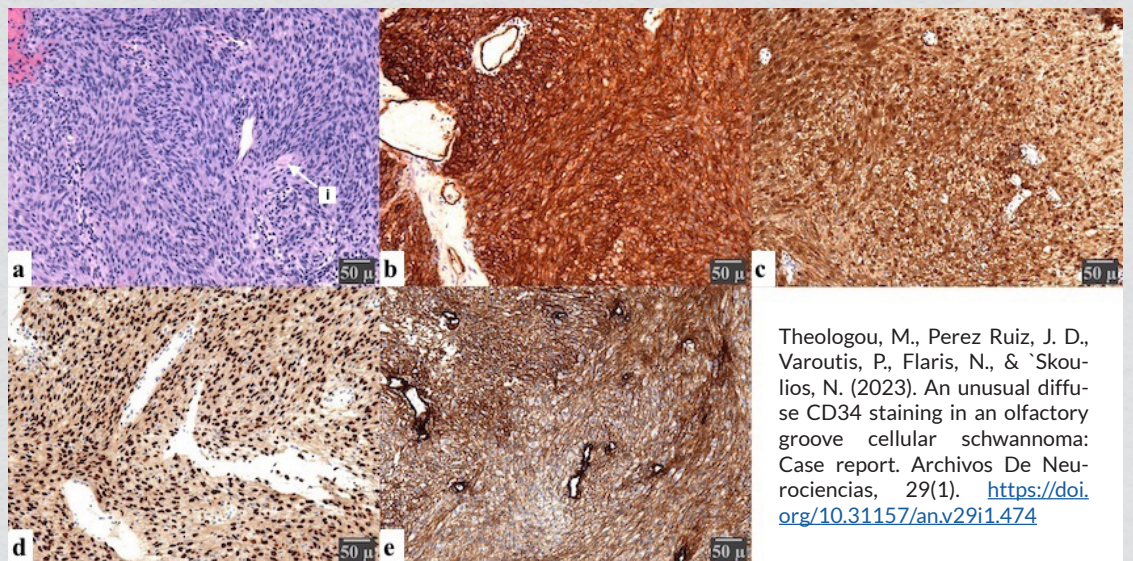
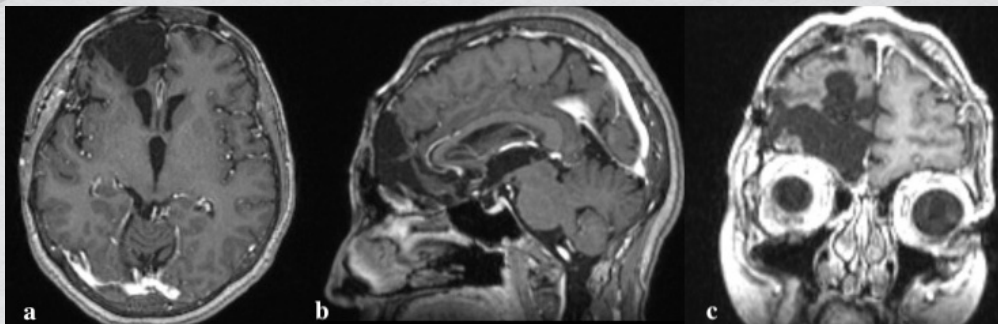


ARCHIVOS DE NEUROCIENCIAS

e-ISSN: 2954-4122 • México



Theologou, M., Perez Ruiz, J. D., Varoutis, P., Flaris, N., & Skoulios, N. (2023). An unusual diffuse CD34 staining in an olfactory groove cellular schwannoma: Case report. *Archivos De Neurociencias*, 29(1). <https://doi.org/10.31157/anv29i1.474>

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 y Traducción

Emma Julieta Barreiro

Archivos de Neurociencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, volumen 29, número 1, año 2024 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@innn.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@innn.edu.mx Teléfono: (55) 5606-3822, ext. 3009. Fecha de la última actualización de este número 18 de septiembre del 2024. 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 29, número 1, año 2024

	EDITORIAL	Página
1	Meet the Editors: Luis Rafael Moscote-Salazar	4
2	Meet the Editors: Ramiro Ruíz García	5

	REPORTE DE CASO	
3	Linfoma Malt Cerebral Primario. Primer reporte en Latinoamérica	6
4	Astrocitoma anaplásico de región pineal, seguimiento a 4 años: Reporte de un caso	11
5	An unusual diffuse CD34 staining in an olfactory groove cellular schwannoma: case report	15

	ARTÍCULO ORIGINAL	
6	El impacto de las malas noticias en las enfermedades neurológicas: el reto en la comunicación médico-paciente	20

	SINTESIS DE EVIDENCIAS	
7	Predictors of intrahospital mortality in patients with coronavirus disease 2019 and cerebrovascular diseases: rapid systematic review and meta-analysis protocol	27

	ERRATA / CORRIGENDUM	
8	Corrigendum to "Pérez-Neri and Ríos (2021). Glutamine-mediated nitric oxide synthase inhibition might explain the 'arginine paradox'. Archivos De Neurociencias, 26(2), 7-9"	35



MEET THE EDITORS: LUIS RAFAEL MOSCOTE-SALAZAR

Luis Rafael Moscote Salazar¹ 

¹Grupo Colombiano de Investigación Clínica en Neurointensivismo.
Bogotá, Colombia.

Correspondence

Luis Rafael Moscote-Salazar. MD

✉ rafaelmoscote21@gmail.com

Affiliation

Grupo Colombiano de Investigación Clínica en Neurointensivismo.
Bogotá, Colombia.

Funding sources

This study received no funding from any commercial, academic or governmental entity.

Conflicts of Interest

The authors of the present study have no conflict of interest to disclose.

Authors Contributions

Dr.Moscote-Salazar: Conception and design, drafting, final approval, agreement to be accountable.

Acknowledgments

None

I was born and raised in Riohacha, La Guajira, Colombia, where I trained as a general physician at the *Universidad Libre de Colombia* (Barranquilla) and qualified as a specialist in Neurosurgery at Universidad de Cartagena (Cartagena de Indias), Colombia.

My interest in neurosciences arose from the first years of my studies in medicine. Afterwards, I had the opportunity to do my last year of undergraduate in research modality at the Ramon y Cajal Institute, Madrid, Spain.

During my Neurosurgery residency, I was encouraged by my professors to publish case reports and narrative reviews. I consider that this was very important in my training process. Among the fellowships I have obtained, the CNS Kenichiro Sugita International Fellowship (2008-2009) and The Crockard International Fellowship (2008) of the AANS/CNS Spine Section are included.

My main interests are neurocritical management of neurosurgical patients and neurovascular medicine, besides Preclinical models. I am currently a Cochrane member gathering evidence that allows for better clinical decision making. I have contributed, together with colleagues from Argentina, El Salvador, and Latin America, to the creation of the Latin American Neurointensive Council (CLaNi) (neuroclani.org) which has among its objectives the dissemination of knowledge in neurocritical medicine. On the other hand, I am the founder of the Colombian Group of Clinical Research in Neurointensive Care, recently recognized with Category C by the Minciencias (Colombia).

Currently, I also participate as a social media ambassador for the Neurocritical Care Journal(Official Journal of the Neurocritical Care Society).

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez



“2024 © 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.”



MEET THE EDITORS: RAMIRO RUÍZ GARCÍA

Ramiro Ruiz-García

Departamento de Publicaciones Científicas y Biblioteca. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Correspondence

Ramiro Ruiz-García
Departamento de Publicaciones Científicas y Biblioteca. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México

✉ ramiro.ruiz@innn.edu.mx

Affiliation

1Departamento de Publicaciones Científicas y Biblioteca. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Funding sources

This study did not receive any source of funding

Conflicts of Interest

Authors of the present study have no conflict of interest to disclose

Authors Contributions

Dr. Ramiro Ruiz-García: Conception, writing and design.

Acknowledgments

To my mentors:
Dr. Jesús Muraira González (in memoriam)
Dr. Jesús Ramirez-Bermúdez
Dr. Elizabeth Finger
Dr. Stephen Pasternak

I was born in Monterrey Mexico, the same city where I finished my MD degree at the Nuevo Leon Autonomous University.

I knew that I wanted to become an expert in the field of behavior since I was in my second year of medical school. Such idea materialized because my Neuroanatomy professor, Dr. Jesús Muraira, really inspired me during his lectures, especially one day, when he introduced me to the complexity of pathological behavior through a clinical example of an unfortunate person who developed Klüver-Bucy syndrome¹

When I was finishing my MD degree, I was hesitant between choosing a Neurology or a Psychiatry residency program due to my passion for the behavioral, cognitive, and psychiatric manifestations of neurological disorders. Fortunately, I had the opportunity to have an elective rotation at the Neuropsychiatry Unit at the National Institute of Neurology and Neurosurgery in Mexico City. This hospital became my home for the next 5 years while I was training as a psychiatrist and neuropsychiatrist. Finally, I completed a 2-year fellowship training program in Cognitive Neurology at the University of Western Ontario. This training was very upgrading for me as I learned how to harmonize the neuropsychiatric perspective with the neurological approach of behavioral and cognitive disorders.

Currently, my position is Head of Scientific Publications Department at the National Institute of Neurology and Neurosurgery.

I continue to study and investigate all aspects of cognitive, behavioral, and neuropsychiatric manifestations of patients with neurodegenerative disorders as well as patients with epilepsy.

References

1. Lanska DJ. The Klüver-Bucy Syndrome. *Front Neurol Neurosci* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 13];41:77–89. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/475721>

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez



“2024 © 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.”

LINFOMA MALT CEREBRAL PRIMARIO. PRIMER REPORTE EN LATINOAMÉRICA

León-Palacios José L.^{1,4} | Casavilca-Zambrano Sandro^{2,5} | Borda Giuliano^{3,4}

1. Departamento de Cirugía, Servicio de Neurocirugía, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.
2. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú
3. Departamento de Cirugía, Servicio de Cirugía, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.
4. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
5. Universidad de Huánuco, Huánuco, Perú.

Correspondencia

José Luis León Palacios,
Av. Honorio Delgado 210 San Martín
de Porres- Lima, ZIP code 27.

✉ jose.leon.p@upch.pe

Resumen

Introducción: Los linfomas de la zona marginal de células B consiste en la asociación de tejido extranodal o tejido linfoide asociado a mucosa "MALT" es un tipo raro de linfoma de bajo grado, usualmente confundido con un meningioma; existe una pequeña serie que presenta en su mayoría un compromiso dural; excluyendo a este último, los linfomas primarios de bajo grado del sistema nervioso central son patologías extremadamente raras.

Métodos: Reporte de caso que describe la clínica, diagnóstico y manejo del primer caso de Linfoma MALT cerebral primario en la región.

Resultado: Reporte del primer caso de Linfoma MALT cerebral primario en la región, diagnosticado con inmunohistoquímica.

Discusión: El linfoma MALT cerebral primario es infrecuente; a nivel mundial solo se han reportado 5 casos. Dentro de los diagnósticos diferenciales de los linfomas primarios del SNC hallamos los Linfomas secundarios, Toxoplasmosis cerebral, Glioblastoma multiforme (glioma en mariposa), el absceso cerebral, la Neurosarcoïdosis y el Tuberculoma cerebral.

Conclusión: Esta patología debe estar incluido en el diagnóstico diferencial de las masas dures e intraparenquimales de pacientes inmunocompetentes.

Palabras clave: Linfoma de células B de la Zona Marginal; Neoplasias Encefálicas, Oncología Quirúrgica (DeCS)

Antecedentes

Los linfomas del sistema nervioso central (SNC) constituyen menos del 3 % de todos los tumores cerebrales¹. Una variedad de ellos, el Linfoma Primario del SNC (LPSNC) constituye el 2,5% del total de tumores cerebrales primarios; su diagnóstico se basa principalmente en no hallar coexistencia de patología sistémica al momento del diagnóstico, distinguiéndose del Linfoma Secundario^{2,3}. De acuerdo con la World Health Organization (WHO) el Linfoma Difuso de Células B extensas es el subtipo más frecuente de LPSNC, dejando al Linfoma de Células B de bajo grado, el Linfoma Anaplástico de células extensas y al LPSNC de Células T como casos extremadamente raros^{1,2}. El Linfoma de la Zona Marginal de Células B (LZM) que consiste en la asociación con tejido extranodal o Tejido Linfoide Asociado a Mucosa (MALT) es un tipo de Linfoma indolente de bajo grado muy raro confundido usualmente con los meningiomas; existen pequeñas series de caso que presentan compromiso dural en su mayoría; excluyendo estos linfomas dures, los LPSNC de bajo grado son entidades extremadamente inusuales^{2,4}.

En el presente reporte comunicamos los hallazgos clínicos, quirúrgicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica del LPSNC tipo MALT intraparenquimal. El estudio cuenta con el consentimiento del paciente y la aprobación del comité de ética de nuestra institución; asimismo, se siguieron los lineamientos de la guía CARE para reportes de caso.

Presentacion del Caso

Paciente varón de 25 años, estudiante universitario procedente de Lima; con antecedente de tuberculoma cerebral y convulsiones, diagnosticado 2 años antes de ingreso (sin aislamiento bacteriológico, solo imagenológico y por prueba terapéutica) en otra institución por lo cual recibió tratamiento antituberculoso con esquema sensible, además de corticoterapia y Ácido Valproico. Presenta una enfermedad actual de 5 meses, posterior a disminución de anticomiciales cursó con convulsión tónico clónica generalizada (CTCG) 2-3 veces por semana; por lo cual acudió a neurólogo quien indicó dexametasona vía oral horario con mejoría



clínica posterior. 1 día antes de ingreso paciente cursó con CTCC asociada a cefalea. Al examen de ingreso paciente colaborador orientado sin déficit neurológico refiriendo solo cefalea; se decide iniciar corticoterapia con mejoría clínica e imagenológica en días siguientes (Figura 1). En la analítica sanguínea se obtuvo leucocitosis (reactiva a corticoide), serología negativa para hiv, agHbs, vhc y vdrl; a solicitud de neumología se realizó punción lumbar obteniendo Genexpert, PCR(LCR) negativo, así como BK esputo y radiografía de tórax normal; con esta evidencia neumología sugirió descartar tuberculoma cerebral como diagnóstico. En la imagenología al ingreso, RMN encefálica se aprecia en secuencia T1 un realce homogéneo al contraste a nivel del giro frontal superior izquierdo parasagital y sin compromiso aparente de la duramadre, en FLAIR se aprecia edema vasogénico moderado perilesional y no restricción a la difusión en secuencia DWI (Figura 1); asimismo, una pan TAC y RNM toraco abdomino pélvica descartó signos de lesión en otras partes del cuerpo. En reunión clínica y ante duda diagnóstica se acuerda dar de alta a paciente y suspender de forma progresiva la corticoterapia a fin de observar mejor

la lesión tumoral para toma de biopsia. 2 meses después paciente acude por consultorio por cefalea y con resultado de RMN encefálica solicitada en la cual se aprecia aumento considerable de edema vasogénico en secuencia FLAIR (Figura 1, 2da fila), por lo que se decidió hospitalizar por emergencia y realizar biopsia cerebral. Como intervención terapéutica inicial se realizó resección tumoral guiada por estereotaxia, como hallazgo intraoperatorio se obtuvo tumor frontal izquierdo subcortical fibroso, hipovascularizado, aracnoides fibrosa y duramadre hipervascularizada y fue dado de alta al 5to día postoperatorio. Se recibió anatomía patológica (Figura 2) la cual se describió como proceso linfoproliferativo B de bajo grado con diferenciación plasmocítica consistente con Linfoma de tejido Linfoide asociado a Mucosas (MALT); con este resultado fue evaluado por el servicio de oncología quien inició quimioterapia con Rituximab complementándose con radioterapia. Se realizó seguimiento del paciente mediante llamadas telefónicas y consulta externa. En la actualidad el paciente cursa asintomático con independencia funcional siguiendo tratamiento oncológico. En RMN a 6 meses postoperatorio no se aprecia signos de recidiva de lesión.

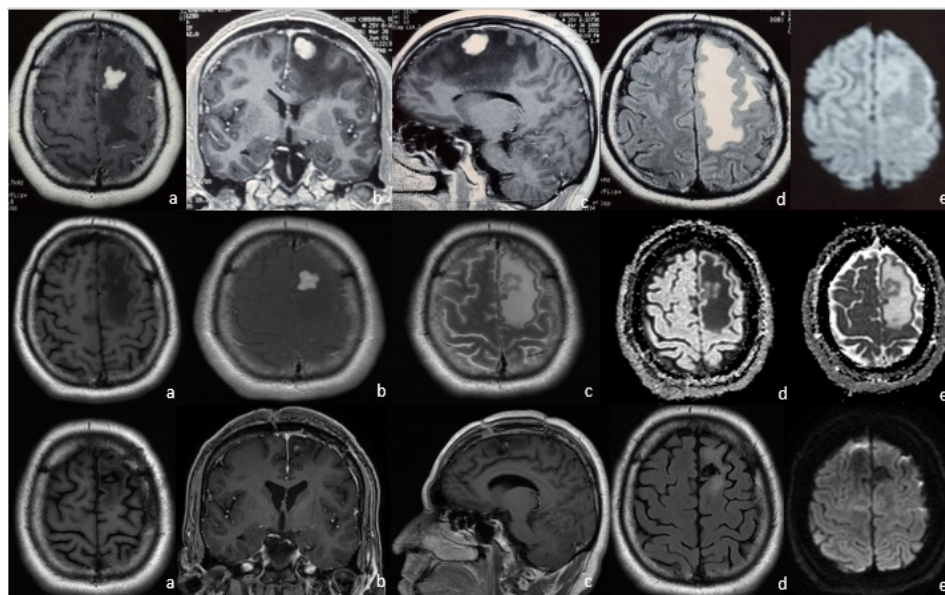


Figura 1. Resonancia magnética encefálica al ingreso, pre operatorio y a 6 meses postoperatorio (1ª, 2da y 3era fila respectivamente). En la 1ª fila (a,b,c) imagen T1 contrastada, se aprecia un realce homogéneo frontal izquierdo en corte axial coronal y sagital; (d) con edema asociado en FLAIR y (e) sin restricción a la difusión aparente. 2da fila: imagen en T1, T1 con contraste y FLAIR (a,b,c); Difusión y ADC sin restricción aparente (d,e). 3ra fila: hipointensidad frontal izquierda en relación a resección de masa tumoral; no realce al contraste (b,c) y leve edema perilesional en FLAIR (d).

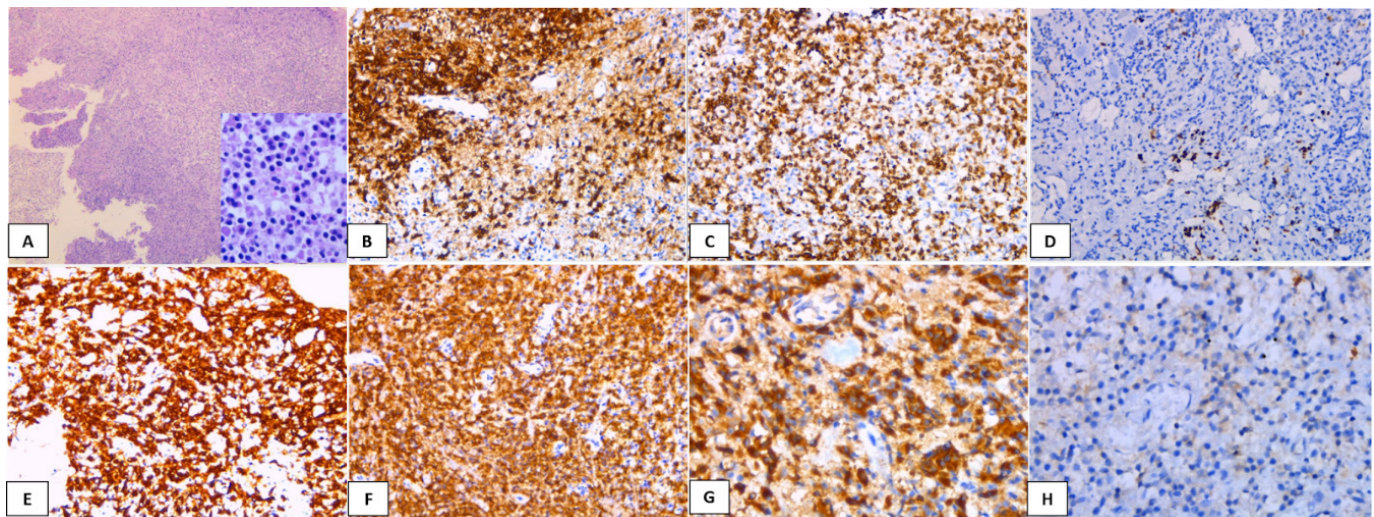


Figura 2. Fig. 1 Biopsia de tumor cerebral. (A) Parénquima cerebral difusamente infiltrado por linfocitos maduros, pequeños, con características plasmocitoides (H&E). Las tinciones de inmunohistoquímica resaltan la positividad de las células neoplásicas para marcadores de linaje B, como CD20 (B) y PAX-5 (no mostrado), se encuentran acompañadas de una población de linfocitos T maduros CD3 positivo (C); y presentan un bajo índice mitótico, como se muestra en la tinción Ki-67 (D). Las células neoplásicas además expresan marcadores de diferenciación plasmocitoide como CD138 (E) y CD38 (F), con restricción de cadenas ligeras, característica que ayuda al diagnóstico. Tinciones de inmunohistoquímica Kappa (G) y Lambda (H)

Discusión y Conclusión

El linfoma MALT fue descrito por primera vez en 1983 por Isaacson. Estos LPSNC son raros y conllevan un mal pronóstico para el paciente debido a su naturaleza agresiva del linfoma; sin embargo los linfomas MALT cerebrales presentan un buen pronóstico dado a su naturaleza indolente⁵. Solo unos cuantos casos de LPSNC de bajo grado MALT han sido descritos a lo largo de la historia, casi en su totalidad localizados extraaxialmente en la duramadre, predominantemente en mujeres y simuladoras con el meningioma intracranial^{2,4,6}. Itoh et al. indicó en su serie de casos un total de 9 pacientes con LZM de células B, el 100% mujeres en su mayoría supratentoriales y con un diagnóstico inicial de meningioma cerebral⁶. Asimismo como refiere Park en su reporte de 2013, hasta dicha fecha 35 casos de LZM de Células B fueron reportados en la literatura de lengua inglesa, de ellos el 85.7% fue de sexo femenino, con una media de edad de 56 años; el sitio de inserción fue a nivel dural, sobretododo en la convexidad, excepto en 3 casos que mostraron su origen en parénquima cerebral^{4,6,7}. Realizamos nuestra búsqueda mediante la base de datos de Pubmed Mesh

con el descriptor ("Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]) AND "Brain"[Mesh], asimismo en Latinoamérica con la base de datos Scielo y hallamos un total de 5 casos de LPSNC tipo MALT intraparenquimal (también denominado LZM extranodal de Células B), incluida la nuestra (Tabla 1); cabe resaltar que a nivel latinoamericano no se obtuvo resultado a la búsqueda de la patología. En el Perú solo 2 estudios se han hallado en referencia al LPSNC, sin embargo, el tipo difuso de Células B (más frecuente) fueron los hallazgos en uno de ellos, mientras en el otro estudio no se realizó la tipificación; la falta de insumos de inmunohistoquímica y de biología molecular en nuestro país debilita obtener diagnósticos precisos⁸.

En nuestro estudio se halló LZM extranodal de Células B a nivel intraparenquimal; una ubicación muy infrecuente. La mayoría de los LPSNC tipo MALT se ubican a nivel dural. Cabe mencionar que a nivel del SNC no existen células MALT, es por ello que una conjetura es que las células meningoteliales de la membrana aracnoidea son análogos a las células epiteliales de otros órganos donde el Linfoma MALT puede originarse^{6,9}. Otra hipótesis es que el tejido tipo MALT se forme bajos condiciones inflamatorias en el SNC, acondicionando el camino para la formación del Linfoma

Tabla 1. Reporte de casos de Linfomas extranodal de la Zona Marginal de Células B (MALT) intraparenquimales

Caso no.	Referencia	Edad	Ubicación	Diagnóstico	Tratamiento
1	7	66a	frontal derecho	no dispinble	QT
2	6	28a	APC derecho	schwannoma	cirugía
3	4	18a	GB izquierdo	glioma de alto grado	RT
4	5	45a	Parietal derecho	linfoma	RT
5	Caso actual	27 a	frontal izquierdo	tuberculoma	cirugía + QT +RT

APC: ángulo Pontocerebeloso; GB: Ganglios Basales

MALT². En general los Linfomas MALT cerebrales tienen un cuadro crónico, indolente; principalmente afectan a mujeres de mediana edad y predominantemente se presentan como masa dural, radiológicamente indistinguible de un meningioma^{7,10}. Dentro de los diagnósticos diferenciales de los LPSNC hallamos los Linfomas secundarios, Toxoplasmosis cerebral, Glioblastoma multiforme (glioma en mariposa), el absceso cerebral, la Neurosarcoidosis y el Tuberculoma cerebral³.

En nuestro paciente se halló positividad para CD38, IgG, CD20, CD 138 y PAX-5; asimismo CD3, CD23, y S100 negativos. El índice Ki-67 DEL 5% y restricción de cadenas Kappa (Kappa/Lambda). La histología e inmunofenotipo son similares a los linfomas MALT hallados en otra parte del organismo; los linfomas están compuestos de pequeños linfocitos, células de la zona marginal con ligera irregularidad, así como citoplasma pálido, unas cuantas células alargadas y muchas células plasmáticas y rara vez con focos de amiloidosis. Las células neoplásicas sin CD5 negativo y CD10 células B negativo, usualmente con células plasmáticas monotípicas, indicativos de diferenciación plasmática. Las células plasmáticas con IgG4 positivos en algunos casos sin evidencia de enfermedad sistémica. La trisomía 3 es posible detectar en estos pacientes y son raras las translocaciones¹. En el linfoma MALT dural el índice de proliferación (Ki67) usualmente es <5% ; sin embargo, se han descrito linfomas MALT duros de mayor grado a nivel cerebral y espinal¹¹.

El Linfoma MALT presenta un desarrollo lento y puede ser tratado con terapia local como la cirugía y radioterapia,

aunque por la rareza de su presentación un tratamiento óptimo aún no ha sido establecido^{3,6,11}. Cierta literatura menciona mejor pronóstico respecto a la cirugía en asociación con radioterapia adyuvante¹². En efecto radioterapia primaria está avalada en pacientes con crecimiento tumoral lento y poco deterioro neurológico^{13,14}. Asimismo, George et al. menciona a la quimioterapia como manejo único con un seguimiento a largo plazo de supervivencia con Metotrexate¹⁵. En nuestro caso, el paciente fue sometido a cirugía y posterior a ella a quimioterapia con Rituximab y radioterapia de 2600 CGY en 13 sesiones. LPSNC tipo MALT de origen intraparenquimal es una enfermedad de curso relativamente benigno y que puede ser tratado con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. La terapia con corticoesteroides puede disminuir dramáticamente el volumen de los LPSNC debido a la combinación de sus efectos antiedema y citotóxico³. Una probable causa de falla en el diagnóstico inicial en nuestro caso pudo deberse a la reducción de la neoplasia al iniciar dexametasona como antiedema; y por ello, se decidió suspender la corticoterapia para apreciar la real magnitud de la lesión y proceder con la excisión del mismo con los mejores márgenes.

El linfoma MALT intraparenquimal del SNC (también denominado LZM extranodal de Células B) debe estar incluido en el diagnóstico diferencial de las masas duros e intraparenquimales de pacientes inmunocompetentes. Reportes adicionales pueden contribuir a esclarecer su etiología y mejorar el enfoque terapéutico. Dentro de las limitaciones como la falta de presupuesto dentro del sistema de salud que impiden realizar estudios complementarios (estudios de neuropsicología y evaluación funcional) y diagnósticos

anatomopatológicos con perfiles inmunohistoquímicos de forma temprana, esto podría conllevar a la pérdida de casos con esta misma etiología; aunado a ello la baja sospecha diagnóstica y su falta de búsqueda intencionada como diagnóstico diferencial dificulta su hallazgo.

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses

El reporte fue financiado por los autores; declaran que no existe conflicto de interés alguno.





Contribución de autores

JLLP trabajó en la conceptualización e investigación de campo, redacción del borrador original y edición de la versión final del documento. SCZ participó en la búsqueda de bibliografía, redacción del borrador original y revisión y edición de la versión final del documento. GBL participó en la investigación de campo y búsqueda de bibliografía y revisión de la versión final del documento.

Bibliografía

1. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editores. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. 408 p. (World Health Organization classification of tumours).
2. Ueba T, Okawa M, Abe H, Inoue T, Takano K, Hayashi H, et al. Central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type involving the brain and spinal cord parenchyma: Non-dural marginal zone B-cell lymphoma. *Neuropathology*. junio de 2013; 33(3):306-11. doi:10.1111/j.1440-1789.2012.01350.x
3. Gaillard F. Primary CNS lymphoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [citado 15 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/primary-cns-lymphoma>
4. Park I, Huh J, Kim JH, Lee S, Ryu M-H, Kang Y-K. Primary Central Nervous System Marginal Zone B-Cell Lymphoma of the Basal Ganglia Mimicking Low-Grade Glioma: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. octubre de 2008;8(5):305-8. DOI: 10.3816/CLM.2008.n.043
5. Wei D, Rich P, Bridges L, Martin AJ, Chau I, Bodi I, et al. Rare case of cerebral MALToma presenting with stroke-like symptoms and seizures. *Case Rep*. 22 de abril de 2013; 2013(apr22 1):bcr2012008494-bcr2012008494. doi:10.1136/bcr-2012-008494
6. Itoh T, Shimizu M, Kitami K, Kamata K, Mitsumori K, Fujita M, et al. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type in the CNS. *Neuropathology*. septiembre de 2001; 21(3):174-80. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2001.00392.x>
7. Tu P-H, Giannini C, Judkins AR, Schwalb JM, Burack R, O'Neill BP, et al. Clinicopathologic and genetic profile of intracranial marginal zone lymphoma: a primary low-grade CNS lymphoma that mimics meningioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de agosto de 2005; 23(24):5718-27. DOI: 10.1200/JCO.2005.17.624
8. Málaga-Zenteno J, Mamani-Quispe JA, Fuentes Fuentes M, Suclla-Velásquez JA, Meza Aragón J. Linfoma primario del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente. *An Fac Med*. 23 de noviembre de 2012;73(3):245.
9. Weis S, Llenos IC. Primary leptomeningeal B-cell lymphoma of MALT-type in statu nascendi: A case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. julio de 2008;110(7):732-8. doi:10.1016/j.clineuro.2008.04.005
10. Neidert MC, Leske H, Burkhardt J-K, Rushing EJ, Bozinov O. A 44-Year Old Male with Right-Sided Facial Numbness: Correspondence. *Brain Pathol*. enero de 2015;25(1):113-4. <https://doi.org/10.1111/bpa.12234>
11. de la Fuente MI, Haggiagi A, Moul A, Young RJ, Sidani C, Markoe A, et al. Marginal zone dural lymphoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and University of Miami experiences. *Leuk Lymphoma*. 3 de abril de 2017;58(4):882-8. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1218006>
12. Ahmadi S, Frank S, Hänggi D, Eicker S. Primary spinal marginal zone lymphoma: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 2012; <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31824e50fb>
13. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Miller R, Verschueren T, et al. Primary spinal epidural lymphoma: patients' profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.002>
14. Kamoshima Y, Sawamura Y, Sugiyama T, Yamaguchi S, Houkin K, Kubota K. Primary Central Nervous System Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma-Case Report-. —Case Report—. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(7):527-30. <https://doi.org/10.2176/nmc.51.527>
15. George AC, Ozsahin M, Janzer R, Agassis S, Meuli R, Baur AS, et al. Primary intracranial dural lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type: report of one case and review of the literature. *Serveur Académique Lausannois*. enero de 2005

ASTROCITOMA ANAPLÁSICO DE REGIÓN PINEAL, SEGUIMIENTO A 4 AÑOS: REPORTE DE UN CASO

Castañeda-Aguayo Francisco ¹  | Valdéz-Orduño Ricardo ¹  | Hernández-Salazar Manuel ¹ 
Hernández-Zamora César Iván ¹ 

1. Centro Médico Nacional ISSSTE 20 de Noviembre. México.

Correspondencia

César Iván Hernández-Zamora MD. Departamento de neurocirugía. Centro Médico Nacional ISSSTE 20 de Noviembre, CDMX, México.

✉ cezzarmedic92@gmail.com

Resumen

Introducción: Los gliomas que se desarrollan en la región pineal constituyen entre el 14% y el 22% de todas las lesiones que afectan a esta área. Entre estos, los Astrocitomas pineales de alto grado, como los anaplásicos y glioblastomas, son extremadamente poco comunes. En el tratamiento de estas lesiones, la cirugía se considera la primera opción, y en algunas situaciones, puede ser necesaria la administración de terapias complementarias, como quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, es importante destacar que existe una notoria disparidad en cuanto a la supervivencia entre los gliomas de grado bajo y los de grado alto en esta región. El propósito del presente trabajo es resaltar aspectos clínicos de las neoplasias de origen astrocitario de la glándula pineal.

Método: Presentamos el caso de una paciente femenina de 16 años de edad con diagnóstico tisular de astrocitoma anaplásico cerebral de región pineal, el tratamiento, evolución y el resultado en 4 años de seguimiento.

Objetivo: Presentar la sobrevida de una paciente con diagnóstico confirmado de astrocitoma anaplásico, la cual ha sobrepasado la media de lo mencionado en la literatura actual.

Discusión: El astrocitoma anaplásico tiene una sobrevida corta de acuerdo a nuestra revisión, siendo los tumores del parénquima pineal menos frecuentes que los germinomatosos. El manejo elegido en nuestro caso fue basado en las recomendaciones internacionales, obteniendo una supervivencia y seguimiento de 4 años, lo que lo hace un caso de éxito, acorde al pronóstico común de su histología.

Conclusión: El astrocitoma anaplásico de la región pineal es un tumor poco frecuente cuya sobrevida es limitada. Probablemente el haber realizado una resección quirúrgica completa, junto al manejo adyuvante, tuvo un gran impacto en la sobrevida de la paciente, superior al promedio. Al presentar este caso pretendemos aportar a las series un nuevo reporte de evolución libre de enfermedad, en el futuro y con la aplicación en nuestro medio de la clasificación del año 2021 propuesta por Cohen¹².

Palabras clave: Alfa feto proteína (AFP), Fracción beta de gonadotropina corionica humana (HCG-b) Líquido Cefaloraquídeo (LCR), resonancia magnetica (RMI), Isocitrato deshidrogenasa (IDH), organización mundial de la salud (OMS).



Antecedentes

La glándula pineal es una estructura endócrina pequeña, localizada en el epítalamo, en la línea media cerebral, apenas rostral y posterior al techo del tercer ventrículo¹. Dentro de algunas de sus funciones interviene en la función gonadal y el ritmo circadiano^{2,3}. El 95% de las células glandulares son pinealocitos con procesos dendríticos y el otro 5% células de la neuroglia entre las cuales se encuentran los astrocitos³.

Los tumores cerebrales son las neoplasias sólidas más frecuentes en la infancia y la principal causa de muerte por cáncer⁴. Los tumores de región pineal representan alrededor de 0.4 a 1% de todas las neoplasias intracraneales en la población general, incluyendo una gran variedad como tumores de células germinales, pinealocitomas, metástasis y tumores extrapineales dependientes de parénquima circundante⁴. En la población pediátrica representan aproximadamente de 3-11% de tumores cerebrales⁵.

Los gliomas en esta región son extremadamente poco frecuentes, representando el 14-22% de tumores pineales⁵. Fueron clasificados en difusos y no difusos, con empleo de características moleculares incluyendo mutación IDH. Pueden originarse del propio tejido pineal o del tálamo⁶. Los astrocitomas crecen a partir de astrocitos de la propia glándula pineal. Los astrocitomas grado II son los más frecuentes con el 25%. Los Astrocitomas de alto grado (anaplásicos y glioblastoma) son muy poco frecuentes en esta región^{4,7}. Se han reportado claras diferencias en supervivencia entre lesiones de bajo y alto grado^{2,8}.

El astrocitoma anaplásico es un tumor primario del sistema nervioso central maligno, infiltrativo y difuso. El manejo del astrocitoma anaplásico, incluye resección máxima segura, seguido de quimioterapia y radioterapia (esta última en mayores de 3 años)⁶. La inmunoterapia representa una herramienta prometedora en el manejo de gliomas de alto grado^{2,6}. El abordaje quirúrgico a la región pineal es elegido basado específicamente en la localización de la lesión y la preferencia del cirujano^{7,8}.

Histológicamente el astrocitoma anaplásico, presenta una morfología heterogénea, con las siguientes características, alta celularidad, alto porcentaje de mitosis, pleomorfismo y atipia nuclear, presencia de marcadores gliales, ausencia de marcadores neuronales y por último ausencia de necrosis y proliferación celular.

La recurrencia y progresión tumoral es muy frecuente y las alternativas terapéuticas son muy limitadas. Una segunda intervención puede ser considerada si el paciente presenta síntomas por efecto de masa, cuando la progresión no se encuentra en áreas elocuentes y el paciente presenta buenas condiciones clínicas. La cirugía presenta buenos resultados para el alivio de los síntomas, pero no es muy significativo en el impacto de la sobrevida. La radioterapia posterior a la cirugía es el tratamiento adyuvante establecido para gliomas malignos, demostrando una respuesta clínica favorable. La media de sobrevida del astrocitoma anaplásico se a descrito entre 21 a 25 meses y la media de progresión libre de enfermedad es entre 8.7 y 14.8 meses.

Presentación de caso

Paciente femenina de 16 años, presenta cuadro de cefalea, vomito, crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas en junio de 2019. Se realiza estudio de resonancia (Figura 1A) donde se observan datos de hidrocefalia y lesión en región pineal, por lo que se realizó derivación ventriculoperitoneal, se toman marcadores tumores en liquido cefalorraquídeo, los cuales resultan negativos. En el mes de agosto, se toma biopsia guiada por esterotaxia, la cual reporta astrocitoma anaplásico (Figura 2 A.B.C). En septiembre, se somete a resección por abordaje supracerebeloso infratentorial realizando una resección total (Figura 1B). Posteriormente, se somete a 6 ciclos de quimioterapia con esquema ICE-T (Ifosfamida, carboplatino, etopósido con temozolamida) y radioterapia con 52 G y en 29 sesiones. Posterior a esto se realiza estudio de imagen de control en 2020, donde se sospecha de recidiva vs radionecrosis, concluyendo en esta última. Se decide ofrecer nuevo esquema de quimioterapia, bevacizumab e irinotecán con posterior seguimiento. En el último estudio de imagen realizado a finales de 2022, se observa libre de recidiva (Figura 1C)

Discusión

En el caso presentado, se tuvieron sospechas diagnósticas al observar el estudio de imagen inicial, así como los marcadores tumorales de líquido cefalorraquídeo negativos, por lo que se propuso la siguiente parte del protocolo del abordaje diagnóstico, terapéutico.

Los tumores de la región pineal son neoplasias intracraneales poco frecuentes. Los gliomas de alto grado como lo son el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme tienen un mal pronóstico⁴. Una publicación reciente por Li et al.

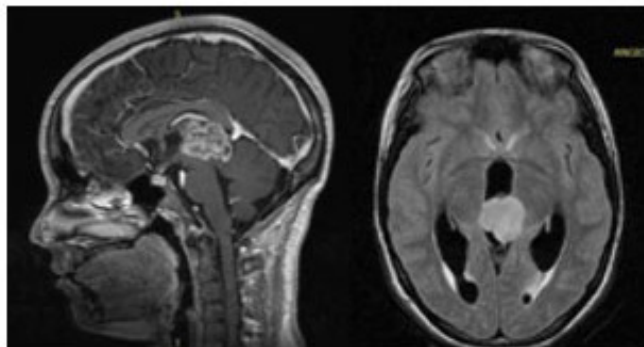


Figura 1 A

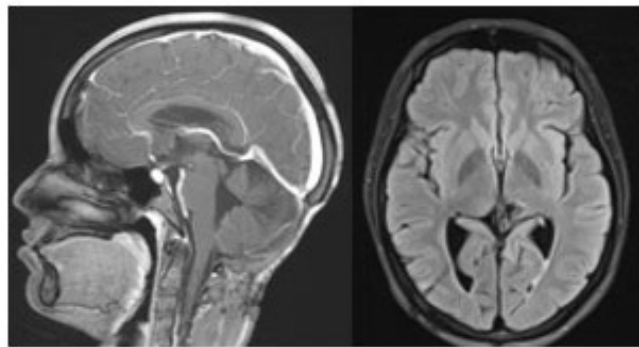


Figura 1 B

Estudios de resonancia magnetica de cerebro en donde se observa imagen compatible con tumoración en región pineal (Figura 1 A) Último estudio de resonancia magnetica de diciembre 2022 en donde se evidencia presencia de tumor

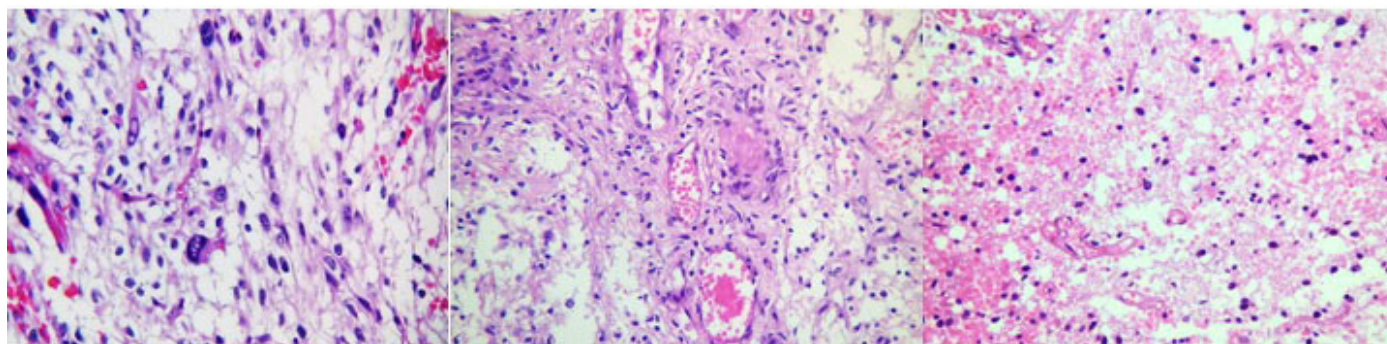


Figura 2 A. Hiper celularidad con células gliales altamente anaplásicas con atipia nuclear y pleomorfismo importante, así como mitosis atípicas. (Tinción de H&E, 40x).

Figura 2 B. Proliferación microvascular con hiperplasia endotelial: "Vasos glomeruloides" (Tinción de H&E, 40x)

Figura 2 C. Necrosis en parches (sin empalizada periférica). Característica esencial en gliomas de alto grado (tinción de H&E, 40x).

Comparó supervivencia de gliomas de bajo (Grado I y II de la OMS) y alto grado (Grado III y IV de la OMS) en región pineal. La media de supervivencia fue para los de bajo grado de 46% a 24 meses en contraste con los de alto grado menos de 16% a 23 meses ⁶.

El tratamiento quirúrgico en algunas series ⁶ no reporta una diferencia significativa en la supervivencia, siendo esta no mayor a 23 meses en pacientes con un glioma de alto grado. En nuestro caso la paciente tiene actualmente una supervivencia mayor a esta en donde nosotros consideramos que la resección quirúrgica presentó una gran importancia en obtener estos resultados.

De los abordajes descritos para la resección quirúrgica de los tumores de la región pineal ¹², el abordaje supra cerebeloso

infratentorial utilizado en este caso nos brindó un buen corredor quirúrgico para poder ofrecer una resección total, sin posterior déficit agregado. El uso del bevacizumab como terapia de segunda línea en las recidivas de los gliomas de alto grado demuestra un aumento en la supervivencia ¹⁵. El hecho de haber realizado una resección total y el uso concomitante de bevacizumab en el caso presentado concuerda con lo descrito en la literatura internacional.

Conclusión

El astrocitoma anaplásico de la región pineal es un tumor poco frecuente cuya supervivencia es limitada. Probablemente el haber realizado una resección quirúrgica completa, junto al manejo adyuvante, tuvo un gran impacto en la supervivencia de la paciente, superior al promedio. Al presentar este

caso pretendemos aportar a las series un nuevo reporte de evolución libre de enfermedad, en el futuro y con la aplicación en nuestro medio de la clasificación del año 2021 propuesta por Cohen¹⁴.

Agradecimiento

Al personal médico del Centro Médico Nacional ISSSTE 20 de noviembre por el apoyo en el manejo multidisciplinario de esta paciente y a sus familiares.

Financiamiento

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

Conflictos de interes

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

Referencias

- Tomomichi Kayahara, MD, PhD et. Al. "Pineal region pilocytic astrocytoma showing uncommon growth: a case report", *Radiology Case Reports* 16 (2021) 2663–2667. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.06.053>.
- Del Valle M, (2023) Pineal Gland Cancer - StatPearls - NCBI Bookshelf Publishing.
- Stowe HB, Miller CR, Wu J, Randazzo DM and Ju AW (2017) Pineal Region Glioblastoma, a Case Report and Literature Review. *Front. Oncol.* 7:123. [doi:10.3389/fonc.2017.00123](https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00123).
- Randy S. D'Amico, M.D. et. Al. Pineal region glioblastomas display features of diffuse midline and non-midline gliomas, *J Neurooncol.* 2018 October ; 140(1): 63–73. [doi:10.1007/s11060-018-2931-4](https://doi.org/10.1007/s11060-018-2931-4).
- Byung-Kyu Cho. et. Al. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years, *Child's Nerv Syst* (1998) 14: 53–58 © Springer-Verlag 1998.
- ChoqueVelasquez, Joham. Et. Al. Longterm survival outcomes of pineal region gliomas, *Journal of Neuro-Oncology* (2020) 148:651–658 <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03571-z>.
- Monroy-Sosa Al. Et. Al. 2020, chapter 25: Management of pineal region tumors, Joham ChoqueVelasquez. Et. Al., *Principles of neuro-oncology Brain & Skull Base.* <https://doi.org/10.1007/978-3-030-54879-7>.
- Roth, Jonathan. (2020), Pineal region tumors: an entity with crucial anatomical nuances. *Child's Nervous System* <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04826-w>.
- Favero, G.; Bonomini, F.; Rezzani, R. Pineal Gland Tumors: A Review. *Cancers* 2021, 13, 1547. <https://doi.org/10.3390/cancers13071547>.
10. Jung Jang, Seon, (2012) A biphasic tumor consisting of pilocytic astrocytoma with an anaplastic solitary fibrous tumor component in the pineal region: A case report and literature review, *Neuropathology*, [doi:10.1111/j.1440-1789.2012.01347.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2012.01347.x).
- Almahariq F, Raguz M, Romic D, Dlaka D, Oreskovic D, Sesar P, et al. A biphasic tumor in posterior cranial fossa and the pineal region in young adult. *Surg Neurol Int* 2020;11:64.
- Winn R, (2023) Pineal Tumors, Neira J and Bruce J, Youmans & Winn neurological surgery, eighth edition, Elsevier. isbn: 978-0-323-66192-8.
- Quiñones-Hinojosa A, (2022) SCHMIDEK & SWEET OPERATIVE NEUROSURGICAL TECHNIQUES INDICATIONS, METHODS, AND RESULTS, seventh edition, Elsevier, Philadelphia, PA. ISBN: 978-0-323-41479-1.
- Cohen Alan R, (2022) Brain tumor in children. *N Engl J Med* 2022;386:1922-31. [DOI: 10.1056/NEJMr2116344](https://doi.org/10.1056/NEJMr2116344).
- Mahmoud AB, Ajina R, Aref S, Darwish M, Alsayb M, Taher M, AlSharif SA, Hashem AM and Alkayyal AA (2022) Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme. *Front. Immunol.* 13:944452. [doi: 10.3389/fimmu.2022.944452](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.944452)

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

AN UNUSUAL DIFFUSE CD34 STAINING IN AN OLFACTORY GROOVE CELLULAR SCHWANNOMA: CASE REPORT

Theologou Marios ¹ | Perez- Ruiz Jorge D.² | Varoutis Panagiotis ¹ | Flaris Nicolaos ³ | Skoulios Nikolaos

1. Second Department of Neurosurgery, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokratio General Hospital of Thessaloniki, Greece
2. Centro Medico ABC Santa Fe, Mexico City, Mexico
3. Laboratory of Anatomic Pathology General Hospital of Thessaloniki Hippokratio, Greece

Correspondence

Marios Theologou MD, MSc, 49 Konstantinoupoleos st, 54642, Thessaloniki, Greece

✉ theologou_marios@dr.com

Abstract

Background: Intracranial schwannomas are benign lesions, expected to exhibit characteristic ultrastructural features and immunophenotypic profile, typically being S-100, SOX10 and collagen-IV positive, while other markers, including CD34, are not usually expressed and are employed in the diagnostic elimination process.

Case presentation: A 51-year-old female presented with a rapidly deteriorating neurological status. MRI showed a heterogeneous enhancing neoplasm of the anterior fossa. Preoperative differential diagnosis predilected an esthesioneuroblastoma. A bifrontal craniotomy with total excision of the lesion was performed. Dural infiltration was present. There was no association with the olfactory system. Microscopic examination revealed a uniform population of spindled to slightly epithelioid cellular proliferation with no significant atypia, low mitotic activity, and foci of necrosis. Upon immunohistochemical investigation the tumor was consistent with cellular schwannoma. Diffuse positivity for CD34 was an unusual finding.

Discussion: Cellular schwannoma should be considered in the presence of an anterior fossa tumefaction. Olfactory nerve is not directly associated with these lesions. Various theories have been proposed, with the meningeal trigeminal branches' origin being the most probable. The characteristic ultrastructural Antoni formations may be scarce or even absent in cellular schwannomas creating potential diagnostic difficulties. Unusual diffuse CD34 positivity should not be employed for excluding the diagnosis.

Keywords: schwannoma, CD34, olfactory groove, trigeminal

Introduction

Schwannomas are benign nerve sheath neoplasms, originating from schwann cells concentrically wrapped around peripheral and cranial nerves forming their myelin sheath. They are predominantly located in the posterior fossa; arising from the vestibular nerve at the cerebellopontine angle¹. Olfactory groove presentation is rare with the exact origin being controversial². Their neuroimaging characteristics are not specific; thus, the differential diagnosis is wide including other tumors with higher incidence and similar characteristics. Microscopically these neoplasms exhibit distinct ultrastructural features and immunophenotypic profile. CD34 (human hematopoietic progenitor cell antigen) is expressed in neurofibromas and can be used to differentiate them from schwannomas, that are expected to be completely negative or exhibit low expression, exclusively in Antoni B areas²⁻⁵.

Herein we present a case of an olfactory groove cellular schwannoma, with an unusual and unexpected diffuse CD34 positivity highlighting potential diagnostic difficulties. The origin and diagnostic challenges are extensively discussed through a literature review.

Clinical Summary

Clinical presentation

A 51-year-old female presented with a history of drug resistant, frequent and gradually intensifying occipital headache and nausea for a month. The symptoms were referred as intensifying in the upright position. She exhibited a gradual neurological deterioration 48-hours prior to admission in the form of bradypsychia, moderate memory dysfunctions (Mini-Mental-Test: 12/30, most affected abilities were orientation in time and place, attention, concentration and short-term memory),



©2024 © 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.

and reduced strength bilaterally in upper and lower extremities (4/5). No café au lait spots were registered. Nasopharyngeal endoscopy did not reveal any visible lesion. Past medical history was unremarkable.

Imaging assessment

A Computerized-Tomography (CT) scan was performed revealing the presence of an anterior fossa tumefaction, without any accompanying malformations. Magnetic-Resonance-Imaging (MRI) confirmed the presence of a heterogeneous contrast-enhancing neoplasm consisted of an admixture of solid and cystic formations (Figure 1).

Treatment

A bifrontal osteoplastic craniotomy was performed, with complete microsurgical excision of a yellow, well-defined,

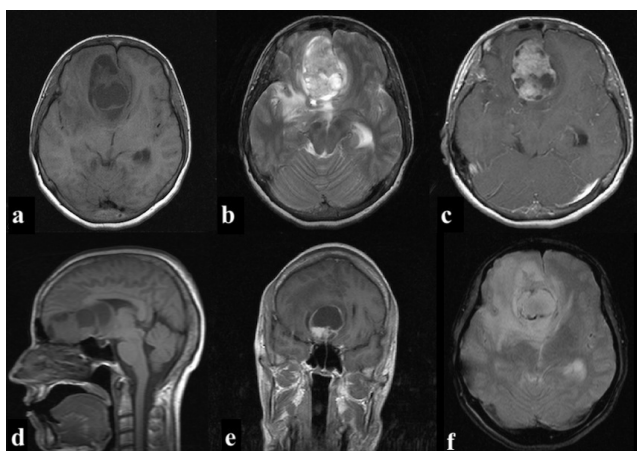


Figure 1. Brain MRI: Axial (a) and sagittal (d) T1 weighted slices presenting a frontal fossa neoplasm of heterogenous intensity, including solid areas and a significant number of cystic degenerative formations. A subfalcine herniation, associated with the volume effect can also be detected. Axial (b) T2 weighted slice confirming the aforementioned and highlighting the presence of significant perilesional edema. Axial (c) and coronal (e) T1 weighted, post-gadolinium images showing heterogeneous enhancement. A slight circumferential blooming is also registered in axial (f) T2 weighted gradient echo.

smooth surfaced, and well-vascularized intradural extra-axial mass, infiltrating the dura. There was no immediate correlation between the ipsilateral olfactory nerve and the mass. Surgical time was approx. 4 hours. Multiple tissue samples were acquired from peripheral and central parts of the neoplasm, while the rest was excised employing an Ultra-Sonographic Aspirator. The patient remained in Intensive Care Unit for a 24h gradual reduction of sedation. Post-surgery CT assessment confirmed the total excision. She was discharged two weeks post-surgery with amelioration of symptoms and complete recovery after

a month of physical therapy. At that time, she returned to her previous functional and working status with a Modified Rankin Scale of 0 and Karnofsky Performance Status of 90 points. Since then she is free of symptoms, with no neurologic or mental function alterations and no recurrence after five years (Figure 2).

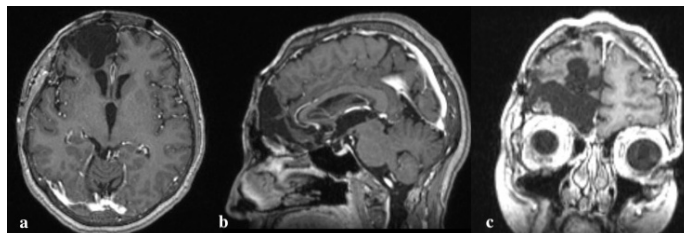


Figure 2. Axial (a), sagittal (b) and coronal (c) T1 weighted post gadolinium images, showing the presence of a post-operative porencephalic cyst in the region of the previous intervention, without any signs of residual mass or recurrence five years after surgery.

Pathological findings

Initial assessment of hematoxylin and eosin (HE) - stained sections showed mild reactive glial proliferation, and the presence of a uniform dense population of spindle to slightly epithelioid cells with ovoid nuclei, small nucleoli and sparse cytoplasm infiltrating the dura (Figure 3). Three mitotic figures in 10 high power fields were identified whereas none was atypical. Architecturally the tumor had a fascicular growth pattern with occasional eosinophilic protein drops. No significant cytologic atypia or infiltration of the brain parenchyma was registered, however small foci of necrosis were noted. Lymphocytic infiltration and foam macrophage cells were evident.

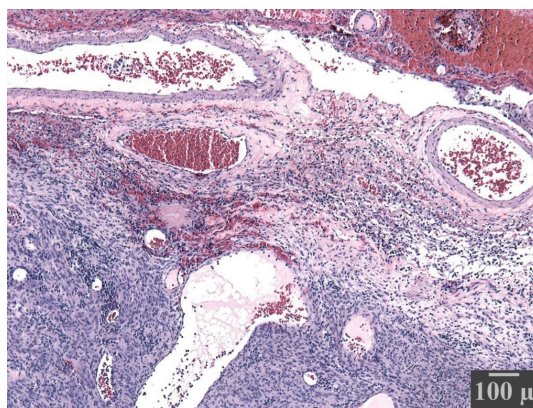


Figure 3. Histopathological investigation: Hematoxylin and eosin stain (x40) of sections acquired from the peripheral part of the neoplasm. Tumor cell infiltration of the dura matter (an endosteal layer of dense fibrous connective tissue, containing a significant number of blood vessels).

Immunohistochemically, the tumor was diffusely positive for vimentin, S-100 protein and CD34, whereas it was negative for calponin, CD99, EMA, desmin, ALK and GFAP. Collagen type IV highlighted the basal lamina, whereas the proliferation index by Ki-67 was low (<5%). The tumor was rich in reticular fibers.

The diffuse positivity for CD34 raised concern for solitary grade II dural hemangiopericytoma (solitary fibrous tumor- SFT) and an expert opinion was requested from a specialized center in the USA. In the reference laboratory the initial immunohistochemical profile was confirmed; in addition, the tumor was diffusely positive for SOX10 and negative for STAT6 and MelanA. These findings essentially confirmed the neural crest origin of the tumor and excluded an SFT. The final diagnosis of cellular schwannoma with unusual CD34 diffuse positivity was rendered (Figure 4).

Discussion

Intracranial schwannomas are benign, slowly growing nerve sheath tumors, with a wide age range (mean 31) and male predominance². They are commonly located in the posterior fossa, arising from the vestibulocochlear nerve; accounting for approximately 80% of the cerebellopontine angle tumors. Olfactory groove localization is rare, with a total of 54 cases being reported until 2023⁶⁻⁸. Patients present with varying symptomatology including headache, visual deficits, moderate cognitive disturbances, rhinorrhea, and anosmia/hyposmia². The imaging findings vary, from solid tumors, in the majority of cases, to less frequently tumors with cystic components, with contrast enhancement varying as well². The aforementioned may result in interpretation difficulties and confusion with other tumors commonly found in the region such as meningiomas⁹ and esthesioneuroblastomas. In our case based on the neuroradiologic findings, localization, neurologic status and similar cases reported in the literature the diagnosis of esthesioneuroblastoma was favored.

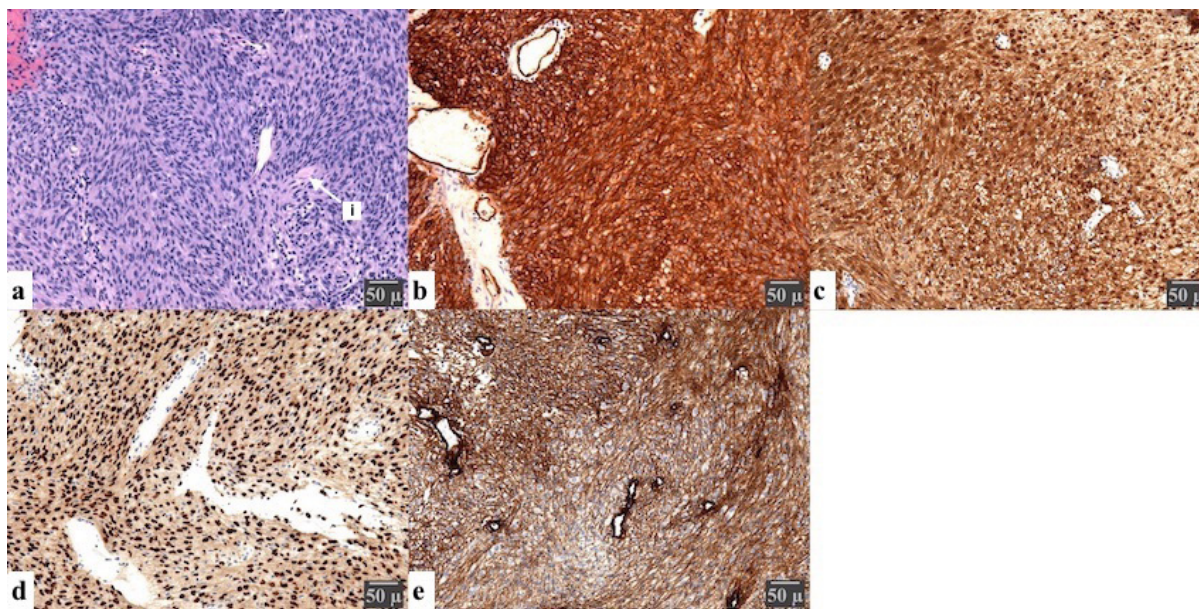


Figure 4. Histopathological investigation: Sections present a cellular spindled to slightly epithelioid cellular proliferation with no significant atypia, low mitotic activity, and foci of necrosis on Hematoxylin and eosin staining (a), arranged in Antoni A (hypercellular) and Antoni B (hypocellular) areas with interspersed Varolay bodies (i). Immunohistochemical stains show that the neoplasm is diffusely positive for vimentin, S-100(c), SOX10(d), Collagen type IV(e) and CD34(b) while being negative for EMA, desmin, ALK, STAT6, and GFAP with low (<5%) positivity for Ki67 and less than 3/10 HPF nuclear movements. A scale is provided to present the magnification.

The literature closely associates schwannomas in this region with the olfactory nerve, with more than half of the cases reporting symptoms of the olfactory apparatus, thus the term olfactory schwannoma is commonly employed². However, similarly to the optic nerve and in contrast to other cranial and peripheral nerves, schwann cells do not reside in the nerve sheaths of the olfactory nerve. Their structural, neurotrophic and phagocytotic functions are substituted by glial cells known as Olfactory Ensheathing Cells (OEC). Tumors arising from the latter are rare, and their characteristics resemble those of schwannomas, with no reliable methods of distinguishing between them¹⁰. However, Olfactory Ensheathing Cell tumors are not included in the World Health Organization classification, thus their existence is questionable. Other authors have proposed that mesenchymal pial cells may potentially transform into schwann cells¹¹, explaining the rare intra-axial presentation, but not the extra-axial one, which is lately associated with the trigeminal nerve's meningeal or anterior ethmoidal branches^{2, 12}. The intraoperative findings presented (lack of association with the olfactory nerve; dura infiltration) support the meningeal branches origin theory.

Microscopically the tumor was encapsulated and composed of a well-differentiated and uniform population of Schwann cells. The ordinary schwannomas are commonly biphasic, with compact areas (Antoni A), occasional nuclear palisading (Verocay bodies), and foci of loosely arranged tumor cells (Antoni B). In the Antoni A areas, the cells exhibit a modest eosinophilic cytoplasm, no detectable cell borders, and normo-chromatic elongated tapered nuclei. Antoni B areas contain a cobweb-like network of tumor cells with collections of lipid-laden histiocytes and thick-walled, hyalinized blood vessels. Literature points toward a predomination of Antoni A areas in neoplasms arising from the 8th cranial nerve, while intestinal localization is associated with almost complete absence of Antoni B areas¹³. In the cellular subtype, as in our case, Antoni A areas are predominate with Antoni B areas constituting <10% of the total tumor¹⁴.

Schwannomas are expected to show consistent diffuse positivity for S-100 protein, SOX10 and collagen type IV, CD34 negativity, apart from focal mild to moderate staining in areas of necrosis, degeneration and in Antoni B areas^{5, 15, 16}. The transmembrane phosphoglycoprotein CD34, is mainly expressed by embryonic hematopoietic cells, including endothelial lymphoid and myelogenous strings, and also by various tumors of vascular, lipomatous, fibroblastic origin and nerve sheath tumors, where it is believed to be expressed by endoneurial and perineurial fibroblasts, whose number significantly increases during

nerve damage, thus it was proposed as a potential marker in the evaluation of supportive cell population in pathological nerves¹⁵. Others have proposed the presence of a dendritic CD34 reactive, non-schwannian cell population in peripheral nerve sheath tumors serving supporting functions¹⁷. Literature implies that these cells are unrelated to schwann cells, however some authors also defy their association with fibroblast populations¹⁸. This stain may also be subject to the stage or form of nerve sheath differentiation. An interesting decrease in reactivity has been reported in highly malignant peripheral nerve sheath tumors when compared to low-grade ones¹⁹.

CD34 expression is consistent with neurofibromas, presenting a significantly greater population of positive cells at the peripheral part and within the fibrotic and myxoid areas^{5, 17, 18}. On the contrary, schwannomas are for the most part completely negative or focally positive at most, presenting a few slender cells in the peripheral zone and to some spindle and stellate cells in the Antoni B areas^{3, 5, 17, 18}. However, neurofibromas are expected to present characteristic bland spindle cells, smaller than those of a neurilemoma, with thin, wavy nuclei, situated in a loose myxoid collagen stroma¹³. Moreover, they are composed out of a heterogenous admixture of a variety of components, including perineurial and perineurial-like cells, fibroblasts, mast cells and a significantly smaller overall population of schwann cells when compared to that of a schwannoma. The differentiation between neurofibroma and schwannoma, as in the presented case, may be based upon the morphological characteristics as described. Furthermore, some authors proposed the combinations of additional immunostains to perform an adequate differentiation among histological mimics, such as calretin, CD34 and CD 57^{4, 6}. In summary olfactory groove schwannomas are rare and their origin remains controversial as they are not associated with the olfactory nerve. Our findings support the assumption that they arise from the meningeal trigeminal branches. Their non-specific clinical presentation and imaging characteristics can create potential diagnostic problems. Intriguingly this case expressed diffuse CD34 positivity which is not expected in this tumor raising interesting questions regarding histogenesis. Literature associates this with a dendritic, non-schwannian cell population, assumingly fibroblasts, serving supportive functions. The potential employment in the evaluation of stage or form of nerve sheath differentiation remains to be investigated.

Statement of ethics

Written informed consent regarding the publication of data and images was acquired from the patient herself. The provided neuroradiological depictions were anonymized to secure

patient identity with respect to the General Data Protection European Union Regulation 2016/679. The conduction of the study is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. No Ethical Committee approval is required as this is an observational retrospective study.

Disclosure

Authors have no conflict of interest to declare.

Funding sources

None

References

- Machinis TG, Fountas KN, Dimopoulos V, Robinson JS. History of acoustic neurinoma surgery. *Neurosurg Focus*. 2005;18(4):e9.
- Figueiredo EG, Soga Y, Amorim RL, Oliveira AM, Teixeira MJ. The puzzling olfactory groove schwannoma: a systematic review. *Skull Base*. 2011;21(1):31-6.
- Park JY, Park H, Park NJ, Park JS, Sung H-J, Lee SS. Use of Calretinin, CD56, and CD34 for Differential Diagnosis of Schwannoma and Neurofibroma. *The Korean Journal of Pathology*. 2011; 45(1).
- Ohashi R, Wakayama N, Kawamoto M, Tsuchiya S, Okubo K. Solitary nasal schwannoma: Usefulness of CD34 and calretinin staining for distinction from histological mimics. *J Nippon Med Sch*. 2013; 80(4):300-6.
- Hirose T, Tani T, Shimada T, Ishizawa K, Shimada S, Sano T. Immunohistochemical demonstration of EMA/Glut1-positive perineurial cells and CD34-positive fibroblastic cells in peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol*. 2003; 16(4):293-8.
- Masuda H, Nemoto M, Okonogi S, Node Y, Ando S, Kondo K, et al. Utility of Schwann/2E and Sox10 in distinguishing CD57-negative olfactory groove schwannoma from olfactory ensheathing cell tumor: A case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2020;40(4):373-8.
- Kasymov AR, Rzaev DA, Kalinovsky AV, Voronina EI. Olfactory (subfrontal) schwannoma: case report and literature review. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2022;86(3):50-5.
- Liu S, Liu S, Liu Q, Yu L, Yu P, Sun S, et al. Schwannoma in the Olfactory Groove: Two Case Reports. *Ear Nose Throat J*. 2022:1455613221139405.
- Sauvaget F, Francois P, Ben Ismail M, Thomas C, Velut S. Anterior fossa schwannoma mimicking an olfactory groove meningioma: case report and literature review. *Neurochirurgie*. 2013;59(2):75-80.
- Murtaza M, Chacko A, Delbaz A, Reshamwala R, Rayfield A, McMonagle B, et al. Why are olfactory ensheathing cell tumors so rare? *Cancer Cell Int*. 2019;19:260.
- Russel DSR. *Pathology of Tumors of the Nervous System*. 3rd ed: London: E Arnold; 1971.
- D'Almeida Costa F, Dias TM, Lombardo KA, Raghunathan A, Giannini C, Kenyon L, et al. Intracranial cellular schwannomas: a clinicopathological study of 20 cases. *Histopathology*. 2020;76(2):275-82.
- Perry A, Reus D, Rodriguez F. Neurofibroma. In: Tumors STaB, editor. *WHO Classification of Tumors 5th ed*: WHO; 2019. p. 232-6.
- Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol*. 2012;123(3):295-319.
- Chaubal A, Paetau A, Zoltick P, Miettinen M. CD34 immunoreactivity in nervous system tumors. *Acta Neuropathol*. 1994;88(5):454-8.
- Tosaka M, Hirato J, Miyagishima T, Saito N, Nakazato Y, Sasaki T. Calcified vestibular schwannoma with unusual histological characteristics - positive immunoreactivity for CD-34 antigen. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(4):395-9.
- Khalifa MA, Montgomery EA, Ismiil N, Azumi N. What are the CD34+ cells in benign peripheral nerve sheath tumors? Double immunostaining study of CD34 and S-100 protein. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(1):123-6.
- Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 Is Expressed by a Distinctive Cell Population in Peripheral Nerve, Nerve Sheath Tumors, and Related Lesions. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;17(10):1039-45.
- Zhou H, Coffin CM, Perkins SL, Tripp SR, Liew M, Viskochil DH. Malignant peripheral nerve sheath tumor: a comparison of grade, immunophenotype, and cell cycle/growth activation marker expression in sporadic and neurofibromatosis 1-related lesions. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(10):1337-45.

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

EL IMPACTO DE LAS MALAS NOTICIAS EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS: EL RETO EN LA COMUNICACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Trujillo-de Los Santos Zoila ¹  | Paz-Rodríguez Francisco ²  | Sánchez-Guzmán María Alejandra ³ 

1. Programa de Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México. México.
2. Laboratorio de Neuropsicología Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México. México.
3. División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

Correspondencia

Dr. Paz Rodríguez Francisco
Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México. México. Insurgentes Sur 3877, Col La Fama, CP 14269, México.

✉ fpaz@innn.edu.mx

Resumen

Objetivo: En el contexto de las enfermedades neurológicas con frecuencia se comunican malas noticias. Describimos la forma en que se dan/reciben malas noticias en la relación médico-paciente.

Material y método: Estudio transversal descriptivo mediante encuesta. Participaron 50 neurólogos y 145 pacientes con enfermedad neurológica. Se elaboró un cuestionario *ad hoc*, para valorar la comunicación/recepción de malas noticias.

Resultados: Únicamente 11% de los médicos siempre informan las malas noticias; respecto a la formación, el 56% aprendió viendo a otros especialistas. Para los pacientes, la notificación del diagnóstico es la "mala noticia" más frecuente (53.4%). Tanto los neurólogos como los pacientes reportan que el modo de comunicación fue verbal 85.5% y 36.0%, respectivamente. Respecto a la expresión emocional, el 52% de los médicos señalaron que permiten al paciente expresarse; solo el 4.8% de los pacientes dijeron que pudieron expresar su emoción.

Conclusión: Los médicos no reciben capacitación en el tema. Estos resultados sugieren que deben hacerse adecuaciones en la formación de los neurólogos para incluir herramientas que favorezcan la comunicación dialógica.

Palabras clave: Enfermedades neurológicas, Malas noticias, Comunicación, Relación médico-paciente, Educación médica.

Antecedentes

Una mala noticia es "aquella que afectará de manera drástica y negativa la visión del futuro de la persona", incluso de su presente al repercutir en su vida emocional, laboral, familiar, social y económica ^{1,2}. El contexto de la atención clínica es un espacio en el que continuamente el personal de salud debe comunicar malas noticias, lo que no solo implica dar un diagnóstico con mal pronóstico, sino también no tener un diagnóstico certero. Aunque se cuente con información clara de un evento catastrófico en la vida cotidiana, quizá se ignore cuál será la evolución de un padecimiento ³. En general, en el ejercicio de la medicina rara vez existe la certeza, como diría Sir William Osler: "la medicina es una ciencia de probabilidad y el arte de manejar la incertidumbre" ⁴. En algunas especialidades es más patente la falta de certeza, particularmente en la neurología, un campo en el que no es fácil establecer un pronóstico, ya que un evento inicial puede

enmascarar un problema más grave. Además, aunque se pueda tener seguridad de la evolución, generalmente las malas noticias suelen representar una ruptura biográfica en los pacientes por su impacto en las actividades de la vida diaria. Por ejemplo, los glioblastomas multiformes estadio III y IV, considerados los tumores de mayor malignidad y pobre sobrevida ⁵, o la esclerosis lateral amiotrófica ^{6,7}, cuyo pronóstico es malo y de corta sobrevida, ya que afectará progresivamente la deglución y la función respiratoria, en algunos casos, también hay deterioro cognitivo. Igualmente, en las enfermedades desmielinizantes, que en su mayoría afectan a personas jóvenes productivas con sobrevida más o menos larga, si no se brinda un tratamiento modificador de la enfermedad puede producirse severa discapacidad, lo que impacta emocional y físicamente al paciente y a sus familiares, además de causar dependencia económica ^{8,9}. Otras enfermedades neurodegenerativas como las demencias, pueden tener larga sobrevida, pero con un severo



costo funcional, social, económico y la carga del cuidado del paciente. Por otro lado, la Internet se ha convertido en la fuente más usada para consultar sobre temas de atención en salud, generando un entramado de complejas relaciones sociales y culturales⁹. En esta coyuntura los pacientes y familiares exigen cada vez más una comunicación dialógica, lo que hace que las relaciones paternalistas sean caducas y se produzca el gradual empoderamiento y autonomía de los pacientes¹⁰⁻¹². De acuerdo con Sobrino López², en varios países un alto porcentaje de pacientes, entre el 50 % y el 75 %, desean que se les informe de manera completa, como ocurre en España. Esto implica que los profesionales de la salud requieren tener una buena comunicación con el paciente y la familia, para lo que es necesario un lenguaje claro, preciso, empático y no solamente técnico^{13,14,15}. Este tipo de relación comunicativa puede beneficiar la atención; los pacientes podrían manejar sus dudas y ansiedades con mucho más conocimiento y comprensión, y, a su vez, incidir en la aceptación de las distintas ofertas de tratamiento.

Ante este panorama¹⁻³, se han desarrollado diversas estrategias para la comunicación de malas noticias como guías, protocolos, seminarios. Entre los más conocidos están: el A,B,C,D, E¹⁴ que se enfoca en los siguientes pasos: A. Preparación anticipada; B. Construcción de ambiente y relaciones terapéuticas; C. Buena comunicación con paciente y familia; D. Tratar las reacciones de la familia y afrontamiento de reacciones emocionales de pacientes y familiares; E. Encuadre y validación de emociones. Otro protocolo de amplia difusión es el conocido como S-P-I-K-E-S², desarrollado por Buckman R. y Baile W., quienes mediante una encuesta en tiempo real aplicada a médicos oncólogos, evidenciaron que a pesar de informar con frecuencia a pacientes con cáncer su diagnóstico, no bastaba la comunicación verbal sino que era esencial tomar en cuenta sus reacciones emocionales, sus expectativas con respecto a su pronóstico, así como la inclusión de la familia, ante el dilema de mantener la esperanza a pesar de la sombría situación, que confirmaba lo complejo de dar una mala noticia. Con este contexto, desarrollaron un método que ha servido como enseñanza y entrenamiento. Se basa en 6 pasos o etapas a seguir: 1) preparar el escenario (favorecer la privacidad, involucrar a sus afectos cercanos si lo desea el paciente, evitar barreras entre el paciente y médico, mantener una actitud de franqueza mirándole a los ojos, evitar interrupciones); 2) evaluación de la percepción del paciente (implementaron un axioma que siempre debe ser vigente “antes de hablar, pregunte”); 3) invitación al paciente para darle información que probablemente rechace inicialmente, esperar hasta que el paciente esté seguro de lo

que quiere escuchar; ya que es un mecanismo psicológico válido, 4) reconocer los sentimientos y conocimientos, dar información clara; 5) abordar las emociones del paciente con respuestas empáticas, responder a las emociones del paciente representa el desafío más difícil de dar malas noticias. Las reacciones emocionales pueden variar desde el silencio hasta la incredulidad, llanto, negación o enojo, a menudo es una expresión de conmoción, aislamiento y dolor. El médico puede ofrecer apoyo y solidaridad al dar una respuesta empática; 6) Recopilación y estrategias. Antes de discutir tratamientos o un plan, preguntar al paciente si está ya listo para esta discusión, presentando opciones realistas.

Compartir la responsabilidad de la toma de decisiones con el paciente es importante porque ayuda a disminuir la sensación de fracaso cuando el tratamiento no tiene éxito, y ayuda a restablecer la percepción de que sus deseos importan.¹⁴

En la revisión de la comunicación que brindan los médicos sobre malas noticias, se observan dos grandes temas: 1. Falta de preparación curricular y 2. Ansiedad y estrés. Con respecto al primer tópico, un estudio encuestó a médicos (hombres y mujeres) con varios años de experiencia. Lo destacable fue que el 98.7% frecuentemente dan malas noticias, sin embargo, el 80% no recibió formación alguna para llevar a cabo esta tarea¹⁴. En cuanto al segundo tópico: una investigación realizada en pacientes con ELA, tratados por médicos con más de 20 años de práctica profesional y mayores de 50 años de edad, reportaron mayor estrés y ansiedad al informar sobre el diagnóstico y pronóstico de un padecimiento neurológico de corta sobrevida y gran afectación en la funcionalidad^{7,8}. En ambos casos, no se consideraron los defectos de la comunicación médico-paciente; como la expectativa que tiene el paciente y la que plantea el médico en la consulta^{5,13}.

Desde otro punto, el abordaje del tema, fue la falta de empatía e insatisfacción en la comunicación con el médico, pacientes y familiares. Parte de esta mirada es el trabajo de Stern¹⁵, donde se analiza la comunicación efectiva entre médicos y pacientes con epilepsia, neurólogos de tres países (Estados Unidos, España y Alemania) tuvieron la tendencia a evitar el término de epilepsia y fueron más explícitos en las crisis convulsivas, evitando hablar de la cronicidad del padecimiento, lo que dejó insatisfechos a pacientes y familiares. De forma unilateral los neurólogos decidieron el tratamiento y la información brindada, sin tomar en cuenta las necesidades del paciente. En Esclerosis Múltiple, la satisfacción con la comunicación está relacionada a la edad del paciente, el tiempo dedicado a la consulta y el adecuado apoyo emocional brindado⁶.

Tomando en cuenta todo lo anterior, el presente estudio describe las experiencias de médicos-pacientes al dar y recibir malas noticias en las enfermedades neurológicas.

Metodología

Diseño del estudio y participantes

Estudio transversal descriptivo, mediante un muestreo intencional. Se invitó a pacientes y médicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) a responder un cuestionario elaborado ad hoc, para conocer sus experiencias sobre la comunicación de malas noticias. En cuanto a los pacientes se levantaron 695 cuestionarios en la consulta externa del INNN, de estos solo 146 (21%) respondieron de manera afirmativa a la pregunta ¿Ha recibido una mala noticia en el INNN durante el último año, que sienta que lo haya afectado? Por otra parte, a los 296 profesionistas (116 adscritos y 180 residentes) que laboran en el INNN. Se les realizó una invitación a responder la encuesta sobre cómo comunican malas noticias, la percepción de los pacientes y sus reacciones emocionales. Se obtuvieron 50(17%) cuestionarios con respuestas completas, que fueron regresados al área de cuidados paliativos. **Figura 1**. En ambos casos se solicitó el consentimiento verbal e informado de acuerdo con las normas éticas de investigación de Helsinki.

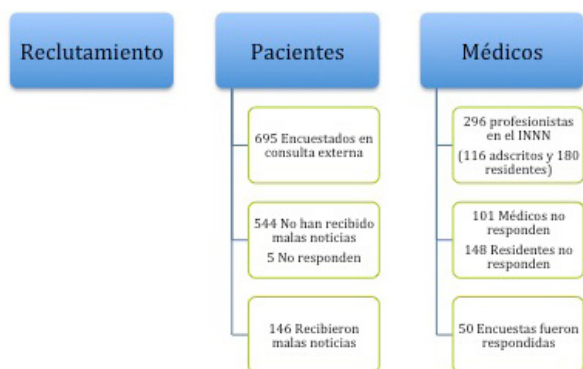


Figura 1. Reclutamiento de los participantes

Se realizó una revisión en la literatura sobre el tema^{2,6,9,14} de las escalas consultadas se seleccionaron preguntas alineadas con las directrices internacionales que valoran el dar/recibir las malas noticias (13 para pacientes y 10 para médicos). Las preguntas se agruparon en dos secciones: datos demográficos y las relacionadas sobre recibir/dar malas noticias. En los pacientes se usó como pregunta detonante: ¿Ha habido alguna mala noticia que le hayan dado en el hospital durante

el último año, que sienta le haya afectado?, ¿Cuál fue? A partir de esa respuesta, se valoraron aspectos relacionados al proceso de la mala noticia (**Anexo 1**). Para los médicos, el cuestionario contenía 10 preguntas que evaluaron el informar la mala noticia (conforme al protocolo A,B,C,D,E y SPIKES). Se trató de preguntas con opción de respuesta binaria (Si/No) o múltiple con respuestas previamente codificadas, donde se les pedía seleccionar una de las opciones (**Anexo 2**). El cuestionario fue pilotado en 30 pacientes y 10 médicos para conocer su comprensión y el tiempo de respuesta.

Los participantes compartieron características demográficas similares; eran personas solteras, católicas y no mostraron diferencias por sexo (**Tabla 1**). El 53.5% de los pacientes se encontraban entre los 30 a 50 años de edad y el 65.8%, tenía menos de 5 años con el padecimiento. El 33% contaba con escolaridad de secundaria. En cuanto a los médicos encuestados, la mayoría fueron residentes de las especialidades en neurología, reportaron su práctica clínica en pacientes con enfermedades neurodegenerativas el 92% y tumores 50%.

Tabla 1. Características demográficas de los participantes

		Médicos n=50	Pacientes n=146	P
Sexo	Femenino	24 (48.0)	85 (58.2)	.209
	Masculino	26 (52.0)	61 (41.8)	
Estado civil	Soltera/o	27 (54.0)	68 (46.9)	.118
	Casado/UL	19 (38.0)	67 (46.2)	
	Viudo/divorciado	8 (8.0)	10 (6.9)	
Religión	Católica	33 (66.0)	121	.153
	Otra	2 (4.0)	18 (12.3)	
	Ninguna	15 (30.0)	7 (4.8)	
Enfermedad que atiende/ padece	Tumores	25 (50.0)	47 (32.2)	
	Epilepsia	14 (28.0)	31 (21.2)	
	Vascular Cerebral	19 (38.0)	17 (11.6)	
	Mental	17 (34.0)	8 (5.5)	
	Neurodegenerativa	44 (92.0)	17 (11.0)	
Otra Neurológica	13 (26.0)	26 (18.6)		

Nota: Los médicos respondieron a la pregunta ¿Qué enfermedad atiende?, con una respuesta de opción múltiple, esto significa que pueden dar atención a diferentes padecimientos, por ello el porcentaje no suma 100%.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo (frecuencias y proporciones) para las variables categóricas, el promedio, la desviación estándar, la mediana y el rango, para variables continuas y discretas. Para conocer las diferencias al dar/recibir malas noticias entre los encuestados, se aplicó un análisis mediante Chi-cuadrada y Prueba de Fisher, en variables donde se podían comparar por haberse realizado la misma pregunta a paciente y médico.

Resultados

Las malas noticias

En lo referente al tipo de mala noticia que se dio a los pacientes: 57.5%, mencionó que fue la notificación del diagnóstico; 17.1% el avance del padecimiento; a un 11% le informaron que no se sabía su diagnóstico; al 4.1% se les informó que su enfermedad no tenía curación y al 7.5% que se debía operar. Otro grupo de pacientes consideró como mala noticia, el costo de la medicina y correspondió al 2.7%. Respecto a quien le informó: 75.3% mencionó que fue el médico adscrito; 18.5% fue informado por el residente; 2.7% por un familiar y el 3.4% no respondió.

En cuanto a cómo el paciente percibe la actitud del médico: el 71.9% dijo que fue cálida; 11% indiferente; 8.2% fría; 3.4% brusca; 2.7% grosera; El 2.7% no respondió. En el caso de los médicos, el 20% mencionó ser empático (ponerse en el lugar del paciente).

Se observó diferencias entre la forma de dar/recibir la información médicos y pacientes, $X^2(2, N=1)=41.588$, $p=0,001$. Siendo significativamente menor el recibir la mala noticia por parte del paciente (de forma verbal y no verbal 14.4%). **Figura 2**

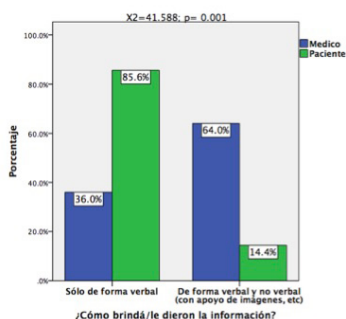


Figura 2. Forma en que se brindan/reciben las malas noticias en la consulta externa del Hospital

Por otra parte, los pacientes mencionaron que una vez dada la mala noticia, al 23.3% le ofrecieron apoyo mediante la atención de otro profesional: 38.2% psicológica, 32.4% psiquiátrica, 11.8% trabajo social y 5.9% tanatología y al 11.8% lo enviaron a realizarse análisis clínicos.

El médico por su parte refiere brindar apoyo instrumental (uso de imágenes o estudios al dar la mala noticia) al paciente en el 28.9%, a un familiar 7.9%, y 63.2% a ambos. Proporciona información en 5.1% al paciente, 5.1% a un familiar y 89.7% a ambos. Da apoyo emocional 10.0% al paciente, 10.0% a un familiar y 80% a ambos, en el caso del apoyo espiritual: 24.1% al paciente, 3.4% a un familiar y 72.4% a ambos, respectivamente.

En lo referente al lugar donde se da/recibe la información. Se observó diferencias entre lo que reportan médicos y pacientes $X^2(2, N=1)=50.207$, $p=0,001$. Si la información fue dada en un lugar privado y cómodo; el médico reporta 62% vs. 11% reportado por el paciente. También se observaron diferencias al preguntar si la información que se da/recibe, se realiza en el consultorio $X^2(2, N=1)=9.492$, $p=0,002$; el médico reporta 54% vs. 78% del paciente. Además existen diferencias, respecto al brindar/recibir información en el pasillo u otro lugar $X^2(2, N=1)=4.126$, $p=0,042$; el médico reporta 10% vs. 2% del paciente. Otra diferencia significativa fue cuando se reportó que la información se brinda/recibe, al lado de la cama del paciente $X^2(2, N=1)=14.183$, $p=0,001$; el médico reportó 12% vs. 4% del paciente. **Tabla 2.**

Tabla 2. Lugar donde se recibe/da la mala noticia

		Médicos n=50	Pacientes n=146	P
Si informa, ¿Dónde lo hace?				
Lugar privado y cómodo	Si	31 (62.0)	16 (11.0)	.001
	No	19 (38.0)	61 (89.0)	
Consultorio	Si	27 (54.0)	114 (78.1)	.002
	No	23 (46.0)	32 (21.9)	
En el pasillo u otro lugar que no sea la consulta	Si	5 (10.0)	3 (2.1)	.027
	No	45 (90.0)	143 (97.9)	
Sentado al lado de la cama del paciente	Si	6 (12.0)	6 (4.1)	.080
	No	44 (88.0)	140 (95.9)	

Por otra parte, se observaron diferencias significativas en la comunicación, $X^2(2, N=1)=55.665$, $p=0,001$. En lo referente a permitir expresar emociones; el médico la permite en el 52% de las ocasiones vs. 8% reportada por el paciente. Por último, al establecer una relación de confianza $X^2(2, N=1)=44.647$, $p=0,001$, el médico reporta establece tal relación en un 42% de las ocasiones vs. 3.4% que reporta el paciente. **Figura 3.**

(11%) de los médicos mencionan que siempre informan la mala noticia, mientras que (78%) a veces lo hacen. El 42% informan de manera completa y una sola vez. En forma paulatina y con apoyo de información lo realiza un 52%. El 2% menciona no comunicar la mala noticia, y un 4% no respondió la pregunta. Respecto a cómo aprendió a dar malas noticias: el 56% refiere que viendo a otros especialistas; 40% por medio de ensayo y error; el 36% buscando información sobre el tema.

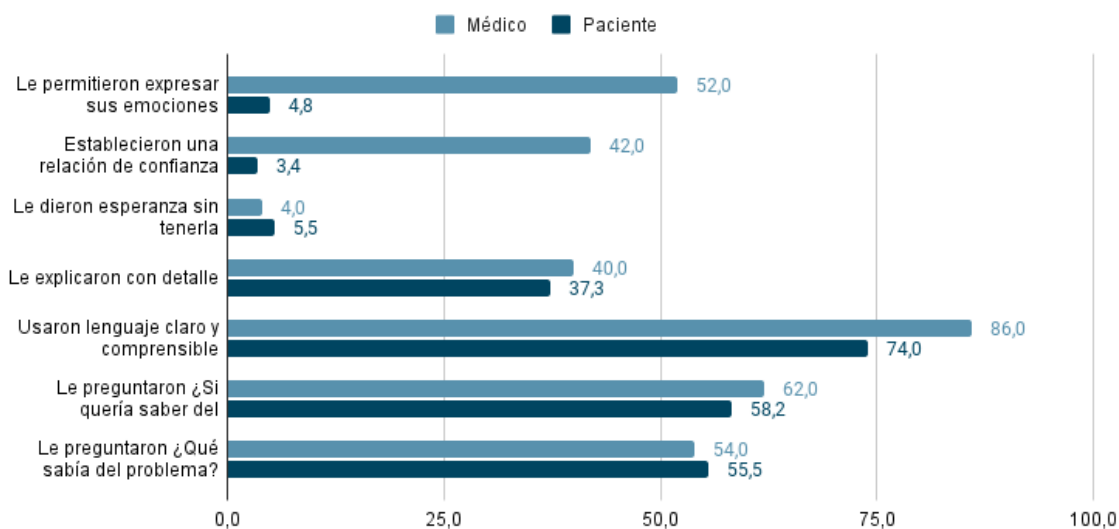


Figura 3. Relación de la comunicación entre médico y paciente.

Discusión

El presente estudio describe cómo los médicos dan las malas noticias y cómo los pacientes reciben este tipo de información. Un porcentaje importante de los médicos (29%) se muestra distante emocionalmente, lo que corresponde a la percepción de los pacientes al confirmar esta actitud distante (indiferente, frío, brusco e incluso grosero) y coincide con la afirmación misma de los médicos, de ser empáticos solo en el 20% de las ocasiones. Es probable que esta actitud comunicación médico-paciente o a la falta de estrategias se deba a la deficiente formación curricular, o de talleres que se enfoquen en la comunicación de malas noticias, con enfoque global e incluyente en la parte emocional, sin dejar el aspecto técnico y formal del proceso. La falta de empatía se acentúa a medida que se avanza en la especialización, donde se priorizan los avances tecnológicos, la productividad y burocracia, sobre

la atención personalizada^{14,15}. Los efectos de esta situación afectan la relación médico-paciente y con la familia, lo que propicia un reclamo institucional, a pesar de la excelencia en la atención especializada recibida, como se ha referido en los diversos estudios¹⁶⁻¹⁹.

Al igual que en otros trabajos, se observó un porcentaje importante de médicos que no reciben capacitación o información para dar malas noticias, lo que refuerza lo comentado previamente. Esta deficiencia se debe a que en la currícula universitaria de nuestro país, el tema de cuidados paliativos, no ha sido incluido y solo de manera tangencial se tratan aspectos de identificación y manejo del dolor²⁰⁻²³. Por ejemplo, en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) es hasta el noveno semestre y en la materia de algología donde se imparten algunos temas relacionados con CP. Actualmente bajo

políticas de salud, implementadas por el Consejo General de Salud (agosto 2018)²¹ se están haciendo esfuerzos para preparar al personal de salud, en materia de CP como lo establece la Ley General de Salud y la NOM-01122.

La confianza y expresión de emociones está más sobrevalorada por los médicos que por los pacientes. Sucede lo mismo con el empleo de un lenguaje claro, comprensible y sin brindar falsas expectativas al momento de detallar los problemas del paciente.

De acuerdo con Trujillo et al. (2015), una buena comunicación también depende de la capacidad de los pacientes de preguntar y de ser conscientes de su derecho a ser informados, sin olvidar que algunos pacientes y familiares “oyen” la mala noticia, pero no “escuchan” por la situación que enfrentan en ese momento¹². Adquirir estas habilidades requiere de un proceso de empoderamiento y capacitación, lo que implica invitar a los pacientes a expresar sus emociones y sus preferencias razonables en la atención médica. Esta situación va de la mano con el respeto de sus derechos, por parte de las instituciones y de su personal.

Conclusiones

Los neurólogos requieren educación y capacitación para comunicar malas noticias. La comunicación, para ser eficaz, debe contener elementos tales como escuchar con atención, explicar la situación, mostrar respeto, dedicar tiempo suficiente, e incentivar la participación en la toma conjunta de decisiones para fortalecer la autonomía, dar una adecuada información y prestar atención a los pensamientos y emociones de las personas atendidas, ya que podría mejorar sustancialmente su participación activa en el tratamiento.¹⁸

La comunicación médico-paciente debe ser dialógica, contener tres dimensiones: biomédica, emocional e identidad cultural²¹⁻²⁷. Dar malas noticias es un reto para los profesionales de la salud, sin importar la jerarquía, ya que la relación médico-paciente, se basa en la confianza de quien padece una enfermedad, hacia quien tiene el conocimiento que puede ayudar o resolver su problema.

El apotegma de la Dme. Cicely Saunders sobre “Decir siempre la verdad, pero aderezarla con bondad” es aplicable en todos los campos de la medicina.

Sugerimos que esta propuesta teórico-metodológica se considere para mejorar sustancialmente la comunicación médico-paciente en general, y en particular, la transmisión de malas noticias²³⁻²⁷.

Limitaciones

La muestra no es representativa ya que solo participaron pacientes que acudían a la consulta externa y una tercera parte de los médicos del Instituto Nacional de Neurología fueron residentes de la especialidad de neurología quienes accedieron a responder la encuesta, sin embargo, se muestra una realidad cotidiana en la atención hospitalaria.

Agradecimientos

A los pasantes del Servicio Social en la Modalidad Vinculación en “Cuidados Paliativos” Estefany Belen Ramírez Portillo y Josue Gael Hernández Ixtepan, por la actualización en el formato y corrección de los documentos finales.









Referencias

1. VandeKieft KG. Breaking Bad News. *Am Fam Physician* 2001; 64:1975-8.
2. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES—A Six-Step Protocol for Delivering Bad News: Application to the patients with cancer. *The Oncologist* 2000;5: 302-311. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.5--4-302>
3. Ascencio-Huertas L, Allende-Pérez S, Castañeda-de la Lanza C, Verástegui-Avilés E. La comunicación de “malas noticias” en cuidados paliativos. *Gac Mex Oncol* 2013; 12(4):276-279.
4. Serra VMA. Sir William Osler: el padre de la medicina moderna. Aportes a la reumatología. *Rev Cubana Reumatol* 2015; 17: 162-168.
5. Goebel S, Mehdorn HM. Breaking Bad News to Patients with Intracranial Tumors: The Patients’ Perspective. *World Neurosurg* 2018;118:e254-e262. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.168>
6. Messina MJ, Dalla Costa G, Rodegher M, Muiola L, Colombo B, Comi G, et al. The Communication of Multiple Sclerosis Diagnosis: The Patients’ Perspective. *Mult Scler Int* 2015;2015:353828. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/353828>
7. Aoun SM, Breen LJ, Edis R, Henderson RD, Oliver D, Harris R, Howting D, O’Connor M, Birks C. Breaking the news of a diagnosis of motor neurone disease: A national survey of neurologists’ perspectives. *J Neurol Sci* 2016;367:368-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.033>
8. Aoun SM, Breen LJ, Oliver D, Henderson RD, Edis R, O’Connor M, et al. Family carers’ experiences of receiving the news of a diagnosis of Motor Neurone Disease: A national survey. *J Neurol Sci* 2017;372:144-151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.043>
9. Domínguez D, Álvarez, J. Redes sociales y espacios universitarios. Conocimiento e innovación abierta en el espacio iberoamericano del conocimiento. *RUSC* 2012;9(1):51-64

10. Poole R, Smith D, Simpson S. How Patients Contribute to an Online Psychoeducation Forum for Bipolar Disorder: A Virtual Participant Observation Study. *JMIR Ment Health*. 2015;2(3): e21. <http://dx.doi.org/10.2196/mental.4123>
11. Suriá MR, Beléndez VM. Grupos de apoyo virtuales dedicados a problemas de salud: estudio de su tipología y análisis de su representatividad. *Anal Psicol* 2011;217(1): 210-220. <http://dx.doi.org/10.6018/analesps>
12. Trujillo de los Santos Z, Paz-Rodríguez F, Sánchez-Guzmán MA, Nava-García G, Zamora RP, García-Pastrana C, et al. Estudio piloto en cuidadores de pacientes con enfermedades neurológicas, sobre el significado y conocimiento de cuidados paliativos. *Acta Bioeth* 2015;21(2): 191-198. <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2015000200005>
13. Sobrino López A, Comunicación de malas noticias. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2008; 9:111-22. [https://doi.org/10.1016/S1577-3566\(08\)74928-5](https://doi.org/10.1016/S1577-3566(08)74928-5)
14. Martín del Campo A, Romero-Cabello R, Sánchez CJ, P. Ángeles Moreno AC, Romero-Feregrino R, Bustamante-Rojano JJ, et al. ¿Cómo transmite malas noticias el médico especialista? Estudio realizado con médicos especialistas del Hospital General de México. *Rev Med del Hosp Gen (Mex)* 2012;75(2):76-83.
15. Stern JM, Cendes F, Gilliam F, Kwan P, Ryvlin P, Sirven J, et al. Neurologist-patient communication about epilepsy in the United States, Spain, and Germany. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(2):93-101. <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000442>
16. Laxe S, Capdevila E. La comunicación de malas noticias en el daño cerebral adquirido: ¿mucho ciencia pero tal vez poca complacencia? *Rehabilitación (Madr)*. 2015; 49(1):1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2014.07.003>
17. Verlinde E, De Laender N, De Maesschalck S, Deveugele M, Willems S. The social gradient in doctor-patient communication. *Int J Equity Health* 2012 12;11:12. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-9276-11-12>
18. Padilla, EM, Sarmiento-Medina P, Ramirez-Jaramillo A. Percepciones de pacientes y familiares sobre la comunicación con los profesionales de la salud. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2014; 16(4):585-596. <https://doi.org/10.15446/rsap.v16n4.40556>
19. Martins RG, Carvalho IP. Breaking bad news: patients' preferences and health locus of control. *Patient Educ Couns* 2013; 92(1):67-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2013.03.001>
20. García-Reyes W, Lara-Solares A, Guevara-López U, Flores-Rebollar A, Loaeza-Del Castillo A. Cómo se dan las malas noticias de enfermedad terminal por un grupo médico no especializado en cuidados paliativos. *Rev Mex Anest* 2008;31(1):9-14
21. Pastrana T, De Lima L, Sánchez-Cárdenas M, Van Steijin D, Garralda E, Pons JJ. Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica 2020. Houston: IAHP Press.
22. Consejo General de Salubridad. DOF 26 diciembre 2014. Manejo integral de Cuidados Paliativos (Informe 2017)
23. Guía de Manejo Integral de Cuidados Paliativos. Ed. Consejo de Salubridad. Early Institute e Instituto Nacional de Cancerología 1a. edición julio 2018.
24. Hamui A, Grijalva M, Paulo-Maya A, Dorantes- Barrios P, García-Tellez S, Duran- Pérez V, et al. Las tres dimensiones de la comunicación paciente: biomédica , emocional e identidad cultural. *Revista CONAMED*, 2015;201(1): 17-26.
25. Borrel CF. el Modelo Bopsicosocial en evolución. *Med Clin (Barc)* 2002;119(5):175-9
26. Villegas S CE. Comunicación en el currículo médico Medicina 2017 U.P.B;36(1):59-70
27. Toivonen AK, Lindblom-Ylänne S, Louhiala P, Pyörälä E. Medical students' reflections on emotions concerning breaking bad news. *Patient Educ Couns* 2017;100(10):1903-1909. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2017.05.036>

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

PREDICTORS OF INTRAHOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 AND CEREBROVASCULAR DISEASES: RAPID SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS PROTOCOL

Pérez-Neri Iván ¹  | Diéguez-Campa Carlos Eduardo ^{1,2,3}  | Tadger Philippe ⁴  | Sandoval Hugo ⁵  |
Castillo-García Vania Lisset ⁶ | Kumar Singh Ashutosh ⁷ | Carneiro da Costa Caio Augusto ⁸  |
Chaurasia Bipin ⁹  | Uy Elenore Judy B ¹⁰  | Ríos Camilo ¹ 

1. Department of Neurochemistry, National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez.
2. Institute of Biomedical Sciences. Autonomous University of Ciudad Juárez.
3. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 1A, Instituto Mexicano del Seguro Social, Benito Juárez, Ciudad de México.
4. Independent researcher, Belgium.
5. General Directorate. National Institute of Rehabilitation Luis Guillermo Ibarra Ibarra.
6. Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.
7. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, TU Teaching Hospital, Institute of Medicine, Kathmandu, Nepal.
8. Facultad de Medicina Nova Esperança.
9. Consultant Neurosurgeon. Bhawani Hospital and Research Centre, Birgunj, Nepal.
10. Consultant Neurosurgeon. Bhawani Hospital and Research Centre, Birgunj, Nepal.

Correspondence

Iván Pérez-Neri, PhD. Department of Neurochemistry, National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Tlalpan. Ciudad de México 14269, México.

✉ ipneri03@gmail.com

Abstract

Background: The coronavirus disease 2019 (COVID19) is a novel pandemic disease caused by the β -coronavirus SARS-CoV-2. This disease affects primarily the respiratory organs, but it may also affect the vascular system. COVID19 may lead to either coagulopathies or hemorrhagic disorders involving the central nervous system. Risk factors for a fatal outcome have been suggested but not completely elucidated.

Objectives: This systematic review protocol aims to identify clinical, imaging, and laboratory variables associated with intra-hospital mortality in patients with COVID19 and cerebrovascular disease.

Materials and Methods: Studies will be retrieved from Web of Science, MEDLINE, Scopus, EBSCOhost, Ovid, Rayyan's COVID-19 Open Research Dataset, and Google Scholar. Inclusion criteria will be observational studies or clinical trials describing patients with both COVID19 and cerebrovascular disease. Exclusion criteria will be studies whose patients remained hospitalized with no defined outcome (intra-hospital mortality or discharge), studies written in languages different from English, published before 2019 or in case the full text could not be retrieved. All demographic, laboratory and imaging variables will be extracted. Data synthesis will be presented in graphs, figures, and summary of findings tables. A global mortality rate will be calculated. A narrative synthesis will be included. A meta-analysis will be performed. For mortality rate and statistical synthesis, only studies reporting the main outcome (intra-hospital mortality or discharge) will be considered. Quality of the evidence will be assessed using the JBI Critical Appraisal tools. This protocol received no funding and is registered in PROSPERO.

Keywords: *Coronavirus, Stroke, Hemorrhage, Outcome, Predictor, SARS-CoV-2.*



Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID19) is a novel pandemic disease caused by the β -coronavirus SARS-CoV-2¹. Due to its recent appearance, research on its prevention, treatment and outcomes is still ongoing. The infection may lead to either symptomatic or asymptomatic cases². These latter group may represent 17% of all cases, including children³.

About 80% of COVID19 patients may receive ambulatory treatment⁴. Nonetheless, the disease has challenged the Emergency Services⁵. Risk factors for a fatal outcome have been suggested but not completely elucidated; those factors include having cancer, organ transplantation, hypertension, diabetes, heart disease, or chronic kidney disease, among other comorbidities⁶.

The disease affects primarily the respiratory organs, but the vascular system may also be compromised. This might occur since the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, where the virus binds to enter the cells, is expressed in the vascular endothelium⁴. It seems that COVID19 leads to a hypercoagulable state that increases thrombotic events¹. The inflammatory response to the virus may be responsible for this phenomenon⁷, as occurs in sepsis⁸. Interestingly, hemorrhagic disorders may also occur during the disease¹. Additionally, COVID19 may lead to multi-organ failure².

Those conditions may affect the nervous system and yield long-term sequelae^{7,9}. Both central and peripheral nervous systems may be affected². This is not surprising since its predecessor virus SARS-CoV, and the related virus MERS-CoV, were also associated with neurological disorders, such as ischemic stroke and Guillain-Barré syndrome^{2,7}.

Some studies estimate that 35-82% of COVID19 patients (especially the severe cases) may show neurological symptoms^{10,11}; loss of smell and taste are some examples, but other cases may be more severe². Intracerebral hemorrhage and meningoencephalitis after COVID19 have been described in a 36-year-old patient without additional relevant medical history¹².

A large multicenter cohort study identified the following neurological manifestations in COVID19 patients: headache, anosmia, ageusia, syncope, acute encephalopathy, stroke (all types), coma, seizures, dysautonomia, meningitis, myelopathy, paralysis, aphasia, movement abnormalities, abnormal tone, abnormal brainstem reflexes, and sensory abnormalities¹¹.

Mental clouding may also be present¹³. The incidence of those signs and symptoms may be related to both age and gender¹¹. Some neurological symptoms may occur even in the absence of respiratory manifestations³.

It is considered that SARS-CoV-2 virus shows tropism for nervous system cells, since neurons, glia^{8,9}, oligodendrocytes, and microvascular endothelial cells⁷, may express the ACE2 receptor, which is the virus target². The virus might invade the brain by retrograde axonal transport through the olfactory nerve⁷; once within the brain, it may be further distributed trans-synaptically⁷. The virus RNA has been detected in cerebrospinal fluid from a COVID19 patient¹⁰, although complete viral particles have not been found in the central nervous system³.

Either respiratory or neurological symptoms may appear first in COVID19⁴, although a respiratory onset is more common¹. The latter group may show a more severe course¹, although discrepant results have been published⁸. Their mortality rate is 29-44%^{1,9} but it might be underestimated⁹. Cerebrovascular diseases increase more than two-fold mortality risk in COVID19 patients (RR 2.38)⁸, but some studies have found no association^{11,14}.

Stroke may appear in a median of 10 days after symptom onset⁴. It has been estimated that the incidence of stroke in COVID19 patients is 28% (for hemorrhagic stroke) and 71% (for ischemic stroke)¹. However, incidence as low as 0.4-2.7% has been reported^{9,15}. Those discrepancies may be related to the inclusion of different patient populations.

Past neurological disorders are a risk factor for developing neurological manifestations after COVID19¹¹. Up to 55% of COVID19 patients who had a history of cerebrovascular disease may have a fatal outcome¹⁶. The odds ratio for mortality in those patients has been estimated at 4.7¹⁶. A meta-analysis of three studies has shown the cerebrovascular disease is associated with severe COVID19 (patients requiring mechanical ventilation, vital life support, intensive care unit admission, death)¹⁷, but other studies are not completely consistent with that result¹⁶.

According to some systematic reviews, stroke in the general population is 33% more frequent in males than in females¹⁸. Incidence for other types of cerebrovascular disease (such as intracerebral or subarachnoid hemorrhage) is also 60-84% higher in men¹⁸. However, cardioembolic stroke is more common in women¹⁸; also, stroke severity and lethality may be greater in this gender¹⁸.

Associated risk factors for ischemic stroke during COVID19 are hypertension, diabetes mellitus, obesity, smoking, dyslipidemia, coronary artery disease⁹, and D-dimer levels⁸, among others. However, most of those variables are risk factors for an ischemic attack or for COVID19 *per se*¹⁴, and it is not clear if they could predict mortality in the concurrent cases⁹. Indeed, a previous meta-analysis has found that a poor outcome in COVID19 patients with cerebrovascular diseases is not associated with either hypertension, diabetes, or cardiovascular disease⁸.

Some studies have reported that neurological manifestations as headache, anosmia, ageusia, and syncope are associated with a reduced mortality risk, although this result might be underestimated¹¹. Also, some studies have suggested that large-vessel clotting may occur in patients with no risk factors for stroke⁸. Some authors consider that “it is required to clarify the association of the cerebrovascular disease with the risk of mortality in COVID-19 patients by using a systematically quantitative meta-analysis”¹⁶.

Thus, it has been suggested that COVID19 increases the risk for developing cerebrovascular disease⁹ but it is not clear if cerebrovascular disease may, in turn, increase the mortality risk for COVID19 patients. The co-occurrence of these diseases is a challenge for medical practice both for patients’ outcome and for physicians’ own safety⁴. Some surgical procedures that involve a high risk for contagion are endotracheal intubation or extubation, surgeries exposing respiratory or digestive tracts, the use of instruments producing aerosolization, and contaminated tissues³. The American Heart Association has provided some guidance for the care of stroke patients during this pandemic⁴.

The primary objective for this review protocol is to identify which clinical, imaging and laboratory variables are associated with intra-hospital mortality in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease.

Study rationale

A previous meta-analysis has studied the risk for mortality in COVID19 patients with either ischemic or hemorrhagic stroke¹, but other cerebrovascular diseases were not considered. Other systematic review and meta-analysis have described the clinical characteristics and mortality rate of patients with COVID19 and stroke, but predictors for this outcome were not described¹⁹. The present protocol includes a comprehensive search strategy compared to recent systematic reviews and meta-analyses^{1,9,16,17}, with more databases, search terms, diseases,

study types, and predictors included. The present protocol will analyze the mortality risk for comorbid COVID19 and a wide group of cerebrovascular diseases. Since the pandemic is rapidly evolving, continuous updates are needed.

Methods

Protocol development

We used an online tool to determine the appropriate type of review article for our research questions and objectives as previously reported²⁰ and the result was “rapid review of prognostic studies with meta-analysis, if appropriate” (available at <https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=6830&code=IQiNlrTqwy>).

The International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), the JBI Clinical On-line Network of Evidence for Care and Therapeutics (JBI CO_nNECT+, <https://connect.jbiconnectplus.org/>), and the Open Science Framework (OSF, <https://osf.io/>) databases were consulted to identify ongoing protocols for systematic reviews related to our research questions, but no similar studies were retrieved (Aug. 11th, 2021).

The protocol for this systematic review complies with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020²¹), complemented with the PRISMA extensions for abstracts (PRISMA-A²²), protocols (PRISMA-P²³), the Cochrane guidelines for rapid reviews²⁴, the JBI Manual for Evidence Synthesis²⁵ and the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE²⁶). Those guidelines were applied as much as suitable for a rapid systematic review and meta-analysis protocol.

Our protocol was drafted by the research team and revised as necessary. Supporting materials are made publicly available through the Open Science Framework (https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6) as previously reported²⁷ (registration date Oct 11th, 2021; last update March 7th, 2022). Our research team is comprised of clinical, preclinical, and socio-medical researchers.

Objectives

The primary objective for this review protocol is to Identify which clinical, imaging and laboratory variables are associated with intra-hospital mortality in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease.

Secondary objectives are as follows:

- To identify the clinical features associated with intra-hospital

mortality in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease.

- To identify the laboratory parameters associated with intra-hospital mortality in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease.
- To identify the imaging findings associated with intra-hospital mortality in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease.
- To determine the intra-hospital mortality rate in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease.

Research questions ²⁸⁻³⁰ for this review are described in Table 1.

Search strategy and screening

Search strategy was elaborated by a trained researcher, is reported according with PRISMA-S ³¹ and was peer-reviewed using PRESS ³². Published studies (all publication types) will be retrieved from Web of Science (WoS, Clarivate), MEDLINE (PubMed), Scopus, EBSCOhost (Academic Search Ultimate), and Ovid, from database inception to present. Also, Rayyan's COVID19 Open Research Dataset (CORD-19, <https://rayyan.qcri.org/>) and the first 100 results from Google Scholar (sorted by relevance without citations), will be retrieved ²⁷. Author's collections will also be considered. Researchers will be contacted if necessary. No other sources will be consulted.

Table 1. Research questions for this systematic review.

Question type	Framework	Description
Primary research question	MIP (Methodology, Issues, Participants)	What clinical, imaging, and laboratory variables (M) are associated with intra-hospital mortality (I) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (P)?
Secondary research question 1	CoCoPop (Condition, Context, Population)	What are the clinical features (Co) associated with mortality (Co) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pop)?
Secondary research question 2	CoCoPop (Condition, Context, Population)	What are the laboratory parameters (Co) associated with mortality (Co) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pop)?
Secondary research question 3	CoCoPop (Condition, Context, Population)	What are the imaging findings (Co) associated with mortality (Co) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pop)?
Secondary research question 4	ProPheT (Problem, Phenomenon of interest, Timing)	In adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pro), what is their mortality rate (Phe) during hospitalization (T)?

Databases, their providers and coverage dates (if available) are listed in Appendix A (available at https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6). Search algorithms were elaborated using an online tool (except that for EBSCOhost, which was adapted from other algorithms), and are publicly available (<https://app.2dsearch.com/new-query/6121111257675200049767c4>). Those algorithms were adjusted as necessary during the line-by-line analysis, which is described on Appendix B (available at https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6). Some search terms were taken from a previous protocol ³³.

Articles written in languages different than English will not be considered ²⁴. Default EBSCOhost configuration (Limiters

- Hidden NetLibrary Holdings; Expanders - Apply equivalent subjects; Search modes - Boolean/Phrase) will be used, no other filters or limits will be applied. Gray literature will be consulted through the Conference Proceedings Citation Index-Science (Web of Science), OpenDissertations (EBSCOhost), and Google Scholar. Retrieved references will be de-duplicated using Rayyan QCRI default algorithm, complemented with Zotero and Endnote ³⁴. Identified duplicates will be manually revised to confirm duplicated publications and will be eliminated ³⁴.

Two independent researchers will assess all references for eligibility using Sysrev ³⁵ according to predefined criteria; discrepancies will be resolved with a third independent

researcher's decision. Two screening stages (Title/Abstract, and Full-text) will be performed²⁵. Agreement between reviewers will be assessed using Sysrev concordance tools³⁵. The screening process will be pilot-tested using a random sample of 25-50 studies^{24,25}.

Studies selected for inclusion will be retrieved using the Retraction Watch database (<http://retractiondatabase.org/>) to identify retracted studies, which will be eliminated. The search strategy will be rerun after twelve months or before the final analysis to identify more recent studies for possible inclusion in further updates of this review. Results from the search strategy will be described in a PRISMA flow diagram using an online tool³⁶.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

- Observational studies (cross-sectional studies, cohort studies, case-control studies, case reports, case series²⁵) describing adult patients (>18 years old, independently of sex/gender) with both COVID19 (confirmed by nasopharyngeal swab or bronchoalveolar lavage PCR test³⁷) and any cerebrovascular disease.
- Clinical trials (randomized, quasi-randomized or non-randomized) describing adult patients (>18 years old, independently of sex/gender) with both COVID19 (confirmed by nasopharyngeal swab or bronchoalveolar lavage PCR test³⁷) and any cerebrovascular disease.
- No specific diagnostic criteria for cerebrovascular disorders will be considered if the studies describe their population as presenting the condition, as previously reported³⁸.
- Either descriptive, analytic, prospective, or retrospective study designs, are eligible.
- Experimental models may be considered for a narrative synthesis only.

Exclusion criteria

- Pediatric patient populations
- Patients that remain hospitalized by the publication of the corresponding studies.
- Studies written in languages different than English, as recommended for rapid reviews²⁴.
- Articles published before 2019 (not likely related to COVID19).
- Studies whose full text could not be retrieved.

These criteria may be adjusted during the screening process, as previously reported²⁷. Adjustments will be applied to all studies and reported accordingly.

Data extraction

Variables to be extracted include, but are not limited to, the following: age, sex/gender, symptoms at onset (neurologic or respiratory), history of cerebrovascular disease, sample size, diabetes, hypertension, obesity, medical intervention (surgical, non-surgical), smoking history, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, chronic liver disease, immunosuppression status, chronic renal disease, fever, dyspnea, and headache. All laboratory and imaging results will be extracted.

Cerebrovascular diseases will be classified as hemorrhagic, ischemic, venous, or other. These categories are not mutually exclusive. Outcome will be defined as intra-hospital mortality or discharge, as previously reported³⁹. No specific criteria for diagnosis of cerebrovascular diseases will be applied, if the studies describe their patients as having the condition, as previously reported³⁸.

Data will be extracted by independent researchers using Sysrev³⁵, discrepancies will be solved by a third researcher. This process will be pilot-tested using a random sample of 25-50 studies^{24,25}. No data will be extracted from figures. Review articles are not eligible for these data extracting methods to avoid possible duplication with the original studies. Experimental models are not eligible for these extracting methods. Unclear information will not be considered. No imputation method will be applied for missing data. Units of measure will be converted to the most frequently reported.

Quality of evidence

Quality of evidence for the studies selected for inclusion will be assessed by two independent researchers²⁵ using the JBI critical appraisal tools for cross-sectional studies, case-control studies, case reports, case series, cohort studies, quasi-experimental studies, randomized clinical trials⁴⁰, and systematic reviews⁴¹. Inter-rater reliability will be calculated using Sysrev concordance tool³⁵. Discrepancies will be solved by a third researcher²⁵. This process will be pilot-tested using a random sample of 25-50 studies^{24,25}. Studies will not be excluded based on these ratings, but quality of the evidence will be reported in tabular form, as previously reported⁴⁰.

Data synthesis

Data summaries will be presented in graphs, figures, and summary of findings tables. A narrative synthesis will be included. All studies are eligible for these synthesis methods. The global mortality rate (M) will be calculated with the following formula: $M=100*D/T$, where "D" is the number of deceased cases and "T" is the total number of cases included in the analysis¹.

This will be reported as percentage. Only studies reporting the main outcome (intra-hospital mortality or discharge) will be considered for mortality rate calculation and statistical synthesis (meta-analysis). If patients are not explicitly described as adults or if their age is not mentioned their information will be included in the narrative synthesis only. A subgroup analysis by cerebrovascular disease type (hemorrhagic, ischemic, venous, or other) will be performed. If sample size is large enough a meta-regression including all variables will be conducted.

Statistical synthesis

A fixed effect and random effects (RE) frequentist and a Bayesian meta-analysis will be conducted based on adjusted odds ratio estimates and their standard errors (or confidence interval in its absence). As a sensitivity analysis, a simple model using a non-adjusted ratio will be conducted. The inverse variance method will be used for pooling, a restricted maximum-likelihood estimator (REML) for τ^2 , and a Q-profile method for confidence interval of τ^2 and τ . The packages `meta::metagen` and `metafor::rma.uni` will be used to fit the frequentist models. A Bias-corrected (BC) Bayesian RE 42 model will be fitted, which uses a mixture of two random effects distributions that represent a model of interest and a model of bias. The BC Bayesian RE model will be allowed to include the internal validity bias associated with experimental design in the meta-analysis, which provides robust estimations avoiding model misspecification.

The function `metafor::replmiss` will be used to calculate the standard errors when in the original studies only the confidence interval was provided assuming normality. The heterogeneity will be evaluated using I² statistic and prediction intervals (which reflects the uncertainty we expect in the summary effect if a new study is incorporated in the analysis).

The meta-regression will be conducted in case exist enough studies per predictor, to explore the effect under the risk and the heterogeneities measures.

The preferred estimates for the risk will be odd ratio (OR), in case to find other measures of risk like Hazard ratio (HR), we will make the assumption that is equal to OR (assuming that the prevalence of CA events is low which makes then equivalent). Publication bias will be explored with formal tests if the number of studies is large enough (at least 10).

Strengths and limitations of the present protocol

This protocol allows a comprehensive analysis of possible predictors for intrahospital mortality in several cerebrovascular diseases. The multidisciplinary research group provides

complementary perspectives from several profiles. An effort will be made to include experimental models (if available) within the narrative synthesis. As the rapid review will only include studies published in English, we are likely to miss studies that were published exclusively in non-English languages. This study will not evaluate specific causes for death, nor long term outcomes.

Authors' contributions

I.P.N. provided methodological expertise and contributed with the original idea, designed protocol's methodology (including the search strategy), coordinated co-author's participation and activities, drafted the protocol, will document and implement protocol amendments, and is the guarantor of the review. C.E.D.C. contributed with the original idea, preliminar searches and analyses, revised and approved the protocol. P.T. provided methodological expertise, contributed designing the methodology, drafted and approved the protocol. H.S. provided methodological expertise, contributed designing the methodology, performed the search strategy peer-review, drafted, revised, and approved the protocol. V.L.C.G. contributed elaborating and framing research questions, drafted, revised and approved the protocol. B.C. provided topic expertise, contributed designing the methodology, revised, and approved the protocol. C.R. provided topic expertise and contributed with supervising the reviewer team, revised and approved the protocol. A.K.S., E.J.B.U., and C.A.C.daC. revised and approved the protocol.

Disclosure of interest

I.P.N. is an Editor of Archivos de Neurociencias.

Funding

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

Data availability statement

This protocol is publicly available through PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022285364) and Open Science Framework (https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6), © The authors 2022. CC-BY Attribution 4.0 International)

References

1. 1.Syahrul S, Maliga HA, Ilmawan M, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Syahrul FN, Imran I, Haris S, Rambe AS, Emran TB, Rabaan AA, Tiwari R, Dhama K, Nainu F, Mutiawati E, Harapan H.

- Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021;10:34.
2. Bhatti AUR, Zreik J, Yolcu YU, Alvi MA, Abode-Iyamah K, Quinones-Hinojosa A, Bydon M. Nervous System Involvement in SARS-Coronavirus infection: A Review on Lessons Learned from the Previous Outbreaks, Ongoing Pandemic and What to Expect in the Future. *Int J Neurosci*. 2021
 3. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020
 4. AHA/ASA SCL. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke*. 2020;51(6):1910-1912.
 5. Antony J, James WT, Neriamparambil AJ, Barot DD, Withers T. An Australian Response to the COVID-19 Pandemic and Its Implications on the Practice of Neurosurgery. *World Neurosurgery*. 2020
 6. Babik JM, Fung M. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. 2020
 7. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e9289996.
 8. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104949.
 9. Parsay S, Vosoughi A, Khabbaz A, Sadigh-Eteghad S. The Incidence and Mortality Ratio of Ischemic Cerebrovascular Accidents in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(3):105552.
 10. Parsamanesh N, Pezeshgi A, Hemmati M, Jameshorani M, Saboory E. Neurological manifestations of Coronavirus Infections: Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in COVID-19. *Int J Neurosci*. 2020:1-11.
 11. Chou SH-Y, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, Mainali S, Bassetti C, Suarez JI, McNett M, Nolan L, Temro K, Cervantes-Arslanian AM, Anand P, Mukerji S, Alabasi H, Westover MB, Kavi T, John S, Da Silva I, Shaik A, Sarwal A, Izzy S, Liotta EM, Batra A, Aysenne A, Rubinos C, Azzam AY, Azab MA, Sandall J, Persondek LM, Ulmer H, Rass V, Pfausler B, Müller C, Jung S, Crean M, Meoni S, Bereczki D, Kovács T, Agajany N, Armon C, Wolfson S, Cotelli MS, Bianchi E, Riahi A, Öztürk S, Ural O, Viktoriia G, Lesiv M, Maia L, Oliveira V, Seabra M, Carvalho V, Vespa P, Provencio J, Olson D, Hemphill C, Venkatasubba Rao CP, Ko N, Fink E, Robertson C, Schober M, Smith Scott A, Hammond M, Paul N, Safonova A, Kaplan L, Ratnayake C, Sharma AD, Skeel A, Villamizar Rosales C, Dolak D, Varelas P, Lotman L, Kaltenbach L, David K. M, GCS-NeuroCOVID CAENERGYC. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e2112131.
 12. Al-Olama M, Rashid A, Garozzo D. COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020
 13. De Luca P, Camaioni A, Marra P, Salzano G, Carriere G, Ricciardi L, Pucci R, Montemurro N, Brenner MJ, Di Stadio A. Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study. *Cells*. 2022;11(16):2552.
 14. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250602.
 15. Chavda V, Chaurasia B, Fiorindi A, Umana GE, Lu B, Montemurro N. Ischemic Stroke and SARS-CoV-2 Infection: The Bidirectional Pathology and Risk Morbidities. *Neurol Int*. 2022;14(2):391-405.
 16. Wang Y, Shi L, Wang Y, Duan G, Yang H. Cerebrovascular disease is associated with the risk of mortality in coronavirus disease 2019.[letter]. *Neurol Sci* 2020;41(8):2017-2019.
 17. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *International Journal of Stroke*. 2020;15(4):385-389.
 18. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-1090.
 19. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137-149.
 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, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. 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, Gøtzsche PC, Lasserson T, Tovey D, PRISMA FAG. 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, Shekelle P, Stewart LA, PRISMA-P G. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.
 24. Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, Affengruber L, Stevens A. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13-22.
 25. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020
 26. Stroup DF. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology<SUBTITLE>A Proposal for Reporting</SUBTITLE>. *JAMA*. 2000;283(15):2008.
 27. Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, BATTERY SC, Chynkiamis N, Dalla Costa G, Delgado Ortiz L, Demeyer H, Emmert K, Garcia Aymerich J, Gassner H, Hansen C, Hopkinson N, Klucken J, Kluge F, Koch S, Leocani L, Maetzler W, Micó-Amigo ME, Mikolaizak AS, Piraino P, Salis F, Schlenstedt C, Schwickert L, Scott K, Sharrack B, Taraldsen K, Troosters T, Vereijken B, Vogiatzis I, Yarnall A, Mazza C, Becker C, Rochester L, Puhan MA, Frei A. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: protocol for a

- scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(7):e038704.
28. Strech D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. *J Med Ethics*. 2008;34(6):472-477.
 29. 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):147-153.
 30. Booth A, Sutton A, Papaioannou D. *Systematic approaches to a successful literature review*. Sage; 2016
 31. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, Koffel JB, PRISMA-S G. 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;75:40-46.
 33. Feng Y, Luo W, Ma J, L T. A coagulation marker in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *PROSPERO CRD42020179519*. 2020
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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 Systematic Reviews*. 2022;18(2)
 37. Papadopoulos VP, Koutroulos M-V, Zikoudi D-G, Bakola S-A, Avramidou P, Touzlatzi N, Filippou DK. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of case reports. *medRxiv*. 2021
 38. Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: a scoping review protocol. *JB I Evidence Synthesis*. 2020;18(4):832-840.
 39. Barges-Coll J, Pérez-Neri I, Avendaño J, Mendez-Rosito D, Gomez-Amador JL, Ríos C. Plasma taurine as a predictor of poor outcome in patients with mild neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2013;119(4):1021-1027.
 40. Medeiros P, Bailey C, Andrews C, Liley H, Pollock D, Gordon A, Flenady V. Effectiveness of neonatal “near miss” audits in reducing perinatal morbidity and mortality. *JB I Evidence Synthesis*. 2021;Publish Ahead of Print
 41. Yammine K, Otayek J, Assi C. Evidence-based conservative limb preserving surgery for the diabetic foot complications: A systematic review of systematic reviews. *Foot Ankle Surg*. 2021S1268-7731(21)00177.
 42. Verde PE. A bias-corrected meta-analysis model for combining, studies of different types and quality. *Biometrical Journal*. 2021;63(2):406-422.

CORRIGENDUM TO “PÉREZ-NERI AND RÍOS (2021). GLUTAMINE-MEDIATED NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITION MIGHT EXPLAIN THE ‘ARGININE PARADOX’. ARCHIVOS DE NEUROCIENCIAS, 26(2), 7–9”

Iván Pérez-Neri¹ 

1. Department of Neurochemistry, National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez.

Correspondence

Iván Pérez-Neri, PhD. Department of Neurochemistry. National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Tlalpan. Ciudad de México 14269, México.

✉ ipneri03@gmail.com

Conflicts of interests

I.P.N. is currently Co-editor of Archivos de Neurociencias

Funding: None

Authors' contributions

I.P.N. provided conceptualization and design, drafted, revised and prepared the manuscript for publication.

Dr. Jesús Ramírez-Bermúdez
Editor-in-chief, Archivos de Neurociencias

Dear Editor,

I inform hereby that I mistakenly omitted the declaration of conflicts of interest in a previous letter entitled “Glutamine-mediated nitric oxide synthase inhibition might explain the ‘arginine paradox’”, published in number 2 of volume 26 of this prestigious journal¹. Said declaration should mention that, at that moment, I was a Section Editor for the journal.

Several reasons may explain this omission, but I am aware that none of them justifies it, so I would be deeply grateful if you kindly publish this letter. I thank you in advance for your consideration.

Best regards.

References

1. Pérez-Neri, I., & Ríos, C. (2021). Glutamine-mediated nitric oxide synthase inhibition might explain the ‘arginine paradox’. Archivos De Neurociencias, 26(2), 7–9. <https://doi.org/10.31157/an.v26i2.277>

© Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez



“2024 © 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.”