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):127. doi: [10.1038/s41398-019-0460-3](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3)
  11. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019;242:195-210. doi: [10.1016/j.jad.2018.06.045](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045)
  12. Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):379-88. doi: [10.1016/j.rbp.2012.05.009](https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.05.009)
  13. Chow W, Doane MJ, Sheehan J, Alphas L, Le H. Economic burden among patients with major depressive disorder: An analysis of healthcare resource use, work productivity, and direct and indirect costs by depression severity. *Am J Manag Care*. 2019. Available from: <https://www.ajmc.com/view/economic-burden-mdd>
  14. Soares B, Kanevsky G, Teng CT, Pérez-Esparza R, Bonetto GG, Lacerda ALT, et al. Prevalence and impact of treatment-resistant depression in Latin America: a prospective, observational study. *Psychiatr Q*. 2021;92:1797-1815. doi: [10.1007/s11126-021-09930-x](https://doi.org/10.1007/s11126-021-09930-x)
  15. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *European Psychiatry*. 1997;12(5):232-41.
  16. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. doi: [10.1192/bjp.134.4.382](https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382)
  17. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38. doi: [10.1146/annurev-publhealth-031912-114409](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409)
  18. Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):247. doi: [10.1186/s12888-019-2222-4](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4)
  19. Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y, Subramanian G, Khan SA, Stensland MD. Direct and indirect costs of employees with treatment-resistant and non-treatment-resistant major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(10):2475-84. doi: [10.1185/03007995.2010.517716](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.517716)
  20. Zhang Q, DiBernardo A, Heerlein K, O'Hara M, Benson C, Gonzalez Martin Moro B, et al. Association of treatment resistant depression with healthcare resource utilization and physician satisfaction with disease management. *Value Health*. 2018;21(Suppl 1):S188. doi: [10.1016/j.jval.2018.04.1270](https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.1270)
  21. Guerra M, Ferri CP, Sosa AL, Salas A, Gaona C, Gonzales V, et al. Late-life depression in Peru, Mexico and Venezuela: The 10/66 population-based study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(6):510-5. doi: [10.1192/bjp.bp.109.064055](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064055)
  22. Borges G, Benjet C, Medina-Mora ME, Orozco R, Wang PS. Treatment of mental disorders for adolescents in Mexico City. *Bull World Health Organ*. 2008;86(10):757-64. doi: [10.2471/blt.07.047696](https://doi.org/10.2471/blt.07.047696)
  23. Pimentel L. The Importance of Mental Health in the Mexican Public Health System. *Mexican Journal of Medical Research ICSA*. 2019;7(13):1-6. doi: [10.29057/mjmr.v7i13.3794](https://doi.org/10.29057/mjmr.v7i13.3794)
  24. Kohn R, Ali AA, Puac-Polanco V, Figueroa C, López-Soto V, Morgan K, et al. Mental health in the Americas: an overview of the treatment gap. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e165. doi: [10.26633/RPSP.2018.165](https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.165)
  25. Martinez W, Galván J, Saavedra N, Berenzon S. Barriers to integrating mental health services in community-based primary care settings in Mexico city: A qualitative analysis. *Psychiatr Serv*. 2017;68(5):497-502. doi: [10.1176/appi.ps.201600141](https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600141)

# MECHANISMS OF NERVE REGENERATION FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY: SCOPING REVIEW PROTOCOL

García-González Renato<sup>1</sup> | Sandoval Hugo<sup>2</sup> | Mishra Rakesh<sup>3</sup> | Malvaso Antonio<sup>4</sup>  
Alarcon-Ruiz Christopher A.<sup>5</sup> | Ríos Camilo<sup>6</sup> | Pérez-Neri Iván<sup>6</sup>

1. Faculty of Medicine, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Mexico
2. General Directorate, Luis Guillermo Ibarra Ibarra National Institute of Rehabilitation, Mexico City, Mexico
3. Department of Neurosurgery, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India
4. School of Medicine and Surgery, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy
5. Research Unit for the Generation and Synthesis of Health Evidence, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Peru
6. Department of Neurochemistry, Manuel Velasco Suárez National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City, Mexico

## Correspondence

Iván Pérez-Neri. Department of Neurochemistry, Manuel Velasco Suárez National Institute of Neurology and Neurosurgery, Insurgentes Sur 3877, La Fama, 14269, Tlalpan, Mexico City, Mexico.

✉ ipneri03@gmail.com

## Abstract

Drug-resistant epilepsy, affecting 30 to 40 percent of epilepsy patients, is described by the International League Against Epilepsy as “the failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules”. This condition affects patients’ quality of life and increases their mortality risk. Individuals with drug-resistant epilepsy may remain unable to achieve seizure independence until progressive degeneration is halted, and the regulatory function of interneurons is restored. Recent studies have developed techniques for modulating signaling pathways related to neural regeneration in the central nervous system, encompassing the regrowth or repair of nervous tissues, cells, or cell products. This scoping review protocol aims to evaluate the therapeutic potential of interventions that modulate nerve regeneration pathways for patients with drug-resistant epilepsy. Published studies (all publication types) will be retrieved from Web of Science, PubMed, Scopus, EBSCOhost, Ovid, and Google Scholar, spanning from database inception to the present. Studies describing patients or experimental models of drug-resistant epilepsy receiving treatments that modulate nerve regeneration pathways will be included. Studies in languages other than Spanish or English that cannot be appropriately translated or whose full-text files cannot be retrieved despite exhaustive efforts will be excluded. Eligibility assessment will be performed independently by two researchers, and results will be presented in tables. A narrative synthesis of the findings will be provided.

**Keywords:** *epilepsy, neurotrophic factor, remyelination, axonal growth, regeneration*

## Introduction

According to the International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsy is a “disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures. [...] defined by any of the following conditions: at least two unprovoked (or reflex) seizures occurring >24 h apart; one unprovoked (or reflex) seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after two unprovoked seizures, occurring over the next 10 years; and/or diagnosis of an epilepsy syndrome”.<sup>1</sup>

Drug-resistant epilepsy is defined as “the failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug (AED) schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom for 12

months, or 3 times the interseizure interval before treatment started”.<sup>2</sup> It has been estimated that 30-40% of patients with epilepsy present this condition, which is accompanied by economical and psychological constraints, leading to a decrease in their quality-of-life and an increasing risk of mortality.<sup>3</sup>

One of the theories proposed to elucidate the causes and pathogenesis of drug-resistant epilepsy (DRE) is the neural network hypothesis, which suggests that a combination of genetic factors and microenvironmental influences can induce neuronal degeneration, necrosis, gliosis, axonal sprouting, synaptic reorganization, and remodeling of neural network. These alterations can lead to the suppression of the brain’s seizure control mechanisms and hinder drug access to its targets.<sup>4,5</sup> Considering drug-resistant epilepsy as a neurodegenerative process provides a complementary



perspective, emphasizing that the dysfunction of connectivity between inhibitory interneurons and excitatory pyramidal neurons could sustain an excitatory state, leading to seizure generation.<sup>6</sup>

Current literature suggests therapeutic alternatives for drug-resistant epilepsy, with surgery and neurostimulation among them. Surgical interventions require the localization of an epileptogenic zone where neurons have abnormally sprouted, and may lead to multiple or diffuse lesions visible on magnetic resonance imaging (MRI) and multifocal spikes on electroencephalograms (EEGs).<sup>7</sup> Despite these complexities, epilepsy surgery is currently the most effective approach to achieve seizure freedom.<sup>8</sup>

Neurostimulation, in turn, is invasive and requires re-interventions within 5-10 years to replace device batteries. It could also cause complications (including bleeding, infection, mechanical complexities, and neuropsychiatric changes) that compromise the patients' quality-of-life.<sup>9</sup> However, its effect may be long-lasting and may also yield seizure freedom.<sup>10</sup>

Unless neurodegenerative progression is prevented, and the regulatory function of interneurons is restored, patients with drug-resistant epilepsy may not reach seizure freedom. To address this, ongoing research has developed techniques to manipulate signaling pathways for neural regeneration within the central nervous system (CNS). Neural regeneration is defined as the "regrowth or repair of nervous tissues, cells or cell products", and it involves mechanisms like the "generation of new tissues, neurons, glia, axons, myelin or synapses", that "may comprise endogenous neuroprotection leading to neuroplasticity and neurorestoration".<sup>11</sup> This differs from that of the peripheral nervous system (PNS) due to the neuron's limitations to accomplish the requirements of calcium influx (which is thought to play a central role in membrane resealing and local rearrangements of the cytoskeleton), mitochondrial transport (needed to satisfy energy supply) and stable microtubules for the establishment of a new growth cone and elongation. However, manipulating these signaling pathways could override this disadvantage as described below for some of them:<sup>12</sup>

- **RhoA:** This pathway governs actin dynamics and microtubule polymerization, but despite its importance, no genetic mammalian model has been described, hindering therapeutic targeting.
- **PTEN:** genetic knockout of PTEN, a well-studied tumor suppressor, can promote axon regeneration by increasing mTOR expression. Some studies have reported positive

results in terms of reducing seizures and normalizing hippocampal neural hypertrophy with this approach. However, the mortality rate with this procedure is high.<sup>13</sup>

- **GSK3:** Neurons lacking this component, which is involved in PI3K signaling, exhibit increased microtubule dynamics, leading to extensive axon growth. Targeting the  $\beta$  isoform can restore aberrant plasticity within neural circuits and modulate inhibitory/excitatory balance, including GABAergic regulation.<sup>14</sup> This is achieved through pharmacological phosphorylation using drugs like Tideglusib, but its impact on epilepsy remains speculative.<sup>15</sup>
- **JAK/STAT:** This pathway is involved in transcription signals that promote the sprouting of neural connections. A study manipulating long non-coding RNA H19 was performed with an adeno-associated viral vector delivery system, demonstrating that it enhances glial cell activation and astrocytes proliferation, which could rise CNS regeneration to the level seen in the PNS. Unfortunately, this signaling pathway is also involved in inflammatory processes.<sup>16</sup>
- **DLK:** It operates as a sensor of neural cytoskeletal damage, mediating a pathway crucial for the early phase of neural regeneration. Nevertheless, activation of this kinase also has been linked to neural degeneration and death in models of neurodegenerative diseases.<sup>17</sup>

## Study rationale

This scoping review on the mechanisms of nerve regeneration for drug-resistant epilepsy aligns with the framework proposed by Arskey and O'Malley:<sup>18</sup>

- To examine the extent of the advances that have been made in neural regeneration for developing the available therapeutic proposals in the epilepsy field.
- To summarize which of the findings on modulating nerve regeneration pathways could be more effective, relevant, and appropriate for clinical implementation.
- To identify research gaps that should be considered in future investigations which aim to bridge the knowledge gap between basic research and clinical application.

Together, these objectives provide a new perspective on investigating nerve regeneration in epilepsy, with a focus on identifying well-defined therapeutic anatomical targets. This discussion paves the way for future research to evaluate the efficacy of this approaches in the CNS.

## Methods

### Protocol development

This methodology is based on a previous protocol,<sup>19</sup> but it does not serve as an update to any previous review. Following the elaboration of the research questions, an online tool was used to determine the appropriate type of review article, as previously reported,<sup>20</sup> resulting in a scoping review (<https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=6720&code=Ns4f0BUi6r>).

We conducted searches in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), the JBI Database of Systematic Reviews, and the Open Science Framework to identify ongoing protocols for systematic or scoping reviews related to our primary research questions. However, no relevant records were found (July 1-9<sup>th</sup>, 2021; updated on March 15<sup>th</sup>, 2022).

This scoping review protocol adheres the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020<sup>21</sup>) guidelines, complemented with the PRISMA extensions for abstracts (PRISMA-A<sup>22</sup>), protocols (PRISMA-P<sup>23</sup>), scoping reviews (PRISMA-Scr<sup>24</sup>), and the JBI Manual for Evidence Synthesis.<sup>25</sup> Those guidelines were applied to the best extent possible for a scoping review protocol.

This protocol was collaboratively developed by the research team and revised as needed. Supporting materials (checklists and forms), have been made publicly available through

the Open Science Framework ([https://osf.io/ad67r/?view\\_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64](https://osf.io/ad67r/?view_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64)) as previously reported<sup>26</sup> (registration date: February 15<sup>th</sup>, 2022). The research team is composed of clinical, preclinical, and sociomedical researchers.

### Objectives

The primary objective of this review is to evaluate the therapeutic potential of modulating nerve regeneration pathways for patients with drug-resistant epilepsy. Secondary objectives include the following:

- To evaluate which neural regeneration pathway modulation, when compared to analogous pathways, exhibits the most significant therapeutic potential for drug-resistant epilepsy patients.
- To evaluate if the modulation of neural regeneration pathways has a viable application in drug-resistant epilepsy patients.
- To describe potential side-effects associated with the modulation of neural regeneration pathways in drug-resistant epilepsy patients.
- To evaluate which mechanisms of action, within the scope of neural regeneration pathways modulation, may benefit drug-resistant epilepsy patients.
- To estimate the impact of manipulating neural regeneration pathways on quality-of-life measures in drug-resistant epilepsy patients.

Research questions<sup>27-30</sup> for this review are detailed in Table 1.

**Table 1.** Research questions for this systematic scoping review

Question type	Framework	Description
Main research question	<b>PICO</b> framework (Population, Intervention or Phenomena of Interest, Context)	In patients with drug-resistant epilepsy ( <b>P</b> ), what is the therapeutic potential of modulating neural regeneration pathways ( <b>I</b> ) according to published studies ( <b>Co</b> )?
Secondary research question 1	<b>PICO</b> framework (Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome)	In patients with drug-resistant epilepsy ( <b>P</b> ), which modulation of neural regeneration pathway ( <b>I</b> ) — compared to other analogous ones— ( <b>C</b> ) shows the most significant therapeutic potential ( <b>O</b> )?
Secondary research question 2	<b>MIP</b> framework (Methodology, Issues, Participants)	Does the modulation of neural regeneration pathways ( <b>M</b> ) have a viable application ( <b>I</b> ) in patients with drug-resistant epilepsy ( <b>P</b> )?
Secondary research question 3	<b>CoCoPop</b> framework (Condition, Context, Population)	What are the possible side-effects ( <b>Co</b> ) of modulating neural regeneration pathways ( <b>Co</b> ) in patients with drug-resistant epilepsy ( <b>Pop</b> )?
Secondary research question 4	<b>CIMO</b> framework (Context, Intervention, Mechanisms, Outcomes)	According to published studies ( <b>C</b> ) regarding the modulation of neural regeneration pathways ( <b>I</b> ), what mechanisms of action ( <b>M</b> ) may benefit patients with drug-resistant epilepsy ( <b>O</b> )?
Secondary research question 5	<b>PIE</b> framework (Patient, Intervention, Evaluation)	In patients with drug-resistant epilepsy ( <b>P</b> ), could the manipulation of neural regeneration pathways ( <b>I</b> ) alter their quality-of-life measures ( <b>E</b> )?

### Search strategy and screening

The search strategy for this protocol adheres to the PRISMA extension for searching (PRISMA-S<sup>31</sup>). It was peer-reviewed following the *PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement*.<sup>32</sup> Published studies (all publication types) will be retrieved from Web of Science (Clarivate), PubMed, Scopus, EBSCOhost (Academic Search Ultimate), Ovid, and Google Scholar, from database inception to the present. In addition, the first 100 results from Google Scholar,<sup>26</sup> sorted by relevance and without citations, will be obtained using Publish or Perish.<sup>33</sup> Gray literature will be consulted through the Conference Proceedings Citation Index- Science (Web of Science) and OpenDissertations (EBSCO). The author's collections will also be considered. Researchers will be contacted if necessary, no additional sources will be considered.

All the included databases, their providers, and dates of coverage (if available) are listed in Appendix A (registered at [https://osf.io/ad67r/?view\\_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64](https://osf.io/ad67r/?view_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64)). Default EBSCOhost configuration (Limiters - Hidden NetLibrary Holdings; Expanders - Apply equivalent subjects; Search modes - Boolean/Phrase) will be used, and no other filters or limits will be applied. Search algorithms were developed using an online tool and are publicly available (<https://app.2dsearch.com/new-query/6127cc615508d60004ba6a40>). Their line-by-line evaluation is described in Appendix B (available at [https://osf.io/ad67r/?view\\_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64](https://osf.io/ad67r/?view_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64)). Articles in languages other than English and Spanish will be included if adequately translated using Google Translate,<sup>34</sup> DeepL,<sup>35</sup> or if English or Spanish translations are available.<sup>36</sup>

Retrieved references will undergo deduplication using Zotero, Endnote, and Rayyan.<sup>37</sup> Any identified duplicates will be manually reviewed to confirm their status and will be removed.<sup>37</sup> All references will be assessed for eligibility by two independent researchers using Sysrev,<sup>38</sup> according to predefined criteria. A third researcher will solve possible discrepancies. Agreement between the reviewers will be assessed using Sysrev's concordance tool.<sup>38</sup> Two screening stages — Title/Abstract, and Full-text — will be performed. The screening process will be pilot-tested using a random sample of 25-50 studies.<sup>25,39</sup>

References selected for inclusion will be retrieved using the Retraction Watch database (<https://retractiondatabase.org/>) to identify and exclude retracted studies. The search strategy will be rerun after twelve months and/or before completing the final analysis to identify recent studies for possible inclusion in future updates of this review.

Results from the search strategy will be outlined in a PRISMA flow diagram using an online template.<sup>40</sup>

### Eligibility criteria

#### Inclusion criteria

- Studies describing patients with drug-resistant epilepsy receiving any treatment aimed at modulating nerve regeneration pathways — regardless of their age, race, sex/gender, current treatment, or any other PROGRESS-Plus equity characteristics<sup>41</sup> —reporting an outcome on disease course, severity, adverse effects or financial cost, compared to either placebo, an inactive treatment or standard treatment.
- No specific diagnostic criteria for drug-resistant epilepsy will be considered if the studies describe their population as presenting the condition, as previously reported.<sup>42</sup> The analysis will not be limited to any specific clinical setting. All quantitative, qualitative, or mixed-method studies will be considered.
- Any experimental model of epilepsy reporting and effect of any treatment for modulating nerve regeneration pathways.
- No restrictions regarding follow-up time, year of publication, language, or publication status will be considered.

#### Exclusion criteria

- Studies in languages other than Spanish or English that cannot be appropriately translated using two software tools.
- Studies for which full-text files cannot be retrieved despite all efforts made.

Eligibility criteria may be modified during the screening process, as has been done in previous studies.<sup>26</sup> A minimum of 75% agreement among team members reviewing the studies will be required to introduce changes to these criteria.<sup>25</sup> Any adjustments will be applied to all studies and reported accordingly.

### Data charting

Clinical and preclinical studies will be analyzed separately, although they may be discussed together. Studies will be analyzed based on the type of experimental model used (cell cultures, rodents, or non-human primates). Data summaries will be presented using graphs, figures, and tables. The narrative synthesis will include all studies. The primary outcomes of interest will be treatment refractoriness, seizure frequency, and epileptogenic activity.

The following variables will be extracted: epileptogenic foci/brain region/neuronal circuit, seizure type, invasiveness of



the intervention, time to outcome after treatment, side effects, interactions with conventional treatments, modulation of cell neurophysiological properties, and epilepsy type. Two independent researchers will conduct the data extraction using Sysrev,<sup>38</sup> with any discrepancies resolved by a third researcher. Unclear information will be discarded. This process will be pilot-tested using a random sample of 25-50 studies.<sup>25,39</sup>

### Data synthesis

All studies selected for inclusion will be considered for narrative synthesis. Only studies reporting original results will be charted. Units of measurement will be presented as originally reported, with no conversions applied. No imputation method for missing data or statistical synthesis will be applied.

### Strengths and limitations of the present protocol

This scoping review provides an integrative perspective of the therapeutic potential and possible side-effects of neural regeneration pathways for drug-resistant epilepsy based on both clinical and preclinical studies. Our search strategy is comprehensive and was peer-reviewed. We will attempt to include articles written in any language to reduce bias. Our multidisciplinary research group provides complementary perspectives. However, only a narrative analysis of the evidence will be provided. No risk-of-bias analysis or certainty of evidence assessment will be considered.

### Authors' contributions

R.G.G. provided topic expertise, contributed to the original idea, concept and study design, drafted the manuscript, and reviewed, corrected and approved the methodology and final draft of the protocol. H.S. provided methodological expertise, contributed to the design of the protocol's methodology (including the search strategy and peer-review), corrected, and approved the final draft. R.M. and A.M. contributed topic expertise, participated in designing the protocol's methodology (including search strategy), corrected, and approved the final draft. C.A.A.R. contributed methodological expertise, corrected and approved the final draft. C.R. provided topic expertise, supervised the reviewer team, reviewed, and approved the protocol's methodology and final draft. I.P.N. provided methodological expertise, contributed to designing the protocol's methodology (including the search strategy), coordinated co-author's participation and activities, corrected, and approved the final draft. He will ensure documentation and implementation of possible future protocol amendments, and serves as the guarantor of the review.

### Conflicts of interest

There was no conflict of interest in the preparation of this manuscript.

### Funding

This protocol did not receive funding from any academic or governmental entity.

### References

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern, G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
3. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-93.
4. Fang M, Xi Z-Q, Wu Y, Wang X-F. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: Neural network hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011;76(6):871-6.
5. Bazhanova ED, Kozlov AA, Litovchenko AV. Mechanisms of drug resistance in the pathogenesis of epilepsy: role of neuroinflammation. A literature review. *Brain Sci*. 2021;11(5):663.
6. Bernard C, Cossart R, Hirsch JC, Esclapez M, Ben-Ari Y. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6:S90-5.
7. Yoo JY, Panov F. Identification and treatment of drug-resistant epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):362-80.
8. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.
9. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-resistant epilepsy and surgery. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):17-28.
10. Krahl S. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surgical Neurology International*. 2012;3(2):47.
11. Wang X, So K-F, Xu X-M. Advances and challenges for neural regeneration research. In: So K-F, Xu X-M, editors. *Neural Regeneration*. Elsevier; 2015. p. 3-17.
12. Curcio M, Bradke F. Axon regeneration in the central nervous system: facing the challenges from the inside. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2018;34:495-521.
13. White AR, Tiwari D, MacLeod MC, Danzer SC, Gross C. PI3K isoform-selective inhibition in neuron-specific PTEN-deficient mice rescues molecular defects and reduces epilepsy-associated phenotypes. *Neurobiol Dis*. 2020;144:105026.
14. Jaworski T. Control of neuronal excitability by GSK-3beta: Epilepsy and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020;1867(9):118745.

15. Toral-Rios D, Pichardo-Rojas PS, Alonso-Vanegas M, Campos-Peña V. GSK3 $\beta$  and tau protein in Alzheimer's disease and epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:19.
16. Han CL, Ge M, Liu YP, Zhao XM, Wang KL, Chen N, et al. LncRNA H19 contributes to hippocampal glial cell activation via JAK/STAT signaling in a rat model of temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):103.
17. Asghari Adib E, Smithson LJ, Collins CA. An axonal stress response pathway: degenerative and regenerative signaling by DLK. *Curr Opin Neurobiol.* 2018;53:110-9.
18. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19-32.
19. Pérez-Neri I, Diéguez-Campaa CE, Sandoval H, Chávez VA, Castro-Martínez E, Ríos C. Therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for Parkinson's disease: scoping review protocol. *Arch Neurocién.* 2022;27(2):39-46.
20. Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's disease in Romania: a scoping review protocol. *Brain Sci.* 2021;11(2):251.
21. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160.
22. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001419.
23. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647.
24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73.
25. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis.* JBI; 2020.
26. Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, Buttery SC, Chynkiamis N, et al. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2020;10(7):e038704.
27. Petticrew M, Roberts H. *Systematic reviews in the social sciences.* Malden: Wiley-Blackwell; 2005.
28. Shah SGS, Nogueras D, van Woerden H, Kiparoglou V. Effectiveness of digital technology interventions to reduce loneliness in adults: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e032455.
29. Strech D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. *J Med Ethics.* 2008;34(6):472-7.
30. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147-53.
31. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):39.
32. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016;75:40-6.
33. Bramer W, de Jonge GB. Improving efficiency and confidence in systematic literature searching. European Association for Health Information and Libraries (EAHIL). Sevilla, 2016.
34. Willcox MDP, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID -19. *Clin Exp Optom.* 2020;103(4):418-24.
35. Takakusagi Y, Oike T, Shirai K, Sato H, Kano K, Shima S, et al. Validation of the reliability of machine translation for a medical article from Japanese to English using DeepL translator. *Cureus.* 2021;13(9):e17778.
36. Pérez-Neri I, González-Aguilar A, Sandoval H, Pineda C, Ríos C. Therapeutic potential of ultrasound neuromodulation in decreasing neuropathic pain: clinical and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(3):334-48.
37. McKeown S, Mir ZM. Considerations for conducting systematic reviews: evaluating the performance of different methods for de-duplicating references. *Syst Rev.* 2021;10(1):38.
38. Bozada T, Borden J, Workman J, Del Cid M, Malinowski J, Luechtefeld T. Sysrev: A FAIR platform for data curation and systematic evidence review. *Front Artif Intell.* 2021;4:685298.
39. Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol.* 2021;130:13-22.
40. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev.* 2022;18(2).
41. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):56-64.
42. Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: a scoping review protocol. *JBIM Evidence Synthesis.* 2020;18(4):832-40.

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Manuel Velasco Suárez

# PROGRAMA PRIORITARIO DE EPILEPSIA, A 39 AÑOS DE SU CREACIÓN: ACCIONES QUE DAN RESULTADOS

Reséndiz-Aparicio Juan Carlos<sup>1,2</sup>✉

1. Programa Prioritario de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
2. Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro

## Correspondencia

Juan Carlos Reséndiz Aparicio. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Av. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, 14269, Ciudad de México, México.

✉ ppepilepsia@innn.edu.mx

## Resumen

**Introducción:** El Programa Prioritario de Epilepsia (PPE) del sector salud en México ha trabajado desde hace 39 años para capacitar y actualizar en todo el país a médicos del primer nivel de atención (pediatras, médicos generales, familiares, internistas y otros profesionales del sistema de salud), quienes generalmente atienden al paciente, niño o adulto, que presenta una primera crisis epiléptica. **Métodos:** artículo de síntesis de evidencia, escrito como una revisión narrativa que muestra el trabajo y los resultados del PPE durante los últimos cinco años, siguiendo la ética de trabajo de un grupo de neurólogos y neurólogos pediatras que laboran en instituciones públicas del sector salud de nuestro país. **Resultados:** el PPE cuenta con 93 Centros de atención integral de epilepsia (CAIE) en instituciones públicas, repartidos en todo el territorio nacional. Se ha capacitado anualmente a más de mil médicos en diferentes ciudades, midiendo el grado de aprendizaje con exámenes pre y post capacitación. Se han publicado 18 artículos científicos sobre temas de abordaje y tratamiento de la epilepsia bajo el formato de guía clínica, elaborados por los coordinadores de los CAIE. Se realizó la primera capacitación mediante la plataforma NeuroECHO del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, impartida por coordinadores del PPE y expertos en epilepsia del mismo instituto. Se estableció el Registro nacional de pacientes con epilepsia, con datos de más de diez mil pacientes, lo que posibilitará un diagnóstico situacional de la epilepsia en México. Se han realizado trabajos de difusión y de ayuda a la comunidad en general a través de redes sociales, así como una aplicación gratuita para el paciente con epilepsia. **Discusión y conclusiones:** Este artículo resume el trabajo de un programa nacional de capacitación en epilepsia para conocimiento de la comunidad médica. Se ha cumplido con el objetivo planteado por la Organización Panamericana de Salud (OPS) de contar con esta clase de programas de atención a la epilepsia.

**Palabras clave:** epilepsia, programa epilepsia, capacitación

## Antecedentes

La alta prevalencia de epilepsia en México<sup>1,2</sup> hizo necesaria la creación del Programa Prioritario de Epilepsia (PPE)<sup>3,4</sup> como un programa de alta importancia en salud. Antes de su creación, la prevalencia de dicha condición fue estudiada en el año 1983 mediante un protocolo avalado por la Organización Panamericana de Salud (OPS) y la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), reportándose en un área de la Ciudad de México una prevalencia de 15.6 por cada 1000 habitantes.<sup>1</sup>

El inicio de las actividades del PPE del Sector Salud de México se estipuló en el decreto del Diario Oficial de la Federación

del 24 de octubre de 1984, en el apartado de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.<sup>3,4</sup> El secretario de dicha institución, Guillermo Soberón Acevedo, publicó el acuerdo que dispuso el establecimiento de coordinaciones de proyectos prioritarios de salud, el cual parte del derecho a la protección a la salud que otorga el artículo cuarto constitucional y que reglamenta la Ley General de Salud. Este acuerdo consta de siete artículos y uno transitorio,<sup>3,4</sup> y en su artículo tercero establece que los coordinadores tendrán a su cargo promover las acciones que tiendan a unificar los criterios, procedimientos y técnicas empleados en las entidades participantes, así como evaluar sus resultados y proponer los ajustes que resulten necesarios.



“2023 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”

La misión del PPE es actualizar y capacitar al primer nivel de atención (primer contacto) —integrado por pediatras, médicos generales, familiares, internistas y trabajadores del sistema de salud—, en el que generalmente se atiende al paciente niño o adulto que presenta una primera crisis;<sup>2,5</sup> este ha sido y sigue siendo el trabajo que realiza el PPE.

Su fundador, y coordinador nacional hasta el año 2016, fue el Dr. Francisco Rubio Donnadieu. A partir de 2017, la responsabilidad de la coordinación pasó al Dr. Juan Carlos Reséndiz Aparicio. Desde su fundación, el PPE ha trabajado de manera ininterrumpida según su misión, es decir, normar, coordinar, sistematizar y optimizar las estrategias a favor del paciente con epilepsia, sus familias y la sociedad.<sup>2</sup> La sede de la coordinación nacional de este programa se encuentra en las instalaciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez.<sup>6,7</sup>

El PPE es un programa que ha incluido a instituciones públicas de todo el sector salud, entre las cuales se incluyen hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), de la Secretaría de Salud, de la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF), de Petróleos Mexicanos (PEMEX), del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), Centros de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón (CRIT), así como institutos nacionales de salud, hospitales de alta especialidad y hospitales universitarios.<sup>2,5,7</sup>

En todas estas instituciones se han establecido Centros de Atención Integral para Epilepsia (CAIE), término acuñado por el Dr. Francisco Rubio.<sup>2,5</sup> Este término, según los lineamientos del PPE en México, se utiliza para indicar que dentro de los hospitales incorporados al programa se cuenta con un área destinada a la atención del paciente que padece epilepsia —quien será atendido por un neurólogo o neurólogo pediatra, certificado por el Consejo Mexicano de Neurología<sup>2,5</sup>— que tiene los recursos necesarios para realizar una electroencefalografía. Esto también implica que el abordaje del paciente se realiza de una manera integral, esto es, no solo con la indicación de un medicamento, sino mediante una valoración que considere su comorbilidad y atienda las necesidades de su familia, su área escolar o laboral y su incorporación a la sociedad. El médico responsable del CAIE tiene como enmienda la capacitación del personal de su unidad y de su comunidad<sup>2,5,7</sup> sobre el tema, así como la referencia (envío) del paciente a una unidad que cuente con mayores recursos para su atención, lo cual incluye la

contrarreferencia de pacientes,<sup>2,5</sup> esto es, el regreso a sus unidades de atención primaria. Por otro lado, dadas las diferencias en la implementación de recursos en todo el país, se estableció como requisito mínimo que las unidades cuenten con un EEG, aunque muchos centros del programa cuentan con un recurso más amplio de tecnología.<sup>2,3,5,7</sup> El concepto de los CAIE, específico del PPE, es diferente a la implementación de centros de epilepsia en otros países.<sup>8</sup>

El neurólogo o neurólogo pediatra que desea ser parte del PPE, además de contar con los requisitos básicos, debe de recibir la autorización por escrito del director de esa institución, para ello, el director manda a la coordinación nacional del PPE una carta solicitando su ingreso, designando al neurólogo que será responsable de ese CAIE. Una vez que evalúa el caso, el PPE emite una carta de aceptación del ingreso. A partir de ese momento, se integra un nuevo centro activo, así como un nuevo colaborador en los trabajos a favor del paciente con epilepsia. La parte medular de la labor del PPE radica en la capacitación del médico de primer contacto, quien tiene el acercamiento inicial con el paciente, y que con frecuencia se trata del médico de atención primaria, un profesional de salud que practica la medicina general, familiar, pediatra o internista, sin ser especialista en neurociencias.<sup>2,5</sup>

Aunque en este artículo se analiza lo realizado en el PPE en los últimos cinco años, no puede obviarse lo realizado durante los 39 años que el programa lleva en funcionamiento, trabajo que ha servido de base para el reporte de los últimos cinco años. A través del tiempo, se han elaborado diversas publicaciones, como lineamientos, folletos y libros, auxiliares en la capacitación en epilepsia. El último libro, realizado con ayuda de algunos colegas del área, se publicó en la editorial Alfil en el 2016.<sup>2</sup>

Entre los objetivos clave del PPE se encontraba el seguir capacitando a un grupo amplio de médicos y personal paramédico en todo el país bajo la tutela de los neurólogos y neurólogos pediatras que fungen como coordinadores en cada uno de los CAIE. Para lograr esto, fue necesario que los conocimientos de ese grupo fueran homogéneos, sobre todo considerando que, en el 2014, se había modificado la definición de epilepsia,<sup>9</sup> y que en 2017 se publicaron dos artículos muy relevantes, que planteaban las nuevas clasificaciones de epilepsia, la clasificación internacional del tipo de crisis epilépticas<sup>10,11</sup> y la clasificación de las epilepsias,<sup>12</sup> ambas con terminología que debía ser conocida a fondo, actualizada, e incorporada al vocabulario del programa. Con este fin, se tomó la decisión de invitar a todos los coordinadores de las instituciones a elaborar las Guías Clínicas del

Programa Prioritario de Epilepsia.<sup>7</sup> Para contar con un marco de referencia, se retomaron los conceptos de las Guías de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde),<sup>13,14</sup> obras que han tenido un alto impacto mundial. Asimismo, se llevaron a cabo dos reuniones de coordinadores del PPE, una en la ciudad de León, Guanajuato, en marzo de 2018, y otra en la ciudad de Cuernavaca, en octubre de 2019, en las cuales se expuso la necesidad de contar con dichas guías clínicas. En las reuniones se contó con la participación del presidente de la SAde, que compartió su experiencia, y se realizó una capacitación sobre la elaboración de guías. A partir de esto, se eligió colectivamente los temas a tratar en cada una de las guías.

Por otra parte, se expuso que con frecuencia no se cuenta con estadísticas específicas del país, lo cual vuelve necesaria la extrapolación de datos de otras regiones, ajustados a un posible escenario nacional. Por tal razón, una vez asentado el grupo de especialistas con conocimientos homogéneos y actualizados sobre epilepsia, se dio paso a un nuevo proyecto, la elaboración de un registro nacional de pacientes con epilepsia, que habría que ser realizado con base en los nuevos conceptos de definición y clasificación determinados por la ILAE en 2017. El Registro Nacional de Epilepsia se estableció con la finalidad de contar con un diagnóstico situacional de la epilepsia en el país, y constituye un estudio observacional y multicéntrico, que cuenta con registro en ClinicalTrials.gov (ID: NCT04383522). Para su elaboración se contó con consentimiento y asentimiento informado en el caso de los menores. Asimismo, el proyecto fue sometido a la evaluación de los comités de investigación de las distintas instituciones, siendo el comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía el primero en dar el visto bueno para su realización, esto en el protocolo de investigación No. 68/21, sometido por la Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez el 4 de octubre de 2021.

### Objetivo

Este artículo tiene como objetivo dar a conocer a la comunidad médica las actividades del último quinquenio del Programa Prioritario de Epilepsia, con el fin de que pueda servir como ejemplo para la implementación de programas nacionales similares en otros países.

### Métodos y resultados

Este artículo constituye una síntesis de evidencia y se presenta como una revisión narrativa. En las revisiones narrativas<sup>15,16</sup> la evidencia a sintetizar se selecciona de un modo no reproducible y sin una búsqueda exhaustiva; representan

un tipo de revisión realizada por expertos en un tema, y en general no se declaran los métodos empleados para obtener y seleccionar la información, por estos motivos, son consideradas subjetivas y sin metodología específica. Estas revisiones son ideales para poder responder preguntas básicas, en este caso, dichas preguntas corresponden a cómo trabaja y cuáles son los resultados del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud en México.

Las revisiones narrativas son un tipo frecuente de artículo en la literatura médica, sin embargo, no existen muchos instrumentos para medir su calidad. Este artículo se apega a la Escala de evaluación de artículos de revisión narrativa<sup>17</sup> (SANRA, por sus siglas en inglés), y sigue las pautas que marca el instrumento, como dar una justificación al artículo considerando el interés para el lector, indicar de manera concreta los objetivos, realizar una búsqueda bibliográfica, citar las referencias, según un razonamiento científico y una presentación adecuada de los datos.

### Centros de Atención Integral de Epilepsia (CAIE)

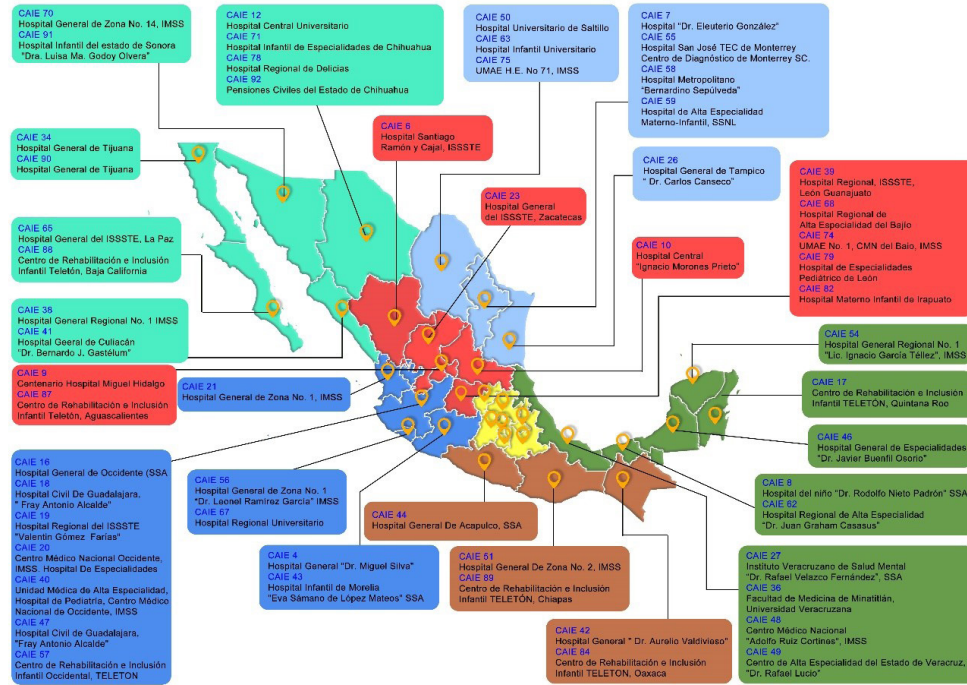
En 2017 se registraron los centros CAIE activos mediante cartas actualizadas de los directores de cada institución. En ese momento se contaba con 45 centros, por tanto, el siguiente paso fue solicitar nuevas cartas e invitar a los médicos a continuar participando de manera activa. Los CAIE en el país siguieron incrementando, y para el inicio de 2023 eran 93 las instituciones de todo el sector salud que estaban integradas al PPE. Se ofrece a continuación la lista abreviada de centros por instituciones del sector salud: 40 en hospitales de la Secretaría de Salud, 15 del IMSS, 11 del ISSSTE, 10 de hospitales universitarios, 8 del CRIT Teletón, 4 de institutos nacionales de salud, 2 de Pemex, 1 del DIF, 1 del ISSEMyM y 1 de SEDENA. La lista completa de instituciones se muestra en la [Figura 1](#), la cual se subdivide en: **1A**, que muestra los centros en todo el país, **1B**, que presenta los CAIE de la región central del país y **1C**, que muestra los centros de la Ciudad de México. Una lista detallada de los centros puede revisarse en la página electrónica del PPE.<sup>18</sup>

### Capacitaciones presenciales

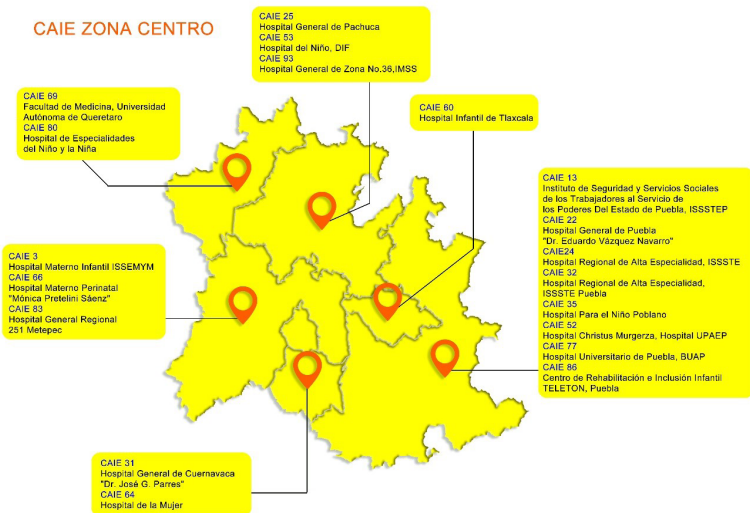
La actividad más importante a desarrollar en el PPE es la capacitación a nivel nacional del médico de primer contacto, con el objetivo de que conozca, reconozca y trate de manera correcta al paciente con epilepsia. Antes de 2007, se realizaba la Semana Nacional de Epilepsia, en la cual se invitaba a los médicos de una región a capacitarse y se convocaba a los colaboradores del PPE que tuvieran disponibilidad para fungir como profesores. Sin embargo, puesto que

**Figura 1.** Mapa de la distribución de los Centros de Atención Integral de Epilepsia (CAIE) del PPE. **1A)** Mapa general de los CAIE en la República Mexicana. **1B)** Mapa de los CAIE de la Región Centro del país. **1C)** Mapa de los CAIE de la Ciudad de México.

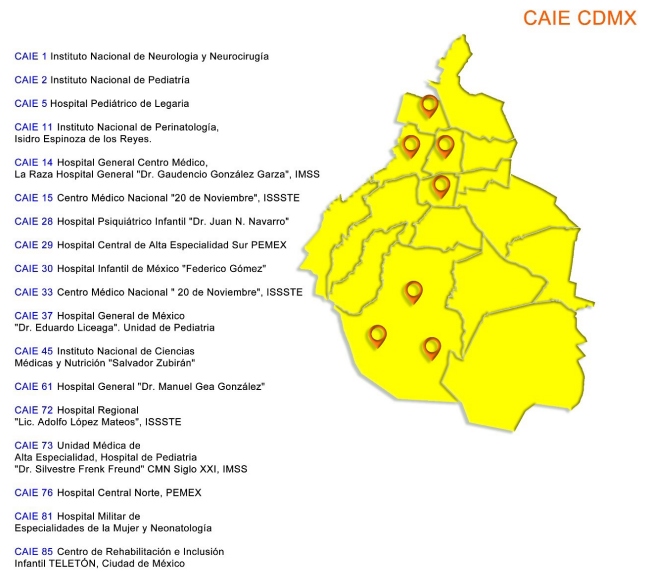
**Figura 1A**



**Figura 1B**



**Figura 1C**



se capacitaba anualmente a un grupo de 300 médicos en promedio, los costos eran elevados, ya que se trasladaba a los médicos profesores desde sitios remotos. Con el fin de realizar los ajustes necesarios para el buen funcionamiento y con base en las atribuciones que otorga el decreto de creación de los programas prioritarios en México,<sup>3,4</sup> se decidió en 2007 dividir al país en siete regiones, según dos objetivos específicos, el primero, reducir el desplazamiento de los neurólogos que apoyan como profesores, y el segundo, considerado de mayor relevancia, realizar capacitaciones una vez al año en cada región y con esto incrementar al número de médicos preparados. Las regiones en que se dividieron las actividades del PPE y los estados que contemplan son: Noroeste (Chihuahua, Baja California Norte, Baja California Sur, Sinaloa y Sonora), Noreste (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas) Centro (Ciudad de México, Puebla, Estado de México, Hidalgo, Morelos, Tlaxcala y Querétaro), Centro-Occidente (Aguascalientes, Durango, Guanajuato, San Luis Potosí y Zacatecas), Occidente (Colima, Jalisco, Michoacán y Nayarit), Suroeste (Guerrero, Chiapas y Oaxaca), Sureste (Campeche, Tabasco, Veracruz, Yucatán y Quintana Roo).

La capacitación que se brinda a los médicos en sus ciudades a través de eventos presenciales son denominadas Reuniones Regionales. La intención es realizar una de estas reuniones por año en cada una de las siete regiones, sin embargo, en ocasiones esto no ha sido posible por razones de seguridad y por las restricciones derivadas de la pandemia por COVID-19. En la **Tabla 1** se muestran las reuniones regionales que se han realizado de 2017 a 2019, esto es, en un periodo pre-pandemia, registrando el número de médicos asistentes. A finales de 2021, se retomaron las capacitaciones presenciales y se convocó a dos reuniones, una en la ciudad de Tepic y otra en Morelia, como se muestra en la **Tabla 2**. En 2022, las actividades habituales del PPE fueron reestablecidas siguiendo las indicaciones relacionadas con el COVID-19 de las autoridades estatales de la ciudad que albergaba las capacitaciones, por ejemplo, sobre el porcentaje de asistentes según los diferentes auditorios. La **Tabla 2** muestra dichas actividades y el número de médicos de primer contacto capacitados en 2021 y 2022.

Durante las reuniones se realizan evaluaciones pre y post capacitación para conocer el nivel de conocimientos sobre epilepsia adquieren los asistentes. En general, los participantes pasan de obtener una calificación promedio de cuatro a una de ocho. Como ejemplo, en la **Tabla 3** se muestran los resultados de los exámenes pre y post capacitación que se llevaron a cabo en las reuniones de 2022.

**Tabla 1.** Actividades de capacitación en Reuniones Regionales de 2017 a 2019

Región	2017		2018		2019	
	Sede	Asistentes	Sede	Asistentes	Sede	Asistentes
Centro	Pachuca, Hidalgo	87	Tlaxcala, Tlaxcala	300	Toluca, Estado de México	150
Centro-Occidente	Aguascalientes, Aguascalientes	314	León, Guanajuato	400	Durango, Durango	404
Noroeste	Tijuana, Baja California Norte	334	Delicias, Chihuahua	308	Mazatlán, Sinaloa	305
Noreste			Tampico, Tamaulipas	Cancelado	Torreón, Coahuila	320
Occidente	Morelia, Michoacán	101	Guadalajara, Jalisco	360	Colima, Colima	159
Sureste y Suroeste	Mérida, Yucatán	214	Campeche, Campeche	80	Villahermosa, Tabasco	207
Total		1050		1448		1545

**Tabla 2.** Actividades de capacitación en Reuniones Regionales de 2021 y 2022

Región	2021		Región	2022	
	Sede	Asistentes		Sede	Asistentes
Centro	Puebla, Puebla	Cancelados por pandemia COVID-19	Centro	Cuernavaca, Morelos	184
Centro-Occidente	Veracruz, Veracruz		Centro-Occidente	Zacatecas, Zacatecas	294
Noroeste	La Paz, Baja California Sur		Noroeste	La Paz, Baja California Sur	113
Noreste	Monterrey, Nuevo León		Noreste	Monterrey, Nuevo León	138
Occidente	Tepic, Nayarit	130	Sureste y Suroeste	Veracruz, Veracruz	127
Occidente	Morelia, Michoacán	121	Sureste y Suroeste	Mérida, Yucatán	260
Total		251			1116

**Tabla 3.** Promedio de evaluaciones en Reuniones Regionales de 2022

Promedio en evaluaciones (2022)			
Región	Sede	Inicial	Final
Centro	Cuernavaca, Morelos	4.11	7.6
Centro-Occidente	Zacatecas, Zacatecas	4.11	7.45
Noroeste	La Paz, Baja California Sur	5.21	7.43
Noreste	Monterrey, Nuevo León	4.89	7.31
Sureste y Suroeste	Veracruz, Veracruz	5.38	8.12
Sureste y Suroeste	Mérida, Yucatán	4.46	7.43
General		4.69	7.55

## Guías clínicas del PPE

En 2018 se elaboraron las Guías Clínicas del PPE; se trabajó con los coordinadores de los CAIE, que fueron asignados en diez grupos, uno por tema.<sup>7</sup> Se decidió que el mejor foro para las guías era el órgano oficial de publicaciones de la Academia Mexicana de Neurología, lo cual permitiría acceder fácilmente a los neurólogos del país. Las primeras diez guías clínicas se publicaron en inglés en la Revista Mexicana de Neurociencias, y posteriormente se elaboró su versión en español, lo cual se consideró importante dado que se trataba de guías mexicanas. Los temas de las guías fueron:

- Definición y clasificación de la epilepsia<sup>19</sup>
- Manejo de crisis epiléptica en el servicio de urgencias<sup>20</sup>
- Manejo de la primera crisis epiléptica no provocada en adultos y niños<sup>21</sup>
- Fármacos antiepilépticos de elección para crisis focales y generalizadas en adultos<sup>22</sup>
- Fármacos antiepilépticos de elección para síndromes epilépticos y epilepsia en pacientes pediátricos<sup>23</sup>
- Diagnóstico y tratamiento de crisis febriles<sup>24</sup>
- Epilepsia en la mujer embarazada y en edad fértil<sup>25</sup>
- Estado epiléptico en niños y adultos<sup>26</sup>
- Evaluación prequirúrgica en epilepsia refractaria<sup>27</sup>
- Suspensión del tratamiento crónico con antiepilépticos<sup>28</sup>

Para concluir el proyecto, se optó por realizar ocho guías clínicas adicionales con los temas de mayor trascendencia en términos de abordaje, diagnóstico y manejo de pacientes con epilepsia. Se siguió la misma metodología de mesas de trabajo, convocándose a todos los coordinadores para una reunión inicial en la ciudad de Cuernavaca en 2020. En el mismo año se publicaron las ocho guías en la Revista Mexicana de Neurociencias, tanto en español como en inglés. En esta ocasión los temas fueron:

- Crisis epilépticas neonatales<sup>29</sup>
- Manejo farmacológico de la epilepsia en el anciano<sup>30</sup>
- Uso de EEG no invasivo y video EEG en epilepsia<sup>31</sup>
- Diagnóstico diferencial de la epilepsia<sup>32</sup>
- Epilepsia y comorbilidades psiquiátricas<sup>33</sup>
- Comorbilidades no psiquiátricas del paciente adulto con epilepsia<sup>34</sup>
- Aspectos sociales de la epilepsia en México<sup>35</sup>
- Epilepsia y neurodesarrollo<sup>36</sup>

Estas 18 Guías Clínicas de Epilepsia constituyen una base temática para el manejo de epilepsia en México, y tienen como fin homogeneizar el conocimiento de los coordinadores del

PPE sobre dicha condición. Esto permitirá seguir capacitando a los médicos de primer contacto a través de las Reuniones Regionales, y propiciará la adopción de estos criterios en el actuar médico diario de los neurólogos y neurólogos pediatras que trabajan en las diferentes instituciones del sector público en nuestro país.

## Registro Nacional de Pacientes con Epilepsia

Esta base de datos, que permitiría contar con datos suficientes sobre las características de la epilepsia en México, se elaboró a lo largo de cinco meses de trabajo y contó con la ayuda de un ingeniero para la parte técnica. La base fue precargada en el sistema, registrándose las repuestas posibles que permitieran facilitar la captación de la información y la homogeneidad en dicha captura. Se realizó un pequeño ensayo piloto con pacientes del Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México y, al valorarse que el sistema funcionaba de modo óptimo, se convocó a finales del 2020 a una reunión de coordinadores para dar a conocer el proyecto e iniciar en el 2021 con la captación de pacientes en la base de datos.

El registro tiene una posibilidad de hasta 490 variables. La información se capturó mediante seis botones maestros habilitados, que integran los datos generales; el diagnóstico completo, que incluye tipo de crisis, tipo de epilepsia, de síndrome epiléptico, etiología y comorbilidades; tratamientos previos y actuales; datos especiales en caso de recién nacidos, mujeres embarazadas, estados epilépticos, entre otros, y un botón de atención, mediante el cual se registró que tipo de médico atendía al paciente y que otros profesionales participaban en su manejo. La captura de información concluyó en diciembre de 2022, sin embargo, en septiembre de 2021 se realizó un primer corte, lográndose el registro de 5,855 pacientes en casi todo el país. Actualmente, se encuentra en proceso el análisis de los datos, que incluyen a la fecha a más de 10 mil pacientes a nivel nacional.

## Curso en línea NeuroECHO Epilepsia

En 2020, se suspendieron las capacitaciones presenciales debido a la pandemia por COVID-19. No obstante, para continuar las capacitaciones, y como resultado de la iniciativa del Dr. Ángel Antonio Arauz, director del INNN, se trabajó en la preparación en conjunto del primer curso en línea de la plataforma ECHO. El proyecto ECHO (Extension for Community Health Outcomes) es un programa de teleconferencias mensuales a través de las cuáles se proporciona mentoría mediante el uso de tecnología, empleándose casos de estudio como base fundamental de aprendizaje. El curso en línea NeuroECHO Epilepsia se llevó a cabo de marzo a



noviembre de 2021, y tuvo la participación de 170 médicos, tanto alumnos como profesores. El curso contó con el aval de la Universidad Panamericana y del grupo ECHO, con base en Estados Unidos, así como con el aval y puntuación del Consejo Mexicano de Neurología. El curso en línea estaba constituido por nueve sesiones; en cada tele mentoría se analizaban casos presentados por los alumnos y se impartían dos temas breves de los incluidos en las 18 guías clínicas. Los coordinadores del PPE de todo el país fungieron como profesores, junto con expertos del INNN. Los resultados de esta capacitación en línea se muestran abreviados en la [Tabla 4](#).

**Tabla 4.** Informe abreviado de los resultados del curso en línea NeuroECHO Epilepsia

NeuroECHO Epilepsia (marzo a noviembre de 2021)			
Sesiones	9	Alumnos que cumplieron con requisitos completos	134
Temas	18	Constancias con avales	134 asistentes
Profesores titulares	2		34 profesores invitados
Profesores invitados	34		2 profesores titulares

### Redes sociales

Durante el periodo reportado se logró la incursión a redes sociales; se crearon perfiles en Facebook e Instagram con el objetivo de incrementar la difusión del conocimiento de la epilepsia en estos medios, sin embargo, cabe señalar que el número de seguidores es aún bajo. Asimismo, el programa cuenta con una página electrónica activa desde hace más de 15 años,<sup>18</sup> que es actualizada constantemente. Para cada una de las reuniones regionales se realiza un video promocional, que se difunde en el estado donde se realizarán las capacitaciones. Adicionalmente, se han producido videos para concientizar a la población de la importancia que tiene el conocimiento de la epilepsia.

Por último, cabe resaltar la realización de la aplicación gratuita Epilepsia México, que sirve para el seguimiento de la epilepsia de un paciente y posibilita el registro de información relevante con respecto a su enfermedad. La aplicación permite llevar un calendario de crisis con un desglose muy minucioso, almacenar videos de las crisis, y programar alarmas de recordatorio para la toma de medicinas, citas médicas o realización de estudios, e incluye un botón de alarma con geolocalización, el cual al ser activado envía un mensaje previamente elaborado por el paciente al destinatario que este haya asignado.

### Discusión

El manejo de diversas enfermedades requiere de una constante actualización y la epilepsia no es la excepción. Esta enfermedad tiene una alta prevalencia en nuestro país,<sup>1,2</sup> por lo que su conocimiento es básico para cualquier profesional de la salud. El PPE tiene como máximo objetivo el dar a conocer qué es la epilepsia y cómo abordarla y tratarla. Siendo la patología neurológica por excelencia, la epilepsia representa el problema de salud que con más frecuencia enfrentan los servicios de neurología de cualquier hospital del país.<sup>37</sup> El desarrollo de los CAIE posibilita que cada institución cuente con un médico o grupo de médicos que se comprometan no solo a proporcionar su parte asistencial, sino a capacitar a los médicos de su comunidad y de otros estados vecinos,<sup>2,5</sup> lo cual, a su vez, implica la capacitación y actualización de toda la comunidad médica. En 2011, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) elaboró la Estrategia y plan de acción sobre la epilepsia,<sup>38</sup> un proyecto particular para América Latina que tiene como fin mejorar la calidad de la atención del paciente con epilepsia. Dentro de los objetivos más importantes de este proyecto, se encuentra el disponer de programas nacionales de atención de la epilepsia con actividades a nivel regional, lo cual, como ha sido mostrado en este artículo, se realiza en México desde 1984.<sup>3,4</sup>

El contar actualmente con presencia en 93 instituciones del sector salud, concede al PPE una representatividad a nivel nacional. Ahora bien, si se considera que en múltiples lugares de México es difícil que un paciente pueda atenderse con un especialista en neurología, la capacitación del médico de primer contacto y del personal paramédico resulta de gran importancia, ya sea para atender o canalizar correctamente a un paciente con sospecha de epilepsia. Tal como lo establece la OPS, es recomendable monitorear los avances de los programas nacionales de epilepsia y ejecutarlos con particular atención a los grupos vulnerables,<sup>38</sup> es por ello que el PPE pone énfasis en capacitar a los médicos de primer contacto, que son los profesionales que reciben a la mayoría de los pacientes de grupos vulnerables cuando tienen la primera crisis epiléptica. En este sentido, que este tipo de médico pueda reconocerla y tratarla o bien referirla a un CAIE en su región, dará como resultado una mejor atención al paciente con epilepsia.

En las capacitaciones, se utilizan videos de pacientes con epilepsia, con previa autorización, para que los médicos aprendan a reconocer los diferentes tipos de crisis. Dado que la comunidad en general puede pensar que las epilepsias son

solo crisis tónico clónicas generalizadas —las cuales, como sabemos, no representan el tipo de crisis más frecuente<sup>2,5,7,19</sup>— resulta indispensable identificar los diferentes tipos de manifestación que puede tener un paciente. Asimismo, el reconocer aquellos padecimientos que pueden confundirse con epilepsia es uno de los objetivos de las capacitaciones,<sup>39</sup> lo cual también requiere del uso de videos de pacientes, con previa autorización.

Por otra parte, la elaboración de las guías clínicas mediante la coordinación de un grupo tan numeroso de médicos especialistas además de implicar un gran esfuerzo,<sup>7</sup> generó una sensación de pertenencia, ya que son consideradas como propias del PPE. Esto anima a los involucrados a recomendarlas y presentarlas en los diferentes foros dedicados a la epilepsia, tanto en las reuniones regionales, el foro más importante de capacitación nacional del PPE, como en las reuniones institucionales de cada uno de los centros de atención médica.

Conocer las características del comportamiento de una enfermedad en una región posibilita la creación de estrategias de atención específicas, en ello radica la importancia de la compleción del Registro nacional de pacientes con epilepsia, que brindará un diagnóstico situacional claro del manejo del paciente con epilepsia en México y del comportamiento de la enfermedad. A su vez, las redes sociales constituyen una herramienta que no puede obviarse en la difusión del conocimiento sobre la epilepsia en la población médica y la población general. Finalmente, este artículo contribuye a lo establecido por la OPS<sup>38</sup> en términos de la cooperación técnica con otros países para diseñar y fortalecer programas nacionales de atención en epilepsia, ya que muestra los esfuerzos realizados en México que pueden replicarse en otros países.

## Conclusiones

En un país donde los médicos especialistas en neurociencias no son suficientes para atender a una población de más de dos millones de pacientes con epilepsia, resulta básico el capacitar a los médicos de primer contacto. El trabajo de los coordinadores de cada una de las instituciones que pertenecen al PPE para atender a sus pacientes y capacitar a otros profesionales representa una valiosa ética de trabajo y amistad. En este sentido, la epilepsia tiene el poder de unir a médicos de distintas instituciones del sector salud bajo un mismo objetivo. El PPE seguirá trabajando en la capacitación de los médicos de primer contacto de todo el país, tanto en

modo presencial como vía remota, esto último mediante cursos en línea como el NeuroECHO epilepsia. Asimismo, puede afirmarse con orgullo que el PPE es un programa que ha publicado 18 guías clínicas para el abordaje y tratamiento de la epilepsia. Por último, el registro nacional proporcionará datos de alta relevancia en el manejo de esta condición en México.

## Fuentes de financiamiento

Este artículo se elaboró con los recursos técnicos del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud.

## Declaración de conflicto de intereses

Artículo sin conflictos de interés.

## Contribución de autores

El autor es responsable de todo lo registrado en el presente artículo.

## Agradecimientos

Agradezco a los coordinadores de los Centros de atención integral de epilepsia (CAIE) por su labor en las actividades del Programa Prioritario de Epilepsia (PPE), así como su trabajo de capacitación en las diferentes reuniones regionales. En particular, agradezco al Dr. Horacio Sentfés Madrid y al Dr. Mario Alonso Vanegas, que me acompañan a todas las capacitaciones del país. Asimismo, agradezco a mi secretaria del Programa Prioritario de Epilepsia (PPE), Jetzabel Frago, quien ha ayudado en la parte administrativa para que todo este trabajo haya sido posible. También un agradecimiento a los directores que han autorizado mi trabajo en las oficinas centrales del PPE, tanto al Dr. Héctor Rodríguez Juárez, del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, como al Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). En especial, el Dr. Arauz, además de ser el director general del INNN, es un investigador, académico y amigo que entiende que poner en alto el nombre del PPE es poner en alto el nombre del Instituto y de otras instituciones que trabajan con el mismo objetivo.

## Referencias

1. García-Pedroza F, Rubio-Donnadieu F, García-Ramos G, Escobedo-Ríos F, González-Cortés A. Prevalence of epilepsy in children: Tlalpan, Mexico City, Mexico. *Neuroepidemiology*. 1983;2(1-2):16-23. doi: 10.1159/000110506

2. Rubio Donnadiu F, Reséndiz Aparicio JC, Alonso Vanegas MA, Senties Madrid H. *Epilepsia*. 3a ed. Madrid: Editorial Alfil; 2016.
3. Diario Oficial de la Federación. 24 de octubre de 1984. [https://dof.gob.mx/index\\_113.php?year=1984&month=10&day=24#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/index_113.php?year=1984&month=10&day=24#gsc.tab=0)
4. Diario Oficial de la Federación. Acuerdo que dispone el establecimiento de coordinaciones de proyectos prioritarios de salud. México, 24 de octubre de 1984. Disponible en: [https://dof.gob.mx/nota\\_to\\_imagen\\_fs.php?codnota=4694722&fecha=24/10/1984&cod\\_diario=202334](https://dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?codnota=4694722&fecha=24/10/1984&cod_diario=202334)
5. Rubio Donnadiu F, Reséndiz Aparicio JC, Alonso Vanegas MA, Senties Madrid H. *Epilepsia*. 2ª ed. México: Editorial Grafisa; 2011.
6. Escobedo F, Corona T. Cuarenta años de historia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez. México: Publicaciones Científicas INN; 2004.
7. Reséndiz Aparicio JC. Guías clínicas del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud, México. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):1-6.
8. National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for Centers [Internet]. National Association of Epilepsy Centers; 2023. Disponible en: <https://www.naec-epilepsy.org/about-epilepsy-centers/guidelines-for-centers/>
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. Definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30. doi: 10.1111/epi.13670
11. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42. doi: 10.1111/epi.13671
12. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21. doi: 10.1111/epi.13709
13. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009. Madrid: Sociedad Andaluza de Epilepsia; 2009.
14. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2015. Barcelona: Viguera; 2015.
15. Guyatt G, Rennie D. Users' Guides to the medical literature: A manual for evidence-based clinical practice. Chicago: American Medical Association; 2002.
16. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. London: Churchill-Livingstone; 2000.
17. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019;4(5):1-7. doi: 10.1186/s41073-019-0064-8
18. Programa Prioritario de Epilepsia. Sitio web del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud. México; 2006-2023. Disponible en: <https://epilepsiamexico.gob.mx>
19. Reséndiz-Aparicio JC, Pérez-García JC, Olivas-Peña E, García-Cuevas E, Roque-Villavicencio YL, Hernández-Hernández M, et al. Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):7-12.
20. Visoso-Franco J, Romero-Ocampo L, Santos-Zambrano JA, Serrano-González A, Castro-Martínez E. Guía clínica. Manejo de crisis epilépticas en el Servicio de Urgencias. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):13-18.
21. Gien-López JA, Cuevas-Escalante RA, García-Cuevas E, Márquez-Estudillo MR, Villaseñor-Anguiano BE, Leal-Cantú R, et al. Guía clínica. Manejo de la primera crisis epiléptica no provocada en adultos y niños. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):19-24.
22. Rivera-Castaño L, Senties-Madrid H, Berumen-Jaik J, Martínez-Juárez IE. Fármacos antiepilépticos de elección para crisis focales y generalizadas en adultos. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):25-31.
23. Reséndiz-Aparicio JC, Padilla-Huicab JM, Martínez-Juárez IE, Hernández-Martínez G, López-Correa E, Vázquez-Juárez B, et al. Fármacos antiepilépticos de elección para síndromes epilépticos y epilepsias en pacientes en edad pediátrica. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):32-40.
24. Aguirre-Velázquez C, Huerta Hurtado AM, Ceja-Moreno H, Salgado-Hernández K, San Román-Tovar R, Ortiz-Villalpando MA, et al. Guía clínica. Diagnóstico y tratamiento de crisis febriles. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):41-7.
25. González-Vargas PO, Matuk-Pérez Y, Sosa Hernández JL, Quiñones-Canales G, Silva-Sánchez SE, Aguayo-Leyte G, et al. Guía clínica. Epilepsia en la mujer embarazada y en edad fértil. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):48-54.
26. Olmos-López A, Ibarra-Aguilar J, Cornelio-Nieto JO, Ocaña-Hernández LA, Márquez-Amaya MA, Luna-López N, et al. Guía clínica. Estado epiléptico en niños y adultos. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):55-60.
27. Ruiz-García M, Alonso-Vanegas MA, Pérez-Reyes SP, Quiñones-Canales G, Rodríguez-Leyva I, Martínez-Rodríguez HR, et al. Guía clínica. Evaluación prequirúrgica en epilepsia refractaria. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):61-6.
28. Loy-Gerala MC, Ibarra-Bravo OM, Márquez-Estudillo MR, Mena-Barranco F, Rogel-Ortiz FJ, Silva-Sánchez SE, et al. Guía clínica. Suspensión del tratamiento crónico con antiepilépticos. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20(2):67-72.
29. Olivas-Peña E, Vázquez-Fuentes S, Reséndiz-Aparicio JC, Sánchez-Acosta CG, Visoso-Franco J, Huerta-Hurtado AM, et al. Guía clínica: crisis epilépticas neonatales. *Rev Mex Neuroci*. 2020;21(2):4-11.

30. Rivera-Castaño L, Gómez-Durán R, Berumen-Jaik J, Romero-Ocampo L, Reséndiz-Aparicio JC. Guía clínica: manejo farmacológico de la epilepsia en el anciano. *Rev Mex Neuroci.* 2020;21(2):12-8.
31. Sentfies-Madrid H, Domínguez-Rico C, Olivas-Peña E, Oropeza-De Alba J L, Roque-Villavicencio YL, Sosa-Hernández JL, et al. Guía clínica: uso de EEG no invasivo y vídeo-EEG en epilepsia. *Rev Mex Neuroci.* 2020;21(2):19-24.
32. Aguirre-Velázquez CG, Berumen-Jaik J, Gómez-Plasencia J, Ibarra-Aguilar J, Martínez HR, Martínez-Leyva O, et al. Guía clínica: diagnóstico diferencial de la epilepsia. *Rev Mex Neuroci.* 2020;21(2):25-38. Martínez-Juárez IE, Flores-Sobrecueva A, Alanis-Guevara MI, Gómez-Duran R, Serrano VD, Márquez-Amaya M, et al. Guía clínica: epilepsia y comorbilidades psiquiátricas. *Rev Mex Neuroci.* 2020;21(2):39-55.
33. Roque-Villavicencio YL, Gutiérrez-Manjarrez FA, Sosa-Hernández JL, González-Vargas PO, Isunza-Torres AM, Rebolledo AG, et al. Guía clínica: comorbilidades no psiquiátricas del paciente adulto con epilepsia. *Rev Mex Neuroci.* 2020;21(2):56-64.
34. Matuk-Pérez Y, Valencia-Solis E, Luna-López NA, Loy-Gerala MC, Márquez-Estudillo MR, Silva-Sánchez S, et al. Guía clínica: aspectos sociales de la epilepsia en México. *Rev Mex Neuroci.* 2020;21(2):65-71.
35. Reséndiz-Aparicio JC, Ruiz-García M, Salgado-Hernández K, Ruiz-Ferreira MS, Olmos-López A, Hernández-Hernández M, et al. Guía clínica: epilepsia y neurodesarrollo. *Rev Mex Neuroci.* 2020;21(2):72-83.
36. Hernández Vanegas LE, Martínez Juárez IE. *Epilepsia*. 1a ed. México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez; 2014. p. 11-6.
37. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia y Plan de Acción sobre Epilepsia. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/cd51r8-estrategia-plan-accion-sobre-epilepsia-resolucion-2011>
38. Reséndiz-Aparicio JC. *Manual de trastornos del movimiento no epilépticos*. 1a ed. México: Armstrong Laboratorios de México; 2005.

# “EL HOMBRE QUE CONFUNDIÓ A SU MUJER CON UN SOMBRERO” – ANÁLISIS NEUROANATÓMICO

Suárez-Monsalve Silvia<sup>1</sup> | Pérez-Cruz Julio César<sup>2</sup>

1. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
2. Licenciatura en Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de México, Ciudad de México

## Correspondencia

Silvia Suárez-Monsalve. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Cra. 7 No. 40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Piso 2, Bogotá, Colombia.

✉ silvia-suarez@javeriana.edu.co

## Resumen

La prosopagnosia es un tipo de agnosia visual caracterizada por la incapacidad para reconocer rostros. En estudios diagnósticos funcionales, el reconocimiento e interpretación de rostros se atribuye principal, pero no únicamente, a los giros fusiforme, lingual y parahipocampal del lóbulo temporal, irrigados por ramas de la arteria cerebral posterior. En este artículo se profundiza en las bases neuroanatómicas de este tipo de agnosia visual, así como en las etiologías más frecuentes, el abordaje clínico y los hallazgos imagenológicos.

**Palabras clave:** prosopagnosia, agnosia visual, neuroanatomía, lóbulo temporooccipital

## Antecedentes

“El hombre que confundió a su mujer con un sombrero”<sup>1</sup> es un reconocido cuento del neurólogo y escritor británico Oliver Sacks, homónimo de la obra que publicó en 1985. Relata la historia de un músico y maestro distinguido, quien empieza a presentar “ciertos errores” y “extraños problemas” al no distinguir el rostro de personas a su alrededor. El músico, quien parecía que “abordaba su entorno con los oídos pero no con los ojos”, lograba distinguir cada estructura de manera individual, sin embargo, no las integraba como un todo, esto es, no identificaba el rostro que construían ni sus expresiones, llegando a confundir rostros conocidos, como el de su esposa, con objetos inanimados, como su sombrero. Tampoco era capaz de reconocerse a sí mismo en una foto o en el espejo, e identificaba su entorno con el tacto, el olor, el sonido, pero no con la vista. Parecía que el déficit visual también comprometía su imaginación y su memoria visual. No obstante, sacando provecho de su gran talento musical, había logrado suplir su déficit con melodías y patrones para realizar sus actividades diarias, como alimentarse o vestirse.

## Objetivos

El cuento de Oliver Sacks es un caso clínico detallado y sorprendente sobre un tipo de agnosia visual conocido como prosopagnosia o incapacidad para reconocer rostros. El objetivo de este artículo es abordar las características de esta condición y sus bases neuroanatómicas.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la agnosia visual y sus bases neuroanatómicas en libros de neuroanatomía y revistas científicas de neurociencias, con énfasis en la vía visual, integración cortical, conexiones subcorticales y vascularización relevante. Para mejorar su comprensión, la información se complementó con modelos anatómicos de disecciones cerebrales como material didáctico.



## Resultados

### Agnosia visual

La agnosia es la pérdida de la capacidad para identificar objetos por medio de uno o más sentidos (vista, gusto, audición, olfato o tacto), objetos que previamente han sido identificados, reconocidos y almacenados en la memoria perceptiva. Esta condición no corresponde a una alteración en las vías aferentes de las modalidades sensoriales ni de atención, memoria o lenguaje.<sup>2</sup> En general, la agnosia visual es la más frecuente y comprendida,<sup>2,3</sup> esto podría relacionarse con que la visión es la modalidad sensorial más desarrollada en el humano<sup>4</sup> y de la que es más dependiente, pues proporciona una experiencia directa del mundo y retroalimentación para relacionarse con él.<sup>5</sup>

La agnosia visual corresponde a un trastorno perceptivo secundario a una lesión en el parénquima cerebral que afecta el reconocimiento visual o la interpretación de objetos a pesar de que la vía visual, la campimetría, la agudeza visual y la percepción de colores se encuentren íntegras.<sup>3</sup> Los objetos o escenarios visualizados pueden ser completamente indiscifrables o carecer de significado ya que no es posible analizar las primitivas visuales como líneas, curvas, colores o formas.<sup>6</sup> Sin embargo, la identificación de esos mismos objetos a través de otros sentidos se encuentra conservada. Al igual que otras agnosias, se clasifica en dos tipos según el mecanismo de procesamiento comprometido: puede tratarse de una agnosia visual aperceptiva, en la que no se identifican o discriminan las formas de los objetos y que en casos severos puede simular una amaurosis,<sup>4</sup> o asociativa, en la cual, aunque se identifique el objeto, este no puede ser interpretado, comprendido ni vinculado con experiencias previas.<sup>2</sup>

### Prosopagnosia

Constituye un tipo de agnosia visual caracterizado por la incapacidad para reconocer rostros, incluso de personas familiares o famosas, así como una limitación para identificar expresiones como alegría o miedo.<sup>7</sup> En ocasiones, es posible reconocer rasgos no faciales como el color del cabello, la forma de caminar o la vestimenta, que ayudan en la identificación de un personaje.<sup>8</sup> La habilidad para reconocer rostros y expresiones trasciende género, edad, cultura y raza, siendo esencial para la interacción social y la empatía, característica de los seres humanos.

### Epidemiología

Menos de 1% de pacientes con trastornos neurológicos presentan agnosias puras, siendo la más frecuente la agnosia visual.<sup>9</sup>

La prosopagnosia aislada es poco frecuente, sin embargo, se describen casos de prosopagnosia congénita que afectan hasta 2.5% de la población general,<sup>10</sup> y que incluso pueden estar asociados con otras alteraciones, como heminegligencia, acromatopsia o agnosia visual general.<sup>3,4</sup>

### Etiología

Las agnosias son el resultado de diferentes tipos de lesiones de la corteza cerebral en áreas de asociación o procesamiento sensorial, principalmente la corteza parietal posterior y occipitotemporal.<sup>2</sup> El tiempo de instauración de la enfermedad deriva del tipo de lesión, la asociación con otros déficits neurológicos y los hallazgos paraclínicos. Los casos de agnosia visual aguda se relacionan con infarto de la arteria cerebral posterior (ACP),<sup>11,12</sup> infecciones o traumatismo craneoencefálico,<sup>13</sup> en cambio, las alteraciones graduales, suelen asociarse con tumores, intoxicaciones por monóxido de carbono o demencias, como enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal,<sup>14</sup> e incluso se han descrito casos de prosopagnosia hereditaria secundaria a alteraciones en la corteza occipitotemporal.<sup>10,15</sup>

### Fisiopatología

Anatómicamente la lesión de una agnosia visual no se localizará en la corteza visual primaria sino en la corteza visual asociativa o en sus conexiones, incluyendo áreas de los lóbulos occipital, parietal y temporal.<sup>4</sup> En el caso de la prosopagnosia, se han descrito lesiones bilaterales en la corteza, principalmente en las circunvoluciones fusiforme (área 37 de Brodmann) y parahipocampal o, con menor frecuencia, unilateral del hemisferio dominante.<sup>16,17</sup> Asimismo, se describen con poca frecuencia el giro lingual<sup>7</sup> y la porción anterior del lóbulo temporal derecho.<sup>3,13</sup> Estas zonas podrían verse afectadas por cualquiera de las etiologías descritas anteriormente.

## Bases neuroanatómicas

### Vía visual

La visión es un sistema amplio y complejo que involucra múltiples estructuras, conexiones y funciones cognitivas y las convierte en un proceso consiente. Este sistema suele mantenerse íntegro en las agnosias visuales. El proceso inicia a partir la captación de una imagen por las células fotorreceptoras de la retina, luego se codifica el estímulo visual y los axones viajan de las células ganglionares que forman los nervios ópticos, los cuales cruzan la información captada en la retina visual a nivel del quiasma óptico, siguiendo por los tractos ópticos hasta hacer sinapsis en los cuerpos geniculados laterales del

tálamo, y continúan por las radiaciones geniculocalcarinas superiores e inferiores hasta la cisura calcarina del lóbulo occipital, que corresponde a la corteza visual primaria<sup>18,19</sup> (Figura 1A).

### Corteza visual de asociación

Una vez la imagen está formada en la corteza visual primaria, deberá pasar a la corteza de asociación correspondiente para poder ser reconocida e interpretada de forma consciente, en esta área será comparada con imágenes previamente almacenadas en la memoria.<sup>4</sup>

Se describen dos vías principales de procesamiento: una vía ventral, que permite percibir un objeto, reconocerlo y relacionarlo con un significado, conectando áreas visuales primarias con la corteza temporal inferior, y una vía dorsal, que permite ubicar espacialmente el objeto y relacionarse corporalmente con él mediante la conexión con el surco intraparietal de la corteza parietal posterior.<sup>5,20</sup> En particular, la prosopagnosia suele incluirse dentro de los síndromes perceptivos o de la vía visual ventral.<sup>4</sup>

### Corteza occipitotemporal

Las superficies basales de los lóbulos temporales y occipitales se continúan entre sí sin una clara división anatómica y además comparten varias funciones, por lo que se denominan como una unidad: la corteza occipitotemporal.

El lóbulo temporal se sitúa por debajo de la cisura lateral o de Silvio, clásicamente dividido en cinco circunvoluciones o giros (nombrados de T1 a T5) y cuatro surcos (t1 a t4)<sup>21</sup> (Figura 1B).

A su vez, la superficie lateral está compuesta por los giros temporales superior (T1), medio (T2) e inferior (T3), divididos por los surcos temporales superior (t1) e inferior (t2), que se disponen paralelamente a la cisura lateral o de Silvio. T3 se continúa hacia posterior con el giro occipital inferior sin una demarcación clara. En relación al borde inferior del hemisferio cerebral, entre los lóbulos temporal y occipital ubicamos la región de la muesca preoccipital (Figura 1C).

La superficie inferior o basal del lóbulo temporal tiene forma cóncava en dirección anteroposterior, de manera que se continua con la superficie basal del lóbulo occipital y reposa sobre el suelo de la fosa craneal media y el tentorio.<sup>21,22</sup> Está compuesta de lateral a medial por la parte ventral del giro occipitotemporal lateral (T3), el giro temporooccipital medial o fusiforme (T4) y el giro parahipocampal (T5), separados

por el surco occipitotemporal (t3) y el surco colateral (t4) respectivamente (Figura 1D).

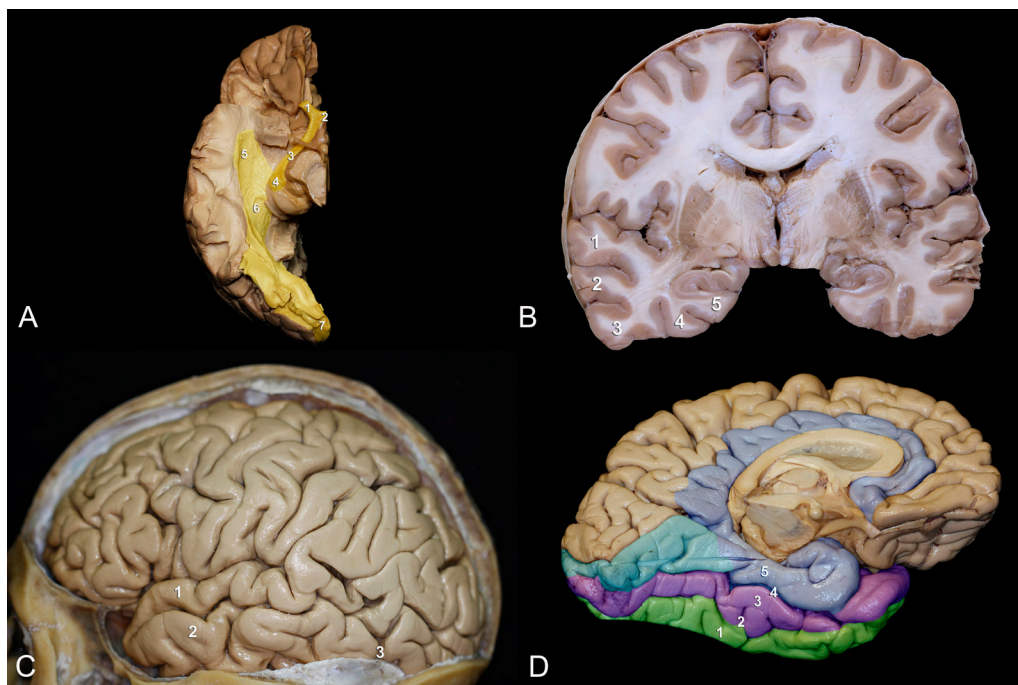
Esta región del temporal inferior en el humano está especializada en el procesamiento y reconocimiento visual de los objetos y la discriminación de partes del cuerpo y rostros,<sup>23,24</sup> además de estar asociado con la integración sensorial y memoria.<sup>25,26</sup> El giro parahipocampal y la porción anterior del surco colateral forman parte del sistema límbico relacionado con la memoria.<sup>21</sup>

Según estudios funcionales de resonancia magnética, la circunvolución fusiforme es la de mayor actividad en la mayoría de los individuos cuando se exponen a un estímulo visual tipo rostro, en comparación a objetos de otras categorías.<sup>27</sup> Por este motivo, el giro fusiforme tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la prosopagnosia. Este giro fue descrito por primera vez en 1854 por Emil Huschke,<sup>28</sup> quien acuñó el término "fusiforme" por su forma de huso, siendo más ancho en el medio que en los extremos. En su extremo posterior alcanza a fusionarse con el giro temporal inferior, el giro lingual y la rama posterior del cuneo. Funcionalmente se han descrito tres porciones relacionadas con patrones de conexión: la porción medial parece estar involucrada en el procesamiento visual de bajo nivel, la porción lateral corresponde al nivel alto tipo categorización y la porción anterior a un procesamiento visual-semántico. Lesiones bilaterales del giro lingual, giro parahipocampal y giro fusiforme, o de su irrigación por la ACP, se relacionan con prosopagnosia.<sup>24</sup>

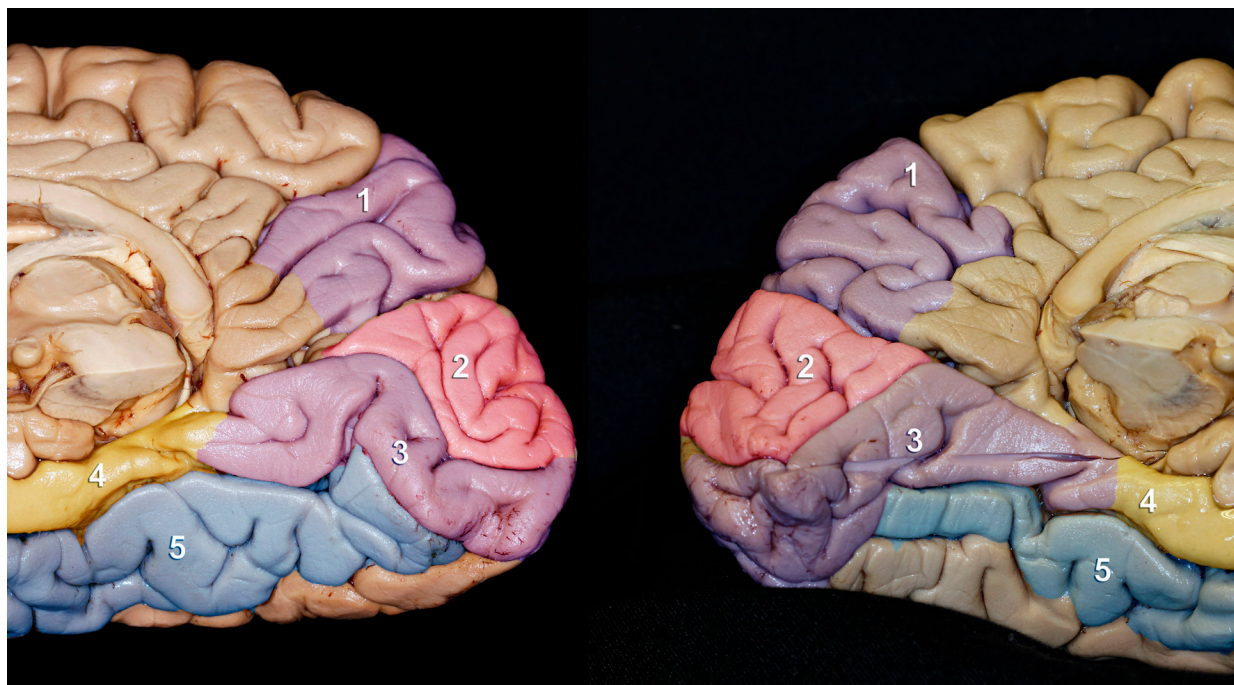
El lóbulo occipital, por su parte, se ubica posterior al surco parietooccipital, por encima del tentorio. De todos los lóbulos cerebrales, el occipital suele tener surcos menos definidos y con mayor variación anatómica.<sup>21</sup>

En la superficie superolateral se describen tres circunvoluciones con disposición transversal que convergen posteriormente en el polo occipital. Estas circunvoluciones occipitales se denominan superior (O1), media (O2) e inferior (O3), y se encuentran separadas entre sí por el surco occipital superior, que es la continuación del surco intraparietal y el surco occipital inferior.

En la superficie medial hay una mejor definición de los surcos, que abarcan las circunvoluciones cuneal (o cuneus) y lingual (o temporooccipital medial), separadas por la fisura calcarina. Esta última inicia sobre el esplenio del cuerpo calloso, limitando la circunvolución del cíngulo con la del parahipocampo. Esta área corresponde a la corteza visual primaria<sup>19</sup> (Figura 2).



**Figura 1A.** Diseción de la vía visual por método Klingler: 1) nervio óptico, 2) quiasma óptico, 3) tracto óptico, 4) núcleo geniculado lateral, 5) asa de Meyer, 6) radiaciones

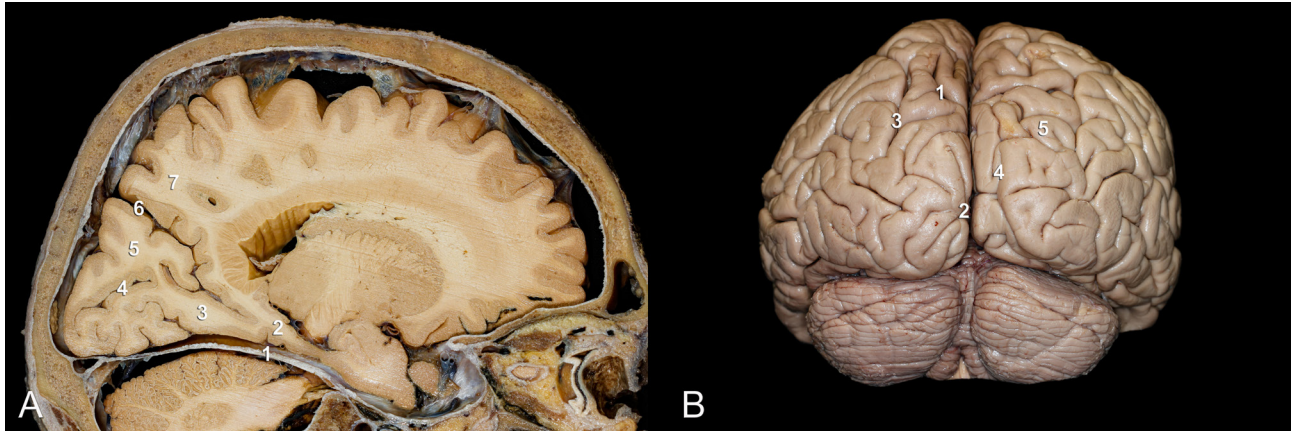


**Figura 2.** Cara medial de hemisferio derecho e izquierdo, lóbulos occipital y temporal: 1) precuneo, 2) cuneo, 3) giro lingual, 4) giro parahipocampal, 5) giro occipitotemporal medial.



El lóbulo occipital se conecta mediante pliegues con los lóbulos parietal y temporal. El primer pliegue parietooccipital conecta con las circunvoluciones parietal y occipital superior, el segundo pliegue es una extensión posterior del giro angular que converge con la circunvolución occipital media, y en ocasiones con la superior. Mientras que el primer pliegue temporooccipital

conecta la circunvolución temporal media con la occipital inferior, el segundo pliegue une la circunvolución temporal inferior con la occipital inferior.<sup>21,29</sup> Estas conexiones de sustancia blanca son esenciales para entender las redes neuronales que permiten las funciones cognitivas de asociación e integración de modalidades sensoriales (Figura 3).



**Figura 3.** A. Corte parasagital: 1) tentorio, 2) giro parahipocampal, 3) giro fusiforme, 4) surco calcarino, 5) cuneo, 6) surco parieto-occipital, 7) precuneo. B. Cara posterior lóbulo occipital: 1) cisura parieto-occipital, 2) cisura calcarina, 3) surco intraparietal, 4) surco lunatum, 5) lóbulo parietal superior.

### Irrigación de la corteza occipitotemporal

El lóbulo temporal tiene una irrigación mixta entre la circulación cerebral anterior (ACA), por la arteria carótida interna, y la posterior, por el sistema vertebrobasilar.<sup>30</sup> La porción insular de la arteria cerebral media se encarga de irrigar a la porción anterolateral de la corteza temporal por medio de ramas temporales superiores anterior, media y posterior, y está asociada a ramas de la arteria coroidea anterior hacia el extremo anterior de la circunvolución parahipocampal, el uncus, la amígdala y el asta temporal del ventrículo lateral. La porción inferoposterior está irrigada en su mayoría por ramas de la ACP, al igual que el lóbulo occipital.

En 2012, Martinaud et al.<sup>11</sup> analizaron 31 pacientes con antecedente de infarto de la ACP, en 23 de ellos encontraron defectos de campos visuales, 20 presentaron agnosias visuales de diferentes tipos, y diez de ellos mostraron dificultad en el reconocimiento de rostros, lo cual podía estar asociado o no al reconocimiento de objetos de otras categorías, especialmente cuando el territorio afectado correspondía a las circunvoluciones fusiformes y parahipocampal.

Este estudio sugiere que las agnosias visuales posteriores a infartos de la ACP son más frecuentes de lo que se cree.

### Anatomía de la arteria cerebral posterior

La ACP surge en la bifurcación de la arteria basilar a nivel de la cisterna interpeduncular. Esta bifurcación puede ubicarse entre los cuerpos mamilares y la unión pontomesencefálica (Figura 4A). La ACP se relaciona en su origen con los nervios de los músculos extraoculares: oculomotor (III) y troclear (IV), posteriormente rodea el tronco encefálico por las cisternas crural y ambiens hasta llegar a la cisterna cuadrigeminal. Irriga no solo la parte posterior de los hemisferios cerebrales, sino también porciones del tálamo, mesencéfalo, plexos coroideos de la porción occipital de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo.<sup>22</sup>

El trayecto de la ACP se divide en cuatro segmentos<sup>22</sup> con sus respectivas ramas (Figura 4.B, C):

– P1 o segmento precomunicante: desde la bifurcación basilar hasta la unión con la arteria comunicante posterior (AcomP). Tiene una longitud promedio de 7 mm. Ramas:

1. Arterias perforantes del tálamo: atraviesa la sustancia perforada posterior.
  2. Arterias circunflejas cortas y largas.
  3. Rama para la lámina cuadrigeminal.
  4. Ramas para el tegmento mesencefálico.
- P2 o segmento postcomunicante: comienza en la AcomP, transcurre por las cisternas crural y ambiens y termina lateral al borde posterior del mesencéfalo. Se divide en dos subsegmentos, cada uno de 25 mm de largo aproximadamente:
1. Una parte anterior (P2a) también denominada segmento crural o peduncular
    - a. Arteria hipocampal: irriga uncus, circunvolución parahipocampal anterior, hipocampo y circunvolución dentada.
    - b. Arteria temporal anterior.
    - c. Arterias perforantes pedunculares.
    - d. Arteria coroidea posteromedial: dirigida a los plexos coroideos de los ventrículos laterales y tercer ventrículo.
  2. Una parte posterior (P2p) o segmento mesencefálico lateral o ambiens.
    - a. Arterias talamogenuculadas.
- P3 o segmento cuadrigémino: desde el borde posterior de la superficie lateral del mesencéfalo y la cisterna ambiens, trascurriendo por la parte lateral de la cisterna cuadrigeminal hasta terminar en el límite anterior de la fisura calcarina. Tiene una longitud media de 2 cm. Ramas terminales:
- a. Arteria calcarina: transcurre por la fisura calcarina hasta el polo occipital, da ramas en abanico dirigidas hacia la circunvolución lingual y la porción inferior del cuneus. Irriga la corteza visual primaria.
  - b. Arteria parietooccipital: transcurre por la fisura parietooccipital para irrigar la región parasagital posterior, cuneus, precuneos, circunvolución occipital lateral y porción de los lóbulos parietal paracentral y superior.
- P4: comienza en el extremo anterior de la cisura calcarina dando ramas corticales:
- a. Arteria esplénica: para el esplenio del cuerpo calloso. Se anastomosa con ramas de la arteria pericallosa de la ACA.
  - b. Arterias temporales inferiores:
    1. Anterior: irriga la superficie anteroinferior del lóbulo temporal hacia el polo temporal.
    2. Media (infrecuente): irriga la superficie inferomedial del lóbulo temporal.
    3. Posterior: oblicuamente hacia el polo occipital y circunvolución lingual.

4. Común (infrecuente): rama única alterna que irriga la mayor parte de la superficie inferior de los lóbulos temporal y occipital.

### Drenaje venoso de la corteza occipitotemporal

La cara lateral del lóbulo temporal es drenada por las venas cerebrales medias superficial y profunda hacia el seno esfenoparietal o seno cavernoso, y por la vena anastomótica menor o de Labbé hacia el seno transversal. El drenaje de la cara lateral de la corteza parietooccipital se da mediante las venas corticales ascendentes hacia el seno sagital superior, mientras que el de la cara ventral de la región temporooccipital se produce a través de la vena basal de Rosenthal hacia la vena cerebral magna o de Galeno, y por las venas temporales hacia el tentorio<sup>24</sup> (Figura 4D).

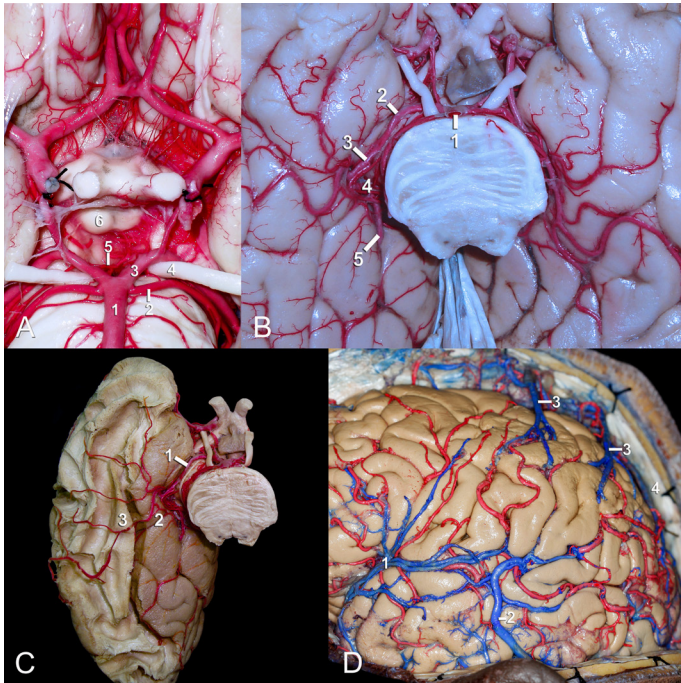
### Abordaje clínico y diagnóstico

Las agnosias en fases iniciales podrían pasar desapercibidas o ser confundidas con otros trastornos neurológicos. Por lo general, son los cuidadores o familiares quienes reconocen que hay alguna alteración en el paciente, mientras este ignora su déficit. En ocasiones, la agnosia puede ser tan severa que puede limitar el funcionamiento del paciente, impidiéndole completar actividades de la vida diaria o relacionarse con su entorno.<sup>2</sup>

Es clave una anamnesis completa y un examen neurológico minucioso que evalúe la capacidad de reconocer y nombrar objetos previamente conocidos por medio de los sentidos. Las evaluaciones a profundidad sobre percepción, asociación, memoria y cognición suelen ser realizadas por neuropsicólogos. También deben descartarse déficit primarios de las modalidades sensoriales, afasia, demencia o delirium.<sup>31</sup>

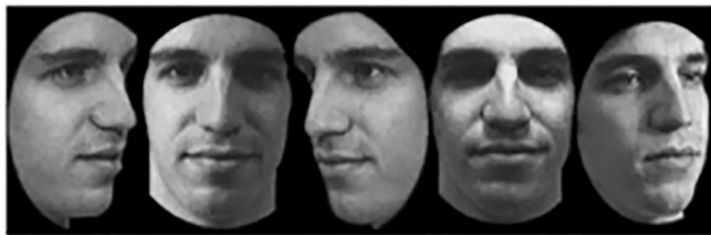
Cuando el trastorno es de tipo asociativo, el paciente podrá dibujar o copiar objetos que identifique, así como reconocer si dos objetos son similares en el “juego de parejas”.<sup>4</sup> En las prosopagnosias deben emplearse fotografías de familiares, amigos, personas famosas o incluso del paciente mismo, así como probar la identificación de expresiones faciales durante una escena cinematográfica o en una revista.

Algunas pruebas para evaluar la prosopagnosia, son el Warrington Recognition Memory Test<sup>32</sup> de 1984 y el Benton Facial Recognition Test<sup>33</sup> de 1983, además del Cambridge Face Memory Test (CFMT) de 2004 (Figura 5). Este último se basa en los puntos más fuertes de las dos pruebas anteriores y tiene un mejor desempeño diagnóstico.<sup>34</sup> El CFMT evalúa la identificación de rostros sin objetos o características

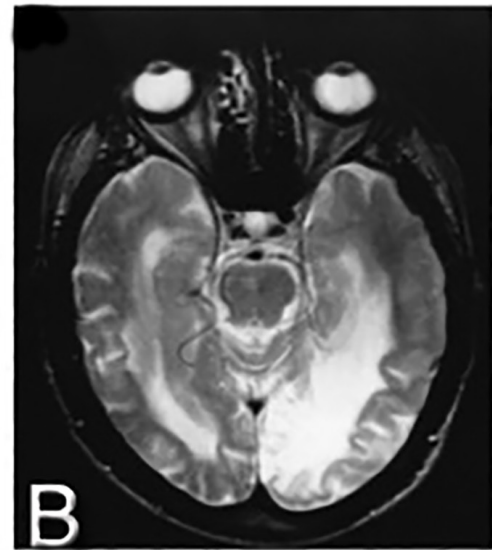
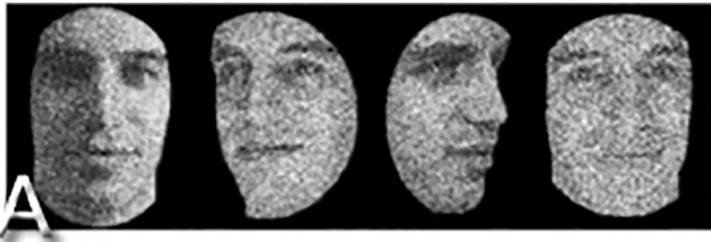


**Figura 4.** A. Arteria cerebral posterior: 1) arteria basilar, 2) arteria cerebelosa superior, 3) segmento P1 de la ACP, 4) nervio craneal oculomotor, 5) arteria talamoperforantes posteriores, 6) cuerpos mamilares. B. Cara ventral del lóbulo temporal y occipital y su relación con la arteria cerebral posterior: 1) arteria basilar, 2) segmento P2a, 3) segmento P2p, 4) segmento P3, 5) segmento P4. C. Disección de la región temporo-occipital por método Klingler e inyección vascular cerebral con látex. Irrigación de sustancia blanca y sustancia gris de la cara ventral de la región temporo-occipital: 1) arteria cerebral posterior, 2) giro parahipocampal, 3) fascículo longitudinal inferior. D: 1) vena cerebral media superficial, 2) vena anastomótica menor (Labbé), 3) venas corticales ascendentes, 4) seno sagital superior.

Novel Images



Novel images with noise



**Figura 5.** A. Cambridge Face Memory Test.<sup>34</sup> B. Corte axial de resonancia cerebral simple ponderada en T2 en paciente con prosopagnosia por infartos de la ACP, principalmente en áreas de los giros fusiforme y lingual.<sup>12</sup>

externas que faciliten su reconocimiento, como ropa o peinado. Un resultado positivo corresponde a la incapacidad para reconocer correctamente al menos un 50% de ellos.<sup>2</sup>

Estos hallazgos deberán complementarse con estudios diagnósticos imagenológicos que descarten lesiones vasculares, inflamatorias o tumorales<sup>2</sup> y permitan plantear posibilidades de tratamiento médico-quirúrgico. En tomografías y resonancias simples pueden encontrarse infartos de territorios de la ACP, mientras que en estudios funcionales de resonancia magnética con imágenes de tensor de difusión, tractografías por emisión de positrones (PET), se pueden evidenciar cambios en la actividad funcional de personas con prosopagnosia,<sup>35</sup> no solo en áreas específicas de corteza cerebral sino también en áreas de conexión y sustancia blanca.<sup>35,36</sup>

El giro fusiforme es la región de mayor actividad cuando un individuo visualiza un rostro,<sup>27,37</sup> en comparación con la visualización de otros objetos. Además, se han descrito conexiones entre el giro fusiforme y áreas posteriores del giro lingual y giros temporales inferior y medio involucrados en el procesamiento e interpretación de información visual compleja,<sup>38</sup> con conexiones paralelas a la red auditiva del giro temporal superior e ínsula posterior,<sup>27</sup> por lo que el sistema de percepción humano está capacitado para captar señales sensoriales combinadas. Al respecto, las señales audiovisuales sincrónicas activan más al giro fusiforme que las asincrónicas.

Por otro lado, la función de “familiaridad”, relacionada con datos bibliográficos y respuestas afectivas asociadas a recuerdos, se ha localizado en regiones temporales anteriores y mediales con el polo temporal derecho.<sup>35,39</sup> A su vez, la interpretación de la expresión facial involucra conexiones con neuronas del surco temporal superior,<sup>40</sup> además de redes fuera de la corteza occipitotemporal que permiten el procesamiento emocional, principalmente amígdala, ínsula y cuerpo estriado.<sup>35</sup>

## Conclusiones

Esta revisión sobre la prosopagnosia refleja la importancia de la neuroanatomía en la aplicación clínica, así como en el estudio y abordaje interdisciplinario de los trastornos neurológicos. Identificar adecuadamente los déficits cognitivos y sus alteraciones anatómicas permitirá brindar manejos médico-quirúrgicos específicos y rehabilitación integral que mejoren la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores.

## Fuentes de financiamiento

Este estudio no recibió financiamiento de ninguna entidad comercial, académica o gubernamental.

## Conflictos de interés

Los autores del presente manuscrito no presentan conflictos de interés que declarar.

## Contribuciones de autores

Silvia Suárez-Monsalve: concepción, diseño, metodología, investigación, análisis, conceptualización, escritura de borrador y versión final.

## Referencias

1. Sacks O. El hombre que confundió a su mujer con un sombrero. Barcelona: Anagrama; 2008.
2. Kumar A, Wroten M. Agnosia. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493156/>
3. Martinaud O. Visual agnosia and focal brain injury. Rev Neurol (Paris). 2017;173(7-8):451-60. doi: [10.1016/j.neurol.2017.07.009](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.009)
4. Álvarez R, Masjuan J. Visual agnosia. Rev Clin Esp [Internet]. 2016;216(2):85-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.07.009>
5. Goodale MA. How (and why) the visual control of action differs from visual perception. Proc Biol Sci. 2014;281(1785):20140337. doi: [10.1098/rspb.2014.0337](https://doi.org/10.1098/rspb.2014.0337)
6. Ptak R. Definition: Visual object agnosia. Cortex. 2021;143:281. doi: [10.1016/j.cortex.2021.07.007](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.07.007)
7. Meadows JC. The anatomical basis of prosopagnosia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1974;37(5):489-501. doi: [10.1136/jnnp.37.5.489](https://doi.org/10.1136/jnnp.37.5.489)
8. Grüter T, Grüter M, Carbon CC. Neural and genetic foundations of face recognition and prosopagnosia. J Neuropsychol. 2008;2(Pt 1):79-97.
9. Coslett HB. Chapter 10. Sensory agnosias. En: Gottfried JA, editor. Neurobiology of sensation and reward. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92800/>
10. Thomas C, Avidan G, Humphreys K, Jung K, Gao F, Behrmann M, et al. Reduced structural connectivity in ventral visual cortex in congenital prosopagnosia. HHS Public Access. 2018;12(1):29-31.
11. Martinaud O, Pouliquen D, Gérardin E, Loubeyre M, Hirsbein D, Hannequin D, et al. Visual Agnosia and posterior cerebral artery infarcts: An anatomical-clinical study. PLoS One. 2012;7(1):e30433. doi: [10.1371/journal.pone.0030433](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030433)
12. McMullen PA, Fisk JD, Phillips SJ, Maloney WJ. Apperceptive

- agnosia and face recognition. *Neurocase*. 2000;6:403-14. doi: [10.1080/13554790008402711](https://doi.org/10.1080/13554790008402711)
13. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in clinical neurology*. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
  14. Chandra SR, Patwardhan K, Pai AR. Problems of face recognition in patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Indian Psychiatr Soc*. 2017;39(5):653-8. doi: [10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_90\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_90_17)
  15. Grueter M, Grueter T, Bell V, Horst J, Laskowski W, Sperling K, et al. Hereditary prosopagnosia: the first case series. *Cortex*. 2007;43(6):734-49. doi: [10.1016/s0010-9452\(08\)70502-1](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70502-1)
  16. Barton JJS. Higher cortical visual deficits. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2014;20(4):922-41.
  17. Sorger B, Goebel R, Schiltz C, Rossion B. Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*. 2007; 35(2):836-52. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.09.051](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.051)
  18. Gupta M, Ireland A, Bordoni B. *Neuroanatomy, visual pathway* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553189/>
  19. De Moraes CG. Anatomy of the visual pathways. *J Glaucoma*. 2013;22(5 SUPPL.1):2-7.
  20. Milner AD, Goodale MA. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*. 2008;46(3):774-85.
  21. Israelita H, Einstein A. The cerebral sulci and gyri. *Neurosurg Focus*. 2010;28(2):E2. doi: [10.3171/2009.11.FOCUS09245](https://doi.org/10.3171/2009.11.FOCUS09245)
  22. Rhoton AL. *Cranial anatomy and surgical approaches*. Oxford: Oxford University Press; 2019.
  23. Peelen M V, Downing PE. Selectivity for the human body in the fusiform gyrus. *Neurophysiol*. 2005;93(1):603-8. doi: [10.1152/jn.00513.2004](https://doi.org/10.1152/jn.00513.2004)
  24. Zhang W, Wang J, Fan L, Zhang Y, Fox PT, Eickhoff SB, et al. Functional organization of the fusiform gyrus revealed with connectivity profiles. *Hum Brain Mapp*. 2016; 37(8):3003-16. doi: [10.1002/hbm.23222](https://doi.org/10.1002/hbm.23222)
  25. Weiner KS, Zilles K. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*. 2016;83:48-62. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033)
  26. Amedi A, Jacobson G, Hendler T, Malach R, Zohary E. Convergence of visual and tactile shape processing in the human lateral occipital complex. *Cereb Cortex*. 2002;12(11):1202-12. doi: [10.1093/cercor/12.11.1202](https://doi.org/10.1093/cercor/12.11.1202)
  27. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*. 1997;17(11):4302-11. doi: [10.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997)
  28. Huschke ES. *Hirn und Seele des Menschen und der Thiere nach Alter, Geschlecht und Race, dargestellt nach neuen Methoden und Untersuchungen*. Jena: Mauke; 1854.
  29. Testut L, Latarjet A. *Human Anatomy Textbook*. 8ª ed. Barcelona: Salvat; 1932.
  30. Kiernan JA. Anatomy of the temporal lobe. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:176157. doi: [10.1155/2012/176157](https://doi.org/10.1155/2012/176157)
  31. Burns MS. Clinical management of Agnosia. *Top Stroke Rehabil*. 2004;11(1):1-9. doi: [10.1310/N13K-YKYQ-3XX1-NFAV](https://doi.org/10.1310/N13K-YKYQ-3XX1-NFAV)
  32. Warrington EK. Recognition memory tests. *Psychol Med*. 1984;15(3):707-8.
  33. Benton AL, Sivan A, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment*. 2ª ed. Oxford: Oxford University Press; 1983.
  34. Duchaine B, Nakayama K. The Cambridge Face Memory Test: results for neurologically intact individuals and an investigation of its validity using inverted face stimuli and prosopagnosic participants. *Neuropsychologia*. 2006;44(4):576-85.
  35. Fox CJ, Iaria G, Barton JJS. Disconnection in prosopagnosia and face processing. *Cortex*. 2008;44(8):996-1009. doi: [10.1016/j.cortex.2008.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.003)
  36. Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Anne K, Church JA, et al. Functional network organization of the human brain. *Neuron*. 2011;72(4):665-78. doi: [10.1016/j.neuron.2011.09.006](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006)
  37. Sergent J, Signoret JL. Functional and anatomical decomposition of face processing: evidence from prosopagnosia and PET study of normal subjects *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1992;335(1273):55-62. doi: [10.1098/rstb.1992.0007](https://doi.org/10.1098/rstb.1992.0007)
  38. Rossion B. Constraining the cortical face network by neuroimaging studies of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*. 2008;40(2):423-6. doi: [10.1016/j.neuroimage.2007.10.047](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.047)
  39. Nakamura K, Kawashima R, Sato N, Nakamura A, Sugiura M, Kato T, et al. Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing a PET study. *Brain*. 2000;123(Pt 9):1903-12. doi: [10.1093/brain/123.9.1903](https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1903)
  40. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(6):223-33. doi: [10.1016/s1364-6613\(00\)01482-0](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01482-0)

# CORRIGENDUM PARA “MÁRQUEZ-FLORES ET AL. (2020). METABOLISM AND EFFECT OF DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA) IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM”

Pérez-Neri Iván<sup>1</sup> 

1. Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

## Correspondencia

Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, La Fama, 14269, Tlalpan, Ciudad de México

## Conflictos de intereses

I.P.N. es coeditor de Archivos de Neurociencias.

**Financiamiento:** Ninguno.

## Contribuciones de los autores

I.P.N. es responsable de la idea original, así como de la elaboración y preparación del escrito para ser publicado.

**Dr. Jesús Ramírez-Bermúdez**  
Editor en jefe de Archivos de Neurociencias

Estimado Editor:

A través de esta carta, quiero hacer de su conocimiento que, por omisión de un servidor, no aparece la declaración conflictos de intereses correspondiente a mi persona en el artículo intitulado “Metabolism and effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the central nervous system”, publicado en el número 3 del volumen 25 de su prestigiosa revista.<sup>1</sup> Dicha declaración debería mencionar que, en años anteriores, yo había sido integrante del Comité Editorial de la revista.

Diversas razones pueden explicar la omisión referida, pero soy consciente de que ninguna de ellas la justifica, por lo que le agradeceré profundamente que tenga a bien publicar esta carta. Agradezco de antemano su atención.

Saludos cordiales.

## Referencias

1. Márquez-Flores MA, Sandoval H, Pérez-Neri I, Ríos C, Diéguez-Campa CE. Metabolism and effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the central nervous system. Arch Neurocienc Mex. 2020;25(3):51-8. doi: [10.31157/an.v25i3.248](https://doi.org/10.31157/an.v25i3.248)

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

