VOLUMEN I

Manual del Residente de Neurología

Débora Mª Cerdán Santacruz
David García Azorín
Mar Mendibe Bilbao
Jesús Porta Etessam

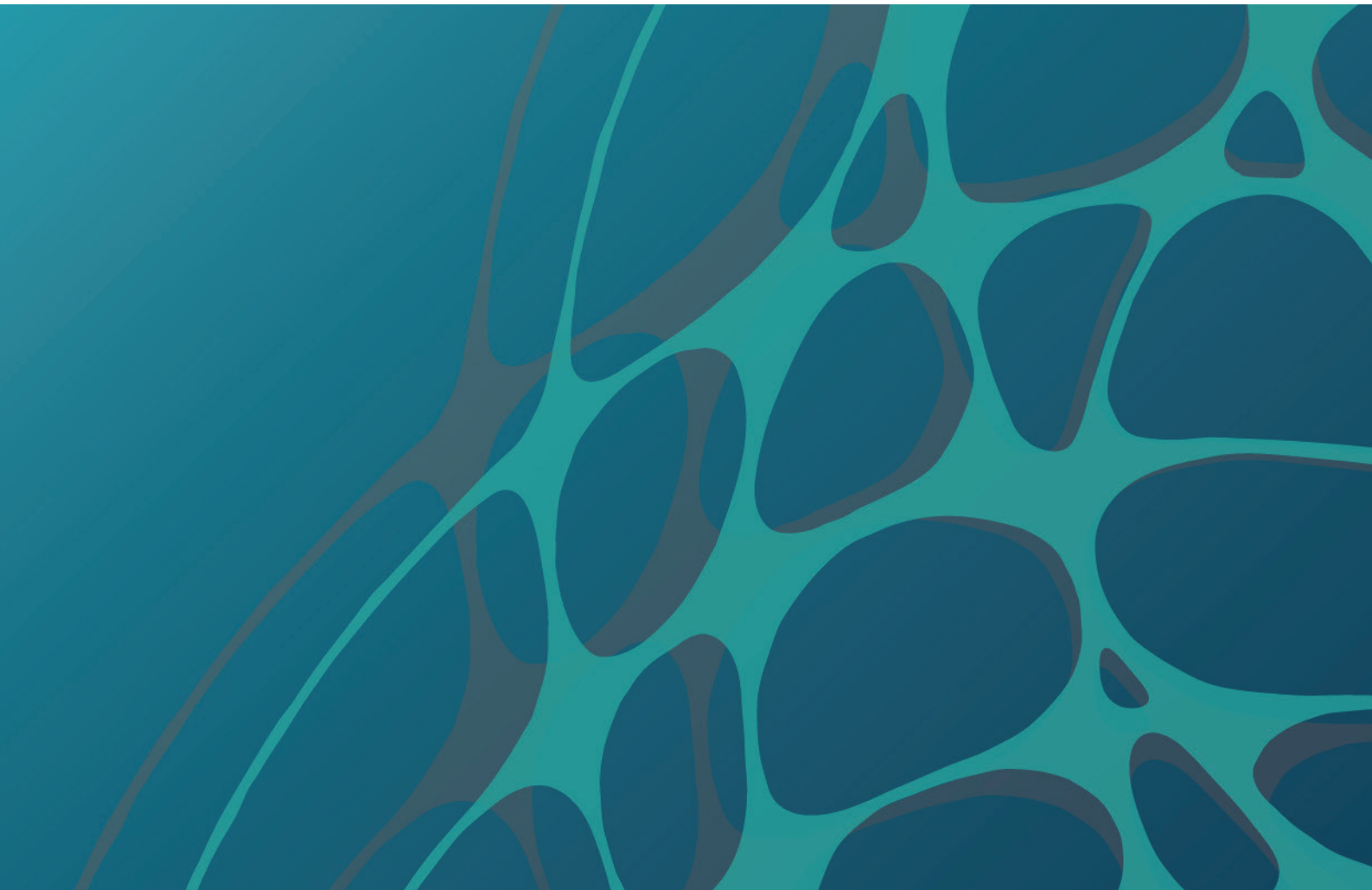
SEN
Sociedad Española de Neurología

ediciones SEN

VOLUMEN I

Manual del Residente de Neurología

Débora Mª Cerdán Santacruz
David García Azorín
Mar Mendibe Bilbao
Jesús Porta Etessam



Conflicto de intereses

La elaboración de este manual ha contado con la financiación, para su distribución, de la empresa farmacéutica Adamed Laboratorios, que no ha influido en su elaboración y contenido.

Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por las agencias de medicamentos con respecto a cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.

Título: Manual del residente de neurología (Volumen I)
© 2025 Sociedad Española de Neurología
© 2025 Ediciones SEN

ISBN: 978-84-129444-4-0

DEPÓSITO LEGAL: M-14794-2025





Fuerteventura, 4, oficina 4
28703 - San Sebastián de los Reyes (Madrid)
e-mail: edicionessen@sen.org.es
http://www.sen.es

Realización: LUPAMA PRODUCCIONES, S.L.

Ediciones SEN es la editorial de la Sociedad Española de Neurología. Se funda en el año 2012 con la intención de ofrecer obras de calidad escritas por autores de prestigio mediante la publicación médica, científica y técnica en el campo de las neurociencias. El compromiso que tenemos con nuestros lectores es publicar las obras más actualizadas con alto contenido y soporte científico en todos y cada uno de los avances de la especialidad de Neurología. Bajo Ediciones SEN, la Sociedad Española de Neurología ha editado varios volúmenes.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación.

La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción o la editorial de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

Prólogo

Don Santiago Ramón y Cajal comentó: «el jardín de la neurología brinda al investigador espectáculos cautivadores y emociones artísticas incomparables», aseveración que hoy en día está más vigente que nunca con el amplio desarrollo que estamos viviendo en nuestra especialidad. La sofisticación y complejidad nos han conducido a una marcada especialización, pero en ocasiones también a una escasa relación entre las distintas subespecialidades. Por lo que entendemos que es muy importante disponer de una obra que analice la especialidad de una manera global e interrelacionada.

Con esta nueva edición del *Manual de Residentes* pretendemos tener una obra de referencia para el día a día. Una obra que abarque la neurología clínica no solo centrándose en la descripción de las entidades, sino que explique aspectos fisiopatológicos y analice las nuevas técnicas diagnósticas y el tratamiento. En el tiempo que ha transcurrido desde la última edición, la neurología ha avanzado de una manera excepcional. No solo en aspectos diagnósticos, donde la imagen, la genética y la inmunología han cambiado la manera de plantear el diagnóstico diferencial de los pacientes, sino también en la aproximación terapéutica. Afortunadamente, podemos observar estos cambios en casi todas las áreas de nuestra especialidad. Por este motivo es absolutamente fundamental contar con un texto de referencia que vertebre el conocimiento y que nos transmita una visión integral de la especialidad.

Se ha buscado abarcar la semiología y los conocimientos previos junto con todos los avances actuales y una visión del siglo XXI. Se han incluido temas como los trastornos funcionales, la neurogenética, la neurorrehabilitación, o los aspectos legales de las enfermedades. En todos los capítulos se ha tratado de manera profunda el enfoque diagnóstico y terapéutico de las enfermedades, los aspectos en los que más ha avanzado la neurología en los últimos años, como se ha comentado anteriormente.

Para esta nueva edición el texto se ha reescrito completamente, dando lugar a una obra colaborativa producto del esfuerzo de muchas personas. Se han seleccionado autores referentes en cada tema, buscando, además del conocimiento, la transmisión de aspectos útiles para la práctica clínica. Para la decisión de la estructura se ha consultado y contado con neurólogos y residentes de neurología que han ayudado a realizar una obra extensa y completa, y con el inestimable trabajo de los editores de las secciones. Nuestro agradecimiento a todas las personas implicadas en la obra por su generosidad al compartir su conocimiento y experiencia en una época especialmente compleja. Esperamos que la obra os resulte interesante y nos ayude a todos a disfrutar y a ayudar a nuestros pacientes.

José Miguel Láinez Andrés
Expresidente de la Sociedad Española de Neurología

Jesús Porta Etessam
Presidente de la Sociedad Española de Neurología

Autores

EDITORES

Débora Mª Cerdán Santacruz
Secretaria y responsable del Área de Responsabilidad Social de la Sociedad Española de Neurología (2024-2025).
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

David García Azorín
Vocal y responsable del Área de Neurocooperación, Iberoamérica y Entorno Internacional de la Sociedad Española de Neurología (2024-2025).
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Universidad de Valladolid.

Mar Mendibe Bilbao
Vicepresidenta y responsable del Área Científica de la Sociedad Española de Neurología (2024-2025).
Directora científica del Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia (previamente Biocruces Bizkaia).
Profesora asociada de la UPV EHU.

Jesús Porta Etessam
Presidente de la Sociedad Española de Neurología (2024-2025).
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
Profesor asociado, Universidad Complutense de Madrid.

COORDINADORES

Elda María Alba Suárez
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas Madrid.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

José Ramón Ara Callizo
Vocal del Comité Científico de la SEN en el bienio 2022-2023.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Ana Belén Caminero Rodríguez
Coordinadora del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Neuroinmunológicas Relacionadas de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Ávila.

Inés Esparragosa Vázquez
Coordinadora del Grupo de Estudio de Neurooncología y Enfermedades Neuroinmunológicas Relacionadas de la SEN en el bienio 2023-2024.
Servicio de Oncología Médica, Instituto del Cáncer de Montpellier (ICM), (Francia).

María del Mar Freijo Guerrero
Coordinadora del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Unidad Neurovascular, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

Pedro García Ruiz-Espiga
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Profesor titular de Neurología. Departamento de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.

Álvaro Giménez Muñoz
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Irene Gómez Estévez
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Neuróloga del CSUR de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Autores

Ayoze González Hernández
Vocal del Comité *ad hoc* de Traumatismo Craneal de la SEN en el bienio 2022-2023.
Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas.
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Fernando Pessoa Canarias, Las Palmas.

Pablo Irimia Sieira
Coordinador del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN en el bienio 2023-2024.
Departamento de Neurología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

María Dolores Jiménez Hernández
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
Profesora titular de Medicina, Universidad de Sevilla.

Izaro Kortazar Zubizarreta
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Departamento de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz.

Juan Carlos López Fernández
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Doctor en Medicina y académico, Hospital Universitario San Roque, Las Palmas.
Exjefe de Neurología, Hospital Dr. Negrín.
Profesor de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Francisco Javier López González
Representante del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN.
Unidad de Epilepsia Refractaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

José Antonio Monge Argilés
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Coordinador de la consulta de demencias, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica (ISABIAL).
Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante.

Mª Ángeles Ortega Casarrubios
Vocal del Comité Científico de la SEN en el bieno 2022-2023.
Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Francisco Carlos Pérez Miralles
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Unitat d'Esclerosi Múltiple-Neuroimmunologia (CSUR).
Miembro de ERN-RITA (European Reference Network for Immunodeficiency, Autoinflammatory, Autoimmune and Paediatric Rheumatologic Diseases).
Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Alexandra Pérez Soriano
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Investigadora en la Unidad de Parkinson y otros Trastornos de Movimiento (UPTM), Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS-FCRB.
Uparkinson-Sinapsi Neurología, Centre Mèdic Teknon, Quirónsalud, Barcelona.

Francisco Javier Rodríguez de Rivera Garrido
Coordinador del Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
CSUR de Ataxias y Paraplejias Hereditarias.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz - Hospital Carlos III, IDiPaz, Madrid.

Raquel Sánchez-Valle
Coordinadora del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Unidad de Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona.
Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Autores

Álvaro Sánchez Ferro
Coordinador del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Sonia Santos Lasaosa
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Juan Francisco Vázquez Costa
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Coordinador de la Unidad Funcional de Enfermedades de Motoneurona, Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.
Profesor asociado de la Universitat de València. Miembro de CIBERER (U763).
Miembro de ERN-NMD, ENCALS y TRICALS.

AUTORES

Farid Abedrabbo
Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Nolasc Acarín Tusell
Exjefe de Sección, Servicio de Neurología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.
Doctor en Medicina, profesor jubilado de la Universidad Pompeu Fabra.

María José Aguilar Amat Prior
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Juan Alcalá Torres
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Pilar Alcántara Miranda
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz, Madrid.

Ángel Aledo Serrano
Unidad de Epilepsia, Instituto de Neurociencias Vithas, Hospitales Universitarios Vithas Madrid.

Juan Álvarez-Linera Prado
Servicio de Neurorradiología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

María Álvarez Sauco
Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

Rodrigo Álvarez Velasco
Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Sergio Amaro Delgado
Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Manuel Amosa Delgado
Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario de Toledo.

Carla Anciones Martín
Hospital Universitario Sanitas la Zarzuela, Madrid.

Mª Encarnación Andreu Reinón
Servicio de Neurología, Hospital Morales Meseguer, Murcia.
Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca.

José Ramón Ara Callizo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Juan F. Arenillas Lara
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Manuel Arias Gómez
Servicio de Neurología, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Autores

Susana Arias-Rivas
Servicio de Neurología, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Francisco Javier Arpa Gutiérrez
Profesor honorario del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.
Miembro del Instituto de Investigaciones Sanitarias-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz-Universidad Autónoma de Madrid.

Marta Balagué Marmaña
Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi y Hospital General de l'Hospitalet, Consorcio Sanitari Integral, Barcelona.

Sara Ballesta Martínez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Roberto Belvis Nieto
Unidad de Cefaleas y Neuralgias, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona.

Ángel Berbel García
Servicio de Neurología, Hospital Cruz Roja, Madrid.

María Bestué Cardiel
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Sergi Borrego-Écija
Unidad de Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Borja Cabal Paz
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.
Instituto de Neurociencias, Hospital Universitario Vithas Madrid La Milagrosa, Madrid.

Lorena Caballero Sánchez
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

Fernando H. Cabrera Naranjo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Ana Cámara Lorenzo
Enfermera, práctica avanzada de la Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Hospital Clínic de Barcelona.

David Campo Caballero
Servicio de Neurología, Hospital Donostia.

Jaime Carbonell Gisbert
Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Cristóbal Carnero Pardo
FIDYAN Neurocenter, Granada.

Francisco Javier Carod Artal
Servicio de Neurología, Raigmore Hospital, NHS Highlands, Inverness, (Reino Unido).

Ismael Carrera Muñoz
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Jordi Casanova Mollà
Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona.

Dídac Casas Alba
Servicio de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Alfredo Casasco González
Servicio de Neurorradiología, Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario, Madrid.

Ana María Castaño León
Servicio de Neurocirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Ana Castrillo Sanz
Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

Autores

Débora María Cerdán Santacruz
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

Alba Chavarría Miranda
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Programa patología desmielinizante-inflamatoria del sistema nervioso central.

Zhao Hui Chen Zhou
Servicio de Neurorradiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Álvaro Cobo Calvo
Centre d'Esclerosi Mútiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Yaroslau Compta Hirnyj
Neurólogo, Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Hospital Clínic de Barcelona.

Íñigo Corral Corral
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Pablo Costa Sáez
Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Ana María de Arce Borda
Unidad de Neurovascular, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia.

Soraya de la Fuente Batista
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Patricia de la Riva Juez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia.

Gonzalo de Paco Tudela
Servicio de Neurorradiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Beatriz del Río Muñoz
Enfermera de la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Cristina Delgado Alonso
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Alfonso Delgado Álvarez
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Carolina Díaz Pérez
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

María Díez Cirarda
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Raúl Domínguez Rubio
Unidad de Neuromuscular, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Alejandro Durán Lozano
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya.

Miriam Eimil Ortiz
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz, Madrid.

Silvia Enríquez Calzada
Investigadora clínica enfermedades neurodegenerativas y trastornos del movimiento, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona.

Jon Equiza Bazan
Servicios de Neurología y Neurocirugía, Hospital Universitario Donostia.

Markel Erburu Iriarte
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao.

Autores

Elena Erro Aguirre
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Inés Esparragosa Vázquez
Servicio de Oncología Médica, Instituto del Cáncer de Montpellier (ICM), (Francia).

Garbiñe Ezcurra Díaz
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Neus Falgàs Martínez
Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Marta Fernández-Matarrubia
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Paula Fragoso Espinosa
Servicio de Fisioterapia, Centro Europeo de Neurociencias, Madrid.

Jaime Gállego Pérez de Larraya
Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
Coordinador Área de Tumores del Sistema Nervioso Central, Centro de Cáncer Clínica, Universidad de Navarra.

Alberto Gálvez Ruiz
Hospital Ruber Internacional, Madrid.
University of Alberta, Edmonton, (Canada).

David García Azorín
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Universidad de Valladolid.

Bruno García Fleitas
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

María García García
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Juan Carlos García-Moncó Carra
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao.

Irene García Morales
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

Mireia Gea Rispal
Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. Servei Andorrà d'Atenció Sanitaria.

María José Gil Moreno
Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Carlos Ignacio Gómez-Escalonilla Escobar
Unidad de Patología Cerebrovascular, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Patricia Gómez Iglesias
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz, Madrid.

Claudia Gómez López de San Román
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

Víctor Gómez Mayordomo
Unidad de Trastornos del Movimiento y Trastornos Neurológicos Funcionales, Departamento de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas, Madrid.

Maialen González Arbizu
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Emilio González Arnay
División de Anatomía. Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universidad de La Laguna, Islas Canarias.

Autores

Beatriz González García
Enfermera de la Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Nuria González-García
Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Ayoze N. González Hernández
Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas.
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Fernando Pessoa, Las Palmas.

Laura González Mera
Neuróloga, Unidad de Neuromuscular, Hospital de Viladecans, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Yesica González Osorio
Gestión de proyectos, Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Esther González Villar
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Francesc Graus Ribas
Programa de Neuroinmunología, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona.

Vesselina Grozeva
Consulta privada de neurología, Sofía, (Bulgaria).

Mar Guasp Verdaguer
Unidad de Neuroinmunología, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona; Universitat de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Isabel I. Guedes Guedes
Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas.
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Ángel Luis Guerrero Peral
Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Gerardo Gutiérrez Gutiérrez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Patricia Heredia Rodríguez
Enfermera de Consulta monográfica de Cefalea y de Deterioro cognitivo y conducta, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Mariana Hernández González-Monje
Ken and Ruth Davee Department of Neurology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, (EE.UU.).

Alicia Hernando Asensio
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos.

Jaime Herreros Rodríguez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Janet Hoenicka Blanco
Laboratorio de Neurogenética y Medicina Molecular, Centro de Ciencias Genómicas en Medicina, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Barcelona.

Jon Infante Ceberio
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Pablo Irimia Sieira
Departamento de Neurología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

Laura Izquierdo Esteban
Unidad de Ictus, Sección de Neurología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

Autores

Alan Juárez Belaúnde
Área de Neurorrehabilitación y Atención al Daño Cerebral, Servicio de Neurología, Fundación Instituto San José, Madrid.

Alfonso Lagares Gómez
Servicio Neurocirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
Catedrático de Neurocirugía, Universidad Complutense de Madrid.

Álvaro Lambea Gil
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Clara Lastras Fernández-Escandón
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Laura Lillo Triguero
Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Laura Llull Estrany
Unidad Funcional de Patología Cerebrovascular, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Roberto López Blanco
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

Alba López Bravo
Servicio de Neurología, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra.

María José López Martínez
Banco de Tejidos Neurológicos CIEN, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Fundación CIEN, ISCIII, Madrid.

José López-Sendón Moreno
Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

María Machío Castelló
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Daniel Macías García
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid.

Miren Maneiro Vicente
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia.

Leire Manrique Arregui
Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Marta Marín Gracia
Servicio de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Juan Marta Enguita
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Donostia.

Juan Martín-Arroyo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Ángel Martín Montes
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Saúl Martínez-Horta
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona.

Beatriz Martínez Menéndez
Unidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Getafe, Madrid.
Facultad de CC Biomédicas (Medicina), Universidad Europea de Madrid.

Javier Martínez Poles
Servicio Integrado de Neurología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Hospital Universitario Infanta Elena, Hospital Universitario General de Villalba, Madrid.

Autores

Elena Martínez Sáez
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Antonio Martínez Salio
Unidad del Dolor, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
Profesor asociado de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Ana Martínez Viguera
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Margarita Massot Cladera
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Espases, Palma.

Jordi Matias-Guiu Antem
Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Gerard Mayà Casalprim
Unidad de Sueño, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Pablo Mayo Rodríguez
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Mar Mendibe Bilbao
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces, Bilbao.
Directora científica IS Biocruces Bizkaia.

Amelia Mendoza Rodríguez
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

Ane Mínguez-Olaondo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia-OSAKIDETZA, Donostia.
Facultad de Ciencias de la Salud, Grado de Medicina y Fisioterapia, Universidad de Deusto, Bilbao y Donostia.
Área de Neurociencias, Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa, Donostia.

Pablo Mir Rivera
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.

Elisabet Mondragón Rezola
Servicio de Neurología, Hospital Donostia.

Xavier Montalban Gairín
Servicio de Neurología y Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Luis Moreno Navarro
Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

Irene del Pilar Moreno Torres
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Jaume Morera Guitart
Servicio de Neurología, director del Hospital de La Pedrera, Denia, Alicante.

Noemí Morollón Sánchez-Mateos
Unidad de Cefaleas y Neuralgias, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Amaia Muñoz Lopetegi
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia.
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Laura Muñoz Delgado
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Instituto de Biomedicina de Sevi-

Autores

lla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Xavier Navarro Acebes
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Instituto de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

Judith Navarro Otano
Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona.

Inmaculada Navas Vinagre
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

José María Navasa Melado
Sección de Neurorradiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Velina Nedkova Hristova
Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, L' Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

María José Neri Crespo
Enfermera de Consulta monográfica de Patología Desmielinizante y Epilepsia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

José Antonio Oliván Usieto
Servicio de Neurología, Hospital de Alcañiz, Teruel.

Montse Olivé Plana
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Aida Orviz García
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Javier Pagonabarraga Mora
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Francesc Palau Martínez
Laboratorio de Neurogenética y Medicina Molecular, Centro de Ciencias Genómicas en Medicina, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Centro Únicas SJD, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Hospital Sant Joan de Déu.
Unidad Docente de Pediatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona.

Beatriz Parejo Carbonell
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Guillermo Parrilla Reverter
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Samuel Ignacio Pascual Pascual
Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid.

María Payá Montes
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Ana Paz Tamayo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Ana Lara Pelayo Negro
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Fátima Peral Dorado
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Laura Pérez-Carbonell
Sleep Disorders Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, (Reino Unido).

Autores

Paula Pérez Hernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

David A. Pérez Martínez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Francisco Carlos Pérez Miralles
Unitat d'Esclerosi Múltiple - Neuroimmunologia (CSUR), Miembro de ERN-RITA (European Reference Network for Immunodeficiency, Autoinflammatory, Autoimmune and Paediatric Rheumatologic Diseases). Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Mª Teresa Pérez Nieves
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Virgen de la Poveda, Madrid.

Alicia Pérez Pérez
Servicio de Neurología, Hospital Ruber Juan Bravo, Madrid.

Ángel Pérez Sempere
Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.
Universidad Miguel Hernández, Alicante.

Paula Pérez Torre
Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Ana Pinel González
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Carlos Piquero Fernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Jesús Porta Etessam
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Mónica Povedano Panadés
Neurofisióloga, Unidad Funcional de Motoneurona, Unidad de Neuromuscular, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Patricia Pozo-Rosich
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Luis Prats Sánchez
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Marilina Puente Hernández
Servicio de Neurología, Hospital General Río Carrión, Palencia.

Luis Querol Gutiérrez
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Sonia Quintas Gutiérrez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Pablo Quiroga Subirana
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

Alberto Rábano Gutiérrez
Banco de Tejidos Neurológicos CIEN, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Fundación CIEN, ISCIII, Madrid.

María Esther Ramos Araque
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Carmen Ramos Martín
Unidad de Ictus, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Autores

Anna Ramos Pachón
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Iago Rego García
Servicio de Neurología, Hospital de Zumárraga, Gipuzkoa.

Arturo Renú Jornet
Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Francisco Javier Reyes Muñoz
Enfermero de Hospitalización, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Marta Riol Gallego
Sección de Neurorradiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

María Rivera-Sánchez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Alejandro Rivero de Aguilar Pensado
Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Patricia Rodrigo Armenteros
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao.

Francisco Javier Rodríguez de Rivera Garrido
Coordinador Enfermedades Neuromusculares y CSUR de Ataxias y Paraplejias Hereditarias, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, Hospital Carlos III, IDiPaz, Madrid.

Celia Romero del Rincón
Unidad de Epilepsia, Instituto de Neurociencias Vithas, Hospitales Universitarios Vithas Madrid.

Juan Carlos Romero Fábrega
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

María Ruggiero García
Servicio de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid.

Emilio Ruiz Fernández
Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.

Julia Sabin Muñoz
Unidad de Neuroinmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Alberto Sáez Marín
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Eduardo San Pedro Murillo
Servicio de Neurología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Miguel Jesús Sánchez Boyero
Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
Servicio integrado de Neurología, Hospital General de Villalba, Hospital Infanta Elena y Hospital Rey Juan Carlos, Madrid.

Álvaro Sánchez Ferro
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Raquel Sánchez-Valle
Unidad de Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Agustín Sancho Saldaña
Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.

Daniel Santana Moreno
Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Tomás Segura
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Autores

Alicia Sierra Gómez
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Álvaro Sierra Mencía
Enfermería de Investigación, Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Lorenzo Silva Hernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Erik Stiauren Fernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Herbert Tejada Meza
Sección de Neurovascular, Servicio de Neurología. Sección de Neurorradiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Paula Tellechea Aramburo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Ana I. Tercero Uribe
Sección de Pruebas Funcionales del Sistema Nervioso, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Santiago Trillo Senín
Unidad de Ictus, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Sarai Urtiaga Valle
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid.
Unidad de Neurología Infantil, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

Karol Uscamaita Amaut
Servicio de Neurología y Unidad de Sueño, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

Adrián Valls Carbó
Investigador en la Fundación Iniciativa para las Neurociencias y en Synaptia Health Projects.

Josep Valls Solé
Investigador emérito, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Alberto Velayos Galán
Servicio de Neurología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

Ana Vesperinas Castro
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Angela Vidal-Jordana
Servicio de Neurología y Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Marta Vila-Pueyo
Headache and Neurological Pain Research Group, Departament de Medicina, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona.

Andreu Vilaseca Jolonch
Servicio de Neurología y Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Ana Vinagre Aragón
Servicio de Neurología, Hospital Donostia.

Javier Villacieros Álvarez
Centre d'Esclerosi Mútiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Alberto Villarejo Galende
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Rafael Ángel Villino Rodríguez
Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Autores

Gustavo Zapata Wainberg
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Juan José Zarranz Imirizaldu
Exjefe del Servicio de Neurología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya.
Catedrático emérito, Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco, Lejona.
Profesor del Grado de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto, Bilbao.

Jorge Zurita Santamaría
Servicio de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid.

Índice

Prólogo 3

Autores 5

VOLUMEN I

BLOQUE I. INTRODUCCIÓN A LA NEUROLOGÍA

CAPÍTULO 1. Historia breve de la neurología 27

CAPÍTULO 2. El método clínico en neurología 41

CAPÍTULO 3. Biología celular y anatomía del sistema nervioso central 47

CAPÍTULO 4. Genes, inmunidad, desarrollo y envejecimiento del sistema nervioso 63

CAPÍTULO 5. Neuroepidemiología y diseño de estudios en neurología. Principios de salud pública 77

CAPÍTULO 6. Neurofarmacología 87

BLOQUE II. SEMIOLOGÍA

CAPÍTULO 7. Alteración esporádica de la consciencia. Síncope. Caídas. *Drop attacks* 101

CAPÍTULO 8. *Delirium*. Síndrome confusional 113

CAPÍTULO 9. Aproximación diagnóstica al estupor y coma 127

CAPÍTULO 10. Muerte cerebral. Estado vegetativo y de mínima consciencia 141

CAPÍTULO 11. Manifestaciones psiquiátricas de las enfermedades neurológicas 151

CAPÍTULO 12. Afasias, apraxias y agnosias 165

CAPÍTULO 13. Alteraciones de la vía visual 181

CAPÍTULO 14. Trastornos del gusto y del olfato 203

CAPÍTULO 15. Movimientos oculares y alteraciones pupilares 213

CAPÍTULO 16. Trastornos de otros pares craneales 225

CAPÍTULO 17. Mareo y vértigo 239

CAPÍTULO 18. Alteración de la sensibilidad y pérdida de fuerza 259

CAPÍTULO 19. Semiología del temblor 277

CAPÍTULO 20. Trastornos atáxicos 285

CAPÍTULO 21. Trastornos de la marcha 345

Índice

CAPÍTULO 22. El sueño y sus trastornos en adultos 355

CAPÍTULO 23. Sistema nervioso autónomo 381

BLOQUE III. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

CAPÍTULO 24. La punción lumbar y el examen del líquido cefalorraquídeo 393

CAPÍTULO 25. Evaluación de los autoanticuerpos en neurología 401

CAPÍTULO 26. Genética y tratamientos genéticos en neurología 417

CAPÍTULO 27. Neurorradiología y neuroimagen funcional 437

CAPÍTULO 28. Neurorradiología intervencionista 447

CAPÍTULO 29. Neurosonología 467

CAPÍTULO 30. Electroencefalografía y video-EEG 483

CAPÍTULO 31. Electromiografía y electroneurografía 499

CAPÍTULO 32. Potenciales evocados visuales, auditivos, somatosensoriales y estimulación magnética transcraneal 513

CAPÍTULO 33. OCT y exploración del campo visual en neurología 519

CAPÍTULO 34. Anatomía patológica en neurología 539

BLOQUE IV. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Patología sistémica

CAPÍTULO 35. Manifestaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas 557

CAPÍTULO 36. Encefalopatía hipóxico-isquémica 567

CAPÍTULO 37. Encefalopatías tóxicas y metabólicas 577

CAPÍTULO 38. Enfermedades carenciales del sistema nervioso 589

CAPÍTULO 39. Complicaciones neurológicas en la mujer embarazada 603

BLOQUE V. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Infecciones del sistema nervioso

CAPÍTULO 40. Infecciones bacterianas 619

CAPÍTULO 41. Absceso cerebral, empiemas epidural y subdural (cerebral y medular) 633

CAPÍTULO 42. Infecciones víricas 643

CAPÍTULO 43. Infecciones fúngicas y parasitarias del sistema nervioso central 659

CAPÍTULO 44. Prionopatías 679

Índice

BLOQUE VI. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Traumatismos

CAPÍTULO 45. Traumatismo craneoencefálico 689

CAPÍTULO 46. Traumatismo de la médula espinal 701

CAPÍTULO 47. Traumatismo del nervio periférico 717

BLOQUE VII. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Patología vascular

CAPÍTULO 48. Isquemia cerebral aguda (ictus y AIT) 733

CAPÍTULO 49. Hemorragia intraparenquimatosa espontánea 753

CAPÍTULO 50. Hemorragia subaracnoidea 767

CAPÍTULO 51. Otras malformaciones vasculares 783

CAPÍTULO 52. Enfermedades de las venas y senos cerebrales 801

CAPÍTULO 53. Enfermedades vasculares de la médula espinal 813

VOLUMEN II

BLOQUE VIII. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Patología tumoral

CAPÍTULO 54. Tumores del SNC 829

CAPÍTULO 55. Síndromes neurológicos paraneoplásicos 839

CAPÍTULO 56. Encefalitis autoinmunes 855

BLOQUE IX. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Cefaleas y dolor

CAPÍTULO 57. Migraña 871

CAPÍTULO 58. Cefaleas trigémino-autonómicas, cefalea tipo tensión y otras cefaleas primarias 879

CAPÍTULO 59. Alteración de la presión intracraneal y otras cefaleas secundarias 887

CAPÍTULO 60. Neuralgias, neuropatías y algias faciales 901

CAPÍTULO 61. Cefalea en el servicio de urgencias 921

CAPÍTULO 62. Evaluación y manejo del paciente con dolor neuropático y nociceptivo 935

BLOQUE X. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Demencias

CAPÍTULO 63. Enfermedad de Alzheimer 957

Índice

CAPÍTULO 64. Demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy 971

CAPÍTULO 65. Deterioro cognitivo vascular 991

CAPÍTULO 66. Otras causas no neurodegenerativas de deterioro cognitivo 1003

BLOQUE XI. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Epilepsia

CAPÍTULO 67. Epilepsias: orientación clínica de los síndromes epilépticos 1017

CAPÍTULO 68. Evaluación diagnóstica: EEG, video-EEG, neuroimagen y genética en pacientes con epilepsia 1045

CAPÍTULO 69. Tratamiento de la epilepsia. Fármacos antiepilépticos y cirugía de la epilepsia 1063

CAPÍTULO 70. Estado de mal epiléptico. Código crisis 1075

BLOQUE XII. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Enfermedades desmielinizantes

CAPÍTULO 71. Esclerosis múltiple 1093

CAPÍTULO 72. Enfermedades dentro del espectro de la neuromielitis óptica 1115

CAPÍTULO 73. Otras enfermedades desmielinizantes y vasculitis 1129

BLOQUE XIII. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Trastornos del movimiento

CAPÍTULO 74. Enfermedad de Parkinson esporádica 1149

CAPÍTULO 75. Parkinsonismos atípicos 1165

CAPÍTULO 76. Trastornos del movimiento hipercinéticos 1181

CAPÍTULO 77. Trastornos del movimiento funcionales 1199

CAPÍTULO 78. Trastornos del movimiento en urgencias 1215

CAPÍTULO 79. Trastornos cerebelosos y ataxias degenerativas 1233

BLOQUE XIV. PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS. Neuromuscular

CAPÍTULO 80. Miastenia *gravis* y síndromes miasteniformes 1249

CAPÍTULO 81. Neuropatías adquiridas, hereditarias e idiopáticas 1263

CAPÍTULO 82. Enfermedad de primera y segunda motoneuronas (ELA, ELP, atrofia muscular progresiva, síndrome postpolio, atrofia muscular espinal) 1293

CAPÍTULO 83. Trastornos de las raíces nerviosas, los plexos y los nervios periféricos 1329

Índice

CAPÍTULO 84. Enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares. Miopatías congénitas. Parálisis episódicas y miotonías no distróficas 1347

CAPÍTULO 85. Miopatías metabólicas y mitocondriales 1369

CAPÍTULO 86. Miopatías infecciosas, tóxicas, por fármacos, inmunomediadas y paraneoplásicas 1381

BLOQUE XV. TEMAS TRANSVERSALES

CAPÍTULO 87. Patología funcional en neurología 1393

CAPÍTULO 88. Neurointensivos 1403

CAPÍTULO 89. Neurofisiología clínica 1419

CAPÍTULO 90. Neuropediatría 1429

CAPÍTULO 91. Neurorrehabilitación: atención del daño cerebral adquirido 1455

CAPÍTULO 92. Neuropsicología clínica 1479

CAPÍTULO 93. Neuroinformática y telemedicina 1497

CAPÍTULO 94. Cuidados paliativos en neurología 1513

CAPÍTULO 95. Aprender a dialogar en la consulta. El proceso de comunicación. Planificación compartida de la atención. Alfabetización en salud 1531

CAPÍTULO 96. Enfermería neurológica 1541

BLOQUE XVI. DOCENCIA, GESTIÓN Y EVALUACIÓN EN NEUROLOGÍA

CAPÍTULO 97. Programa, organización y estructura de la formación en neurología a nivel nacional y europeo (*European Training Requirements in Neurology*) 1559

CAPÍTULO 98. Neurología en lugares con bajos recursos, neurocooperación y neurología tropical 1569

CAPÍTULO 99. Aspectos básicos de gestión clínica y asistencia en neurología 1581

CAPÍTULO 100. Aspectos éticos y médico-legales 1599

CAPÍTULO 101. Escalas de interés en neurología clínica 1609

CAPÍTULO 102. Investigación y ensayos clínicos en neurología 1621

BLOQUE I

Introducción a la neurología

Coordinadores

José Ramón Ara Callizo
Vocal del Comité Científico de la SEN en el bienio 2022-2023.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

María Dolores Jiménez Hernández
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
Profesora titular de Medicina, Universidad de Sevilla.

Juan Carlos López Fernández
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Doctor en Medicina y académico, Hospital Universitario San Roque, Las Palmas.
Exjefe de Neurología, Hospital Dr. Negrín.
Profesor de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Mª Ángeles Ortega Casarrubios
Vocal del Comité Científico de la SEN en el bienio 2022-2023.
Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

CAPÍTULO 1

Historia breve de la neurología

Juan José Zarranz Imirizaldu

Exjefe del Servicio de Neurología, Hospital de Cruces, Baracaldo (Vizcaya). Catedrático emérito, Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco, Lejona. Profesor del Grado de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto, Bilbao.

Nolasc Acarín Tusell

Exjefe de Sección, Servicio de Neurología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. Doctor en Medicina, profesor jubilado de la Universidad Pompeu Fabra.

«Obscura textura, obscuriores morbis, functiones obscurissimae»
Giovanni Fantoni (1675)

En esa sentencia famosa —que se citaba en el volumen sobre enfermedades del sistema nervioso del célebre tratado de patología médica dirigido por A. Pedro-Pons—[51], se sintetiza la imagen negativa dominante que se tenía sobre la anatomía, la fisiología y la nosología del sistema nervioso en el siglo XVII. Hemos progresado algo desde entonces, tanto en lo que se refiere al conocimiento de la estructura y funciones del sistema nervioso como a los conceptos sobre las enfermedades neurológicas (nosología). El dominio de la metodología clínica[1,65] para examinar el sistema nervioso en la salud y en la enfermedad, para establecer el diagnóstico según la nosología reconocida y la capacidad para aplicar el tratamiento oportuno, dieron nacimiento a la neurología como especialidad médica, que se desgajó en el siglo XIX del tronco común de la medicina general o interna.

Hay muchas fuentes para el estudio de la historia de la neurología[3,5,7,19,40,54,60,61,66] en especial el volumen específico del *Handbook of Clinical Neurology*[30] y el amplio contenido de la revista *Journal of the History of the Neurosciences.* Para los neurólogos españoles es especialmente recomendable el magnífico libro *Historia General de la Neurología* del doctor Miquel Balcells[5] y también la revista *Neurosciences and History* de la Sociedad Española de Neurología. La historia de la neurología en España ha sido motivo de artículos[24,67] y de varias obras importantes[12,43] y también se han hecho las memorias de la Sociedad Española de Neurología[45,59].

Hay diversas maneras de estructurar la historia de una especialidad médica. Se puede hacer mediante la evocación de sus más célebres protagonistas[10,13,27,28,34,36,37,55]. También siguiendo su evolución geográfica por países o su desarrollo en diferentes culturas. Es, asimismo, muy interesante seguir el desarrollo de la historia de las principales enfermedades y observar cómo ha ido cambiando su comprensión con las aportaciones de nuevos métodos de estudio, y cómo algunas caen en el olvido o desaparecen y surgen otras nuevas. Todos esos enfoques, sea por países, celebridades, enfermedades, métodos de diagnóstico, etc. se siguen en el volumen del *Handbook* ya citado[30].

Para este capítulo de un tratado destinado a los neurólogos en formación y de una extensión limitada, nos ha parecido que la metodología más útil es la de exponer algunas reflexiones que puedan ilustrar cómo ha sido y por qué, la elaboración de los conceptos que conocemos como «enfermedades neurológicas» y un breve resumen del desarrollo de la especialidad en los principales países, también en España, pero sin alcanzar, por falta de espacio, a los tiempos modernos. Inevitablemente se citarán algunos de los protagonistas más célebres que han llenado de epónimos gloriosos la nosología neurológica. Aunque Thomas Carlyle[53] postuló que «la historia es la esencia de innumerables biografías» y que «la historia del mundo no es sino la biografía de los grandes hombres», evitaremos en la medida de lo posible hacer para este capítulo una historia de nuestros «reyes godos», para intentar un relato más conceptual que personal del desarrollo de la neurología.

1. ANTECEDENTES REMOTOS

Para empezar, ¿cuándo los sabios y médicos tomaron conciencia de que algunos padecimientos tenían su origen en el sistema nervioso y más en concreto en el cerebro?

Si uno lee a Hipócrates en su obra sobre *El mal sagrado* concluiría que las ideas estaban muy claras desde hace siglos, al menos para él. Hipócrates no solo intuyó que el cerebro es la sede de todas nuestras funciones «superiores» normales y más complejas como el juicio y el sentido ético, sino que hizo un catálogo razonado de los principales trastornos neuropsiquiátricos, pues «por su causa enloquecemos» (la base de la psiquiatría), tenemos «espasmos» (que bien pueden ser temblores o crisis convulsivas)... y «estados de ignorancia de la realidad y extrañeza» (alucinaciones, delirios y demencias en el lenguaje actual). Por si fuera poco, atribuyó todo eso a causas naturales, no a influencias divinas o supranaturales. Dice Hipócrates: «Padecemos esas enfermedades cuando el cerebro se pone más caliente de lo normal» (o sea una inflamación o una hemorragia en la terminología actual) «o más frío o más seco» (un infarto o una atrofia degenerativa diríamos ahora).

Con el contenido de esos dos párrafos como piedras angulares, la localización de las funciones superiores en el cerebro y la relación entre los síntomas y la patología (por causas naturales), los seguidores de Hipócrates ya podrían haber comenzado a edificar la nosología neurológica clínico-patológica muchos siglos antes de Sydenham, Romberg, Erb, Oppenheim, Charcot, Dejerine, Jackson, Gowers, etc. Sin embargo no fue así. ¿Qué condujo al obscurantismo medieval que no comenzó a aclararse hasta bien entrado el Renacimiento?

Las influencias negativas fueron a un tiempo filosóficas y religiosas. Unas y otras establecieron doctrinas escolásticas inamovibles con terribles castigos para los díscolos librepensadores. La prohibición de la disección de los cadáveres impidió el desarrollo de la anatomía normal y de la patológica. El acuerdo es casi unánime, y en ello insistió Spillane[60], en considerar que los tres grandes clásicos que más contribuyeron al primitivo conocimiento de los padecimientos neurológicos y a las bases anatómicas del sistema nervioso fueron Galeno, Vesalio (que fue un seguidor galenista) y Willis, quien introdujo el término neurología para el estudio del sistema nervioso.

Galeno (129-201 d. C.) fue un gran clínico que además practicó autopsias y experimentos animales, continuador de la doctrina humoral de Hipócrates, es decir, de la causa natural de las enfermedades. Sus escritos fueron doctrina durante siglos. Tan grande fue su influencia que algunos han considerado que al final resultó negativa, paralizante, para permitir nuevas investigaciones, por la idea de que Galeno ya lo había dicho todo. Aportó avances notables —no sin errores—, en la anatomía del sistema nervioso, del cerebro, la médula y los nervios periféricos. En sus obras es posible identificar referencias a enfermedades neurológicas con criterios actuales, como epilepsia, ictus, migraña o lesiones medulares. Incluso hay acertados consejos para la rehabilitación motora o del habla tras un ictus. Pero sus descripciones son en gran parte «casuísticas», relatos de sus observaciones individuales y están todavía muy lejos de alcanzar el nivel de la «especie morbosa» en el sentido de Sydenham (1624-1689). Es a partir de este autor, ya en el siglo XVIII, que Laín-Entralgo[40] marca el comienzo de la «centuria nosográfica» que llega a nuestros días. Esa nosografía es posible por la convergencia progresiva de los conocimientos que previamente son adquiridos de manera independiente. La electricidad y su aplicación a la fisiología del sistema nervioso durante el siglo XVIII, las observaciones clínicas y la anatomía patológica. En realidad, tanto la anatomía normal como la patológica del cerebro solo fue posible observarlas con suficiente fiabilidad cuando se aprendió a endurecerlo en alcohol antes de disecarlo. Y esto ocurrió sólo a finales de ese siglo XVIII. Previamente el cerebro se disecaba en fresco *in situ*, pues luego las condiciones de conservación del cerebro a temperatura ambiente y sin fijar eran muy precarias; en pocas horas el cerebro se convierte en una papilla informe y no es de extrañar que sus descripciones anatómicas fueran tan imprecisas.

Andrés Vesalio (1514-1564) nació en Bruselas pero estudió en las mejores universidades de la época (Paris, Lovaina, Padua). Su padre era boticario del emperador, lo que permitió al joven Andrés acceder a su entorno y acompañarle en sus campañas militares. Así adquirió una enorme experiencia. Disecó cadáveres humanos y escribió uno de los libros anatómicos más importantes de la historia de la medicina *De humani corporis fabrica* (que dedicó al emperador). De los siete volúmenes uno está dedicado a los nervios y otro al cerebro y órganos de los sentidos.

Las aportaciones de Thomas Willis (1621-1675) fueron trascendentales tanto en el terreno de la anatomía del sistema nervioso como de la patología. Describió magistralmente la migraña y también advirtió de la importancia de la cefalea como síntoma de una enfermedad cerebral grave. Identificó la meningitis epidémica y reconoció el vértigo, los trastornos de la visión y de los otros sentidos, las alteraciones del sueño —posiblemente la narcolepsia y el síndrome de las piernas inquietas—, el coma, diversas variedades de epilepsia y de parálisis y la apoplejía, entre otras muchas aportaciones.

2. EL FLORECIMIENTO DE LA NOSOLOGÍA NEUROLÓGICA EN EL SIGLO XIX

El interés por el cerebro y las enfermedades nerviosas recibió un fuerte impulso a partir del siglo XIX. Ese desarrollo no se debió solo al empirismo puramente médico que hemos citado antes, sino que hay que añadirle un fuerte componente filosófico —preludio de las modernas reflexiones neurofilosóficas[22,32,57,58]— que explica el interés por el cerebro y sus enfermedades. Las corrientes ilustradas y el positivismo en filosofía favorecieron que el cerebro y sus funciones pasasen a ser objeto del máximo interés con la cuestión crucial de la localización de las funciones mentales superiores. Ya se pone en duda el concepto de «las potencias del alma espiritual». El dualismo cartesiano está en crisis. Volvemos a Hipócrates, el cerebro es el asiento de todas las funciones mentales. Ya lo había dicho también Huarte de San Juan (1529-1588).

La frenología nació con esa misma idea «localizadora» o «localizacionista» aunque acabó siendo un espectáculo de los salones galantes, en donde a las señoritas de la buena sociedad se les medía el cráneo para adivinar su personalidad según absurdos topogramas de las funciones cerebrales reflejadas en la forma del cráneo. Pero no cabe duda de que en su origen, impulsada por médicos que eran grandes anatómicos (Spurzheim 1776-1832 y Gall 1758-1828) la frenología contribuyó mucho al súbito interés por el cerebro que ocurrió de manera general en los primeros años del siglo XIX en toda Europa.

Es unánime el considerar que la «localización del lenguaje» (en realidad del habla) fue el primer gran triunfo del pensamiento frenológico. Previamente otros autores como Bouillaud o Dax ya habían presentado pruebas de la pérdida del lenguaje con las lesiones en el hemisferio cerebral izquierdo, que no habían tenido gran audiencia. Pero todo cambió cuando Pierre P. Broca (1824-1880) obtuvo en la autopsia el cerebro de M. Leborgne. Este paciente famoso deambulaba por el asilo de Bicêtre y su lenguaje estaba reducido a una silaba, «tan», repetida estereotipadamente y por la que era conocido por todo el personal del asilo (ha pasado desapercibido que Cruveilhier había observado previamente una madame «Eté» que solo pronunciaba esa sílaba, según refiere en la *Livraison XXV* del vol. 2 de su Atlas)[23]. Broca era cirujano y atendió a *monsieur* «Tan» por una gangrena en una pierna que le produjo la muerte. Extrajo su cerebro y no lo presentó ante ninguna audiencia neurológica, todavía no existía ninguna sociedad con ese nombre, sino ante la Sociedad de Antropología que él mismo había contribuido a fundar y en la que estaban en pleno debate «localizacionista». Una vez observada la lesión frontal responsable de la *«aphemie»*, como Broca denominó al trastorno del lenguaje de M. Tan, ya no fue más lejos y guardó el cerebro sin cortar y sin estudio neuropatológico, hasta que fue descubierto intacto en el museo Dupuytren por Schiller[55] más de un siglo después. A Broca no le interesaban los detalles histológicos o histopatológicos sino el principio que podríamos calificar como neurofilosófico, el de la localización en el cerebro de las funciones mentales superiores.

Se podría decir que durante la primera mitad del siglo XIX, todavía los conocimientos anatómicos tanto normales como patológicos, la incipiente neurofisiología y las observaciones clínicas caminaron paralelamente, con escasa relación entre ellas. Los atlas patológicos de la época muestran imágenes precisas con reproducciones admirables de las lesiones del sistema nervioso pero como observaciones casuísticas. Las láminas vienen acompañadas de breves notas con los síntomas o signos del paciente antes de fallecer o incluso sin ninguna alusión a la clínica. Algunos ejemplos de estos atlas citados por Spillane[60] son el de Robert Hooper (*Morbid Anatomy of The Human Brain* de 1828) y el de Robert Carswell (*Illustrations of The Elementary Forms of Disease* de 1838). Sin embargo, el atlas de *Anatomie Pathologique* de Cruveilhier en dos volúmenes de 1835 y 1842[23], ya va más lejos y contiene muchos casos con una información clínica detallada que permiten una correlación clínico-patológica avanzada. Pero sigue siendo una colección de casos sin una estructura sistemática.

Es unánime considerar que el gran impulsor de la correlación clínico-patológica neurológica fue Charcot (1825-1893) (en la línea de Laënnec, Bichat, Cruveilhier, etc.)[16]. Y no solo con la neuropatología macroscópica sino con la histología, pues fue un pionero en introducir el examen microscópico de la mano de su discípulo Cornil, formado al lado del gran Virchow. No se puede olvidar en este punto la importancia e influencia de Duchènne de Boulogne (1806-1875) dado que fue el introductor de la biopsia muscular y de la correlación clínico-patológica en las enfermedades neuromusculares.

Este atípico personaje dejó su práctica en Boulogne sur Mer en 1842. Probablemente allí observó caminando torpemente hacia el balneario buscando una cura milagrosa a sus primeros pacientes tabéticos. Años después, en 1858, publicó su serie de casos con el nombre de ataxia locomotriz progresiva, reconociendo la descripción previa de Romberg (1795-1873) pero precisando algunos puntos. La degeneración de los cordones posteriores de la médula ya se conocía previamente, pero una vez más fue Charcot quien estableció la relación clínico-patológica correcta. Duchènne fue un *outsider* que vivió de su práctica privada, sin nombramientos hospitalarios ni universitarios, y que recorría los servicios médicos de París con su «pila y su bobina» de estimulación eléctrica (la *machine mechante* decían los pacientes), estudiando a los enfermos con patología neuromuscular, a muchos de los cuales siguió durante décadas hasta la autopsia. Algunas de sus contribuciones como la distrofia muscular pseudohipertrófica (que lleva su nombre) o la atrofia muscular progresiva, han resistido el paso del tiempo y figuran entre las entidades nosológicas actuales. Charcot lo distinguió reconociéndolo como uno de sus maestros.

Pero esa idea del «método anatomo-clínico» como el propio Charcot lo denominó, ya estaba incipiente en los atlas anatomopatológicos antes mencionados y en otros autores. Se puede argumentar que la contribución metodológica más importante de Charcot no es por tanto la correlación clínico-patológica ya practicada previamente, aunque él la elevara al grado de excelencia, sino la introducción del concepto de «historia natural» de los procesos patológicos, el verdadero soporte, hasta la llegada de la etiología, de las especies morbosas o enfermedades neurológicas observadas a largo plazo. Y esto lo intuyó Charcot muy pronto. Según refieren sus biógrafos, Charcot ya lo expresó cuando hizo su rotatorio como interno en el servicio de Cazalis en la Salpêtrière y anunció que «aquí hay que volver para quedarse», lo que cumplió cuando fue nombrado agregado y *Medecin des Hôpitaux* permaneciendo en la Salpêtrière durante más de treinta años (1862-1893).

¿Y qué encontró allí Charcot que tanto le interesó? Una inmensa población de miles de mujeres asiladas que le permitía las observaciones clínicas a largo plazo y por tanto describir su evolución hasta la autopsia. La obra de Charcot no se basó en una observación momentánea en un paciente, sea crónico o agudo o terminal, sino en un examen repetido, un seguimiento que da idea de la evolución natural del proceso. Por eso Charcot dejó pronto de pasar visita por las salas y se organizó una consulta en la división Pariset a donde le llevaban las pacientes para ser examinadas con calma y añadir las observaciones sucesivas a su dossier, a la espera de la autopsia. Y esa metodología se aplicaba no solo a las formas clínicas típicas, sino a sus variantes y *formes frustes*. Con su lenguaje descarnado y un tanto cínico, Charcot lo expresó claramente y calificó a la Salpêtriére de «museo viviente».

Así reconoció la ventaja que aquel enorme asilo le proporcionaba: si un caso fallecía era rápidamente reemplazado por otro. Eso le permitía ilustrar con ejemplos vivos variados, en sus famosas lecciones, las etapas y variantes del catálogo de las enfermedades neurológicas que estaba construyendo, la nosografía como él mismo gustaba decir. De ese modo, elaboró sus descripciones insuperables de algunas de las principales entidades neurológicas, yendo desde los primeros síntomas, su evolución y sus variedades hasta los hallazgos neuropatológicos. Eso es la «historia natural» de una enfermedad.

Un ejemplo paradigmático de esta contribución metodológica de Charcot lo constituyen la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson. Ambas habían sido parcialmente reconocidas previamente, pero estaban entremezcladas y en parte confundidas por el síntoma dominante, el temblor. A los ojos actuales esa confusión nos puede parecer imposible pero, por entonces, todavía no se habían definido con claridad las diferencias semiológicas de los diferentes tipos de temblor, aunque el propio Parkinson señaló la diferencia del temblor de

reposo de su *shaking palsy* y el temblor de acción. Charcot precisó esa diferencia e incluso la ilustró, presentando registros que separaban claramente el temblor intencional o de acción de la esclerosis múltiple y el temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson. Pero esa contribución semiológica fundamental no es lo esencial para la construcción de la nosología, sino la observación de la diferente historia natural de los pacientes con uno y otro tipo de temblor. Y así concluyó que los pacientes con temblor intencional eran jóvenes, con parálisis, espasticidad, disartria, ataxia y alteraciones visuales. Mientras que los pacientes con temblor de reposo eran mayores, con rigidez, lentitud del movimiento, inclinación del tronco e hipofonia. El camino estaba abierto a observar que esos dos tipos sindrómicos tan diferentes tenían también una base neuropatológica distinta. Charcot describió magistralmente, incluso histológicamente, las lesiones de la esclerosis múltiple. Pero aunque él mismo acuñó el epónimo de enfermedad de Parkinson, no alcanzó a identificar sus bases neuropatológicas, lo que llevaron a cabo otros autores más adelante (Lewy, Tretiakov, etc.).

3. LA SEMIOLOGÍA. LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA SISTEMÁTICA

Conviene destacar que la exploración neurológica tal como hoy la entendemos no se estableció tampoco hasta bien entrado el siglo XIX. Se puede consultar un resumen de la historia de los pioneros del examen neurológico y de sus tratados[42]. Previamente las descripciones neurológicas eran visuales. Charcot decía de sí mismo *«je suis un visuel»*. Parkinson identificó a tres de los seis pacientes de su famosa monografía *The Shaking Palsy* en la calle.

Esa dependencia fundamental de la observación visual para identificar las características de los pacientes al margen de toda exploración física se explicaba en gran parte porque ni la palpación clásica ni los dos grandes avances de la propedéutica de la época, la percusión de Avenbrugger (1761) y la auscultación de Laennec (1819) eran aplicables al sistema nervioso, y en concreto al cerebro. Así que no es de extrañar que todavía en 1840 Hope (citado por Merritt[46]) mantuviera a las enfermedades neurológicas entre las más recónditas, no lejos del aforismo de Fantoni antes mencionado y temeroso de que nunca se encontrara la manera de examinarlo. No imaginaba Hope que la semiología neurológica no se haría de poder palpar o percutir o auscultar directamente el propio cerebro, sino de la vía más compleja y difícil, de analizar los trastornos de sus funciones.

Cabe destacar que en su famoso y muy popular *Treatise on Diseases of the Nervous System* de Hammond, el padre de la neurología americana, publicado en 1872, no había todavía un capítulo dedicado a la exploración neurológica.

Poco a poco a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX, se pasó de la pura observación de los pacientes a la introducción de las maniobras que permiten analizar sus funciones y se fue estableciendo el examen neurológico sistemático tal y como ahora lo entendemos: fuerza, movilidad, sensibilidades, coordinación, equilibrio, nervios craneales, lenguaje, estado mental… etc. Una historia detallada de cada signo neurológico se encuentra en el capítulo de Fine y Darkhabani[29].

Dos pasos decisivos en ese impulso hacia un acercamiento del médico al paciente y su examen activo fueron la introducción de la exploración de los reflejos musculares, con Erb (1840-1921) y West-phal (1833-1890) como principales protagonistas, y la del fondo del ojo tras el descubrimiento del oftalmoscopio por Helmholtz (1821-1894). El resultado fue que ya en los años postreros del siglo XIX, en los magníficos tratados de Gowers (*A manual of diseases of the nervous system*, 1888) y de Mills (*The nervous system and its diseases*… 1898) se incluyen capítulos en donde se expone la manera de llevar a cabo un examen neurológico sistemático cuyo padre, en la tradición británica, fue H. Jackson y Holmes, quien lo estructuró definitivamente. Muchos autores se podrían citar en este momento que fueron introduciendo las maniobras necesarias para el examen clínico del sistema nervioso, pero merece destacarse a Babinski, quien describió su célebre signo en un breve párrafo[4] y buscó afanosamente las manifestaciones clínicas inequívocas de las enfermedades orgánicas del sistema nervioso, además de las maniobras y términos esenciales de los disturbios cerebelosos.

Bien es cierto que en las décadas siguientes se cayó en un barroquismo exagerado de la exploración neurológica, cada gran maestro empeñado en dejar su nombre en un signo o maniobra exploratoria. Ese exceso no fue nada beneficioso y

contribuyó no poco a la leyenda negra del neurólogo entregado en cuerpo y alma a su virtuosismo semiológico y nada a la terapéutica.

Varios tratados sobre la semiología neurológica de finales del siglo XIX se podrían citar, pero creemos que la obra magna en este campo es la *Semiologie du Systême Nerveux* de Dejerine publicada ya en 1914[25] y todavía perfectamente vigente si no fuera por su extensión. Es de destacar que en ese texto monumental, compendio de todo el saber semiológico neurológico de la época, Dejerine ya advierte sobre sus excesos, sobre la *poussière des symptomes* que no aportan nada al diagnóstico.

A lo largo del siglo XX, proliferaron las monografías sobre la exploración neurológica, algunas breves pero no por eso menos valiosas, como la de Holmes (*Introduction to clinical neurology*, 1946) y la de Bickerstaff (*Neurological examination in clinical practice*, 1963) que fue muy popular en nuestra generación, y otras monumentales como la de Monrad-Krohn (*Clinical examination of the nervous system*, 1921) y la de DeJong (*The neurologic examination* 1950, con numerosas reediciones ulteriores) entre otras.

En las últimas décadas han proliferado los manuales sobre semiología neurológica, prometiendo ya desde el título hacer simple lo que es intrínsecamente complejo y que requiere un largo aprendizaje[56]. No es seguro que hayan superado a los clásicos.

4. LA NOSOLOGÍA NEUROLÓGICA

Es posible que el primer texto íntegramente dedicado a las enfermedades del cerebro sea el "De Cerebris Morbis" publicado por Jaso Pratensis en 1549. Ejemplos de los primeros tratados neurológicos en el siglo XIX citados por Balcells[5] y Spillane[60] son el de Locke aparecido entre 1820 y 1824, el de Moritz Romberg (*Manual de las enfermedades nerviosas del hombre*, publicado entre 1840 y 1846), el de Robert B. Todd (*Clinical Lectures on Paralysis*… publicado en 1854) y el de J Russell Reynolds (*The diagnosis of diseases of the brain, spinal cord and nerves*… de 1855). No es posible entrar en un análisis detallado de esos textos, sin duda muy meritorios, y en donde ya se encuentran muchos elementos de la neurología moderna como la importancia del diagnóstico topográfico. Pero su organización nosológica es todavía primitiva, sobre la base de la presentación clínica o sindrómica, tales como alteraciones de la sensibilidad, parálisis, apoplejía, epilepsia, etc. con un sesgo acusado hacia la patología aguda o los procesos expansivos que provocaban la muerte rápida del paciente y facilitaban su examen anatomopatológico.

Los progresos que a lo largo del siglo XIX se produjeron en la nosología neurológica se reflejan bien en la apreciable diferencia entre los textos mencionados de su primera mitad y los que aparecen ya en el tránsito entre el siglo XIX y el XX y muy especialmente con el que se puede considerar como la primera «biblia» neurológica moderna, el ya citado tratado de las enfermedades del sistema nervioso de Gowers (*Manual of Diseases of the Nervous System*) aparecido en 1886-1888[35].

Cuando la lengua alemana era hegemónica en el mundo científico, y desde luego en el de la neuropsiquiatría y la neuropatología, en las primeras décadas del siglo XX, se editaron en ese idioma gigantescos *handbuch* en muchos gruesos volúmenes[39]. En el de medicina general de Nothnagel[49], la parte neurológica ocupaba 17 volúmenes. Dos de los *handbuch* específicamente dedicados a la neurología fueron los de Lewandowski en 5 volúmenes (entre 1920-1914)[41] y el aún más ambicioso de Bumke y Foerster (1935-1937) en 8 volúmenes[17]. Tras la Segunda Guerra Mundial, el inglés se convirtió en la lengua franca internacional en el mundo de la ciencia. Algunos consideran[39] que el equivalente en inglés al *handbuch* de Bumke y Foerster, es el ya moderno *Handbook of Clinical Neurology* de Vinken y Bruyn, cuyas dos primeras series (78 volúmenes) se publicaron entre 1968-2002 y del que se anuncian los volúmenes 191 a 194 para el año en curso[62]. El acceso a las bibliotecas electrónicas ha restado protagonismo a este *handbook*, que para los neurólogos jóvenes de nuestra generación era un objeto de deseo a un precio para muchos prohibitivo («¿tú tienes el *Handbook*?» era una pregunta común). El que se lo podía permitir lo exhibía en el lugar de honor de la casa como si de un icono religioso se tratara.

Es de destacar que autores con una influencia extraordinaria en el devenir de la neurología como H. Jackson o el propio Charcot, si bien hicieron aportaciones esenciales en forma de artículos o lecciones sobre temas diversos, no llegaran a redactar o dirigir un tratado sistemático de neurología. En el caso de la neurología francesa eso es todavía más chocante, el que ninguno de los

sucesores de Charcot (Raymond, Dejerine, Guillain, Alajouanine, etc.), rodeados todos ellos de colaboradores extraordinarios, sintiera la necesidad o la oportunidad de dejar plasmada una nosografía neurológica completa. Solo Pierre Marie escribió una *Neurologie* en dos tomos que debió de pasar sin pena ni gloria por la escasa noticia que se tiene de ella. Ha sido preciso esperar a nuestros días, a la celebrada *Encyclopedie Médico-Chirurgicale* que en España se estudiaba antes de los textos anglosajones modernos (Adams[1], Baker[6], Brain[14], Merritt[46], etc.) que tuvieron numerosas reediciones por su éxito internacional.
De los tratados americanos más modernos, sucesor del de Baker, cabe destacar el de Joynt[38], que se editó en cuatro volúmenes con capítulos renovables por subscripción y tuvo un éxito considerable. Esta profusión de textos en inglés tiene su inspiración, sin duda, en el ya citado *Manual*... de Gowers, un prodigio de claridad, orden y modernidad, y que sin duda ha marcado desde entonces la nosografía neurológica. En la misma línea del manual de Gowers está el excelvente tratado de Kinnier Wilson (1878-1937) *Neurology* (editado póstumamente por Ninian Bruce en 1940).

5. EL DESARROLLO DE LA NEUROLOGÍA EN LOS PRINCIPALES PAÍSES EUROPEOS Y SU RELACIÓN CON LA MEDICINA INTERNA Y LA PSIQUIATRÍA

No cabe duda de que las principales iniciativas tanto clínicas como neuropatológicas al desarrollo inicial de la neurología se produjeron en tres países europeos, Francia[16,18], Alemania[37] y Gran Bretaña[53] con aportaciones notables pero más tardías e individuales de otros países como Italia, Rusia, etc. y sobre todo de EE. UU., cuya influencia es hegemónica desde 1960-70 en adelante. Aun dentro de esos países europeos principales, es de hacer notar que la mayoría de las contribuciones fundamentales pioneras se produjeron desde ámbitos restringidos, en algunas instituciones de las grandes capitales como París, Berlín o Londres. No es posible en el breve espacio de este capítulo entrar en detalles, ni sobre las diferentes escuelas ni sobre sus protagonistas, para lo que se remite el lector a otras fuentes[5]. Se expondrán solo unas líneas muy generales del progresivo desarrollo de la neurología como especialidad y sus diferentes formas de ejercicio profesional en Francia, Inglaterra y Alemania. Las distintas iniciativas para la creación de los hospitales o de las universidades, así como los diferentes modelos de aseguramiento o de sistema sanitario, han ejercido un poderoso influjo en los variados modos de desarrollo de la neurología y de todas las especialidades médicas.

5.1 Evolución de la neurología en Francia

En Francia, país fuertemente centralizado bajo monarcas absolutos, los hospitales de las grandes ciudades y especialmente de París fueron iniciativa de los reyes o de la aristocracia, en gran parte concebidos como centros de asilo con escasa orientación asistencial. Es el caso emblemático de la Salpêtrière, creado por el rey Luis XIV para formar parte, junto con otros varios centros, del Hospital General de París, destinado a recoger la legión de vagabundos y mendigos que inundaban la ciudad. En 1862, cuando Charcot llegó a la Salpêtrière como jefe de servicio, el hospital recibía el nombre de Hospice de la Vieillese Femmes y Bicêtre era el asilo gemelo de la Vieillese Hommes. Muchos de los grandes nombres de aquellos años (Bourneville, Pierre Marie, Dejerine, Foix, etc.) trabajaron en ambos hospitales.

Nadie puede restarle un ápice del mérito que Charcot merece por haber transformado su destartalado servicio dentro de un asilo para mujeres abandonadas, en un modélico instituto neurológico con salas de consulta, laboratorios de análisis y de neuropatología, recursos para la electroterapia y la rehabilitación, laboratorio fotográfico, biblioteca, aulas docentes, archivo de historias clínicas, dedicación a la investigación etc. que lo convirtieron en el modelo a seguir. Y además obtuvo la primera cátedra universitaria para él mismo. Charcot provenía de la medicina interna y no tuvo ninguna relación con la psiquiatría. Por eso, su influencia fue muy grande para que en el resto de Francia la neurología adquiriera muy pronto su total autonomía tanto en los servicios hospitalarios como en la universidad.

El legado de Charcot, creando una escuela con estrellas como Babinski, Pierre Marie, Gilles de la Tourette, Bourneville, etc. fue inmenso. De la escuela de Vulpian, el discípulo más aventajado fue Dejerine[28], uno de los más grandes neurólogos de la historia además de neuroanatómico y neuropatólogo, que contó con la inestimable ayuda de su esposa Augusta Klumpke, igual de brillante que él. Después de Charcot se abrieron importantes servicios de neurología en los otros hospitales de

París y en la mayoría de las grandes ciudades, Estrasburgo, Lyon, Burdeos, Marsella, Toulouse, Nancy, Montpellier, etc. en muchos de los cuales se desarrollaron con el tiempo subespecialidades (trastornos de conciencia o del sueño, patología vascular, epilepsias, etc.) de muy alto nivel[13]. Mención especial merece el hospital de Ste. Anne en París por ser el centro de principal relación entre la neurología y la psiquiatría. En Ste. Anne se dotó por iniciativa de Charcot la primera cátedra de psiquiatría (*maladies mentales*) para su discípulo Ball. Así que la psiquiatría oficial, universitaria, fue impulsada por Charcot y no al revés, contrariamente a lo que se suele afirmar. André-Tomas (1867-1963) expulsado por Pierre Marie de la Salpêtriere —como toda la escuela de Dejerine— se refugió en el Hospital de St. Joseph (1911-1932), de donde, con Jean Lhermitte (1877-1959) y sus discípulos Hecaen (1912-1983) y Ajuriaguerra (1911-1993), hicieron nacer la neuropsicología en Ste. Anne. En este hospital se usaron por primera vez los antipsicóticos (Delay y Deniker) y se desarrolló la neurocirugía estereotáxica y de la epilepsia con Talairach (1911-2007) y Bancaud (1921-1993).

Ya en época moderna, mediante la ley Debré se crearon los CHU (*Centre Hospitalier Universitaire*). Las cátedras de neurología (y de otras especialidades) eran verdaderos macrodepartamentos que en muchos casos incluían varios servicios de neurología, la neuropatología, la electrofisiología y otras disciplinas. Las reformas de la etapa de Mitterand, tras el turbulento mayo de 1968, abolieron las cátedras que fueron substituidas por un modelo «federativo» de los servicios, más horizontal y más flexible. Los servicios de los CHU se han ido orientando hacia la investigación pues incorporan unidades del INSERM y de otros organismos (CNRS). La carrera hospitalaria/universitaria es competitiva y exigente. Las reformas de Mitterand (1916-1996) no cambiaron el sistema sanitario, que se basa en un aseguramiento por cajas de enfermedad al estilo alemán (Bismarck) lo que deja en manos de la práctica privada, «convencionada», una gran parte de la asistencia fuera de los CHU gestionados directamente por la *Assistance Publique*.

Aunque la separación entre la neurología y la psiquiatría en los hospitales es muy antigua, como antes se ha mencionado, la figura del neuropsiquiatra persistió oficialmente hasta 1968 cuando por la reforma de Edgar Faure se crearon los Certificados de Estudios Especializados separados de neurología y psiquiatría. Pero la reforma no fue bien vista por todo el mundo por razones económicas en la práctica privada. Era una idea general por entonces que resultaba difícil ganarse la vida siendo solo neurólogo. Luego la situación ha cambiado y actualmente hay un gran número de neurólogos en la práctica privada que han constituido una potente sociedad de *neurologues liberaux*.

5.2 Evolución de la neurología en Gran Bretaña

En Gran Bretaña las primeras instituciones sanitarias en los siglos XVIII y XIX nacieron de las iniciativas caritativas particulares y más tarde municipales. Pero su nivel era muy bajo con una atención miserable y andrajosa digna de las novelas de Dickens, que repelía a las clases acomodadas. En gran parte por ello, los médicos vieron pronto que los centros particulares dedicados a enfermedades concretas tenían futuro económico. Y esa es una de las razones de la pronta aparición de instituciones especializadas en enfermedades nerviosas y otras, separadas de la medicina interna. A esta especialización se opuso vehementemente la revista *Lancet* en 1864. El más célebre de esos centros de orientación neurológica fue el creado por Chandler como National Hospital for the Paralysed and Epileptic en 1858, que cambió varias veces de nombre y es actualmente el National Hospital for Neurology and Neurosurgery. Este renombrado hospital conocido mundialmente como Queen Square, por la plaza en la que se ubica, equivale en cierta forma a la Salpêtrière como principal cuna de la neurología de habla inglesa, en la que se han formado cientos de neurólogos de todo el mundo, en especial de la Commonwealth y EE. UU. En la fotografía famosa del *staff* de Queen Square de 1887 (el mismo año en que Brouillet pintaba su celebérrimo cuadro *Una lección en la Salpêtrière* representando a Charcot y su escuela) se concentran celebridades neurológicas como Jackson (para muchos el padre de la neurología británica y un pensador original sobre su esencia[31]), Gowers, Bastian, Ferrier, Sargent, etc. y Victor Horsley, el padre de la neurocirugía británica en ese mismo hospital. Allí trabajaron más tarde otros genios como Gordon Holmes o Kinnier Wilson. De los neurólogos británicos más modernos merece citarse a MacDonald Critchley, probablemente uno de los más grandes eruditos de la neurología y cuyos ensayos recogidos en dos

volúmenes (*The Divine Banquet of the Brain* y *The Citadel of the Senses*) deberían ser libros de cabecera de todo neurólogo.

Pero no hay que olvidar la aportación de otros centros neurológicos del propio Londres (como Maida Vale) y de otras ciudades como Edimburgo, Glasgow, Newcastle, etc. A pesar de esa gloriosa saga, y los que vinieron después, el primer departamento independiente de neurología solo se creó tras la Primera Guerra Mundial en el Westminster Hospital con Kinnier Wilson como responsable. En 1948 se inauguró el servicio público de salud del Reino Unido (National Health Service) que reorganizó la asistencia extra e intrahospitalaria, aunque persistieron las iniciativas de otras instituciones como universidades o *colleges* que conforman un panorama heterogéneo. Algunos hospitales pertenecen a esas instituciones y tienen convenios con el NHS.

El número de neurólogos cualificados como consultores (*consultant*) en el NHS es tradicionalmente muy bajo, y aunque en los últimos años ha crecido mucho, se ha calculado recientemente[48] en 1/100 000 hab., mientras que en los países más avanzados de la Unión Europea el índice de neurólogos es de 1/20-25 000 hab. Además no todos los *consultants* trabajan a tiempo completo, especialmente las neurólogas más jóvenes. La asistencia neurológica hospitalaria se lleva a cabo en los centros regionales (aproximadamente 1/2 000 000 hab.) donde se concentran todas las neurociencias clínicas. En ellos el nivel es de excelencia y da lugar a una notable producción científica. Pero a cambio la queja principal de los médicos generales y de la población es que el acceso al neurólogo en los hospitales comarcales o generales es difícil y su seguimiento de los pacientes muy limitado. En una reciente investigación sobre la atención a las urgencias neurológicas el resultado es deprimente. Solo el 1,4 % de los pacientes con un código neurológico fueron atendidos por un neurólogo o neurocirujano. De los pacientes con epilepsia como código de ingreso fueron vistos por un consultor en neurología solo un sonrojante 0,9 %.

5.3 El desarrollo de la neurología en Alemania

Aunque algunos de los grandes hospitales de Berlín como la Charité y más tarde el Instituto del Káiser Guillermo, jugaron un papel decisivo en el desarrollo de la neurología, se puede decir que en Alemania no se produjo una centralización tan importante en Berlín como con París o Londres respecto a sus propios países. Otras ciudades, bien sea alemanas como Múnich, Heidelberg o Frankfurt, o bien aquellas de otros países donde la lengua alemana era dominante como Praga, Viena o Zúrich contribuyeron mucho al nacimiento de la neurología con un substrato neuropatológico de primera categoría. Algunos nombres que merecen ser citados son los de Romberg (autor del primer tratado sobre enfermedades neurológicas) Friedreich, Wernicke, Westphal, Alzheimer, Pick, Binswanger, Foerster, von Economo, Monakov, etc. Sin embargo, dada la estructura universitaria alemana dominada por las grandes cátedras de medicina interna y de psiquiatría, el desarrollo y la independencia de la neurología fueron muy difíciles. A ello contribuyó, paradójicamente, una de las grandes autoridades de siglo XIX como fue Greisinger (1817-1868) quien ya participó en el debate y afirmó: «las enfermedades mentales son enfermedades del cerebro... por tanto debe haber una sola cátedra...» y en buena lógica debería haber concluido que fuese denominada de neurología, pero sentenció que fuera de psiquiatría. El silogismo que derivó de esa idea fue perverso desde nuestra perspectiva: si las enfermedades mentales son enfermedades del cerebro y hay una sola cátedra, todas sus enfermedades (la neurología entera) pertenecen a la psiquiatría. Esta manera de pensar fue hegemónica en Alemania durante décadas. En 1930 solo una minoría de hospitales tenía unidades independientes de neurología y ese fue el tema central del debate del Primer Congreso Mundial de Neurología celebrado en Suiza en 1931[2].

Algunos esforzados intentos por reivindicar la independencia de la neurología, como el de Erb («no se puede abarcar las dos especialidades») que abrió una policlínica neurológica en Leipzig en 1880 y fue el primer presidente de la Sociedad Alemana de Neurología en 1906, o el de Oppeheim, fueron en gran parte infructuosos. En el caso de Oppenheim, que era judío, el prejuicio profesional se mezcló con el antisemitismo por el que fue vetado a la cátedra de Heidelberg que había dejado vacante Westphal. Ese veto a que los judíos ocuparan las cátedras de psiquiatría continuó en las siguientes décadas y la neurología fue el refugio de muchas personalidades brillantes como Lewandowsky. Cuando se dictaron las leyes raciales de Núremberg, es posible que el régimen nazi desconfiara de que los neurólogos las aplicaran por ser muchos de ellos judíos.

Así que en 1935 la cancillería decretó la fusión de las sociedades de neurología y psiquiatría con Ernst Rudin, un furibundo defensor de la eugenesia y de la «eutanasia», como presidente. Después vino la purga de sus puestos de trabajo y el exilio de un buen número de brillantes neurólogos judíos como Lewy, Gertsmann, Meyer, Wartenberg, Wallemberg, Kallmann, Kurt Goldstein (que había sido profesor de neurología en Frankfurt y Berlín) etc., que contribuyeron extraordinariamente al *boom* de la neurología en EE. UU. a partir de 1950.

Tras la guerra, la situación no cambió substancialmente en Alemania. La mayoría de los psiquiatras, incluso algunos que habían estado claramente implicados en actividades nazis, volvieron a sus puestos. No había casi ningún departamento hospitalario independiente de neurología. Se podía adquirir la condición de neurólogo bien desde la medicina interna o desde la psiquiatría. El modelo de aseguramiento bismarckiano permitió la supervivencia de una medicina privada muy potente ocupada preferentemente de la asistencia extrahospitalaria o en los hospitales no universitarios. Al igual que en Francia, con ese modelo asistencial preferentemente liberal, la mayoría de los médicos adquiría una formación mixta y pasaba un tribunal combinado de neurología y psiquiatría para el ejercicio privado hasta bien entrada la década de 1970, lo que les garantizaba mayores ingresos. La situación ha cambiado después, tanto en la medicina privada como en los hospitales universitarios donde la neurología ha conformado departamentos muy potentes, algunos con unidades de reanimación neurológica/neuroquirúrgica.

5.4 El desarrollo de la neurología en España

Si bien se pueden encontrar algunos precedentes más antiguos, el acuerdo es unánime en considerar que el primer núcleo neurológico en España comenzó cuando Luis Barraquer-Roviralta[24,43,67] abrió un dispensario de electrología en 1882 en el antiguo Hospital de la Santa Creu de Barcelona, que con el traslado al moderno Hospital de la Santa Creu i Sant Pau se convirtió en dispensario de neuropatología y electroterapia y más adelante en un servicio de neurología de alto nivel. En 1911 se constituyó la Sociedad de Psiquiatría y Neurología con Arturo Galcerán como primer presidente y formada mayoritariamente por psiquiatras. Otros dos núcleos de desarrollo de la neurología en Barcelona fueron el Instituto Neurológico Municipal que dirigía Belarmino Rodríguez Arias (formado en París) y el servicio del Hospital del Sagrado Corazón a cargo de Antonio Subirana (formado en Estrasburgo). Estos dos notables neurólogos junto con Luis Barraquer Ferre, que había substituido a su padre en el servicio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (y que editó un texto de neurología en dos tomos verdaderamente valioso[9]) fundaron la Sociedad Española de Neurología en 1949, de la que fue primer secretario Luis Barraquer Bordas, quien continuó la saga de su padre en el servicio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y publicó otro libro de tendencia fisiopatológica muy original[8]. Todos esos neurólogos catalanes, de clara influencia francesa, de orientación hacia la semiología y la fisiopatología, formaron amplias escuelas que hicieron florecer la neurología hasta la etapa moderna, cuando ya se abrieron los hospitales de la seguridad social. Belarmino Rodríguez Arias fue el único que tuvo un nombramiento como profesor agregado en la universidad siendo destituido al desaparecer la primera autonomía catalana.

El otro núcleo neurológico primordial en España se localizó en Madrid. Una persona decisiva en sus orígenes fue Luis Simarro (1851-1921) que se formó en París (en varios centros). Gran aficionado a la histología fue quien enseñó el método de Golgi a Cajal y le dio pie a que fuera el padre de la neurociencia moderna desentrañando la estructura del cerebro. La influencia de ambos personajes fue decisiva en el desarrollo de las escuelas de neurohistología y de neuropsiquiatría en Madrid, que algunos consideran españolas, con muchos nombres destacados, y que en unos pocos años pusieron a la neurociencia española a la cabeza del mundo. Cabe recordar entre los clínicos a Achúcarro, Lafora, Sacristan, Calandre, Viilaverde, Gayarre, etc. y entre los básicos a Río-Hortega, Lorente de No, Fernando de Castro, Tello, y muchos otros. Las características destacadas de los clínicos como Achúcarro y Lafora fueron su formación alemana y por consiguiente psiquiátrica y neuropatológica. Desgraciadamente este floreciente núcleo madrileño en el mejor saber neurocientífico de la época se vino abajo por el destierro exterior o interior consecutivo a la Guerra Civil española. La situación no comenzó a revertir hasta los años 1950-60 cuando los primeros pioneros modernos (Peraita, Portera, Gimeno-Álava, Varela de Seijas, etc.), que trabajaron primero benévolamente en las cátedras de medicina interna, consiguieron, ya en la década de

1960-70, abrir los primeros servicios en los hospitales de la seguridad social y universitarios. Otros dos núcleos pioneros fueron el Hospital General de Asturias (doctor F. Morales) y la Clínica Universitaria de Navarra (doctores P. Molina y M. Martínez-Lage). En las décadas de 1970-80 se abrieron unidades de neurología primero como secciones y más tarde como servicios en el resto de España.

En la práctica privada y también en la asistencia ambulatoria de la seguridad social persistió la figura del neuropsiquiatra hasta bien entrada la década de 1980, un tremendo anacronismo.

Se puede decir, a modo de resumen, que en el desarrollo de la neurología en España la influencia británica ha sido institucional y personalmente escasa, y muy pocos neurólogos españoles se formaron allí, todos en los tiempos modernos. La influencia francesa fue mucho más importante, sobre todo en Cataluña (los fundadores de la SEN) y ya en tiempos modernos (en las décadas entre 1950-1970) un gran número de neurólogos (incluidos los dos autores) se formaron en Francia, así como los principales líderes en la neuropediatría y en la neurorradiología. La influencia alemana fue muy positiva antes de la guerra (Achúcarro, Lafora), pero después tuvo connotaciones negativas, sobre todo institucionalmente, a través de otras personas (Vallejo-Nájera, López-Ibor) quienes aliados con poderosas personalidades de la medicina interna (Jiménez-Díaz) bloquearon cuanto les fue posible el desarrollo de la neurología. Es notorio que algunos afirmaron públicamente que no habría cátedras de neurología en España mientras ellos estuvieran activos.

6. LA CRISIS DE LA NEUROLOGÍA TRAS LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL. AÑOS DIFÍCILES

A la par que se enriquecía la semiología clínica, se fue refinando la capacidad de estudio histológico del sistema nervioso en el que la aportación española, como ya queda dicho, fue decisiva. Con esos dos instrumentos, la semiología clínica y la neuropatología, la neurología caminó durante las primeras décadas brillantes del siglo XX a la espera de que nuevas aportaciones científicas permitieran su desarrollo. Así se fueron añadiendo las pruebas bioquímicas y bacteriológicas de sangre y LCR; los instrumentos para medir las actividades eléctricas del sistema nervioso central y periférico y las exploraciones de imagen que inicialmente fueron las cruentas de contraste ya en desuso (mielografía, neumoencefalografía, ventriculografía). Durante estas décadas se desarrolló también la neurocirugía.

En contraste con todo ese gran avance en el plano científico y académico, hacia la mitad del siglo XX la neurología clínica pasó una cierta crisis, sobre todo práctica, en todo el mundo cuando estaba estrangulada en medio del triángulo de la medicina interna, la psiquiatría y la neurocirugía, especialidades que parecían, por entonces, más pujantes y resolutivas. Y esto fue así tanto en los países con sistemas sanitarios liberales como en los de base estatal. Uno de los argumentos más utilizados para minusvalorar a la neurología era su falta de eficacia terapéutica, como si la medicina o la psiquiatría de la época obraran milagros, por no hablar de los resultados neuroquirúrgicos. Y ese argumento falaz del nihilismo terapéutico todavía se escuchaba en décadas recientes. No cabe duda de que la actitud de algunos neurólogos demasiado académicos, encerrados en su torre de marfil, aislados de la corriente general de la medicina, dedicados a la correlación clínico-patológica decimonónica (la *neurologie formolée* como la bautizó Moreau, uno de sus más ácidos críticos), contribuyó a la imagen negativa de la neurología.

7. LA CONSOLIDACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN EL FINAL DEL SIGLO XX

La situación de la neurología en el concierto de las demás especialidades médicas ha cambiado drásticamente en las últimas décadas del siglo XX. Han influido muchos factores en ello. El más importante fue, probablemente, el acercamiento de la neurología y los neurólogos a sus raíces, que no son otras sino las de la medicina en general, para poder diagnosticar y tratar las enfermedades infecciosas, vasculares, inmunológicas o metabólicas, las complicaciones oncológicas o los enfermos críticos, etc. Los grandes impulsores de la neurología en el siglo XIX, Charcot, Erb, Jackson, etc. procedían de la medicina general y la mayor parte de los «clásicos» del siglo XX que han reflexionado sobre ella y su futuro[11,15,21,26,33,47,50,52,63,66] han sido partidarios de mantener esa estrecha vinculación, lo que sin duda es imprescindible en la práctica cotidiana. Del mismo modo hay que replantear la relación entre la neurología y la psiquiatría en el contexto de la moderna neurociencia[20,44].

La gran revolución del diagnóstico por la imagen (TAC y RM) y el impulso a la investigación (por ejemplo la «Década del Cerebro») así como la introducción de los nuevos fármacos para el tratamiento de la migraña, de las epilepsias, de la enfermedad de Parkinson, de la esclerosis múltiple, del síndrome de Guillain-Barré, de la miastenia y otras enfermedades neuromusculares, de algunos trastornos del sueño o de la enfermedad de Alzheimer, pusieron a la neurología en un lugar destacado entre las especialidades médicas. La implicación de los neurólogos en la atención a los pacientes urgentes y críticos, y muy en particular la creación de las unidades de ictus y la introducción de la trombolisis han sido hitos fundamentales en la consolidación de la neurología como una especialidad con amplia base terapéutica y para superar definitivamente la crisis de las décadas precedentes. Un paso decisivo en este devenir de la neurología ha sido la creación de unidades multidisciplinares en los hospitales que aglutinan y permiten cooperar a neurólogos, psiquiatras, neurocirujanos, anestesistas, neurofisiólogos, etc.

8. ALGUNOS COMENTARIOS FINALES

La práctica neurológica —en los países desarrollados económicamente— se ha transformado en poco más de una generación y no solo por la potencia de los medios de diagnóstico, en particular la neuroimagen, sino por el cambio radical en la frecuencia de las enfermedades. Uno de los autores (JJZ) le preguntó en cierta ocasión al doctor Luis Barraquer Bordas (1923-2010) qué tipo de pacientes veía en una mañana de consulta en sus años jóvenes (década de 1950). Después de reflexionar un momento desgranó:

—Algún caso crónico de polineuropatía carencial o latirismo de la postguerra, varios niños con secuelas de poliomielitis para posible cirugía ortopédica, casos de neurosífilis, y un poco de todo lo demás, ictus, epilepsias, esclerosis múltiple, distrofias musculares…
—¿Y de Parkinson o Alzheimer?
—Ah, de eso no había.

Esa anécdota refleja bien un cambio sustancial en nuestra actividad, que se relaciona básicamente con el cambio demográfico y el envejecimiento de la población, lo que la expone al inmenso problema de las enfermedades neurodegenerativas. ¿Y qué nos espera en el futuro? Aquí siempre viene bien la socorrida cita de Yogi Berra (o de N. Bohr según otros) de que no hay nada más fácil que predecir el pasado.

La neurología clínica ya pasó su crisis, antes mencionada, en todo el mundo. Ya no tiene que dudar de sus fuerzas ni de su importancia. La crisis puede afectar más bien a los demás. Estamos en una época de crisis pero por otros motivos: exceso de pacientes, crecimiento por la complejidad creciente y la superespecialización, que deberemos resolver inteligentemente. La demanda de asistencia neurológica es creciente en todo el mundo. Y las previsiones son que seguirá creciendo. Dicho coloquialmente, hemos pasado en una generación de «eso del neurólogo para qué sirve» al «ponga usted un neurólogo en su vida».

En estos tiempos acelerados de la electrónica y la web, el acceso a la información universal es instantáneo, una gran ventaja y una gran tentación para los jóvenes. Pero no se debe confundir formación e información. La primera exige una cierta metodología, un orden y constancia que no es lo que se cultiva con el clic en «pub med». Todavía está vigente que en su primera etapa del MIR, un aspirante a especialista, neurólogo o de otro campo, debe estudiar sistemáticamente un texto de referencia —como este que ahora edita la SEN— que le proporcione un cuerpo de doctrina estructurado sobre el que incorporar nuevos avances, meter nuevas fichas y sacar las anticuadas. Y aún más. Seguimos pensando que algunas miradas al pasado siguen siendo enriquecedoras y al enseñarnos de dónde venimos nos aclaran el presente, y quizás nos iluminan algo el futuro. Ese es el deseo de los autores de este capítulo histórico de introducción a la neurología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 1977, New York, McGraw Hill.
2. Anónimo. Proceedings of the First International Neurological Congress: Berne (Switzerland), August 31st to September 4th 1931. Berne, Staempfli.
3. Arquiola Llopis E. La neurología clínica. En: P. Laín-Entralgo (ed). Historia universal de la neurología. 1974, Barcelona, Salvat.
4. Babinski J. Sur le reflexe cutané plantaire dans certaines affections organiques du systeme nerveux central. C R Seances Soc Biol Fil 1896;48:207-208.

5. Balcells Ribas M. Historia General de la Neurología. Madrid, Grupo Saned, 2009.
6. Baker AB (ed) Clinical Neurology, 1955 Harper & Row.
7. Barraquer Bordas L. Neurología. En: P. Laín-Entralgo (ed). Historia universal de la neurología. 1975, Barcelona, Salvat.
8. Barraquer Bordas L. Neurología fundamental. 1963, Barcelona, Toray.
9. Barraquer Ferré L, de Gispert-Cruz I, Castañer-Vendrell E. Tratado de enfermedades nerviosas. 1936, Barcelona, Salvat.
10. Barrows HS. Neurological Eponyms. Arch Neurol. 1960;3:91-97.
11. Beeson PB. The natural history of medical subespecialities. Ann Int Med 1980; 93:624-626.
12. Bermejo Pareja F, García-Albea E, Acarin Tusell N, Chacón Peña J. (eds.). La neurología española al final del milenio: historia y porvenir. Barcelona, Uriach, 1999.
13. Bogousslavsky J, editor. Following Charcot a forgotten history of neurology and psychiatry. Frontiers of Neurology and Neuroscience, 2011, Basel: Karger.
14. Brain R. Diseases of the Nervous System, 1933, Londres, Oxford Univ Press.
15. Brain R. Neurology: past, present and future. Brit Med J 1958;1:355-360.
16. Broussolle E, Poirier J, Clarac F, Barbara J-G. Figures and institutions of the neurological sciences in Paris from 1800 to 1950. Part III: Neurology. Rev Neurol 2012;168:301-320.
17. Bumke O, Foerster O (eds.) Handbuch der Neurologie. 1935-1937, Berlin, Springer, 17 Volumes.
18. Clarac F, Boller F. History of neurology in France. Hand Clin Neurol 2010;95:629-656.
19. Clifford Rose F (ed.). A short history of neurology. 1999. Oxford, Butterworths-Heinneman.
20. Cowan WM, Harter DH, Kandel ER. The emergence of modern neuroscience: some implications for Neurology and Psychiatry. Ann Rev Neurosc 2000; 23:343-391.
21. Cowan WM, Kandel ER. Prospects for Neurology and Psychiatry. JAMA 2001; 285:594-600.
22. Churchland PS, Di Francesco M. Neurophilosophy: an introduction and overview. Preface. Funct Neurol 2007;22:179-180.
23. Cruveilhier J. Anatomie pathologique du corps humain [Internet]. París: Bailliere; 1829-1842 [consultado: 10 nov 2020]. Accesible en: https://archive.org/details/traitdanatomiepa04cruv/page/n7/mode/2up?ref=ol&view=theater.
24. Danon J. La introducción de la neurología en España. Medicina e Historia, 1999, nº4, Grupo Uriach.
25. Dejerine J-J. Semiologie des affections du systeme nerveux. 1914, Paris, Masson.
26. Denny-Brown D.E. The changing pattern of neurologic medicine. N Engl J Med 1952;246;839-846.
27. Dyken ML. Giants of neurology. ABPN 75th Anniversary Celebration on September 26, 2009. Accesible en: https://www.abpn.com/wp-content/uploads/2015/01/Dyken_Giants_In_Neurology.pdf. (consultado 26.02.2023).
28. Fardeau M. Passion neurologie: Jules et Augusta Dejerine. Paris, 2017, Odile Jacob Sciences.
29. Fine EJ, Darkhabani MZ. History of the development of the neurological examination. Hand Clin Neurol 2010;95:213-233.
30. Finger S, Boller F, Tyler KL (eds). History of Neurology. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 95 (3rd series) 2010.
31. Franz ES, Gillet G. John Hughlings Jackson's evolutionary neurology: a unifying framework for cognitive neuroscience. Brain 2011:134;3114-3120.
32. García-Albea Ristol E, García-Albea Martín J. Cerebro, mente y síntoma. Rev Neurol 2006;42:439-443.
33. Garcin R. Leçon inaugurale. Sem Hop Paris 1961;37:591-603.
34. Goetz C, Bonduelle M, Gelfand T. Charcot: constructing neurology. 1995, New York, Oxford Univ Press.
35. Gowers W. A manual of diseases of the nervous system. 1886-1888. Londres, Churchill. Accesible en: https://archive.org/details/manualofdiseases02goweuoft/page/20/mode/2up. Consultado 02.03.2023.
36. Haymaker W, Schiller F. The founders of neurology. 1970. 2ª ed. CC Thomas Pub Ltd, Springfield IL.
37. Isler H. Neurology and the neurological sciences in the German-speaking countries. Hand Clin Neurol 2010;95:667-689.
38. Joynt RJ (ed). Clinical Neurology. 1990, Lippincott, Filadelfia.
39. Koehler PJ, Stahnisch FW. Three Twentieth-Century multiauthored neurological handbooks – a historical analysis and bibliometric comparison. J Hist Neurosci 2014;23:1-30.
40. Laín Entralgo P (ed). Historia de la Medicina. Barcelona. Salvat. 1978.
41. Lewandowsky M. Handbuch der Neurologie. Bd I–V.1910-1914, Berlin, Verlag Julius Springer.
42. Maranhão-Filho P, Borges Vincent M, Martins da Silva. Neurological examination: pioneering authors and their books. Arq Neuropsiquiatr 2015;73:140-146.
43. Martín Araguz A (coordinador). Historia de la neurología en España. Madrid, SANED, 2002.
44. Martín JB. The integration of Neurology, Psychiatry and Neuroscience in the 21st century. Am J Psychiatry 2002;159:695-704.
45. Martínez-Lage JM, López Pousa S, Tolosa Sarro E. (eds.) Autobiografía de la Sociedad Española de

Neurología (1949-1994). Barcelona, 1994, Fundación Uriach.
46. Merritt HH. A textbook of neurology. 1955, Filadelfia, Lea Farbiger.
47. Merritt H.H. Purpose of the conference. Arch Neurol 1967;17:452-453.
48. Nitkunan A, Lawrence J, Reilly MM. Association of British Neurologists: UK neurology workforce survey. Adv Clin Neurosci Rehab 2020; https://doi.org/10.47795/ONAT9784. Accesible en: https://acnr.co.uk/articles/neurology-workforce. (consultado 27.02.2023).
49. Nothnagel H (ed.) Specielle Pathologie und Therapie. 1895-1915,Wien, Hoelder, 41 Volumes.
50. O'Leary. Neurology: past and future. Arch Neurol 1960;2:79-82.
51. Pedro-Pons A (ed.). Tratado de Patología y clínica médica. Tomo IV. Enfermedades del Sistema nervioso. 1967, Barcelona, Salvat.
52. Price BH, Adams RD, Coyle JT. Neurology and Psychiatry. Closing the great divide. Neurology 2000;54:8-14.
53. Rose FC. An historical overview of British neurology. Hand Clin Neurol 2010;95:613-628.
54. Rose FC. A short history of neurology. 1999, Oxford, Butterworth-Heinemann.
55. Schiller F. Paul Broca: Founder of French Anthropology, Explorer of the Brain. 1992, Oxford University Press.
56. Schon F, Hart P, Fernández C. Is clinical neurology really so difficult? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:557-559.
57. Smith Churchland P, Di Francesco M. Neurophilosophy: an introduction and overview. Functional Neurology 2007;22:179-180.
58. Smith Churchland P. Neurophilosophy: the early years and new directions. Functional Neurology 2007;22:185-195.
59. Sociedad Española de Neurología. https://mah.sen.es/index.php/historia-sen/contexto-historia-de-la-neurologia-en-espana.
60. Spillane, J. The doctrine of the nerves. Oxford, Oxford University Press, 1981.
61. Steinberg DA. The origin of scientific neurology and its consequences for modern and future neuroscience. Brain 2013:137;294-300.
62. Vinken PJ, Bruyn GW (eds).Handbook of Clinical Neurology. 1968-2002, Amsterdam, North-HollandPublishing/Elsevier, Volumes 1-78.
63. Walshe FMR. The present and future of neurology. Arch Neurol 1960;2:83-87.
64. Wilson SAK, Bruce N, ed. Neurology. 1940, Londres. Arnold.
65. Zarranz JJ. Discurso inaugural de la cátedra de neurología de la Universidad del País Vasco. Neurología. 1986;1:72-76.
66. Zulch KJ. The place of neurology in medicine and its future. Hand Clin Neurol. Ed. PJ Vinken, GW Bruyn y R Garcin. Amsterdam: North Holland Pub.Co. 1969, vol 1.
67. Rodriguez-Arias B. Historia de la neurología Española (dos partes). Arch Neurobiol 1961;24:181-196, 400-418.

CAPÍTULO 2

El método clínico en neurología

Manuel Arias Gómez
Servicio de Neurología, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Susana Arias-Rivas
Servicio de Neurología, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

1. INTRODUCCIÓN

La neurología es la especialidad médica que tiene como objetivo el estudio de las enfermedades del sistema nervioso, de la unión neuromuscular y también de determinados padecimientos de los músculos esqueléticos (fundamentalmente las distrofias musculares). Encuadrada dentro de las neurociencias, mantiene la neurología una estrecha relación con la medicina interna y sus especialidades: el sistema nervioso es parte capital y controladora del organismo, pero su funcionalidad depende de la integridad de múltiples sistemas corporales.

No solo la función motora y el control postural, las funciones sensitivas y sensoriales, el control de los esfínteres, la regulación de la tensión arterial, sudoración y temperatura, sino también la cognición (individual y social) y el aprendizaje, las emociones, la capacidad volitiva, la motivación, la moralidad, las capacidades creativas/artísticas y, en último término, el comportamiento, dependen de la integridad del sistema nervioso y, por ende, son competencia de la neurología. El residente de neurología no debe sentirse abrumado por tan extenso campo de conocimiento; más bien debe mantener una actitud de perenne aprendizaje y, en cierto modo, de disfrute en su quehacer. El término neurofobia fue introducido en Jozefowicz en 1994, quien la definió como «el temor, por parte de los estudiantes, a las neurociencias y a la clínica neurológica, que les impide aplicar en la práctica clínica sus conocimientos de la ciencia básica y les conduce a una parálisis de pensamiento y acción»[1].

El método clínico neurológico (MCN) es la vía más adecuada para abordar la posible patología neurológica de un paciente concreto: permite formular hipótesis de localización (sindrómica) y fisiopatología, y establecer un juicio clínico jerárquico de las principales etiologías, tras el que se realiza una indicación racional y escalonada de distintas pruebas diagnósticas; este proceso culmina con la instauración del tratamiento y medidas preventivas más convenientes. El MCN es algo que se aprende día a día, año tras año, paciente tras paciente. La experiencia no tiene sustituto[2]. Anamnesis, exploración y juicio clínico, con hipótesis de localización y etiopatogenia, acompañados de la indicación razonada de exploraciones complementarias, constituyen las partes esenciales de esta herramienta. La función cognitiva (empatía incluida), motivacional y emocional del neurólogo son determinantes en el aprendizaje y ejercicio de esta sublime especialidad.

2. LA ANAMNESIS

Esta especie de entrevista comienza con la anotación de los **datos personales** (edad, sexo, raza, estado civil y descendencia, profesión y lugar de residencia). En la práctica neurológica, la anamnesis es algo más que el relato espontáneo de determinados síntomas y sus circunstancias por parte del enfermo y de sus acompañantes. El neurólogo debe intervenir para precisar, acotar y clarificar lo que escucha. La anamnesis es tan importante y, muchas veces, tan cambiante que si el diagnóstico (al menos el sindrómico) no está claro, lo recomendable es volver a repetirla[3].

El **motivo principal de la consulta neurológica** debe clarificarse lo más posible; algunas veces, no consiste en un síntoma que cuenta el paciente, sino

que deriva de una observación de las personas de su entorno; en ocasiones, el enfermo es remitido por un hallazgo incidental en una técnica diagnóstica. Puede decirse que el dolor, en general, y la cefalea, en particular, constituyen uno de los principales motivos de consulta neurológica; le siguen, en cuanto a frecuencia, la sensación de mareo y las alteraciones de la conciencia, la disfunción cognitiva/emocional, el trastorno del sueño, la pérdida de fuerza, los trastornos sensitivos, los movimientos anormales, y las alteraciones de la marcha y la postura. Un 20 % de los pacientes consultan por sintomatología diversa, que es debida a trastornos funcionales. Muchas veces los síntomas del paciente pueden resultar difíciles de interpretar («estoy mareado y abombado», «me lleva la cabeza»), máxime cuando se expresan solo en su lengua materna que no coincide con la del examinador. Las alucinaciones e ilusiones, y los síndromes de falsas identificaciones (síndromes de Capgras y Cotard, autoscopias, paramnesias reduplicativas) también forman parte del cortejo sintomático de enfermedades neurológicas comunes, aunque suelen precisar de perspicaces anamnesis, realizadas al paciente y allegados, para ponerlas de manifiesto[4].

Será tarea también principal precisar el **modo de instauración** (preguntar qué estaba haciendo en los casos de instauración aguda es muy recomendable), si hay fluctuaciones a lo largo del día y cuál es el **curso temporal** del síntoma principal. Así mismo, también tiene interés, en determinados casos, recabar la **interpretación subjetiva** que el paciente hace sobre su padecimiento.

Preguntar por el sueño y su calidad, así como por el **estado de ánimo**, tiene importancia capital en muchos pacientes. También es necesario realizar una **revisión de los distintos sistemas corporales**, buscando síntomas de su disfunción que pudieran relacionarse con el cuadro neurológico.

El indagar en las dificultades que la dolencia causa en las **actividades básicas e instrumentales de la vida cotidiana, así como sus repercusiones en el ámbito profesional y social**, ayuda en la valoración no solo de los trastornos cognitivos y conductuales sino también en muchos otros padecimientos. La aportación de personas convivientes o cercanas tiene suma importancia en este terreno.

Los **antecedentes personales** (hábitos tóxicos, circunstancias perinatales y desarrollo, enfermedades previas o concomitantes, tratamientos actuales o pasados, alergias, viajes exóticos…) y **la historia familiar** pueden tener un peso decisivo en el juicio clínico y deben figurar en esta parte de la historia clínica.

3. EL EXAMEN NEUROLÓGICO

La semiología neurológica, prolijamente descrita en los textos clásicos, es muy extensa y, por la cantidad de nombres y hombres más o menos ilustres y descubridores de uno u otro signo, puede parecer pretenciosa. Con la amplia disponibilidad de las diversas técnicas neurofisiológicas y de imagen, no son pocos los que pretenden restar importancia al examen clínico neurológico; este hecho puede inducir a errores: sirva como ejemplo el de un paciente que consultó por un pie caído sin trastorno sensitivo, en el que, el hallazgo casual de una hernia discal lumbar baja en un estudio de resonancia magnética (RM), le llevó al quirófano y, poco tiempo después, su cuadro se extendió al brazo y afloró, así, una esclerosis lateral amiotrófica.

El examen neurológico debe ser, en cuanto a extensión y precisión, adecuado al motivo de consulta; será diferente, pongamos por caso, en el enfermo de edad que consulta por deterioro cognitivo progresivo del que practiquemos a una paciente joven con cefalea hemicraneal recidivante sugestiva de migraña. En todo caso, es preferible pecar más por exceso que por defecto[5]. Siempre es recomendable seguir un orden y dejar para el final las maniobras más molestas y aquellas que puedan hacer aflorar un síntoma o un signo capital.

Para llevar a cabo una exploración neurológica eficaz, es preciso tener conocimientos sólidos de la anatomía y fisiología del sistema nervioso y de los síndromes de disfunción neurológica, y además estar entrenado para las diversas maniobras exploratorias a realizar en cada caso. Hay que recordar que el examen neurológico tiene como objetivo principal la obtención de datos objetivos, indicativos de la localización de la disfunción que está detrás de la sintomatología que motiva la consulta.

La exploración neurológica no siempre es cuestión de un día ni de una sola consulta; con cierta frecuencia, es preciso reevaluar a los pacientes. Esto tiene especial importancia, no solo en trastornos funcionales sino también en trastornos paroxísticos (algunas ataxias y distonías, pongamos por caso).

Tabla 1. Partes de la exploración neurológica

Funciones superiores	• Estado de alerta y orientación • Lenguaje • Cálculo • Memoria • Función visuoespacial • Razonamiento • Praxias • Gnosias
Pares craneales	• I: se explora si hay síntomas (hiposmia, anosmia, cacosmia), en sinucleninopatías y COVID-19 • II: transparencia medios (córnea, cristalino), fondo de ojo, agudeza visual, campimetría por confrontación • III, IV, VI: pupilas y reflejos pupilares; abrir los ojos; movimientos oculares de seguimiento y sacádicos; convergencia; presencia de nistagmo; forias y tropias • V: sensibilidad facial, reflejo corneal, motilidad masticatoria; reflejo maseterino • VII: motilidad facial (frente, cerrar los ojos, enseñar los dientes, cutáneo del cuello); gusto • VIII: agudeza auditiva, pruebas de Weber y Rinne; nistagmo; desencadenamiento de vértigo (Dix-Hallpike); reflejos oculocefálicos; test del impulso cefálico • IX y X: elevación del velo del paladar; reflejo nauseoso; gusto • XI: elevación de hombros y giro del cuello • XII: motilidad lingual
Motilidad general	• Fuerza por grupos musculares • Trofismo y tono muscular • Presencia de movimientos involuntarios
Sensibilidad general	• Superficial (tacto, dolor, temperatura) • Profunda (vibratoria, artrocinética) • Elaborada (grafoestesia, esterognosia, barognosia, simultagnosia)
Coordinación	• Dedo-nariz. Talón-rodilla. Movimientos alternativos
Reflejos	• Pupilares, corneal, nauseoso • Miotáticos • Signos de Hoffman, Babinski y Chaddock • Cutáneos abdominales • Cremastérico/bulbocavernoso • Glabela, hocico, bulldog, palmomentoniano
Postura y marcha	• Bipedestación • Sostenerse sobre una y otra pierna • Marcha habitual, de talones, puntillas y en tándem • Test del empujón • Romberg
En situaciones especiales	• Signos de irritación meníngea • Signos de atrapamiento nervioso (Tinel y Phalen) • Signos de compromiso radicular (Lasègue y Bragard) • En el comatoso: posturas de decorticación y descerebración • En paresias funcionales: signo de Hoover

Este libro, dedicado especialmente a la formación de residentes, cuenta con un extenso apartado de semiología, estructurado varios capítulos; por este motivo, en este solo realizaremos un resumen de los distintos apartados de la exploración neurológica (Tabla 1)[2].

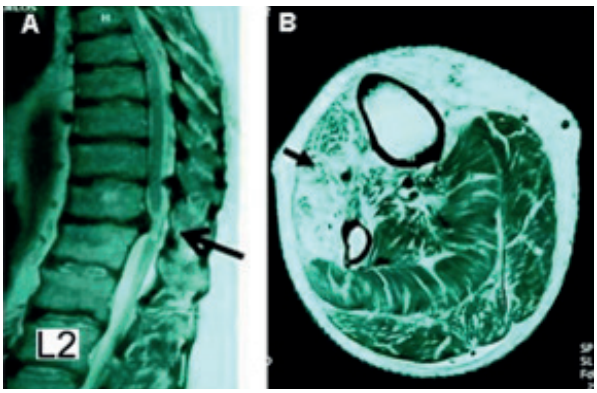
«Partir de una exploración neurológica errónea o escasa, en la que se confunda ataxia con debilidad, temblor con crisis comicial, afasia sensitiva con psicosis, apraxia con síndrome confusional, distonía con artropatía, coma con catatonía, artrosis de cadera con radiculopatía lumbar..., pueden llevar a formular hipótesis equivocadas de localización, fisiopatología y etiopatogenia, que cristalicen en la indicación de pruebas diagnósticas improductivas» (M. Samuels)[6]. En las Figuras 1 y 2, se presentan estudios de RM, en dos casos de diagnósticos

previos erróneos: uno de ellos, con paraparesia progresiva debida a una hernia discal dorsal y tratado con riluzole durante varios años con un diagnóstico de enfermedad de motoneuronas[7]; el otro, intervenido por supuestos atrapamientos de nervios cubital y mediano, con lesiones cerebrales producidas por leucoencefalopatía multifocal progresiva[8], que constituyó el debut de un SIDA.

4. EL JUICIO CLÍNICO

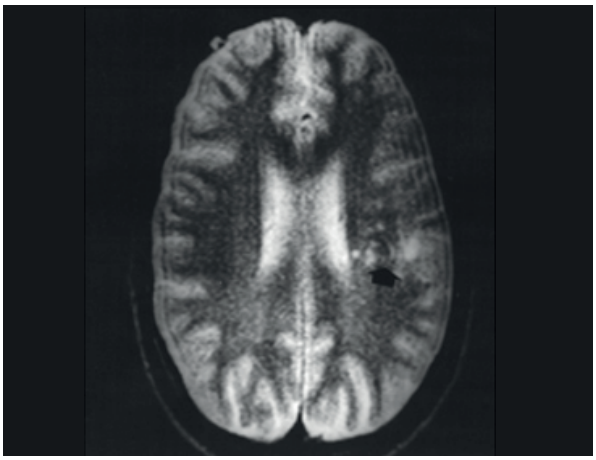
Con los datos de la anamnesis y la exploración clínica podremos, en muchos casos, formular una hipótesis sobre la **localización de la lesión/disfunción** que causa el cuadro clínico. Teniendo en cuenta otros aspectos como el modo de presentación, la evolución, e incluso algunos síntomas sistémicos, será posible llegar a una hipótesis **fisiopatológica**, para finalmente detallar en un orden jerárquico, basado en la frecuencia y necesidad de tratamiento preferente, las causas más probables (**diagnóstico diferencial**); la indicación racional de los distintos **estudios complementarios**, cuyos efectos adversos y complicaciones siempre hay que tener en cuenta[9], será el paso siguiente para establecer un **diagnóstico etiológico** concreto, que no siempre será posible.

Figura 1



Paciente de 36 años, con paresia progresiva de la dorsiflexión de los dedos de los pies y de los tobillos, sin trastorno sensitivo; 4 años de evolución; venía tomando riluzole. RM-T2: A) Hernia discal D11-12. B) Atrofia de musculatura del compartimento anterior de la pierna.

Figura 2



Paciente de 30 años, intervenido de supuesto atrapamiento del mediano y cubital derechos, sin mejoría; trastorno sensitivo no congruente con afectación de dichos nervios. RM-T2: lesiones de hiperseñal, de localización subcortical parietal izquierda: leucoencefalopatía multifocal progresiva como debut de SIDA.

Aquellas enfermedades tributarias de un tratamiento eficaz, urgente o preferente, siempre deben ser las primeras a tener en consideración en la investigación etiológica. Una cefalea periocular izquierda persistente, de más de siete días de evolución, acompañada de ojo rojo y síndrome de Bernard-Horner, fue el motivo de ingreso, en un paciente de 40 años: el estudio de TAC cerebral resultó normal, pero el angio-TAC puso de manifiesto un voluminoso aneurisma en la porción extracraneal de la arteria carótida izquierda. Una cefalea trigémino-autonómica primaria podría producir un cuadro parecido, pero la evolución temporal sería distinta; una disección carotídea podría cursar con síntomas parecidos, pero muchas veces lo hace con «cefalea tipo trueno», entidad que plantea un diagnóstico diferencial amplio (consumo de drogas vasoactivas, apoplejía hipofisaria, microsangrado de aneurisma intracraneal, trombosis de seno venoso, etc.). Esta es la neurología urgente, pero hay multitud de situaciones en las que no es tan sencillo perfilar un diagnóstico sindrómico, ya que los síndromes no son puros y la etiología no llega a establecerse o bien precisa de la realización de estudios de autoinmunidad, rastreo de neoplasias, estudios genéticos. Lo idiopático es casi sinónimo de lo desconocido: conozco por una de mis pacientes, lo difícil que resultó llegar a su diagnóstico de miastenia *gravis* en los pasados años 60, y las agresivas técnicas que tuvo que soportar (angiografía por punción directa de la carótida y neumoencefalografía); finalmente, cuando le prescribieron la piridostigmina, se le abrió el cielo. Hoy, la hubiese diagnosticado un residente de primer año.

No pocas veces los pacientes acuden a las consultas después de haber visitado a otros médicos y portando multitud de resultados de pruebas e informes. En tales casos, no podemos pasar por alto

la identificación del síntoma inicial y principal, su modo de comienzo y evolución, y todos los aspectos de la anamnesis. La cartesiana duda metódica es una buena postura para aproximarse a estos casos y, con frecuencia, habrá que dedicar un tiempo posterior para la revisión de las pruebas e informes, antes de emitir un juicio clínico.

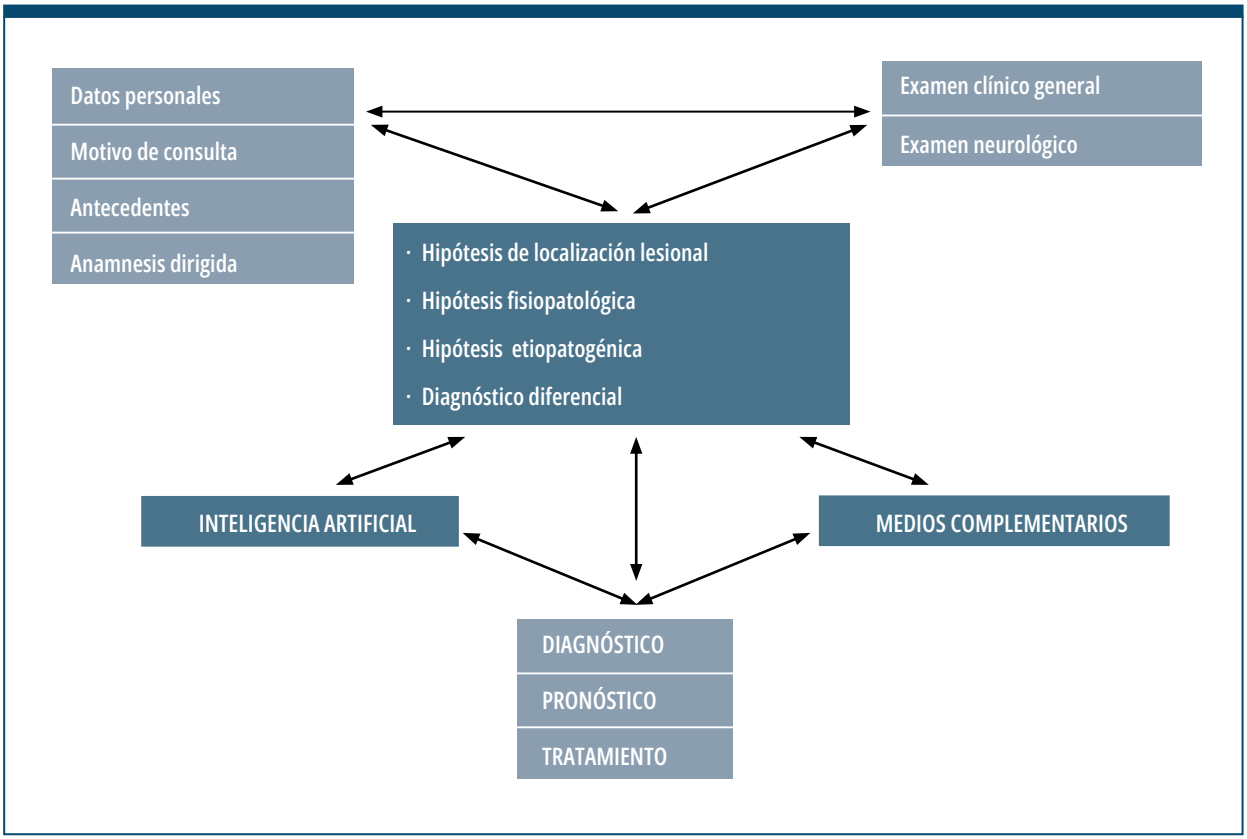
Los neurólogos no debemos sentir temor ante la introducción y utilización de la **inteligencia artificial** (IA) en nuestro campo. Nuestro MCN tiene una buena parte de inteligencia y razonamiento, aunque, en determinados casos, la intuición juega un papel decisivo. EL MCN y la tecnología de las *learning machines* no solo no son excluyentes sino que se potencian[10]; de todos modos si se les proporcionan datos erróneos o imprecisos sus respuestas van a ser equívocas.

El juicio clínico siempre será de la competencia y responsabilidad del neurólogo, quien deberá elaborarlo y expresarlo siguiendo el pensamiento científico. La empatía y el contacto humano, la compasión y la ética, hacen que la figura del neurólogo siga siendo imprescindible. En la Figura 3, se esquematiza el MCN y las diversas conexiones bidireccionales entre los datos de la anamnesis, exploración, medios complementarios en incluso la IA; no pocas veces, hay que volver atrás y reconsiderar hipótesis y estrategias diagnósticas.

En las dos últimas décadas, el número de enfermedades neurológicas y sistémicas de origen genético descubiertas está creciendo exponencialmente; hemos aprendido que una misma variante genética puede producir distintos fenotipos clínicos y viceversa, hecho que condiciona una especial aproximación a este tipo de patología, en la que los **aspectos éticos**, el consentimiento informado y el consejo genético cobran especial importancia a la hora de plantear estudios, sobre todo en sujetos asintomáticos.

La parte final del MCN será la instauración de un tratamiento, a poder ser etiológico y curativo, pero si no existiese esta posibilidad nunca deberá despreciarse un tratamiento sintomático, así como el consejo de diversas medidas preventivas e higiénico-dietéticas (alimentación, ejercicio físico, ejercicio mental, control de factores de riesgo, abandono de hábitos tóxicos).

Figura 3. El método clínico neurológico y sus partes



Las flechas señalan la intercomunicación y necesidad de reevaluaciones.

5. RESUMEN

El método clínico neurológico (MCN) es una herramienta fundamental tanto para el neurólogo en formación como para el neurólogo clínico experimentado, ya se dedique a la neurología general o a una de sus múltiples subespecialidades. La utilización de esta herramienta se aprende y perfecciona día a día, paciente tras paciente.

Consta el MCN de tres partes fundamentales:

1) Anamnesis: datos personales, síntoma principal, forma de comienzo y evolución, síntomas acompañantes y sistémicos, repercusiones en calidad de vida, incluidos sueño y control emocional, antecedentes personales y familiares.

2) Examen clínico general y neurológico, buscando signos objetivos que permitan localizar la lesión/disfunción del sistema nervioso, responsable de los síntomas.

3) Juicio clínico, en el que se formule una hipótesis de localización/sindrómica, una hipótesis fisiopatológica y una hipótesis etiopatogénica, con un listado jerárquico de causas (diagnóstico diferencial), que será la base para la indicación o no de distintos estudios complementarios.

La formulación cautelosa del pronóstico y la indicación de un tratamiento y medidas preventivas adecuadas culminará todo este proceso, que nunca debe considerarse un hecho concluido y cerrado, ya que la reevaluación, repitiendo uno o varios de los pasos expuestos, es una filosofía de trabajo necesaria para enfrentarse a aquellos casos más complejos o no aclarados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jozefowicz R. Neurophobia: the fear of neurology among medical students. Arch Neurol 1994;51:328-9.
2. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel M, Jankovic J. Diagnosis of Neurological Disease. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel M, Jankovic J, ed. Neurology in clinical practice. 5ª edición. Filadelfia: Batterworth-Heinemann-Elsevier; 2008. p. 3-9.
3. Zarranz JJ. Anamnesis y exploración. El método clínico neurológico. In Zarranz JJ ed. Neurologia, 6ª edición, Barcelona: Elsevier; 2018. p. 1-20.
4. Arias M, Constela IR, Iglesias S, et al. The autoscopic phenomena in neurologic clinic: a study of two cases. J Neurol Sciences 2007;263:223-5.
5. Arias M, Alberca R. Neurodebate: ¿Es necesario hacer una "exploración neurológica básica" completa a todos los pacientes? Kranion 2007;7:99-103.
6. Samuels MA. Localization in clinical Neurology. JR Soc Med 2006;99:219-20.
7. Arias M, Requena-Caballero I, Sesar-Ignacio A, et al. Atrofia muscular peroneal secundaria a hernia discal dorsal. Rev Neurol 2006;43:374-5.
8. Arias M, Requena I, Lema C, et al. Presentación clínica pseudoperiférica en lesiones cerebrales. Neurología 1998;13:151-3.
9. Arias M. Catástrofes derivadas de las técnicas complementarias de diagnóstico neurológico. Neurología. 2010;25(Supl 1):61-7.
10. Bruffaerts R. Machine learning in Neurology: what neurologists can learn from machines and viceversa. J Neurol 2018;265:2745-8.

CAPÍTULO 3

Biología celular y anatomía del sistema nervioso central

Mariana Hernández González-Monje
Ken and Ruth Davee Department of Neurology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, (EE.UU.).

Emilio González Arnay
División de Anatomía. Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universidad de La Laguna. La Laguna, Islas Canarias.

1. INTRODUCCIÓN

La gran complejidad del procesamiento de la información en el cerebro es posible gracias a las diferencias bioquímicas, morfológicas y electrofisiológicas de los diferentes tipos celulares (neuronas y glía) y a la interacción entre ellos. Todos estos procesos biológicos celulares fundamentales están profundamente controlados por la actividad eléctrica, que produce cambios drásticos en la estructura y función celulares, modulando los circuitos neuronales. Esta complejidad también se refleja a nivel anatómico, donde la delicada y precisa organización del sistema nervioso central es esencial para su correcto funcionamiento.

En este capítulo, nuestro objetivo es resumir aquellos aspectos fundamentales de la biología celular y la anatomía del sistema nervioso central para el neurólogo en formación. Una comprensión sólida de las bases celulares y un conocimiento detallado de la estructura cerebral y de sus regiones funcionales permitirán a los residentes estar mejor equipados para abordar la comprensión de las enfermedades y el diagnóstico diferencial en los pacientes. Para ello, nos ocuparemos de describir las características y funciones principales de las neuronas y la glía, revisaremos la organización anatómica del sistema nervioso central y describiremos el recientemente caracterizado sistema glinfático cerebral.

2. BIOLOGÍA DE LA NEURONA Y DE LA GLÍA

2.1 Generalidades

Las neuronas están especialmente dotadas de la capacidad de comunicarse de forma precisa y rápida con otras células. Dos características confieren a las neuronas esta capacidad: su alto grado de asimetría morfológica y funcional, y su naturaleza eléctrica y químicamente excitable[1,2]. Según su localización, las neuronas difieren en la complejidad de sus árboles dendríticos, el grado de ramificación de los axones y el número de terminales sinápticos que forman y reciben. La importancia funcional de estas diferencias morfológicas es evidente. Por ejemplo, las neuronas motoras deben tener un árbol dendrítico más complejo que las neuronas sensoriales, ya que requiere la integración de muchas entradas excitatorias e inhibitorias. La membrana celular de las neuronas contiene proteínas especializadas —canales iónicos y receptores— que facilitan el flujo de iones inorgánicos específicos, redistribuyendo así la carga y creando corrientes eléctricas que alteran el voltaje a través de la membrana. Estos cambios de carga pueden producir una onda de despolarización en forma de potenciales de acción a lo largo del axón, la forma habitual en que una señal viaja dentro de la neurona. La glía es menos excitable, pero sus membranas contienen proteínas transportadoras que facilitan la captación de iones, así

como proteínas que eliminan moléculas neurotransmisoras del espacio extracelular, regulando así la función neuronal. Esta diversidad citológica también es evidente a nivel molecular.

Los límites de las células nerviosas están definidos por la membrana celular o plasmalema, que tiene la estructura de bicapa asimétrica de todas las membranas biológicas y proporciona una barrera hidrofóbica impermeable a la mayoría de las sustancias solubles en agua. El citoesqueleto determina la forma de la célula y es responsable de la distribución asimétrica de los orgánulos en el citoplasma[3]. Incluye tres estructuras laminares: microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos[4,5]. Los microtúbulos forman largos andamios que se extienden de un extremo a otro de la neurona y desempeñan un papel clave en el desarrollo y mantenimiento de la forma celular. Los microtúbulos están formados por protolamentes, cada uno de los cuales consta de múltiples pares de subunidades de tubulina dispuestas longitudinalmente a lo largo del microtúbulo. Mientras que los microtúbulos experimentan ciclos rápidos de polimerización y despolimerización en las células en división, en las dendritas y axones maduros son mucho más estables. Esta estabilidad se debe a las proteínas asociadas a los microtúbulos (también conocidas por el acrónimo MAP) que promueven la polimerización orientada y el ensamblaje de los polímeros de tubulina. Las MAP de los axones difieren de las de las dendritas. Por ejemplo, MAP2 está presente en las dendritas pero no en los axones, mientras que tau y MAP3 sí lo están[6]. Por su parte, los neurofilamentos son el componente fibrilar más abundante en los axones. A diferencia de los microtúbulos, los neurofilamentos son estables y están casi totalmente polimerizados en la célula. Al igual que los microtúbulos, los microfilamentos sufren ciclos de polimerización y despolimerización[7]. El estado dinámico de los microtúbulos y microfilamentos permite que una neurona madura retraiga los axones y dendritas viejas y extienda otros nuevos[7]. Se cree que esta plasticidad estructural es un factor importante en los cambios de las conexiones sinápticas y la eficacia, por ejemplo, de los mecanismos celulares de la memoria a largo plazo y el aprendizaje[8,9].

2.1.1 Astrocitos

Los astrocitos son células en forma de estrella ampliamente distribuidas en el sistema nervioso central. Los astrocitos tienen un gran número de procesos finos que envuelven los vasos sanguíneos del cerebro, así como sinapsis o grupos de sinapsis[10,11] (Figura 1A y 1B). Por su íntima asociación física con las sinapsis, los astrocitos están en condiciones de regular las concentraciones extracelulares de iones, neurotransmisores y otras moléculas (Figura 1B). Así mismo, los astrocitos son fundamentales en la creación de la barrera hematoencefálica. Gracias a su íntimo contacto con los vasos sanguíneos, las moléculas transportadas, como la glucosa, entran en contacto con los astrocitos y pueden ser absorbidas[12,13] (Figura 1B).

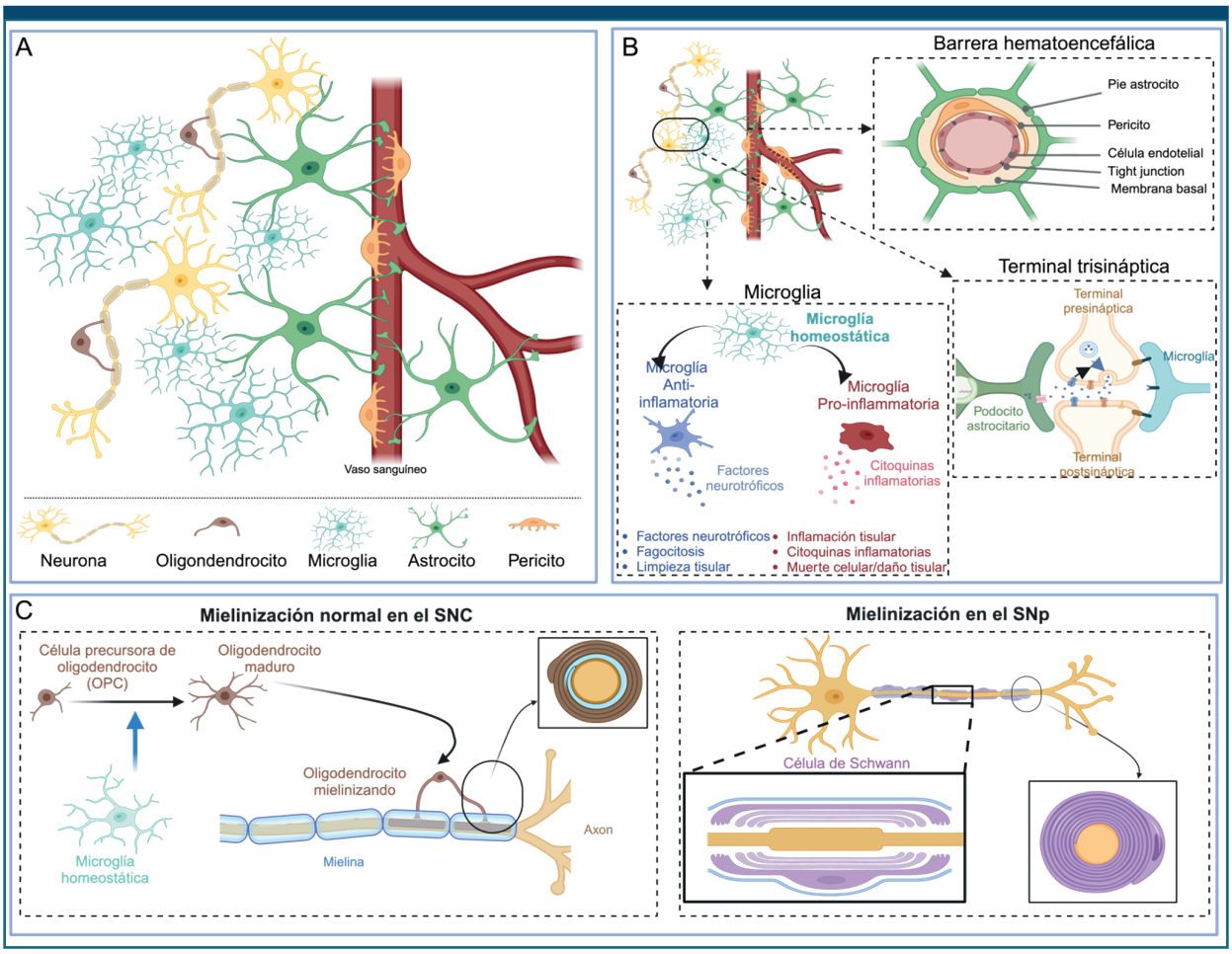
2.1.2 Microglía

A diferencia de las neuronas, los astrocitos y los oligodendrocitos, la microglía no pertenece al linaje neuroectodérmico, sino que procede de la médula ósea. Se incorporan al sistema nervioso central en una fase temprana del desarrollo y residen en todas las regiones del cerebro durante toda la vida[14] (Figura 1A). De todas las células del sistema nervioso central, la microglía es la que mejor procesa y presenta antígenos a los linfocitos y secreta citocinas y quimiocinas durante la inflamación[15,16]. De este modo, sirven para atraer linfocitos, neutrófilos y monocitos al sistema nervioso central, participando de actividades inmunológicas importantes en infecciones, accidentes cerebrovasculares y enfermedades desmielinizantes inmunomediadas. La microglía activada también tiene capacidad autofágica, eliminando restos celulares por ejemplo en el contexto de enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas[16] (Figura 1A y 1B).

2.1.3 Oligondendrocitos

Los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico) forman las vainas de mielina de los axones, que actúan como un material aislante que permite la rápida conducción de las señales eléctricas a lo largo del axón. La mielina del sistema nervioso central, producida por los oligodendrocitos, es similar, pero no idéntica, a la mielina del sistema nervioso periférico, producida por las células de Schwann[17-19]. Una célula de Schwann produce una única vaina de mielina para un segmento de un axón, mientras que un oligodendrocito produce vainas de mielina para varios segmentos de un mismo y de múltiples axones (Figura 1C). El número de capas de mielina en un axón es proporcional al

Figura 1. Biología de la neurona y la glía



Representación esquemática de los diferentes tipos celulares en el sistema nervioso central (A). Los distintos tipos celulares interaccionan entre sí a nivel de la unión neurovascular (B) y en la comunicación celular; por ejemplo en las terminales trisinápticas (B). La microglía tiene diferentes estadios funcionales (B): microglía homeostática y microglía activada (con capacidad anti y pro inflamatoria). La estructura laminar regular y la composición bioquímica de la vaina de mielina son consecuencias de cómo se forma la mielina a partir de la membrana plasmática glial (C). Los segmentos regularmente espaciados de la vaina de mielina están separados por espacios no mielinizados, llamados nodos de Ranvier, donde la membrana plasmática del axón está expuesta al espacio extracelular durante aproximadamente 1 µm. Esta disposición aumenta enormemente la velocidad a la que se conducen los impulsos nerviosos, un mecanismo denominado conducción saltatoria. Imágenes creadas con Biorender.com.

diámetro del axón, de manera que los axones más grandes tienen vainas más gruesas. Los axones con diámetros muy pequeños no están mielinizados; conduciendo con potenciales de acción mucho más lentamente que los axones mielinizados[18].

En el sistema nervioso central, la mielina está formada por dos proteínas principales: la proteína básica de la mielina y la proteína proteolipídica. Ambas han sido implicadas como importantes antígenos contra los que el sistema inmunitario puede reaccionar, relacionándose con enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple[18,20]. Por su parte, en el sistema nervioso periférico, las reacciones autoinmunes a proteínas de la mielina periférica pueden producir por ejemplo una neuropatía periférica desmielinizante, el síndrome de Guillain-Barré[21].

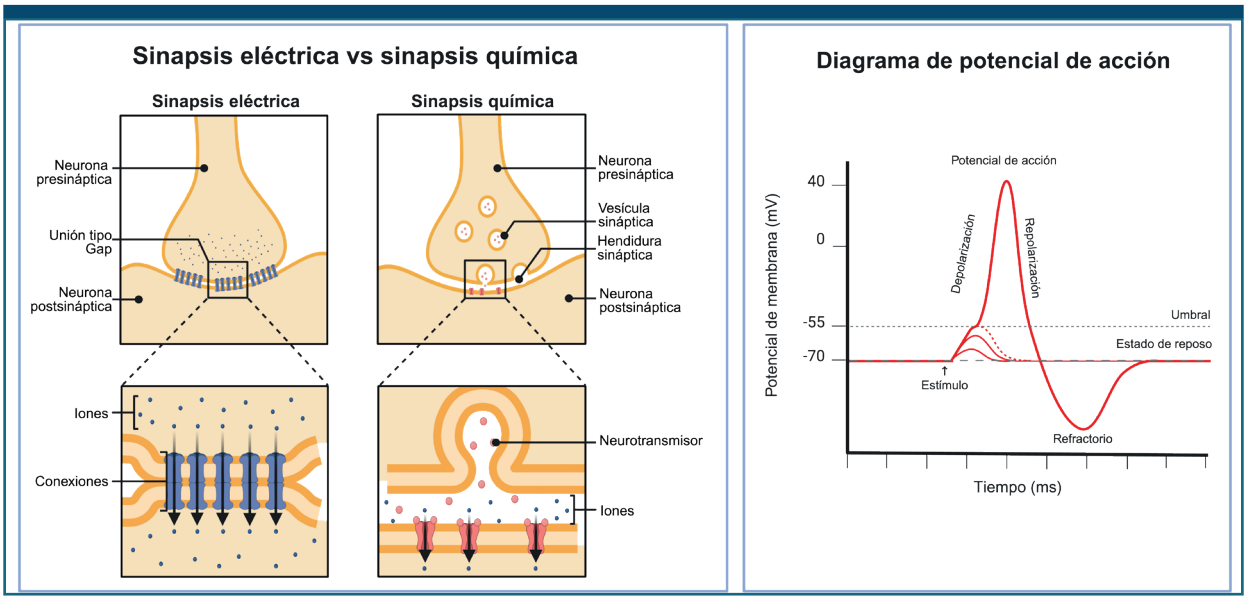
2.2 Mecanismos de neurotransmisión

En las células nerviosas los canales iónicos son importantes para controlar los rápidos cambios del potencial de membrana asociados al potencial de acción, los potenciales receptores y los potenciales postsinápticos de las células diana (Figura 2). Los canales descritos hasta ahora pueden agruparse en tres grandes familias: canales dependientes de

voltaje y subfamilias afines, una gran familia de canales dependientes de ligandos y canales de unión en hendidura. La actividad de los canales puede verse modificada por reacciones metabólicas celulares, como la fosforilación de proteínas, por diversos iones que actúan como bloqueantes y por toxinas, venenos y fármacos[22]. Trastornos neurológicos autoinmunes, como la miastenia *gravis*, anticuerpos específicos que interfieren en la función de los canales, o genéticos, como la parálisis periódica hiperpotasémica, son el resultado de defectos en la acción de los canales iónicos.

La bicapa lipídica, prácticamente impermeable a los iones, es un aislante que separa el citoplasma y el líquido extracelular. Cuando la célula está en reposo, los flujos iónicos pasivos que entran y salen de la célula están equilibrados, por lo que la separación de cargas a través de la membrana permanece constante y el potencial de membrana se mantiene en su valor de reposo. El valor del potencial de membrana en reposo dentro de las células está determinado principalmente por los canales en reposo que conducen K+, Cl- y Na+. Un potencial de acción se produce cuando los iones atraviesan la membrana celular a través de canales cerrados por voltaje y cambian así la separación de cargas a través de la membrana. La entrada de Na+, y en algunos casos de Ca2+, despolariza la membrana e inicia el potencial de acción[23]. En la Figura 2B se describe brevemente el mecanismo de transmisión del potencial de acción (Figura 2B). El conocimiento sobre la función de los canales tiene importantes implicaciones prácticas. Nos permite comprender

Figura 2. Mecanismos de neurotransmisión



Las sinapsis son las uniones especializadas a través de las cuales las neuronas se comunican entre sí o con otras células. Según el tipo de señalización, las sinapsis se clasifican en sinapsis eléctricas y sinapsis químicas (A). En las sinapsis eléctricas, la señalización se realiza a través de canales de iones, que permiten el paso directo de iones y moléculas pequeñas entre las células, permitiendo una comunicación rápida y bidireccional. Las sinapsis eléctricas son menos comunes que las sinapsis químicas, que son aquellas que se realizan mediante neurotransmisores (A). En las sinapsis químicas la llegada del potencial de acción (B) a la terminal presináptica desencadena la liberación de neurotransmisores, los cuales se difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a receptores en la membrana postsináptica (A). La permeabilidad de una membrana celular a una especie iónica es proporcional al número de canales abiertos que permiten el paso de ese ion. El potencial de membrana en reposo es cercano al potencial de Nernst para el K+, el ion al que la membrana es más permeable. Sin embargo, la membrana también es permeable al Na+, por lo que una entrada o salida de Na+ desplaza el potencial de membrana ligeramente hacia el potencial de Nernst para el K+. A este potencial, las fuerzas impulsoras eléctricas y químicas que actúan sobre el K+ ya no están equilibradas, por lo que el K+ difunde fuera de la célula. Los flujos/pasivos de K+ y Na+ son contrarrestados por flujos/activos impulsados por la bomba Na+-K+. El cloruro es transportado activamente fuera de la mayoría de las neuronas del sistema nervioso adulto, pero no de todas. Cuando no es así, se distribuye de forma pasiva para mantener el equilibrio dentro y fuera de la célula. En la mayoría de las condiciones fisiológicas, las concentraciones de Na+, K+ y Cl- dentro y fuera de la célula son constantes. Los cambios en el potencial de membrana que generan señales neuronales (potenciales de acción, potenciales sinápticos y potenciales de receptor) están causados por cambios sustanciales en las permeabilidades relativas de la membrana a estos tres iones. Imágenes creadas con Biorender.com.

mejor los mecanismos de ciertas enfermedades genéticas que implican mutaciones en los genes de los canales iónicos; y con ello poder desarrollar fármacos específicos para tratar estas y otras enfermedades que implican alteraciones de la señalización eléctrica (como por ejemplo la epilepsia o algunos tipos de ataxia).

3. ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

3.1 Embriología

El sistema nervioso se origina a partir de dos estructuras de origen ectodérmico: el tubo y las crestas neurales. El tubo neural da origen al sistema nervioso central. Las crestas neurales dan origen al sistema nervioso periférico, que también incluye las fibras procedentes de ciertas neuronas motoras que se encuentran en el sistema nervioso central. El tubo neural se encuentra muy estrechamente relacionado con la notocorda, un centro de señalización que define una serie de regiones longitudinales del mismo; aquellas regiones del tubo neural que están en relación con la notocorda se denominan epicordales mientras que aquellas que están lejos de la influencia de la notocorda (cefálicamente a su extremo cefálico o anterior) se denominan precordales[24,25]. Las regiones epicordales son, de caudal a cefálico, médula y tronco del encéfalo; este está conformado a su vez por bulbo raquídeo o médula oblonga, puente o protuberancia y mesencéfalo, siempre en sentido ascendente de caudal a cefálico. El diencéfalo, que se continúa cefálicamente con el tronco del encéfalo, tiene un origen mixto precordal-epicordal, y al telencéfalo (la porción más anterior que incluye los hemisferios cerebrales) se le considera fundamentalmente precordal. En el neuroepitelio se forman las células del sistema nervioso central que se organizan o bien en núcleos o bien en láminas; sus axones se agrupan y forman tractos, haces o fascículos. Algunos núcleos y láminas de la médula y el tronco del encéfalo, y los tractos correspondientes, comunican el sistema nervioso central con el sistema nervioso periférico. Las neuronas fuera del sistema nervioso central se acumulan en ganglios nerviosos mientras que los axones de estas neuronas forman nervios, que también incluyen los axones de células que tienen sus somas en el sistema nervioso central pero que desde ahí se comunican con el periférico. Las comunicaciones entre sistema nervioso central y sistema nervioso periférico se producen fundamentalmente con la placa alar (comunicaciones aferentes o sensoriales) y con la placa basal (comunicaciones de tipo motor o eferente)[24,25].

3.2 Generalidades

Los sistemas motores están compuestos de un mínimo de dos neuronas y las fibras que los conectan bien entre sí o con el músculo diana; cuando un músculo diana es estriado hablamos de un sistema motor somático o motor faríngeo (cuando ese músculo deriva de arcos branquiales), cuando un músculo diana es liso hablamos de motor visceral o sistema nervioso autonómo que puede ser, atendiendo al neurotransmisor de su última neurona, motor visceral simpático o parasimpático. La primera neurona de los sistemas motores que se dirigen en última instancia a músculos estriados se encuentra en la corteza motora primaria, mientras que la segunda neurona se encuentra en un núcleo motor del tronco del encéfalo o en la región basal de la médula. La primera neurona de los sistemas motores viscerales se encuentra en la región basal del tronco del encéfalo o de la médula, siempre cerca del surco limitante; la segunda neurona se encuentra siempre en el sistema nervioso periférico, y por lo tanto agrupadas formando ganglios del sistema nervioso autónomo.

Los sistemas sensoriales están formados por un mínimo de cuatro neuronas, encontrándose la primera casi siempre fuera del sistema nervioso central (en los ganglios de la raíz dorsal medular o en los ganglios de los nervios craneales), la segunda en la médula espinal o el tronco del encéfalo, la tercera en el diencéfalo (tálamo), y la última en corteza sensorial primaria de la modalidad correspondiente. Los sentidos encargados de la percepción de estímulos recogidos por receptores especializados imbricados en el tejido de otros órganos se denominan sentidos generales mientras que aquellos sentidos que tienen un órgano receptor específico se denominan sentidos especiales.

La sensibilidad general puede ser de tipo somático (aquella de que procede de piel, fascias o equivalentes y músculos) o de tipo visceral. La sensibilidad somática se puede subdividir en dos grupos atendiendo a la organización topográfica de las vías y los grupos celulares que la conducen a nivel central: la sensibilidad de tacto discriminativo o

epicrítico se suele acompañar de la sensibilidad vibratoria y la propioceptiva consciente mientras que la sensibilidad protopática o de tacto no discriminativo se suele acompañar de la termoalgésica. A su vez la sensibilidad visceral se puede clasificar en fisiológica (grado de distensión de una víscera, pH de un medio interno, concentración de ácido carbónico u otro soluto en un medio interno, etcétera), nociceptiva o gustativa.

4. MÉDULA ESPINAL

4.1 Generalidades

La organización morfofuncional general de la médula está representada en la Figura 3 A-D.

4.2 Sistemas aferentes (ascendentes)

El ramo posterior o dorsal las prolongaciones centrales de neuronas pseudomonopolares cuyos somas se encuentran acumulados en los ganglios raquídeos y cuyas prolongaciones periféricas se dirigen a los receptores sensoriales o constituyen en sí mismas los propios receptores (terminaciones libres, generalmente nociceptivas) (Figura 3E). Estas neuronas, derivadas de la cresta neural, son las primeras neuronas de las modalidades sensoriales correspondientes[26,27].

4.3 Sistemas eferentes (descendentes)

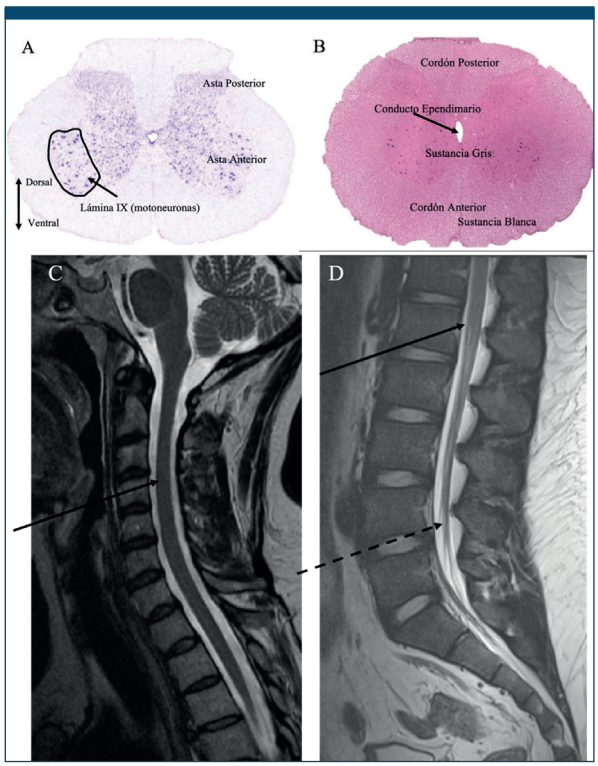
Con respecto a las vías descendentes medulares (Figura 3E), la más relevante es la vía corticoespinal que lleva los axones desde la corteza cerebral hasta las motoneuronas agrupadas en forma de núcleo que en su conjunto forman la lámina IX de Rexed. Existen otras vías descendentes en la médula, el tracto rubroespinal, el tracto retículo espinal, el tracto olivoespinal y el tracto vestíbuloespinal que en su conjunto forman lo que clásicamente se denominó sistema extrapiramidal. Todos estos tractos actúan sobre la lámina IX de Rexed. Además, el retículoespinal actúa sobre la lámina VII de Rexed, donde se encuentra el asta intermediolateral o lateral de la sustancia gris medular, que es muy prominente en niveles torácicos. Ahí se encuentran las neuronas que dan origen a los nervios que conducen información eferente visceral[26-28] (Figura 3E).

5. TRONCO DEL ENCÉFALO

5.1 Generalidades

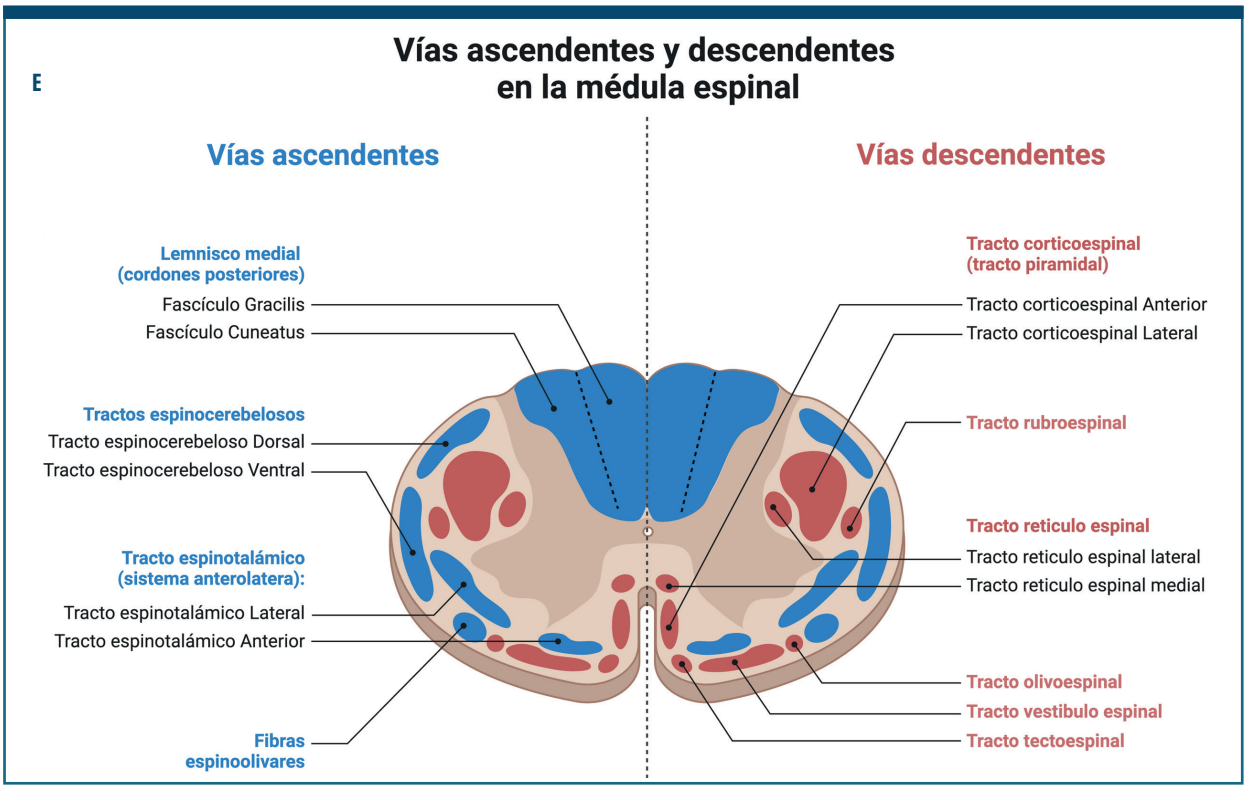
El tronco del encéfalo se continúa caudalmente con la médula, cuya transición se encuentra a nivel del reborde del agujero occipital y coincide con la decusación de la vía piramidal. De caudal a cefálico el tronco del encéfalo está formado por el bulbo o médula oblonga, el puente (protuberancia) y el mesencéfalo. La cara posterior del puente y de la porción cefálica del bulbo están en relación con la cara ventral del cerebelo. En el tronco del encéfalo se encuentran los núcleos motores que inervan la musculatura estriada derivada de arcos faríngeos; estos se encuentran en una posición levemente dorsolateral en relación con los núcleos motores que contienen motoneuronas destinadas a enervar musculatura estriada somática (es decir, derivada de somitas y análoga por tanto a la del resto del cuerpo). El tronco del encéfalo se comunica con el sistema nervioso periférico a través de los nervios craneales del III al XII. A diferencia de los nervios raquídeos, que son siempre mixtos, los nervios craneales presentan cada uno de ellos fibras correspondientes con modalidades específicas.

Figura 3 A-D. Anatomía de la médula espinal



Ver pie completo en figura 3E.

Figura 3E. Anatomía de la médula espinal



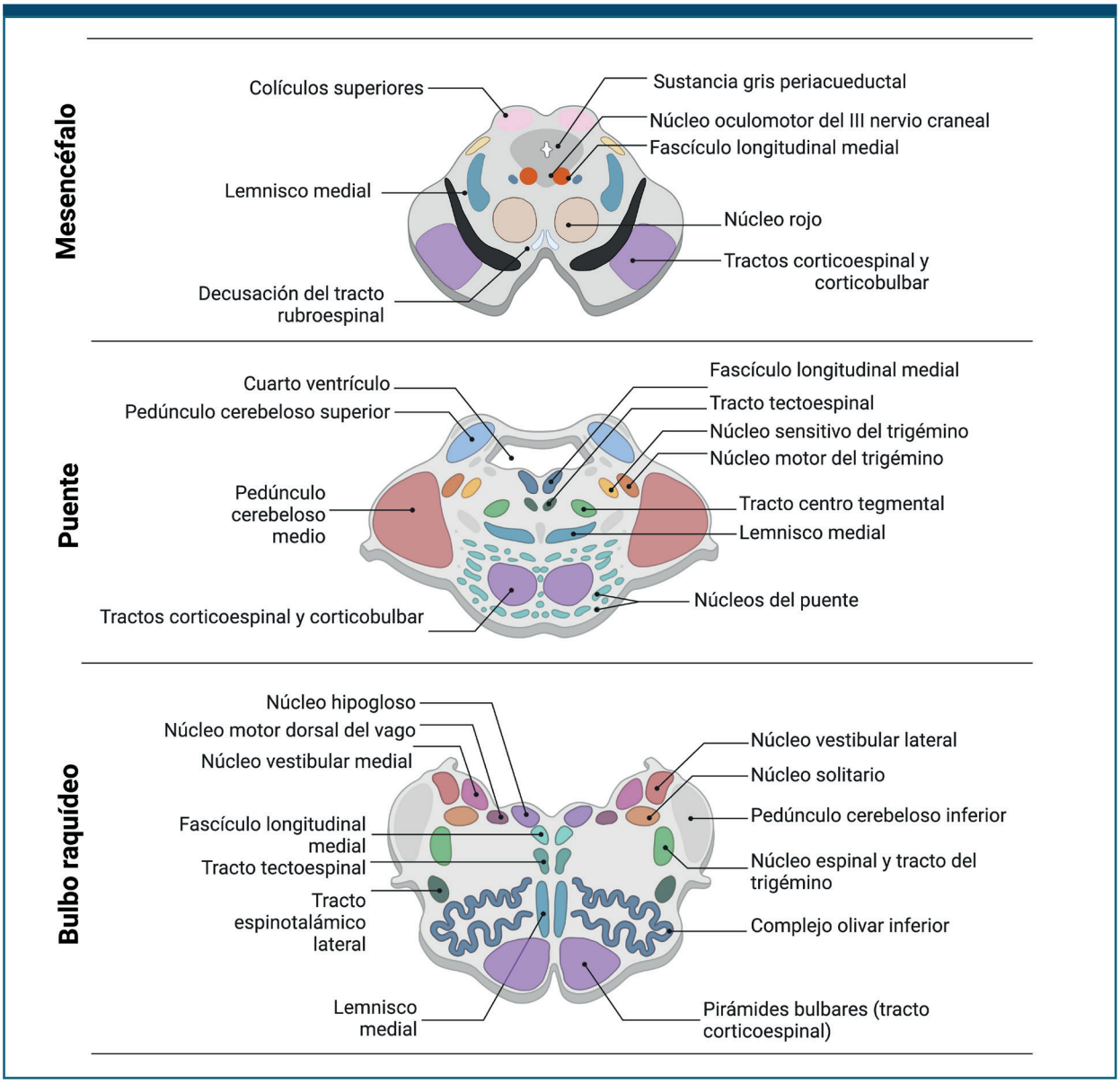
La médula espinal tiene morfología redondeada en cortes transversales (A, tinción de Nissl y B, hematoxilina-eosina) y se encuentra ensanchada en su región ventral entre C4 y T1 y entre L2 y S3 (intumescencia cervical, flecha en C y lumbar, flecha en D-ambas imágenes de RMN en T2) donde se encuentran los somas de las motoneuronas que controlan las extremidades; se conecta con el sistema nervioso periférico a través de los nervios raquídeos (flecha discontinua en D mostrando la cola de caballo) formados por la unión de las raíces medulares. En cada nivel metamérico se unen la raíz anterior y la raíz posterior de la médula para formar el nervio raquídeo que a su vez se divide en un ramo anterior y un ramo posterior que se dirigen a la musculatura del dorso y del vientre y las extremidades respectivamente, así como a la piel suprayacente. La médula está compuesta fundamentalmente de núcleos con una disposición parcialmente laminada (láminas de Rexed, sustancia gris medular) rodeado de tractos que pueden ser ascendentes o descendentes (E) y que se diferencian en cordones anterolaterales o posteriores (sustancia blanca medular) en función de su relación topográfica con las raíces anteriores y posteriores (o ventrales y dorsales) de la médula. Fuentes: C: Caso cortesía de Dr Andrew Dixonw, Normal trauma cervical spine MRI. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 18 Apr 2023) https://doi.org/10.53347/rID-32130.; D: Caso cortesía de Dr Bickle I, Normal lumbar spine MRI. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 18 Apr 2023) https://doi.org/10.53347/rID-47857. E: Figura creada con Biorender.com.

5.2 Sistemas aferentes

5.2.1 Aferentes somáticos

En el tronco del encéfalo encontramos sistemas aferentes correspondientes con la sensibilidad somática y con sensibilidad visceral. Los sistemas aferentes correspondientes con sensibilidad somática se pueden dividir en aquellos procedentes de la médula y los propios de la cabeza (Figuras 3 y 4). Los sistemas aferentes procedentes de la médula corresponden por una parte con el tracto espinotalámico, que continúa su camino ascendente desde la segunda neurona del asta posterior de la médula contralateral; por otra parte corresponden con la vía de los cordones posteriores, formado por prolongaciones centrales de neuronas de los ganglios raquídeos que en la porción caudal del bulbo encuentran su segunda neurona en los núcleos grácil y cuneiforme[27,28] (Figuras 3 y 4). Estas segundas neuronas van a buscar la vía espinotalámica contralateral, decusándose en niveles levemente cefálicos a sus núcleos y formando la vía bulbotalámica, que ascenderá hasta el tálamo por la porción dorsolateral del bulbo. La mayor parte de la sensibilidad somática de la cabeza está recogida por alguna de las tres ramas del nervio trigémino, cuyas neuronas conectan con los núcleos principal, espinal y mesencefálico. Desde los núcleos principal y espinal van a partir las vías trigéminotalámicas dorsal y ventral (lem-

Figura 4. Anatomía del tronco del encéfalo



Representación esquemática de tres secciones representativas del tronco del encéfalo correspondiente a mesencéfalo, puente/protuberancia y bulbo raquídeo. Se representan los principales núcleos y sistemas aferentes y eferentes. Figura creada con Biorender.com.

niscos trigeminales), que cruzan la línea media y ascienden hasta el tálamo acompañando a las vías espinotalámica y bulbotalámica. El conjunto de las vías ascendentes relacionadas con sensibilidad somática es el lemnisco medial (espinotalámica + bulbotalámina ± lemniscos trigeminales)[27,28] (Figura 4).

5.2.2 Aferentes viscerales

Además de la sensibilidad somática el tronco del encéfalo recibe gran parte de la sensibilidad visceral del cuerpo, incluyéndose las modalidades viscerosensoriales «fisiológicas» y la sensibilidad gustativa. La sensibilidad fisiológica de las vísceras del cuello, el tórax y la mayor parte de la cavidad abdominal (hasta la unión entre los dos tercios orales y el tercio anal del intestino grueso) es recogida por el vago (X) y el glosofaríngeo (IX). Los somas de las neuronas que recoge esta sensibilidad se encuentran en los ganglios inferiores de los respectivos nervios; las fibras periféricas que viajan por el nervio glosofaríngeo proceden de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y de los barorreceptores del seno carotídeo. Estas fibras también constituyen la principal aferencia sensorial procedente de la orofaringe, y por lo tanto el

componente aferente de los reflejos de deglución (por ejemplo el glosofaríngeo-hipogloso) y náusea[27]. Los quimiorreceptores y barorreceptores de la aorta están inervados por ramas equivalentes del nervio vago, que también recoge sensibilidad laríngea; además, las fibras aferentes que acompañan a este nervio recogen sensibilidad química (pH, osmolaridad) de las vísceras y detectan el grado de distensión de las paredes correspondientes incluido el grado de distensión de la pared alveolar que transmite la sensación de disnea a través de los receptores J. El nervio vago es por lo tanto el componente aferente de los reflejos que median el comportamiento visceral, incluyendo la respiración, el movimiento gastrointestinal, la digestión, el componente parasimpático del tono vascular y el reflejo tusígeno[27]. Todas estas modalidades sensoriales viscerales tienen sus segundas neuronas en núcleo del tracto solitario, que también recibe la sensibilidad gustativa recogida por el VII nervio craneal (y, en faringe y epiglotis, por IX y X) (Figura 4). Desde la parte gustativa las segundas neuronas proyectan a niveles superiores ipsilateralmente a través del haz central del tegmento mientras que desde la parte visceral parten conexiones al área parabraquial y directamente o indirectamente a través de esta última, a varias regiones del tronco del encéfalo y la médula encargadas de controlar los reflejos viscerales, incluyendo los grupos motores viscerales simpáticos del asta intermedia de la médula y los grupos motores parasimpáticos cefálicos[27,28].

5.2.3 Aferentes especiales

Además de las modalidades mencionadas, en el tronco del encéfalo se asientan dos modalidades sensoriales especiales (aquellas cuyos receptores se encuentran en un órgano especializado): el oído y la representación de los movimientos de la cabeza en el espacio «equilibrio»[27] (Figura 4).

5.3 Sistemas eferentes

A diferencia de los sistemas sensoriales antes mencionados, que se encuentran en su práctica totalidad en la porción intermedia, los sistemas motores se encuentran tanto en el tegmento/porción intermedia, como en la porción basilar como en el tecto. Además, el mesencéfalo tiene núcleos que participan notablemente en sistemas eferentes: el tectum (particularmente la lámina inferior del colículo superior, que controla los reflejos de orientación de la cabeza), el núcleo rojo (que controla la musculatura distal de las extremidades) y los núcleos de Darkschewitsch e intersticial de Cajal (que controlan la orientación de la mirada)[27,28] (Figura 4).

5.3.1 Eferentes somáticos y faríngeos I: vía piramidal y corticopontina

El principal componente de la porción basilar (anterior) del tronco del encéfalo es la vía piramidal, que lleva los axones de las neuronas motoras corticales hasta las segundas neuronas en los núcleos motores del tronco del encéfalo o la médula. En el mesencéfalo compone los pies pedunculares, que mantienen una organización somatotópica definida de tal manera que lo más cefálico es más medial en el pedúnculo y lo más caudal más lateral (Figura 4). En la porción basilar del puente esta organización se mantiene, pero el tracto se deshilacha por la presencia de una gran cantidad de núcleos, los núcleos del puente, que la interrumpen. En estos núcleos hacen relevo fibras que acompañan a la vía piramidal y que comunican indirectamente las cortezas motoras con el cerebelo. El «desflecamiento» del tracto hace que los axones en este punto estén más expuestos a la acción de tóxicos o al choque osmótico. En el bulbo raquídeo la vía (que mantiene su organización) se vuelve a reunir, formando dos accidentes característicos de su cara ventral, las pirámides (Figura 4). En la parte más caudal de las pirámides se observa una potente comisura que marca la decusación de la vía piramidal (y por lo tanto su división en un tracto corticoespinal lateral-decusado y otro medial-directo) y el límite caudal del encéfalo. Cefálicamente, las vías que inervan los núcleos motores destinados a la musculatura estriada facial se han ido desprendiendo, formando en su conjunto la vía corticonuclear[27,28].

5.3.2 Eferentes somáticos II: otras vías

En la porción intermedia/tegmento del tronco se originan tres vías descendentes más de cierta relevancia: la vía vestibuloespinal ya mencionada, la vía reticuloespinal y la vía rubroespinal (Figura 3 y 4). El sistema reticuloespinal es activado por proyecciones corticales descendentes ipsilaterales (fibras corticorreticulares), y por fibras nociceptivas ascendentes que acompañan a los tractos espinotalámicos (fibras espinorreticulares) y participa en el mantenimiento de la postura y en la regulación del tono muscular[27,28]. En el tegmento del mesencéfalo, las

neuronas del núcleo rojo dan lugar a axones (haz rubroespinal) que cruzan la línea media en la decusación anterior del tegmento (Figura 4). Estas fibras alcanzan las láminas V, VI y VII de la médula cervical, actuando de forma excitatoria indirecta sobre las motoneuronas que inervan los flexores proximales de las extremidades superiores. En el tegmento del mesencéfalo existe otra vía que forma parte de los sistemas eferentes: el fascículo longitudinal medial que comunica los núcleos oculomotores entre sí. Por último, del tecto del mesencéfalo parte la vía tectoespinal con la que se controlan los movimientos de la cabeza y los ojos en función de la procedencia de los estímulos[27,28] (Figura 4).

5.4 Otros sistemas

En el tronco del encéfalo existen otros sistemas, a los que no es posible asignarles una función eferente o aferente pura y que se caracterizan por su naturaleza neuroquímica; el sistema dopaminérgico, noradrenérgico, serotoninérgico y catecolaminérgico.

5.4.1 Cerebelo

El cerebelo es el principal centro de integración sensorimotora, que recibe potentes aferencias de los tractos espinocereblosos de la médula y por lo tanto desde los sistemas propioceptivos. La anatomía macroscópica del cerebelo se caracteriza por fisuras transversales que subdividen el cerebelo en lóbulos, lobulillos y folia; desde el punto de vista funcional es más relevante la subdivisión en vermis (línea media), paravermis y hemisferios. El cerebelo está revestido por una corteza filogenéticamente muy antigua, formada por una capa superficial molecular, una capa de células de Purkinje y una capa de células granulares; su materia blanca central contiene los núcleos cerebelosos: fastigio, dentado, emboliforme y globoso[27,28]. En el interior del cerebelo se establece un circuito que comunica la corteza con los sistemas motores periféricos. Los circuitos cerebelosos tienen una organización espacial muy definida.

5.4.2 Diencéfalo I: el hipotálamo

Es la región más ventral del diencéfalo, que conforma junto con el tálamo, subtálamo y epitálamo. Se continúa morfológicamente (aunque no embriológicamente) al mesencéfalo. Se encuentra rodeando la mitad ventral del tercer ventrículo que ocupa una posición medial y se usa como referencia para sistematizar sus regiones a lo largo del eje anteroposterior. Embriológicamente, la mayor parte del hipotálamo procede de la placa basal y tiene función de control motor visceral, aunque importantes regiones de este proceden de la placa del suelo (asociadas a funciones secretoras, pero también de activación de otras regiones diencefálicas y telencefálicas) y de la placa alar, que tiene función sensorial[24,28].

5.4.3 Diencéfalo II: el tálamo

Generalidades y organización

El tálamo es un derivado de la placa alar del diencéfalo y esto se ve reflejado en su función de relevo sensorial: la mayor parte de las vías ascendentes hacen relevo en núcleos talámicos correspondientes (tálamo sensorial). Asimismo, una gran cantidad de núcleos talámicos actúan como nodo en la comunicación entre cortezas asociativas (tálamo asociativo), límbicas (tálamo límbico) o en los circuitos de control motor (tálamo motor). A esta organización funcional se le superpone una organización morfológica en función de la posición relativa de los núcleos talámicos en relación con la lámina medular interna: un tracto de sustancia blanca que atraviesa el tálamo de posterior, ventral y medial a anterior y dorsal, bifurcándose en su extremo anterior y definiendo cuatro grupos de núcleos: anteriores, dorsomediales, ventrolaterales (a su vez subdivididos en ventrales y laterales) y posteriores. En el interior de la lámina medular interna queda aislado un quinto grupo de núcleos: los intralaminares, que actúan en varias modalidades sensorimotoras. Algo separados morfológicamente del resto del tálamo, se encuentran los cuerpos geniculados medial y lateral. Por último, el tálamo se encuentra ampliamente rodeado por el núcleo reticular, fundamentalmente inhibitorio y que participa en la autorregulación de los circuitos talámicos[27,28]. El tálamo conecta ampliamente y de manera recíproca con la corteza, a través de la cápsula interna y de la llamada corona radiata.

5.4.4 Telencéfalo (I)

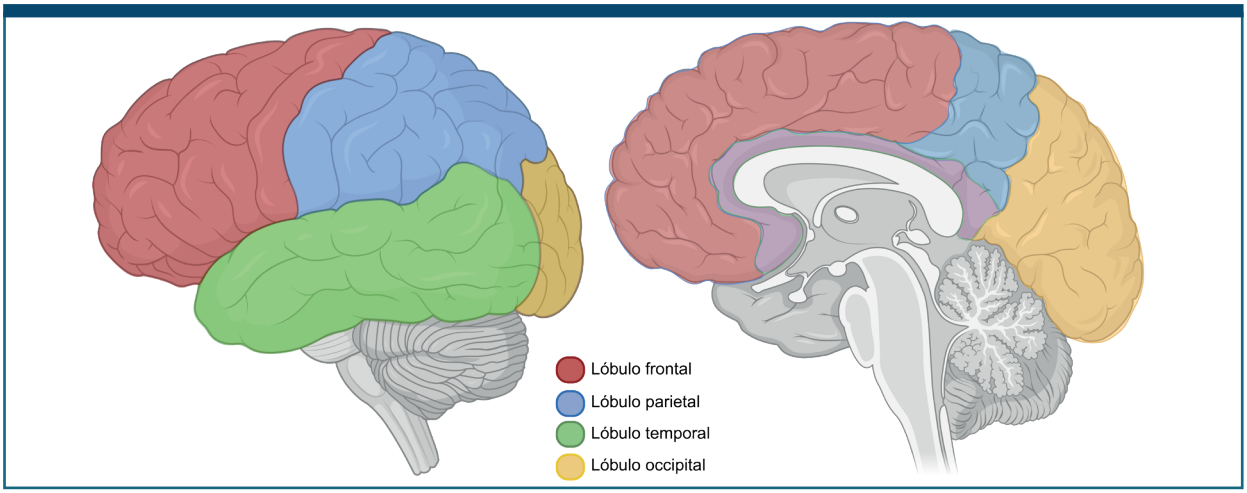
Generalidades y organización

El telencéfalo es la parte más distal del encéfalo y se relaciona con los ventrículos laterales. El telencéfalo está compuesto por la corteza y los

ganglios basales, pudiéndose también incluir en él una serie de núcleos que se encuentran en la porción anteroventral, aunque tienen un origen embriológico diverso y que en conjunto se les denomina prosencéfalo basal. El prosencéfalo basal está formado por los núcleos septales, la banda diagonal de Broca, el núcleo accumbens (que en sí forma parte de los ganglios basales), y varios núcleos colinérgicos entre los cuales el más importante es el núcleo basal de Meynert. Estos núcleos constituyen la principal fuente de inervación colinérgica para la corteza y participan en el aprendizaje, la memoria, la vigilia y la motivación, así como en los circuitos de recompensa y por lo tanto en las adicciones; no obstante, dada su monumental relevancia en la clínica, este capítulo se va a centrar en la corteza y los ganglios basales.

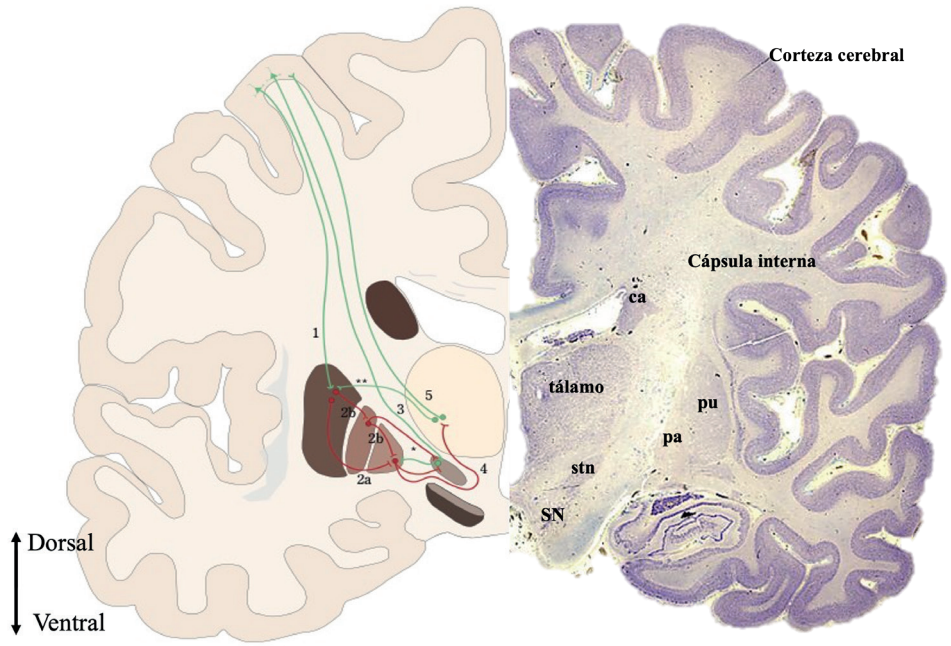
La corteza forma la mayor parte de la superficie del encéfalo y su principal característica es su organización en forma de giros (o circunvoluciones) y surcos o cisuras. Los giros y los surcos de mayor tamaño delimitan cuatro grandes lóbulos de la corteza (Figura 5). La cisura central o de Rolando, que sigue el plano coronal separa el lóbulo frontal (rostral a la misma) del lóbulo parietal. La cisura de Silvio, que sigue el plano anteroposterior, separa el lóbulo frontal y parietal (superiores/dorsales a la misma) del lóbulo temporal (inferior/ventral a la misma). En la parte más posterior/caudal del encéfalo se define el lóbulo occipital, que por anterior y dorsal se separa del lóbulo parietal mediante el surco parietooccipital; menos definida está la separación entre el lóbulo occipital y el lóbulo temporal (Figura 5). La cisura de Silvio,

Figura 5. Anatomía de la corteza cerebral



Los giros y los surcos de mayor tamaño delimitan cuatro grandes lóbulos de la corteza: lóbulo frontal (rojo), parietal (azul), temporal (verde) y occipital (amarillo). Existe un último lóbulo, más funcional que anatómico, que incluye estructuras de lóbulos temporales (particularmente mediales), así como frontales y parietales y se extiende en su definición a estructuras no telencefálicas; esto sería el lóbulo límbico, cuyo principal componente es la corteza cingular, observable de la cara medial del del encéfalo inmediatamente dorsal al cuerpo calloso y ventral al surco cingular. El lóbulo frontal se puede dividir en cinco regiones principales: 1) la corteza prefrontal, incluyendo a la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventromedial y la corteza prefrontal orbitofrontal; 2) la corteza motora primaria, situada en la circunvolución precentral; 3) la corteza premotora y motora suplementarias; 4) el área de Broca, y 5) la corteza cingular anterior. El lóbulo parietal puede se divide en cuatro regiones, el giro postcentral, el lóbulo parietal superior, el lóbulo parietal inferior y la porción opercular. El giro postcentral es la corteza somatosensorial primaria (S1), que tiene una distribución somatotópica parecida a la motora primaria, el «homúnculo sensorial». En la encrucijada entre el giro temporal inferior y el lóbulo temporal, en torno al giro supramarginal pero con una extensión variable, se encuentra el área de Wernicke. La característica anatómica más importante del lóbulo occipital es la presencia de un profundo surco ramificado en su región más profunda. Este surco, observable en la superficie más posterior del lóbulo y también en su cara medial, es el denominado calcar avis o fisura calcarina, y a la lámina de la corteza que lo circunda (corteza visual primaria) llegan masivamente las conexiones procedentes del núcleo geniculado lateral que formaban la radiación óptica formando la característica estría de Gennari. El lóbulo temporal incluye los surcos temporales superior e inferior, que se extienden paralelos a lo largo de eje anteroposterior del lóbulo, dividen la superficie lateroinferior del lóbulo temporal en los giros temporales superior, medio e inferior; este último converge con la circunvolución occipitotemporal. La circunvolución temporal superior incluye el opérculo temporal, donde hay una o dos circunvoluciones transversales, los giros de Heschl que constituyen la corteza auditiva primaria. Inmediatamente posterior se encuentra el *planum temporale*, que forma parte del área de Wernicke. Imágenes creadas con Biorender.com.

Figura 6. Anatomía y circuito de los ganglios basales



Los ganglios basales, representados en cortes coronales de telencéfalo teñidos con Nissl (nivel intermedio posterior del tercer ventrículo posterior a AP -3) (derecha), forman una entidad funcional más que morfológica por lo que es crucial atender a su fenotipo químico. Desde el punto de vista clínico-funcional podemos incluir en ellos el estriado (caudado + putamen), el pálido (dividido en segmentos interno y externo), el subtálamo y la sustancia negra, que le aporta aferencias dopaminérgicas extrínsecas. La sustancia negra se encuentra en realidad en el mesencéfalo, inmediatamente dorsal los pies pedunculares, el núcleo subtalámico se desarrolla a partir de la zona hipotalámica caudal, mientras que los ganglios basales propiamente dichos (caudado, putamen y pálido), derivan del subpalio telencefálico.
Representación del circuito de los ganglios basales sobre un esquema de un corte coronal de cerebro humano (izquierda). La vía corticoestriatal (1) proyecta topográficamente ordenada sobre el estriado. Las MSN estriatales proyectan sobre el globo pálido interno-vía directa (2a) o sobre el globo pálido externo-vía indirecta (2b), cuyas neuronas proyectan al globo pálido interno. La vía corticosubtalámica o vía hiperdirecta, proyecta al núcleo subtalámico (3). Las neuronas del globo pálido interno proyectan al tálamo (4). Las proyecciones tálamo corticales devuelven la información a la corteza cerebral (5). El triángulo de conexiones entre el globo pálido externo-núcleo subtalámico-globo pálido interno (*) regula la actividad de las neuronas del globo pálido interno. El sistema talamoestriatal proyecta desde el tálamo motor al estriado dorsal (**). Las flechas de color verde representan las proyecciones glutamatérgicas (excitatorias), las flechas de color rojo representan las proyecciones gabaérgicas (inhibitorias). Las imágenes de Nissl son tomadas de la colección de brainmuseum.org.

cuyos labios son los opérculos frontales/parietales y temporales, es muy profunda y en el fondo se encuentra la corteza insular o ínsula de Reil. Existe un último lóbulo, más funcional que anatómico, que incluye estructuras de lóbulos temporales (particularmente mediales), así como frontales y parietales y se extiende en su definición a estructuras no telencefálicas; esto sería el lóbulo límbico, cuyo principal componente es la corteza cingular, observable de la cara medial del encéfalo inmediatamente dorsal al cuerpo calloso y ventral al surco cingular. La organización morfofuncional de la corteza está recogida en la Figura 5.

La principal característica de la corteza es su laminación, que en amplias regiones de esta permite distinguir seis capas, ordenadas desde más superficial (subpial) hasta más profunda (ventricular). Estas zonas de la corteza donde se respeta la laminación tangencial en seis capas se denominan neocortezas o isocortezas. Las zonas de la corteza donde no se identifica una laminación en seis capas, independientemente del número de capas o de que exista una laminación, se denominan alocorteza; dentro de la alocorteza se incluye la arquicorteza, que corresponde con el hipocampo y es la más relevante clínicamente. Aunque algunas alocortezas tienen

una función sensorial primaria (p. ej. el córtex olfativo), la mayor parte de ellas cumplen una función asociativa. El córtex asociativo, que incluye las cortezas asociativas unimodales (que atañen a una modalidad sensorial) y multimodales (que atañen a más de una modalidad sensorial), ocupa la gran mayoría del volumen cortical humano.

Por su parte, los ganglios basales son en cambio una estructura profunda que se encuentra haciendo prominencia en la cara lateral de los ventrículos laterales; la región que hace prominencia es el estriado, que recibe su nombre por su relación con la cápsula interna que lo separa en una región más cercana al ventrículo (caudado) y una más alejada de él (putamen). Ventromedialmente al putamen y al caudado se encuentra el globo pálido, al que podemos diferenciar un núcleo interno y un núcleo externo (Figura 6). En una posición aún más ventral se encuentra el pequeño núcleo subtalámico que se relaciona directamente con la parte más cefálica de la sustancia negra y que, aunque embriológicamente está relacionado con el diencéfalo, funcionalmente forma parte de los circuitos de los ganglios basales[24,27]. Los ganglios basales se explican en la Figura 6.

5.4.5 Irrigación, meninges y sistema glinfático

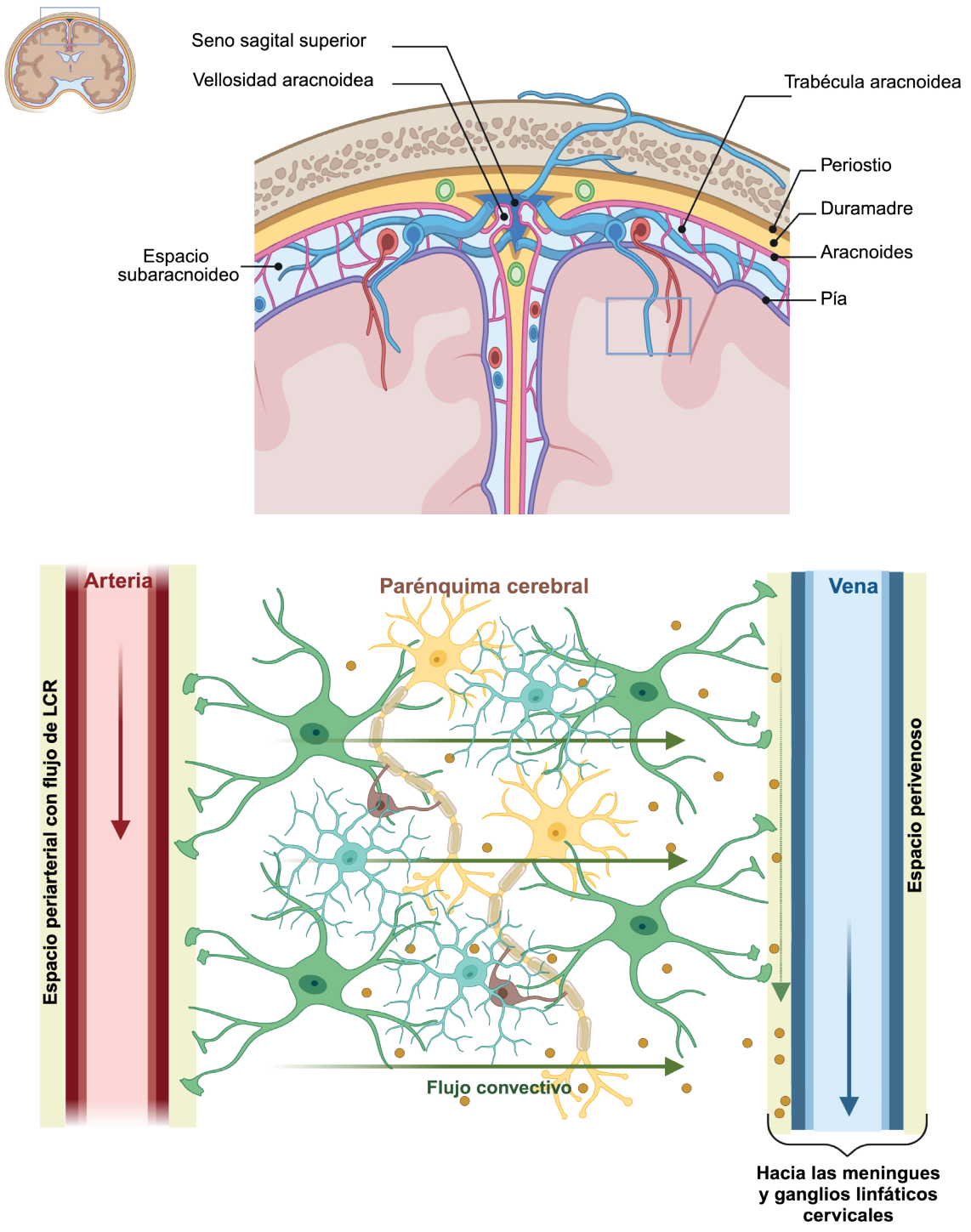
La correcta irrigación del sistema nervioso central es fundamental para mantener la homeostasis y la función neurológica. El encéfalo recibe su irrigación a través de dos sistemas arteriales principales: el sistema carotídeo y el sistema vertebrobasilar. El sistema carotídeo se organiza a partir de las arterias carótidas internas, las cuales se originan en el cuello a partir de las arterias carótidas comunes y ascienden hasta el cráneo. Cada arteria carótida interna se divide en dos ramas principales, la arteria cerebral anterior, que irriga fundamentalmente la porción medial del lóbulo frontal y la arteria cerebral media que irriga la mayor parte de la superficie lateral de los hemisferios cerebrales. El sistema verterbrobasilar, por su parte, se origina en las arterias vertebrales que son ramas de las arterias subclavias y ascienden a través de los forámenes transversos de las vértebras cervicales. Las dos arterias vertebrales (derecha e izquierda) se unen para formar la arteria basilar, la cual discurre por el tronco del encéfalo hasta su bifurcación formando las arterias cerebrales posteriores, que irrigan el lóbulo occipital y la porción inferior del lóbulo temporal. La anastomosis entre el sistema carotídeo y sistema vertebrobasilar ocurre en el llamado polígono de Willis. Esta anastomosis asegura la presencia de una circulación colateral en caso de obstrucción en alguna de las arterias principales. El drenaje venoso del sistema nervioso central se realiza a través de las venas cerebrales superficiales y profundas, que recogen la sangre desoxigenada del cerebro y la dirigen hacia los senos venosos durales. Estas estructuras venosas están situadas entre las capas de la duramadre que drenan en las venas yugulares internas.

Por su parte, el sistema glinfático (término surgido de la combinación de «glía» —referente a las células gliales— y «linfático») es un sistema recientemente descubierto que parece desempeñar un papel crucial como un mecanismo de limpieza en el cerebro, eliminando residuos y productos de desecho[29,30] (Figura 7). La actividad del sistema glinfático parece ser más intensa durante el sueño, y en su funcionamiento son fundamentales los astrocitos[29,30]. Su estudio y comprensión continúan evolucionando, ofreciendo nuevas perspectivas en la neurología y la medicina en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peng H, Xie P, Liu L, Kuang X, Wang Y, Qu L, et al. Morphological diversity of single neurons in molecularly defined cell types. Nature. 2021 Oct 7;598(7879):174-81.
2. Udvary D, Harth P, Macke JH, Hege H-C, de Kock CPJ, Sakmann B, et al. The impact of neuron morphology on cortical network architecture. Cell Rep. 2022;39(2):110677.
3. Bentley M, Banker G. The cellular mechanisms that maintain neuronal polarity. Nat Rev Neurosci. 2016 Oct;17(10):611-22.
4. Gudimchuk NB, McIntosh JR. Regulation of microtubule dynamics, mechanics and function through the growing tip. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(12):777-95.
5. Brouhard GJ, Rice LM. Microtubule dynamics: an interplay of biochemistry and mechanics. Nat Rev Mol Cell Biol. 2018;19(7):451-63.
6. Riederer B, Matus A. Differential expression of distinct microtubule-associated proteins during brain development. Proc Natl Acad Sci. 1985 Sep;82(17):6006-9.
7. Conde C, Cáceres A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. Nat Rev Neurosci. 2009;10(5):319-32.
8. Nirschl JJ, Ghiretti AE, Holzbaur ELF. The impact of cytoskeletal organization on the local regulation of neuronal transport. Nat Rev Neurosci. 2017;18(10):585-97.

Figura 7. Meninges y sistema glinfático



Representación de la disposición de las meninges a nivel de corte coronal de cerebro humano (A). Representación esquemática del flujo del líquido cefalorraquídeo a través del sistema glinfático (B). El líquido cefalorraquídeo procedente del espacio subaracnoideo se desplaza a través de una cavidad, el espacio periarterial que rodea a una arterial propulsado por el flujo sanguíneo. El líquido cefalorraquídeo llega y atraviesa la barrera hematoencefálica y pasa a través de los astrocitos viajando por flujo convectivo a través del tejido cerebral. El fluido después de haber acumulado los residuos del tejido cerebral, es transportado hacia el espacio perivenoso, que envuelve la red de venas que drena la sangre del cerebro. En esa cavidad el flujo circula a través de venas cada vez mayores y acaban alcanzando el sistema linfático, desde donde alcanzan el torrente sanguíneo. Imágenes creadas con Biorender.com.

9. Maday S, Twelvetrees AE, Moughamian AJ, Holzbaur ELF. Axonal transport: cargo-specific mechanisms of motility and regulation. Neuron. 2014 Oct 22;84(2):292-309.
10. Vasile F, Dossi E, Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. Brain Struct Funct. 2017;222(5):2017-29.
11. Sofroniew M V, Vinters H V. Astrocytes: biology and pathology. Acta Neuropathol. 2010;119(1):7-35.
12. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nat Rev Neurosci. 2006;7(1):41-53.
13. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. Nat Neurosci. 2021;24(9):1198-209.
14. Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and Function. Annu Rev Immunol. 2014 Mar 21;32(1):367-402.
15. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(4):225-42.
16. Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. Annu Rev Immunol. 2017 Apr 26;35:441-68.
17. Simons M, Nave K-A. Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Jun 22;8(1):a020479.
18. Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. Physiol Rev. 2019 Jul 1;99(3):1381-431.
19. Jessen KR, Mirsky R, Lloyd AC. Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 May 8;7(7):a020487.
20. Martinsen V, Kursula P. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. Amino Acids. 2022;54(1):99-109.
21. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014;10(8):469-82.
22. Lai HC, Jan LY. The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels. Nat Rev Neurosci. 2006;7(7):548-62.
23. Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Ion Channels and the Electrical Properties of Membranes. In: Molecular Biology of the Cell. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
24. Sadler T. Langman. Embriología Médica (Spanish Edition). 2015.
25. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. 6th editio. 2020.
26. Haines DE. Internal Morphology of the Spinal Cord and Brain in Stained Sections.Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems (6th ed). 6th ed. 2004.
27. Haines DE. Neuroanatomy in Clinical Context: An Atlas of Structures, Sections, Systems, and Syndromes. 9th ed. 2015.
28. Purves. Neuroscience. 6th Ed. Oxford University Press. 2018.
29. Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, Hrabětová S, Kiviniemi V, Lilius T, et al. The glymphatic system: Current understanding and modeling. iScience. 2022;25(9):104987.
30. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2018 Jan 24;13(1):379-94.

CAPÍTULO 4

Genes, inmunidad, desarrollo y envejecimiento del sistema nervioso

Ane Mínguez-Olaondo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia-OSAKIDETZA, Donostia. Facultad de Ciencias de la Salud, Grado de Medicina y Fisioterapia, Universidad de Deusto, Bilbao y Donostia. Área de Neurociencias, Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa, Donostia.

Vesselina Grozeva
Consulta privada de neurología, Sofía, (Bulgaria).

Marta Vila-Pueyo
Headache and Neurological Pain Research Group, Departament de Medicina, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

1. NEUROGENÉTICA

1.1 Introducción

Las enfermedades neurológicas comprenden un grupo de enfermedades heterogéneas en las cuales existe una disfunción del sistema nervioso central o periférico. Existe una gran variabilidad de factores que pueden ser los causantes de estas enfermedades, incluyendo infecciones, lesiones, estilo de vida, factores ambientales y factores genéticos. La relevancia de estos últimos como causantes de enfermedades neurológicas ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas, sobre todo debido a la mejoría de las tecnologías utilizadas para realizar análisis genéticos y el descenso de los costes asociados a estas. Estos avances, junto con los descubrimientos en terapia génica, ya han permitido la translación del conocimiento genético en tratamientos para enfermedades que anteriormente eran incurables, un proceso que se acelerará en esta década.

1.2 Conceptos básicos

El **genoma humano** está compuesto por más de 3 billones de nucleótidos organizados en 23 pares de cromosomas, los cuales incluyen 22 pares de cromosomas autosómicos y un par de cromosomas sexuales X/Y[1]. El proyecto internacional Genoma Humano, el cual se dedicó a determinar la secuencia del genoma humano e identificar los genes que contiene, estimó que los humanos tienen entre 20 000 y 25 000 genes. Los **genes** son secuencias de ADN formados por: un promotor, que regula la expresión del gen; uno o varios exones, que son secuencias transcritas a ARN y traducidas a proteínas; y uno o varios intrones, que regulan la expresión de los genes y la formación de nuevas proteínas, entre otras funciones. Cada individuo hereda dos copias de cada gen: cada una de un progenitor.

Aunque todas las células de un individuo contienen el mismo ADN, la expresión génica, es decir, las proteínas que contiene cada célula, varía en función del tipo celular y del estímulo fisiológico recibido. Estos complejos patrones de expresión genética se regulan mediante la unión de factores de transcripción a regiones específicas de ADN, los cuales a su vez son modulados mediante varias vías distintas, como por ejemplo mediante factores epigenéticos. Existen varios tipos de enfermedades genéticas, las cuales pueden seguir diferentes tipos de patrón de herencia. En la mayoría de los casos, las **enfermedades genéticas raras** siguen un patrón de **herencia mendeliano**, en el cual la enfermedad es el resultado directo de una mutación en un único gen. Estas enfermedades pueden seguir

un patrón de **herencia autosómica dominante** o **recesivo** o bien pueden estar **ligadas al cromosoma X** (Tabla 1).

Existe un tipo de mutaciones que no son heredadas: las **mutaciones espontáneas**. Estas ocurren debido a errores de replicación del ADN, un proceso que se repite cada vez que la célula se divide. Este tipo de mutaciones son la causa más común de los **mosaicismos genéticos**, los cuales se producen en estadios tardíos del desarrollo, de forma que solo determinados linajes celulares se ven afectados por la mutación, mientras los otros tipos celulares no. Los mosaicismos genéticos pueden resultar en fenotipos muy diversos, dependiendo del gen afectado y del momento del desarrollo en el cual ocurren. Aun así, las mutaciones espontáneas también pueden ser la causa de enfermedades genéticas raras y comunes.

De forma más minoritaria, las enfermedades genéticas neurológicas también pueden ser debidas a la presencia de mutaciones en el **ADN mitocondrial,** el cual es heredado de la madre.

La gravedad de la expresión fenotípica de una mutación genética depende del tipo de cambio producido en el ADN. Así, existen **mutaciones puntuales** que ocurren cuando un solo nucleótido se ha modificado y pueden resultar en mutaciones silenciosas, mutaciones con cambio de lectura y mutaciones sin sentido (Tabla 2). Por otro lado, la aparición y las deleciones de uno o varios nucleótidos son mutaciones que afectan a más de un nucleótido y pueden provocar la aparición de **mutaciones de cambio de la pauta de lectura** (Tabla 2). Un ejemplo de enfermedades causadas por mutaciones de cambio de pauta de lectura es la enfermedad de Huntington[2]. Esta enfermedad está causada por la presencia de repeticiones de trinucleótidos que causan toxicidad celular debida a la acumulación progresiva de ARN o proteínas dañados. Estas repeticiones tienden a aumentar en cada generación, provocando una toxicidad mayor que está correlacionada con la severidad de la enfermedad.

Otro tipo de mutaciones son las denominadas **mutaciones no codificantes** ya que se encuentran en regiones que no codifican ningún gen, como por ejemplo en los intrones o en regiones intergénicas. Estas mutaciones pueden ser relevantes y ser la causa de enfermedades neurológicas si se encuentran en regiones reguladoras del genoma, como por ejemplo en la región promotora de un gen, ya que en estos casos pueden afectar a la correcta expresión de uno o varios genes.

A diferencia de las enfermedades genéticas raras, la mayoría de las enfermedades neurológicas comunes son **enfermedades genéticas poligénicas**.

Tabla 1. Patrones de herencia de enfermedades genéticas

Patrón de herencia	Características	Ejemplo
Autosómica dominante	• Mutación producida en cromosomas autosómicos • La presencia de un solo alelo mutado, heredado de uno de los dos progenitores, provoca la enfermedad • La probabilidad de heredar el trastorno es 50 % • Enfermedad normalmente presente en cada generación de la familia	• Neurofibromatosis • Enfermedad de Huntington • Distrofia miotónica • Epilepsia mioclónica juvenil
Autosómica recesiva	• Mutación producida en cromosomas autosómicos • La presencia de dos alelos mutados, heredados de ambos progenitores, provoca la enfermedad • La probabilidad de heredar el trastorno es 25 % • Existen individuos portadores asintomáticos o ligeramente sintomáticos en varias generaciones de la familia	• Ataxia de Friedrich • Enfermedad de Tay-Sachs • Enfermedad de Lafora • Fenilcetonuria
Ligada al cromosoma X	• Mutación producida en genes del cromosoma X • Afecta mayoritariamente a hombres, los cuales tienen un 50 % de probabilidad de heredar el trastorno • Las mujeres pueden ser portadoras asintomáticas o ligeramente sintomáticas o bien afectadas si heredan dos alelos mutados	• Síndrome del cromosoma X frágil • Distrofia muscular de Duchenne y de Becker • Enfermedad de Kennedy

Tabla 2. Tipos de mutaciones

Tipo de mutación	Cambio en el ADN y en la proteína	Fenotipo
Mutaciones silenciosas	El cambio de nucleótido no conlleva un cambio de aminoácido en la proteína	Asintomático
Mutaciones con cambio de sentido	El cambio de nucleótido implica un cambio de aminoácido en la proteína	La severidad depende de cómo el cambio de aminoácido afecte a la función de la proteína
Mutaciones sin sentido	El cambio de nucleótido resulta en la aparición de un codón de terminación en vez de un codón específico de un aminoácido, dando lugar a una proteína más corta que probablemente no sea funcional	La severidad depende del punto en el cual se ha terminado la proteína, pero normalmente da como resultado fenotipos severos
Mutación de cambio de pauta de lectura	Las inserciones o deleciones provocan un cambio de pauta de lectura, cambiando así todos los aminoácidos de la proteína a partir del punto en el que se ha producido la mutación	La severidad depende del punto en el cual se ha modificado la proteína, pero normalmente da como resultado fenotipos severos

En estas, la causa de la enfermedad es la suma de los efectos de varias mutaciones, o variantes genéticas, producidas en diferentes regiones del genoma, que a su vez interaccionan con factores no genéticos como la exposición ambiental o el estilo de vida, de manera que se ejerce un efecto aditivo sobre el riesgo individual que confiera cada una de las variables. La enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y la migraña son ejemplos de enfermedades poligénicas[3].

En las enfermedades poligénicas no se puede determinar una sola causa genética, pero se puede calcular el **factor de riesgo poligénico**, o *polygenic risk score* (PRS)[4]. Este factor se calcula teniendo en cuenta el efecto acumulado de diferentes variantes genéticas de bajo o medio riesgo en una cohorte de pacientes y se utiliza para estimar la predisposición genética de un individuo a padecer una enfermedad mediante su perfil genético. Se pretende que el factor de riesgo poligénico se pueda utilizar en un futuro como herramienta de predicción y estratificación para identificar individuos con una predisposición más alta a padecer enfermedades neurológicas complejas, para así poder avanzar el tratamiento necesario o bien poder realizar un plan de prevención individualizado para el paciente[5].

1.3 Diagnóstico genético de enfermedades neurológicas

La variabilidad existente entre los diferentes patrones de herencia y las regiones genéticas relacionadas con las enfermedades neurológicas genéticas hacen que la estrategia utilizada para el diagnóstico genético sea individualizada en función de la enfermedad y del fenotipo que presente el paciente. En la práctica clínica es imprescindible la correcta selección del **test genético** para evitar la realización de análisis innecesarios e inapropiados que resultarían en un retraso en el diagnóstico de la enfermedad[6].

Actualmente existen varios test diagnósticos de análisis genético indicados para determinadas enfermedades neurológicas en las que se sospecha una etiología monogénica. Los test más utilizados, detallados en la Tabla 3, incluyen el *microarray* cromosómico, análisis de un único gen y análisis de múltiples genes mediante la secuenciación de ADN de nueva generación (*next generation sequencing*, NGS).

La indicación para realizar un análisis genético siempre debe ir acompañada de un **asesoramiento genético** apropiado para el paciente y la familia. Este consiste en un proceso comunicativo para informar, educar y dar apoyo al paciente y a las familias que tienen una enfermedad genética o que tienen el riesgo de padecerla sobre la enfermedad en cuestión, las probabilidades de padecerla y del pronóstico de la misma. Durante este proceso también es importante proporcionar apoyo emocional e informar de todos los recursos de apoyo disponibles.

El primer paso para evaluar la probabilidad de la existencia de una causa genética debería ser la recogida de toda la información genética del proban-

do y de, al menos, tres generaciones de la familia, para poder construir un pedigrí genético. Una vez realizado el análisis genético, el paciente debe ser debidamente informado de los resultados obtenidos y de su implicación, proceso para el cual existen recomendaciones internacionales establecidas[7]. También, en los casos en los que el análisis genético no ha resultado en el hallazgo de una mutación y, por lo tanto, la etiología de la enfermedad sigue sin conocerse, el profesional debe ofrecer la posibilidad de realizar otro tipo de test complementario, por ejemplo la realización de la secuenciación de nueva generación. Cabe destacar que en algunos casos la causa genética queda como desconocida, ya que la relación entre la mutación del paciente y la enfermedad puede ser que aún no se haya descubierto.

1.4 Terapia génica en enfermedades neurológicas

La terapia génica se basa en modificar o manipular la expresión de un gen con el fin de obtener efectos terapéuticos. Esta técnica ha sido objeto de estudio en las enfermedades neurológicas genéticas en las últimas décadas, sobre todo gracias al desarrollo de las tecnologías de diagnóstico genético que han permitido un gran avance en el hallazgo de las mutaciones causantes de estas enfermedades. El interés en desarrollar terapias génicas para estas enfermedades es importante, ya que el uso de tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, en la mayoría de los casos solamente ha sido capaz de reducir el efecto de algunos de los síntomas, pero no la causa subyacente de la enfermedad.

La terapia génica es un proceso complejo que puede seguir tres aproximaciones diferentes:

1) Reemplazar el gen causante de la enfermedad mediante una copia sana del gen.

2) Inactivar el gen causante de la enfermedad.

3) Introducir un gen nuevo o modificado en el paciente para ayudar a tratar la enfermedad.

En cualquier caso, la terapia génica implica el desarrollo de un vector que contenga el material genético que será introducido en el genoma del paciente. El proceso por el que se vincula el vector hasta las células diana se denomina **transferencia genética**. En el caso de las enfermedades neurológicas genéticas este proceso es especialmente complejo.

Tabla 3. Test más comunes utilizados para el diagnóstico genético de enfermedades neurológicas monogénicas

Test diagnóstico	Objetivo	Indicado para el diagnóstico de
***Microarray* cromosómico**	• Detectar grandes alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías) y alteraciones submicroscópicas del número de copias a lo largo del genoma (microdeleciones o microduplicaciones) • Tiene una eficiencia diagnóstica mayor que el cariotipo tradicional	• Enfermedades del desarrollo de etiología desconocida,enfermedad del trastorno autista, amplio espectro de enfermedades congénitas
Secuenciación de un único gen	• Detectar mutaciones en un gen determinado	• Enfermedades neurológicas en las que existe una clara asociación entre el fenotipo del paciente y un genotipo determinado • Ejemplos: atrofia muscular espinal (gen afectado SMN1), distrofia muscular de Duchenne y Becker (gen afectado DMD), enfermedades causadas por expansiones de trinucleótidos (enfermedad de Huntington, distrofia miotónica tipo 1, ataxia de Friedreich, atrofia muscular espinobulbar)
Secuenciación de nueva generación (NGS)	• Análisis de múltiples genes a un coste bajo • Puede basarse en la secuenciación de los exones de todos los genes, en este caso hablamos de secuenciar el exoma, o bien en la secuenciación de todo el genoma entero, incluyendo también las regiones que no se transcriben	• Enfermedades que pueden estar causadas por múltiples genes o enfermedades de etiología desconocida • También es indicado en los casos en los que el *microarray* o la secuenciación de un único gen no han servido para encontrar la etiología genética de la enfermedad • Ejemplos: algunos tipos de epilepsias, paraplejia espástica hereditaria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson

Por un lado, debido a la dificultad de acceder a las células afectadas, en muchos casos por la imposibilidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

Además, en muchos casos, las enfermedades neurológicas afectan a células distribuidas en diferentes regiones del sistema nervioso, lo cual aún dificulta más el proceso de transferencia genética.

Actualmente existen varios tratamientos de terapia génica para diferentes enfermedades neurológicas que han sido aprobados por la EMA y/o la FDA. Algunos ejemplos de estos tratamientos están descritos en la Tabla 4.

1.5 Conclusión y perspectivas futuras

La genética aplicada a las enfermedades neurológicas es un campo que se encuentra en crecimiento, los test para el diagnóstico se han integrado en la práctica clínica y se utilizan de manera rutinaria. Por otra parte, la evidencia demostrada de las terapias génicas ha permitido el beneficio en enfermedades huérfanas, como por ejemplo la distrofia muscular de Duchenne. Los estudios en desarrollo permitirán el acceso de tratamientos novedosos a un número creciente de enfermedades neurológicas y así mejorar la calidad y expectativas de vida de los pacientes.

2. DESARROLLO Y ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

2.1 Desarrollo del sistema nervioso

El desarrollo de la neuroembriología experimentó un impulso con las enormes aportaciones teóricas de Santiago Ramón y Cajal en lo relacionado con la embriología, la morfología, la neuroanatomía comparada y la evolución. Las aportaciones de Cajal representaron un adelanto notable respecto al conocimiento vigente y siguen estando al frente del pensamiento neuroembriológico actual[8].

El desarrollo del sistema nervioso es un proceso complejo y altamente regulado que ocurre durante el desarrollo embrionario y fetal, aunque aún persisten muchas incógnitas en relación con el mismo. El sistema nervioso se encuentra entre los primeros sistemas de órganos del cuerpo humano en comenzar su desarrollo antes del nacimiento y entre los últimos en completarlo después de este. También experimenta un crecimiento notablemente rápido que supera la tasa de cualquier otro sistema de órganos[9].

Inicialmente todas las células del embrión son idénticas[10]. En las primeras etapas del embrión, el desarrollo comienza con un disco plano de células

Tabla 4. Ejemplos de tratamientos de terapia génica aprobados por la EMA y/o la FDA

Tratamiento	Enfermedad	Especificaciones
Nusinersen	Atrofia muscular espinal	• Oligonucleótido antisentido que incrementa la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del gen SMN2, resultando en una proteína SMN completa funcional • Requiere administración intratecal mediante punción lumbar • Requiere la administración de 4 dosis de carga durante los primeros tres meses y la administración de la dosis de mantenimiento cada cuatro meses
Eteplirsen	Distrofia muscular Duchenne	• Oligonucleótido antisentido que se une al exón 51 de la distrofina inhibiendo la inclusión de este en el ARN mensajero, permitiendo así la expresión de la proteína distrofina no mutada • Indicado para el tratamiento de pacientes que tienen una mutación de deleción del exón 51 de la distrofina (aproximadamente el 13 % de los pacientes)
Patisirán	Amiloidosis hereditaria por transtiretina	• Ácido ribonucleico pequeño que se une a una secuencia de la región 3' del ARN mensajero de la proteína transtiretina, produciendo la degradación de este y la reducción de los niveles de la proteína transtiretina • Requiere administración mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas
Upstaza	Deficiencia de AADC	• Vector viral que contiene el ADN de la enzima dopa decarboxylasa humana (DDC) • Requiere administración mediante infusión bilateral intraputaminal

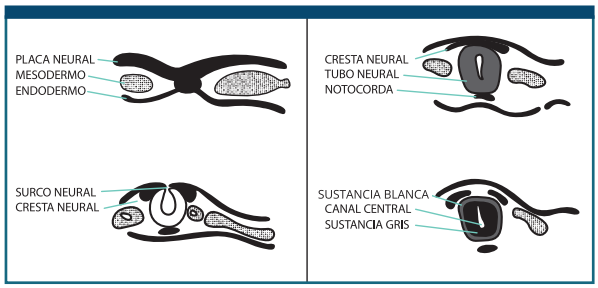
no especificadas (sin ningún tipo en particular) que adoptará una forma en tres dimensiones. Cada célula tiene una ubicación particular en relación con el centro o el exterior del disco y su desarrollo dependerá de las interacciones con las células vecinas[10]. Después de varias divisiones celulares, un grupo de células situadas en la línea media del disco comienza a moverse hacia el espacio debajo del disco. Este movimiento se denomina «gastrulación» y la región donde se produce el movimiento se denomina «línea primitiva». La gastrulación da a las células nuevos vecinos y nuevas posiciones. Las relaciones de las células con sus nuevos vecinos provocan cambios en su expresión génica y proteica. Estos cambios les permiten moverse desde la superficie del disco, a través de la línea primitiva y hacia el resto del embrión[10].

Las primeras células migratorias (endodermo anterior) son las que eventualmente producirán la porción más anterior del tubo intestinal («garganta»). Luego, una capa de células migra a través de la línea primitiva entre la capa intestinal y la capa superior, llamada mesodermo, y la línea media de esta capa de células forma la notocorda, una barra a lo largo del eje rostro-caudal. Esta notocorda, que define los ejes del individuo[10], produce señales químicas que permiten que las células cercanas comiencen a convertirse en neuronas. La Figura 1 refleja los diferentes pasos de la formación del tubo neural.

El tubo neural se divide en la notocorda y las células del endodermo anterior por un lado y en las células de la piel por otro, permitiendo que se organice en cerebro y médula espinal, constituyendo así el sistema nervioso central. La epidermis formará la capa externa de la piel y el tallo entre la epidermis y el tubo neural formará la cresta neural. Esta es una estructura transitoria de células que migrarán, creando así una separación entre el tubo neural y la epidermis, y se convertirán en células del sistema nervioso periférico. Las células mesodérmicas adyacentes al tubo neural se convertirán en los huesos de la columna, la dermis de la piel, los músculos de la espalda, los vasos sanguíneos y el tejido conectivo[10].

El cierre del tubo neural es un proceso muy complejo que implica la coordinación entre expresión génica, proteínas contráctiles citoplasmáticas que cambian la forma de las células y les permiten migrar y proteínas extracelulares que unen a las células entre sí[10]. Debido a su crecimiento desigual, el tubo neural se modela a lo largo de la dimensión rostro-caudal del sistema nervioso (neuroeje) en tres vesículas principales del futuro cerebro: 1) cerebro anterior (prosencéfalo), 2) cerebro medio (mesencéfalo) y 3) cerebro posterior (rombencéfalo). La médula espinal se forma en la región caudal. Las tres vesículas cerebrales primarias se subdividen y crecen rápidamente a medida que avanza el desarrollo prenatal. Además, el tubo neural está modelado a lo largo del eje dorsal-ventral para establecer compartimentos definidos de células progenitoras neurales que generan tipos específicos de células neurales[9]. La neurogénesis en el SNC humano comienza poco después de la fusión de los pliegues neurales y avanza a diferentes velocidades a lo largo del neuroeje. Las primeras neuronas que aparecen son las neuronas motoras del asta ventral de la médula espinal cervical y las neuronas de ciertos núcleos de nervios craneales en el tronco del encéfalo[9]. La neurogénesis continúa a lo largo del desarrollo embrionario y fetal (sobre todo en la neocorteza y el cerebelo) y se extiende después del nacimiento en ciertas regiones. La pared del tubo neural comprende inicialmente una capa seudoestratificada de células neuroepiteliales denominada zona ventricular, que recubre la cavidad central. Estas células sirven como células madre o progenitoras para todas las neuronas y macroglía (incluyendo astrocitos y oligodendrocitos) del sistema nervioso. Inicialmente, cada división de células neuroepiteliales da lugar a dos células hijas progenitoras. Este proceso de división simétrica expande exponencialmente el número de células progenitoras[9]. Las células progenitoras neurales dan lugar a la mayoría de las células del cerebro[11].

Figura 1



2.2 Envejecimiento del sistema nervioso

El envejecimiento es un proceso natural e inevitable que implica una disminución progresiva de la es-

tructura y función de las células, tejidos y órganos. El envejecimiento reduce la adaptabilidad de todo el organismo, produciendo una merma funcional general además de repercutir negativamente en la capacidad de los sistemas de defensa y de sufrir las consecuencias de diversos procesos tanto neoplásicos como inflamatorios siendo un ejemplo relevante de este último la ateroesclerosis[12].

La senescencia está impulsada por una variedad de influencias que ejercen efectos sinérgicos entre sí, incluidos factores epigenéticos y ambientales, lo que también se asocia con un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. El sistema nervioso es particularmente vulnerable a los efectos del envejecimiento, ya que desempeña un papel fundamental en muchos aspectos de la función humana, incluida la cognición, el control motor y el procesamiento sensorial.

El envejecimiento normal del cerebro se asocia con cambios progresivos sólidos en dominios concretos de la cognición, la emoción y el estado de ánimo y con la disfunción de determinados circuitos que se desarrollan a lo largo de la edad adulta. Reflejando estos cambios están las pérdidas progresivas de volumen de materia gris debido a la reducción de los árboles dendríticos y los cambios fenotípicos celulares, como la acumulación progresiva de daños en el ADN y la desregulación del calcio. Reflejando estos cambios a nivel molecular están los cambios progresivos en la expresión de genes en un grupo seleccionado de genes (~5-10 % del genoma), que contienen varios genes relacionados con enfermedades neurológicas y genes del desarrollo. Se ha demostrado que el envejecimiento normal y su genética modulan y son necesarios para la aparición de enfermedades y el deterioro funcional[13].

En el proceso natural de envejecimiento, la muerte de las células neuronales es lenta y se limita a un área muy reducida. Este es un proceso insidioso, pero la muerte celular neuronal eventual y progresiva es inevitable[14]. A medida que envejecemos, hay una pérdida gradual de neuronas y de otras células del sistema nervioso, lo que lleva a una reducción del volumen total del cerebro. Hay una acumulación de proteínas anormales, como beta-amiloide y tau, que pueden afectar a la función neuronal. Los cambios en la estructura y función de las neuronas y sus sinapsis provocan una disminución de la función cognitiva[13]. Varios neurotransmisores, como la dopamina, la serotonina y la acetilcolina, se ven afectados por el envejecimiento. Esto puede conducir a cambios en el estado de ánimo, el comportamiento y la disfunción cognitiva[15]. Los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro y otras partes del sistema nervioso también pueden dañarse con la edad, lo que reduce el flujo sanguíneo y la oxigenación[14].

En general, el envejecimiento del sistema nervioso es un proceso complejo que involucra múltiples mecanismos, muchos de los cuales están interconectados. En la Tabla 5 se describen los principales mecanismos que contribuyen a este proceso. El envejecimiento del sistema nervioso es un proceso complejo y multifactorial que implica cambios tanto estructurales como funcionales. Estos cambios pueden conducir a una variedad de condiciones relacionadas con la edad, incluidas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Sin embargo, también hay muchas maneras de promover el envejecimiento saludable del sistema nervioso, incluido el ejercicio, una dieta saludable y la estimulación cognitiva[13].

2.3 Plasticidad neuronal

La plasticidad neuronal es la capacidad del cerebro para cambiar y adaptarse en respuesta a nuevas experiencias, aprendizaje y lesiones. Es el mecanismo por el cual el cerebro puede reorganizar su estructura y función en respuesta a estímulos ambientales, y juega un papel fundamental tanto en el desarrollo como en el envejecimiento del sistema nervioso[16].

Durante el desarrollo, la plasticidad neuronal es particularmente importante ya que el cerebro crece y cambia rápidamente en respuesta a nuevas experiencias. Las experiencias tempranas, como la exposición al lenguaje y las interacciones sociales, pueden dar forma al desarrollo del cerebro y establecer redes neuronales que durarán toda la vida. Además, el cerebro se somete a un proceso de poda sináptica, donde se eliminan las conexiones no utilizadas y se establecen redes más eficientes. Este proceso de plasticidad neuronal continúa a lo largo de la niñez y la adolescencia, lo que permite que el cerebro se adapte a nuevas experiencias y continúe aprendiendo y creciendo[17].

En la edad adulta, la plasticidad neuronal ayuda al aprendizaje y la adaptación a nuevas experiencias. Sin embargo, la capacidad de la plasticidad neuronal disminuye con la edad. Esto se debe en parte a

cambios en la estructura y función de las neuronas y sinapsis, así como a reducciones en los niveles de factores de crecimiento que respaldan la plasticidad neuronal. Estos cambios pueden provocar una disminución de la función cognitiva y dificultar el aprendizaje y la adaptación a nuevas experiencias[18].

Cada vez hay más evidencia de que el cerebro conserva cierta capacidad de plasticidad neuronal a lo largo de la vida. Se ha demostrado que el ejercicio, la estimulación cognitiva y la interacción social promueven la plasticidad neuronal y mejoran la función cognitiva en los adultos mayores. Además, se han desarrollado intervenciones como el entrenamiento cognitivo y la estimulación cerebral para promover la plasticidad neuronal y mejorar la función cognitiva en adultos mayores[17,19].

La plasticidad neuronal es un mecanismo crítico para el desarrollo y envejecimiento del sistema nervioso. Permite que el cerebro se adapte y cambie en respuesta a nuevas experiencias, y proporciona una base para el aprendizaje y la memoria a lo largo de la vida[17].

3. NEUROINMUNOLOGÍA Y ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La interacción entre el sistema inmunológico innato y el sistema nervioso central (SNC) es un tema de total actualidad en la investigación biomédica, ya que se ha descubierto que estos sistemas fisiológicos se influyen mutuamente[20]. Se ha comprobado que el cerebro es un órgano con una alta actividad inmunológica, que se encuentra protegido principalmente por células del sistema inmunológico innato del SNC, pero también por células inmunes periféricas. En el envejecimiento normal del cerebro y en ciertas condiciones patológicas, esta relación puede descontrolarse, lo que lleva a una respuesta inflamatoria no resuelta de las células inmunitarias residentes en el SNC (Figura 2). Este problema puede iniciar y propagar la progresión del daño tisular grave y la neurodegeneración.

Tabla 5. Descripción de los mecanismos que contribuyen al envejecimiento del sistema nervioso (SN)

Mecanismos de envejecimiento del SN	Descripción
Estrés oxidativo	• Las especies reactivas de oxígeno (ROS) se producen como un subproducto natural del metabolismo celular. Con la edad, hay una disminución en la capacidad del cuerpo para neutralizar las ROS, lo que leva al estrés oxidativo.El estrés oxidativo puede dañar las estructuras celulares, incluidos el ADN, las proteínas y los lípidos, y se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad[24]
Inflamación	• La inflamación crónica es una característica del envejecimiento y se cree que contribuye al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad • En el sistema nervioso, la inflamación puede provocar daño y disfunción neuronal. La microglía, las células inmunitarias del sistema nervioso, desempeñan un papel fundamental en la inflamación neuronal[25]
Agregación de proteínas	• A medida que envejecemos, se desarrolla un proceso de acumulación de proteínas anormales, como la beta-amiloide y la tau, que pueden afectar la función neuronal. Estas proteínas pueden agregarse en placas y ovillos, que son un sello distintivo de muchas enfermedades neurodegenerativas[26]
Acortamiento de los telómeros	• Los telómeros son estructuras protectoras situadas en los extremos de los cromosomas que se acortan con cada división celular • El acortamiento de los telómeros se ha relacionado con el envejecimiento celular, y estudios previos han demostrado que la longitud de los telómeros se asocia con el deterioro cognitivo en los adultos mayores[27]
Disfunción mitocondrial	• Las mitocondrias producen la energía celular en forma de ATP • Con la edad, las mitocondrias pueden dañarse y volverse disfuncionales, lo que lleva a una reducción de la producción de energía y al estrés celular. La disfunción mitocondrial se ha implicado en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas[13]
Cambios epigenéticos	• Los cambios epigenéticos son alteraciones en la expresión génica que ocurren sin cambios en la secuencia de ADN subyacente • Con la edad, hay un cambio en el panorama epigenético, lo que lleva a cambios en la expresión génica que pueden contribuir al declive relacionado con la edad[28]

En el caso del envejecimiento, este fenómeno afecta tanto la función física como el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo las neurodegenerativas, siendo la edad el factor de riesgo más importante. Se desconocen los mecanismos precisos que contribuyen al deterioro cognitivo, pero podrían involucrar una serie de eventos celulares y moleculares que interactúan entre sí y que afectan a la comunicación en las redes cerebrales.

A medida que nos hacemos mayores, se produce una reducción significativa en la capa de mielina que aísla los axones neuronales en la sustancia blanca. Esto lleva a una disminución en el procesamiento de información y a la activación de células inmunitarias residentes en el SNC. La acumulación de proteínas mal plegadas y citotóxicas también activa aún más el sistema inmunológico innato, lo que provoca una eliminación inadecuada de proteínas. Esta acumulación resultante de proteínas puede contribuir al deterioro de la plasticidad sináptica debido a una disminución en la eliminación de sinapsis agotadas y una disminución en la generación de neurotransmisores. Estos cambios celulares relacionados con la edad promueven el proceso de envejecimiento del cerebro, lo que incluye la conversión de un estado celular normal a un fenotipo senescente, que, a día de hoy, parece ser irreversible. Las células senescentes adquieren unas propiedades distintivas de marcadores proinflamatorios, factores de crecimiento y proteasas extracelulares, lo que empeora la disfunción celular y el daño tisular.

En la mayoría de las personas mayores, incluso sanas, se ha detectado la expresión elevada de marcadores inflamatorios asociados a la edad, una condición conocida como ***inflammaging***. Esto así, las citocinas clásicas [interleucina (IL)-1β y el factor de necrosis tumoral (TNF)α], se han relacionado con la plasticidad sináptica, que es esencial para el aprendizaje y la memoria. Pero la excesiva producción de IL-1β puede dificultar la regeneración y el crecimiento neuronal. Además, ambas citocinas suprimen la potenciación a largo plazo del hipocampo. Con todo ello, un desequilibrio en el mecanismo inflamatorio puede dar lugar a enfermedades del SNC y puede llevar el proceso de envejecimiento normal a una inflamación crónica, que puede causar neurodegeneración (Figura 2).

En este contexto, la **microglía** es una pieza fundamental en las interacciones neuroinmunes. Así, la microglía puede adaptarse de manera rápida y efectiva a los desafíos inmunológicos, activando una respuesta inflamatoria precisa y controlada. Sin embargo, esta capacidad de respuesta disminuye con la edad y la senescencia celular, y también en presencia de ciertos factores de riesgo (genéticos o ambientales), lo que puede llevar a una activación glial prolongada e inflamación crónica que promueve la disfunción celular (Figura 2).

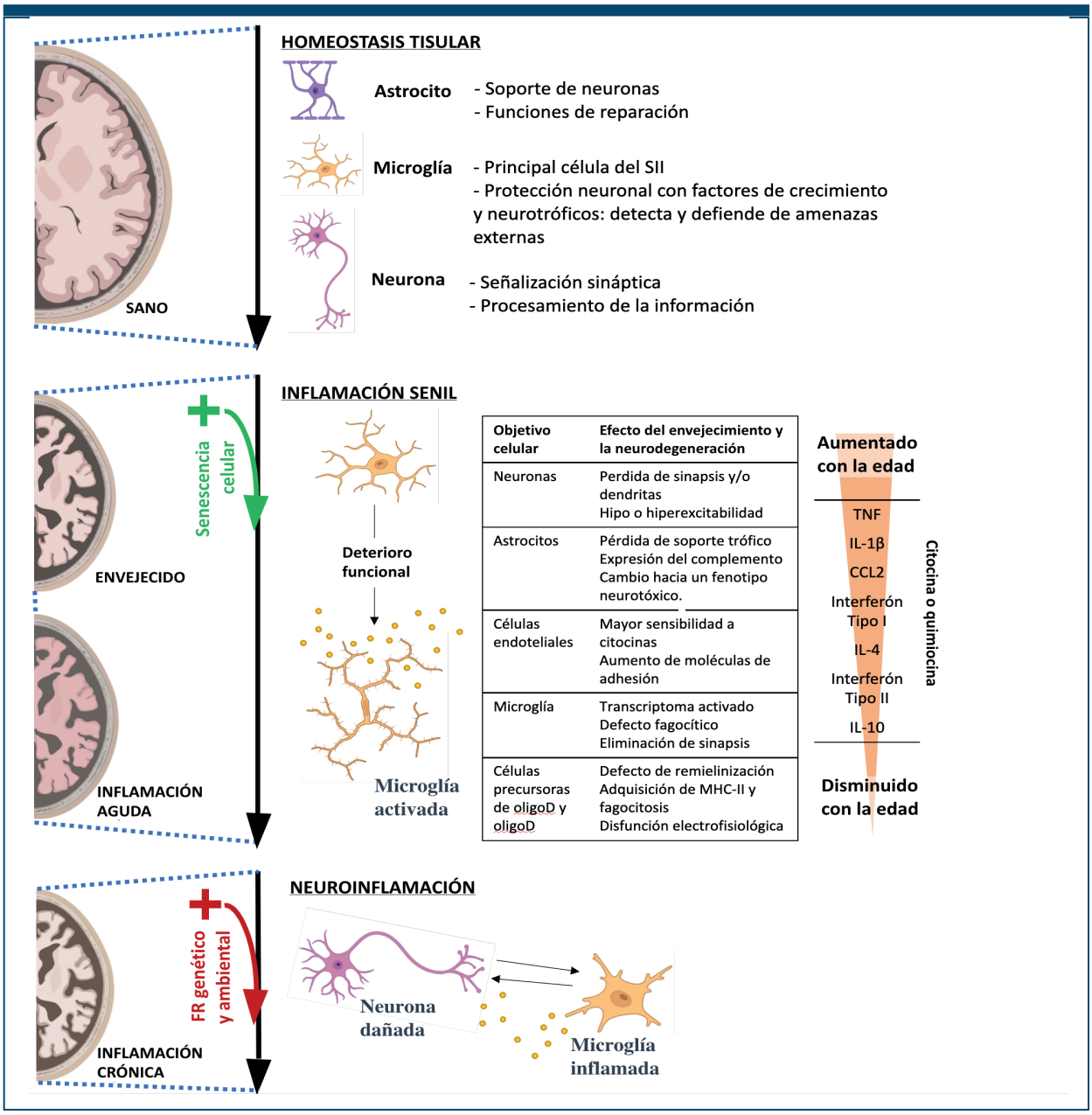
Los **agregados proteicos** son una característica común de diversas enfermedades neurodegenerativas (Tabla 6). Esto sugiere que la eliminación ineficiente de proteínas dañadas del cerebro podría ser un fenómeno compartido en la neurodegeneración, y esto puede conducir a la inflamación. Durante la inflamación, la microglía induce la activación de los astrocitos a través de la señalización del factor nuclear (NF)-κB, amplificando y manteniendo aún más la inflamación. Este círculo vicioso puede afectar la estructura y función cerebral, promoviendo aún más la neurodegeneración.

Recientemente, se ha demostrado que los **macrófagos** periféricos pueden infiltrarse en el SNC. Además, se ha observado que los macrófagos y la microglía se comunican directamente entre sí, lo que puede reducir la activación microglial y la expresión de moléculas inflamatorias. La interrupción de esta comunicación celular puede aumentar la activación microglial y empeorar la recuperación funcional. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de utilizar la infiltración de macrófagos como una nueva estrategia terapéutica para atacar los mecanismos inflamatorios mediados por la microglía.

3.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y se caracteriza por el deterioro progresivo de la memoria y la disfunción cognitiva[20]. Entre el 1 y el 5 %, presentan una importante agregación familiar de la enfermedad que sigue un patrón de herencia dominante. Gracias a la investigación genética, en estos casos se ha avanzado en la comprensión de la enfermedad, incluyendo la identificación de mutaciones en los genes que codifican la proteína precursora del amiloide (*APP*) en el cromosoma 21q21.2, presenilina 1 (*PSEN1*) en el cromosoma 14q24.3 y su homólogo presenilina 2 (*PSEN2*) en el cromosoma 1q42.13. Sin embargo, la mayoría de los casos de

Figura 2. El efecto de la inflamación en el proceso de envejecimiento y enfermedad neurodegenerativa



SII: sistema inmune innato; Def: definición; FR: factor de riesgo; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; OligoD: oligodendrocitos; TNF: factor de necrosis tumoral. Imagen realizada con Biorender.com, adaptada del artículo de Scheiblich *et al.*[20] y Pluvinage *et al.*[23].

EA tienen una base genética compleja y se cree que son el resultado de una compleja interacción entre factores ambientales, de estilo de vida, genéticos y epigenéticos.

La EA tiene dos características patológicas principales: la acumulación de agregados tóxicos de Aβ y la formación de ovillos neurofibrilares, que contienen principalmente tau hiperfosforilado. La detección de estos agregados proteicos comienza con la detección de Aβ por receptores especializados de reconocimiento de patrones y desencadena la activación de cascadas proinflamatorias en microglía y astrocitos, que contribuyen a la patología de EA. Ocurren, por tanto, múltiples eventos celulares y moleculares interactivos que aceleran la progresión de la neurodegeneración. Existen varios estados de agregación de Aβ (monómeros, oligómeros, protofibrillas, fibrillas y placas), que tienen diferentes niveles de impacto patogénico en la activación de células inmunitarias y que resultan en una eliminación deficitaria

de proteínas patológicas y en la siembra patológica. La activación de una respuesta inmunitaria innata en el cerebro conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1β, TNFα, IL-4, IL-6, IL-9, IL-12 e IL-23), que se pueden detectar en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA. La sobreexpresión de estos mediadores puede desencadenar cascadas de señalización en neuronas que activan quinasas de proteínas (como la quinasa dependiente de ciclina 5) y desactivan fosfatasas (como la PP1), lo que lleva a la hiperfosforilación y autoagregación de tau en oligómeros y fibrillas neurotóxicas que amplifican aún más la activación del sistema inmunológico. La sobreactivación del sistema inmunológico y la liberación de mediadores neurotóxicos son seguidas por cambios en las cantidades de neurotransmisores, disfunción neuronal y muerte.

La investigación realizada en los últimos años ha permitido la detección de biomarcadores de enfermedad que suponen un gran avance para lograr el diagnóstico precoz de la EA. Entre estos biomarcadores destacan la proteína amiloide β (Aβ), la proteína tau fosforilada (p-tau), la cadena ligera del neurofilamento (Nfl) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP)[21]. Además de tener un gran potencial para realizar un diagnóstico precoz, el descubrimiento de estos biomarcadores ha permitido el desarrollo de nuevas terapias mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Concretamente, en el año 2022 la FDA aprobó el uso de los primeros anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína amiloide para el tratamiento de la EA[22].

3.2 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, así como la formación de inclusiones citoplasmáticas intraneuronales llamadas cuerpos de Lewy, que consisten principalmente en agregados de proteínas mal plegadas[20]. La causa exacta de la enfermedad sigue sin comprenderse completamente, pero implica factores de riesgo como la genética, el medio ambiente y la edad. Al igual que en la EA, el 5-10 % de todos los casos de EP muestra una agrupación familiar siguiendo un modo de herencia recesivo o dominante. Nuevamente, la investigación sobre las formas autosómicas dominantes de parkinsonismo llevó a la identificación de α-syn (*SNCA*, el componente principal del cuerpo de Lewy en el cromosoma 4q22.1) y *leucine-rich repeat kinase 2* (*LRRK2* en el cromosoma 12q12), y al descubrimiento de la ubiquitina proteína ligasa RBR E3 de parkin (*PRKN* en el cromosoma 6q26), la quinasa 1 inducida por PTEN (*PINK1* en el cromosoma 1p36.12) y DJ-1 (*PARK7* en el cromosoma 1p36.23) en las formas recesivas.

Investigaciones recientes han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos y otros fármacos antiinflamatorios, como la minociclina, disminuyen el riesgo de desarrollar EP al contrarrestar la inflamación. Sin embargo, en ensayos clínicos, el tratamiento con fármacos antiinflamatorios no ha logrado mejorar los resultados clínicos.

3.3 Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida progresiva de las neuronas motoras del sistema nervioso central, lo que resulta en debilidad y atrofia de los músculos esqueléticos voluntarios[20]. La investigación ha identificado múltiples mutaciones en genes expresados principalmente en células no neuronales como *SOD1, TARDBP y C9orf72*, que contribuyen a la patogénesis de la ELA al aumentar la neuroinflamación y la disfunción inmunológica. Además, existe evidencia creciente de que el sistema inmunológico innato también contribuye a la ELA, con la activación de microglía y astrocitos, así como la infiltración de células inmunitarias periféricas en el SNC. Estos hallazgos sugieren que la patología de la ELA es compleja y multifactorial, y requiere una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes para desarrollar terapias efectivas.

Varios mediadores proinflamatorios (IL-1β, TNFα, IL-6 e IL-8), están en niveles significativamente más altos en pacientes con ELA en comparación con los controles. Las concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias se correlacionan con una disminución en la fagocitosis microglial, lo que puede contribuir a la acumulación de proteínas inmunomoduladoras y acelerar la progresión de la enfermedad. Los enfoques terapéuticos que se centran en las vías inflamatorias

Tabla 6. Agregados proteicos en algunas enfermedades neurodegenerativas[20]

Enfermedad neurodegenerativa	Agregado proteico
Enfermedad de Alzheimer	Péptido beta amiloide (Aβ) y tau
Enfermedad de Parkinson	Alfa-sinucleína (α-sin)
Enfermedad de Huntington	Huntingtina (HTT)

han mostrado efectos protectores en modelos preclínicos de ELA. El desarrollo de la terapia génica de Klotho (proteína neuroprotectora y antiinflamatoria) podría allanar el camino para nuevos enfoques terapéuticos potenciales para la ELA.

3.4 Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno autoinmunitario neurológico común en adultos jóvenes que puede resultar en una discapacidad física grave no traumática[20]. Una de las características distintivas de la EM es la presencia de lesiones inflamatorias desmielinizantes bien definidas y neurodegeneración en el SNC. En el 85 % de los pacientes, la EM comienza cuando el sistema inmunológico adaptativo ataca el SNC, lo que lleva a la infiltración de células inflamatorias perivasculares y parenquimales (linfocitos T y B, células asesinas naturales y células dendríticas) en el cerebro y la médula espinal a través de una barrera hematoencefálica cada vez más permeable. Los estudios neuropatológicos de pacientes con EM y modelos animales de encefalomielitis autoinmune experimental han demostrado que la inflamación, junto con la activación de células inmunológicas como células T y B, astrocitos, microglía residente en el cerebro y macrófagos periféricos, son eventos cruciales.

La activación de la microglía y los macrófagos periféricos conduce a la liberación de citocinas citotóxicas y proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que a su vez resulta en daño mitocondrial y pérdida neuronal.

Cabe destacar que la microglía y los macrófagos pueden ser beneficiosos durante la EM al facilitar las respuestas de las células progenitoras de oligodendrocitos al engullir los restos de mielina que inhiben la remielinización y al secretar factores regenerativos como los factores de crecimiento.

3.5 Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante que afecta a la pérdida gradual de neuronas espino-medulares, en el estriado y en la capa profunda de la corteza cerebral[20]. La expansión de una secuencia repetida de CAG en el gen HTT que codifica para la proteína HTT mutante (mHTT) se relaciona con la enfermedad. HTT se expresa principalmente en las neuronas, pero en las etapas avanzadas de la enfermedad también se puede detectar en células inmunológicas como células B y T, monocitos y macrófagos. La mHTT causa toxicidad neuronal y puede contribuir a la neurodegeneración después de la activación del sistema inmunológico. La proteína HTT normal contribuye al transporte vesicular y a la transmisión sináptica.

El hecho de que un mayor nivel de activación del sistema inmunológico esté relacionado con una progresión de la enfermedad más severa en la EH sugiere que la vía inflamatoria puede ser un posible objetivo terapéutico para contrarrestar la sobreactivación no controlada del sistema inmunológico, de ahí que merezca seguir investigando en esta línea.

3.6 Conclusiones

Las investigaciones realizadas hasta la actualidad nos han proporcionado una mejor comprensión de los mecanismos genéticos y celulares de la neurodegeneración, aunque aún se desconoce en gran medida el proceso completo (Tabla 7). Estos hallazgos respaldan observaciones neuropatológicas previas que sugieren una superposición entre diferentes enfermedades. Aunque se ha considerado la supresión de la neuroinflamación como un posible objetivo terapéutico, los procesos inflamatorios también pueden tener propiedades beneficiosas. La complejidad de las cascadas inflamatorias y las limitaciones en los modelos de enfermedades han fracasado en los

Tabla 7. Características clínicas e inmunes en las enfermedades descritas

Enfermedad	Características clínicas	Afectación del sistema inmune
Enfermedad de Alzheimer (EA)	Declive cognitivo progresivo. Placas de amiloide, pérdida sináptica y ovillos neurofibrilares. Los medicamentos antiinflamatorios se asocian con un menor riesgo	Microglía, astrocitos, complemento y citocinas en las placas. Aβ se une y activa la microglía. Células T reactivas a Aβ en sangre, inmunoglobulina en el líquido cefalorraquídeo
Enfermedad de Parkinson (EP)	Trastorno del movimiento progresivo asociado con la pérdida de neuronas dopaminérgicas	Activación de microglía y astrocitos asociada con pérdida neuronal. Polimorfismos del gen IL-1b asociados con inicio temprano. Células CD4+ y CD8 en modelos animales
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	Enfermedad fatal de neuronas motoras que afecta a las neuronas motoras y conduce a la debilidad de los músculos voluntarios	Activación inmunológica sistémica, activación de microglía y astrocitos hipertrofiados. Depósito de complemento
Esclerosis múltiple (EM)	Disfunción neurológica recurrente o progresiva. Bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo	Desmielinización y pérdida axonal en el SNC asociados con la activación de células inmunitarias innatas y adaptativas
Enfermedad de Huntington (EH)	Causa más común de corea con cambios neuroconductuales y demencia gradual	Pérdida neuronal y gliosis. En las neuronas se encuentran inclusiones intranucleares inmunorreactivas para ubicuitina y poliglutamina. Las inclusiones representan, probablemente, intentos de secuestrar las proteínas patógenas formando grandes conglomerados inocuos para la neurona

Tabla reajustada adaptada del artículo de Nutma *et al*.[30]

enfoques clínicos. Se espera que las actuales líneas de investigación proporcionen una comprensión mucho mayor de los componentes celulares, moleculares y genéticos de las vías de respuesta inmunológica y los mecanismos reguladores, lo que podría ayudar a mejorar los procesos de recuperación al tiempo que se atenúa la neuroinflamación.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Human Genome Sequencing C. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. Oct 21 2004;431(7011):931-45. doi:10.1038/nature0300.
2. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. Nat Genet. Aug 1993;4(4):393-7. doi:10.1038/ng0893-393.
3. McCarroll SA, Hyman SE. Progress in the genetics of polygenic brain disorders: significant new challenges for neurobiology. Neuron. Oct 30 2013;80(3):578-87. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.046.
4. Hou J, Hess JL, Armstrong N, et al. Polygenic resilience scores capture protective genetic effects for Alzheimer's disease. Transl Psychiatry. Jul 25 2022;12(1):296. doi:10.1038/s41398-022-02055.
5. Vlachakis D, Papakonstantinou E, Sagar R, et al. Improving the Utility of Polygenic Risk Scores as a Biomarker for Alzheimer's Disease. Cells. Jun 29 2021;10(7) doi:10.3390/cells10071627.
6. Papadopoulou E, Pepe G, Konitsiotis S, et al. The evolution of comprehensive genetic analysis in neurology: Implications for precision medicine. J Neurol Sci. Apr 15 2023;447:120609. doi:10.1016/j.jns.2023.120609.
7. Deans ZC, Ahn JW, Carreira IM, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing. Eur J Hum Genet. Sep 2022;30(9):1011-1016. doi:10.1038/s41431-022-01091-0.
8. Puelles L. Contributions to Neuroembryology of Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) and Jorge F. Tello (1880-1958). Int J Dev Biol. 2009;53(8-10):1145-60. doi:10.1387/ijdb.082589lp.
9. Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, Li M, Sestan N. The Cellular and Molecular Landscapes of the Developing Human Central Nervous System. Neuron. Jan 20. 2016;89(2):248-68. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.008
10. Darnell D, Gilbert SF. Neuroembryology. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. Jan 2017;6(1)doi:10.1002/wdev.215.
11. Jernigan TL, Stiles J. Construction of the human forebrain. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. Jan 2017;8(1-2) doi:10.1002/wcs.1409.
12. Verkhratsky A, Zorec R, Rodriguez-Arellano JJ, Parpura V. Neuroglia in Ageing. Adv Exp Med Biol. 2019;1175:181-197. doi:10.1007/978-981-13-9913-8_8.
13. Glorioso C, Sibille E. Between destiny and disease: genetics and molecular pathways of human central nervous

system aging. Prog Neurobiol. Feb 2011;93(2):165-81. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.11.006.
14. Hahr JY. Physiology of aging. Med Hypotheses. Feb 2019;123:83-85. doi:10.1016/j.mehy.2018.12.016.
15. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. Cell Metab. Jun 5 2018;27(6):1176-1199. doi:10.1016/j.cmet.2018.05.011.
16. Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. Front Cell Neurosci. 2019;13:66. doi:10.3389/fncel.2019.00066.
17. Power JD, Schlaggar BL. Neural plasticity across the lifespan. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. Jan 2017;6(1) doi:10.1002/wdev.216.
18. Smith GS. Aging and neuroplasticity. Dialogues Clin Neurosci. Mar 2013;15(1):3-5. doi:10.31887/DCNS.2013.15.1/gsmith.
19. Bouchard J, Villeda SA. Aging and brain rejuvenation as systemic events. J Neurochem. Jan 2015;132(1):5-19. doi:10.1111/jnc.12969.
20. Scheiblich H, Trombly M, Ramírez A, Heneka MT. Neuroimmune Connections in Aging and Neurodegenerative Diseases. Trends Immunol. Apr 2020;41(4):300-312. doi:10.1016/j.it.2020.02.002.
21. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. Nat Aging. May 2023;3(5):506-519. doi:10.1038/s43587-023-00403-3.
22. Rabinovici GD, La Joie R. Amyloid-Targeting Monoclonal Antibodies for Alzheimer Disease. JAMA. Aug 8 2023;330(6):507-509. doi:10.1001/jama.2023.11703.
23. Pluvinage JV, Wyss-Coray T. Systemic factors as mediators of brain homeostasis, ageing and neurodegeneration. Nat Rev Neurosci. 2020;21(2):93-102.
24. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. Cells. 2022;11(3).
25. Wendimu MY, Hooks SB. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. Cells. 2022;11(13).
26. Ashraf G, Greig N, Khan T, Hassan I, Tabrez S, Shakil S, et al. Protein Misfolding and Aggregation in Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets. 2014;13(7):1280-93.
27. Shammas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2011;14(1):28-34.
28. Zhao YQ, Jordan IK, Lunyak VV. Epigenetics components of aging in the central nervous system. Neurotherapeutics. 2013;10(4):647-63.
29. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology - the past, present and future. Clin Exp Immunol. 2019;197(3):278-93.

CAPÍTULO 5

Neuroepidemiología y diseño de estudios en neurología. Principios de salud pública

Mª Encarnación Andreu Reinón
Servicio de Neurología, Hospital Morales Meseguer, Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca.

1. INTRODUCCIÓN

La epidemiología es una disciplina científica cuyo desarrollo es relativamente reciente, fundamentalmente durante la segunda mitad del siglo XX.

Algunos ejemplos de estudios epidemiológicos iniciados en los años 50 y con grandes implicaciones en salud son la cohorte Framingham, que ha contribuido al conocimiento de la enfermedad cardiovascular. Otro ejemplo es el estudio de campo de la vacuna de la poliomielitis, un gran estudio experimental.

1.1 Concepto y niveles

El objetivo de la epidemiología es el estudio de la frecuencia y la distribución de los problemas de salud en diferentes grupos de población (frecuencia de ocurrencia y variación de un fenómeno de salud en diferentes poblaciones a lo largo del tiempo) así como sus determinantes (por qué motivos suceden las enfermedades, los factores que influyen. Los determinantes son los factores físicos, biológicos, sociales, culturales y comportamentales que influyen en la salud). Esta información se utiliza para planificar estrategias encaminadas a la prevención y el control de problemas de salud.

La epidemiología permite conocer la naturaleza y el comportamiento de las enfermedades, esto es, su historia natural, y con este conocimiento poder decidir la mejor estrategia para su control. Es una disciplina básica de la salud pública así como una disciplina transversal, al ser aplicable a todas las especialidades médicas. La historia natural de una enfermedad está formada por los sucesos que ocurren desde que un individuo o un grupo de individuos es expuesto a un determinado factor causal de una enfermedad hasta que dicha enfermedad se desarrolla y finaliza, ya sea con la curación (total o parcial con secuelas) o con la muerte.

Hay dos grandes tipos de investigaciones en epidemiología: descriptivas y analíticas. Los estudios descriptivos se caracterizan por la observación de fenómenos, medición de su magnitud y formulación de hipótesis. Los estudios analíticos tienen como objetivo contrastar las hipótesis formuladas.

La calidad de los datos en la investigación epidemiológica varía entre los diferentes estudios. Según la US Preventive Services Task Force (USPSTF) hay tres niveles principales de calidad de los datos:

Nivel I. Ensayos clínicos aleatorizados.

Nivel II.

1. Ensayos clínicos no aleatorizados.
2. Estudios de cohortes y casos y controles.
3. Series temporales.

Nivel III. Estudios descriptivos, opiniones.

1.2 Aplicaciones de la epidemiología

Las aplicaciones de la epidemiología son múltiples:

- **Medir el nivel de salud de las poblaciones**: establecer la frecuencia y la distribución de eventos relacionados con la salud de la población.

- **Descripción de la enfermedad**: identificar asociaciones de la enfermedad con factores que pueden ser factores de riesgo o protectores: historia natural de la enfermedad (etapa prodrómica, cuadro clínico, pronóstico...). Completar cuadros clínicos, identificar nuevas enfermedades, valorar pruebas diagnósticas.

- **Identificar determinantes de las enfermedades**: establecer relaciones entre factores de riesgo o protectores y distribución de las enfermedades y determinar relación causal.

- **Control y prevención de la enfermedad**: identificar factores importantes, grupos de riesgo, evaluar la eficacia de intervenciones preventivas.

- **Planificación de servicios de salud**: determinar necesidades y demandas de la población y principales riesgos para la salud, establecer eficacia y efectividad de intervenciones.

- **Miscelánea**: enseñanza, lectura crítica de artículos científicos, metodología de investigación.

2. MEDIDAS EN EPIDEMIOLOGÍA

2.1 Medidas de frecuencia

Uno de los objetivos fundamentales de la investigación en epidemiología es cuantificar la frecuencia de los problemas de salud. Las medidas epidemiológicas se basan en 4 medidas matemáticas:

- **Número**: número absoluto de personas que sufren una enfermedad. (Ejemplo: número de casos de una enfermedad).

- **Proporción**: cociente en el que el numerador está incluido en el denominador.

  • Hacen referencia a un periodo de tiempo determinado.
  • Su valor está comprendido entre 0-1.
  • Se puede expresar en porcentaje. (Ejemplo: número de personas mayores de 60 años en España. Se calcularía dividiendo el número de personas mayores de 60 años entre el total de la población española).

- **Razón**: cociente en el que el numerador no está incluido en el denominador. (Ejemplo: el índice de masa corporal que divide el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros).

- **Tasa**: razón de cambio entre dos magnitudes.

  • Incluye el tiempo que tarda en aparecer un suceso permitiendo calcular la velocidad de cambio.
  • Implica seguimiento en el tiempo. (Ejemplo: número de casos nuevos de una enfermedad sucedidos en un periodo de tiempo determinado en una población determinada).

Las medidas de frecuencia utilizadas en epidemiología son la prevalencia y la incidencia:

1) **Prevalencia (P)**: proporción de individuos que están enfermos en un momento determinado. Es decir los casos de enfermedad que existen en una población en un momento (prevalencia puntual) o en un periodo de tiempo (prevalencia de periodo) dado.

2) **Incidencia**: número de individuos que cambian de estar sanos a estar enfermos en un periodo de tiempo. Hay dos formas de medir la incidencia: incidencia acumulada y tasa de incidencia.

   - Incidencia acumulada (IA): **proporción** de personas que sufre una enfermedad en un periodo de tiempo.

     • ***IA: número de casos nuevos de una enfermedad en un periodo de tiempo/número de personas al inicio del periodo de tiempo.***

   - Tasa de incidencia (TI): es una tasa. Número de casos nuevos de una enfermedad en un periodo de tiempo determinado por cada unidad de observación (persona-tiempo).

     • ***TI: número de casos nuevos/número de personas-tiempo de observación.***

Tabla 1. Medidas de efecto

Medida	Nombre	Definición	Características	Fórmula	Estudio
RR	Riesgo relativo	Razón de riesgos. Cuántas veces es más frecuente la enfermedad en expuestos que no expuestos	Medida relativa valor nulo: 1 >1: la exposición aumenta riesgo de enfermedad <1: exposición disminuye riesgo de enfermedad	RR = Ie/Io	Cohortes
RA	Riesgo atribuible	Efecto absoluto atribuible al FR Incidencia atribuible al FR	Medida absoluta Valor nulo: 0	RA = Ie-Io	Cohortes
RA%	Proporción atribuible en expuestos/fracción etiológica	Proporción de la enfermedad atribuible a la exposición al FR Proporción en que se reduciría la enfermedad en expuestos si se eliminase ese factor de riesgo		RA % = (Ie-Io)/ Iex100	Cohortes
RAP	Riesgo atribuible poblacional	Incidencia de enfermedad atribuible a la exposición al FR en la población		RAP = It-Io=RAxPe	Cohortes
RAP%	Proporción atribuible poblacional	Proporción de la enfermedad atribuible a la exposición al FR en la población		RAP % = (It-Io)/ Itx100	Cohortes
II	Índice de intervención	Número de individuos en los que hay que impedir la exposición para evitar un caso de enfermedad		II = 1/RA	Cohortes
OR**	*Odds ratio*	Razón de *odds*. Cociente entre *odds* de exposición en casos frente a *odds* de exposición en controles	Uso en casos y controles (no se puede calcular incidencia) Compara exposición enfermos vs. sanos	OR = Oe casos/ Oe controles	Casos y controles

Le: incidencia en expuestos; Io: incidencia en no expuestos; It: incidencia total en la población; Pe: prevalencia de exposición al factor de riesgo en ella población; FR: factor de riesgo.

**OR se utiliza en estudio de casos y controles en los que no es posible calcular incidencias. Es un buen estimador del riesgo relativo.

Odds: es una razón en la que el numerador es la probabilidad de ocurrencia de un evento y el denominador la probabilidad de no ocurrencia de dicho evento.

Adaptada de "Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 11ª Edición. Elsevier Masson; 2008. ISBN 84-458-1913-5".

El número de personas-tiempo se obtiene sumando los tiempos en los que cada sujeto está en riesgo de padecer la enfermedad en el periodo de tiempo de estudio.

2.2 Medidas de efecto (Tabla 1)

Son útiles para estimar el efecto de la exposición a un determinado factor de riesgo en la aparición de una enfermedad.

En los estudios de cohortes, que nos permiten calcular incidencia, se utilizan todas salvo la *odds ratio* (OR) que es la medida de efecto utilizada en los estudios de casos y controles.

3. CAUSALIDAD EN EPIDEMIOLOGÍA

La causalidad es el estudio de la relación entre la exposición a un factor (biológico, psicológico, sociocultural, económico, laboral, físico...) y la aparición de un efecto que puede ser enfermedad, muerte, curación, protección...

Para definir causa se utilizan modelos causales. En el modelo de Rothman, la causa es aquel suceso o factor que inicia (solo o en conjunto con otras causas) una secuencia que conduce a un efecto.

Se pueden definir tres conceptos:

- **Causa suficiente**: factor que por sí mismo determina una enfermedad.

- **Causa componente**: factor que interactúa con otros para producir un efecto. (Una causa suficiente puede estar compuesta de varias causas componentes).

- **Factores de riesgo**: el factor causal incrementa la probabilidad del resultado pero este resultado no siempre ocurre en presencia de este factor y también puede suceder aunque no esté presente el factor.

3.1 Criterios de causalidad

Para identificar las causas se utilizan criterios de causalidad. Los criterios de causalidad de Bradford Hill son los más utilizados. Consisten en un grupo de nueve principios que pueden ayudar a establecer la relación causal y cuyo objetivo es evaluar la evidencia entre dos factores, en concreto una exposición a un factor y una enfermedad.

Estos criterios no siguen jerarquía ni son imprescindibles para establecer causalidad. También hay que tener en cuenta que asociación causal y asociación estadística son diferentes.

Los criterios son los siguientes:

1) **Fuerza de la asociación**: se refiere a la magnitud o intensidad de la asociación. Cuanto mayor es la asociación, más verosímil es la hipótesis de causalidad. Se mide con el riesgo relativo. A mayor riesgo relativo mayor intensidad de la asociación (sobre todo, si el riesgo relativo es superior a 2).

2) **Consistencia**: la asociación entre el factor causal y la enfermedad debe haber sido observada de forma repetida en circunstancias y poblaciones diferentes.

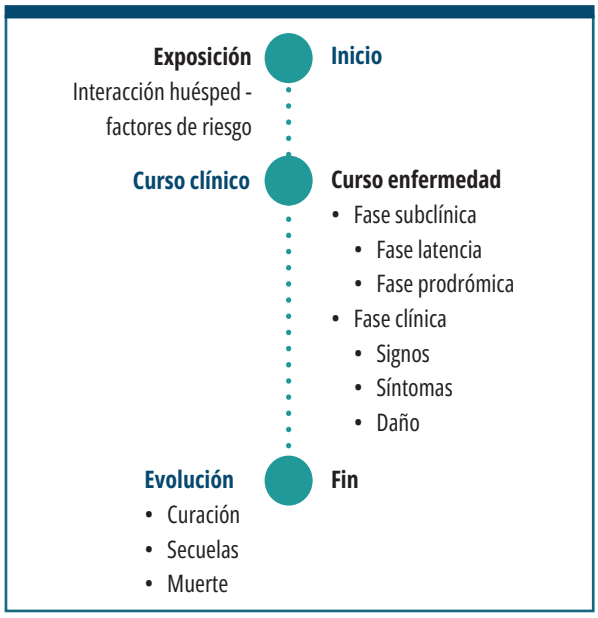
3) **Especificidad**: una causa conduce a un solo efecto.

4) **Temporalidad**: la causa ha de preceder al efecto.

5) **Gradiente biológico o relación dosis-respuesta**: cuanto mayor es la exposición al factor causal mayor es el riesgo de desarrollar la enfermedad.

6) **Plausibilidad biológica**: la asociación tiene sentido desde el punto de vista del conocimiento biológico.

Figura 1. Historia natural de la enfermedad



7) **Coherencia**: ausencia de conflicto con los conocimientos disponibles sobre la historia natural de la enfermedad.

8) **Experimento**: si un factor es causa de una enfermedad, al eliminar dicho factor desaparecería la enfermedad.

9) **Analogía**: se ha establecido una relación causa-efecto para una asociación agente (o factor de riesgo)-enfermedad similar.

3.2 Historia natural de la enfermedad (Figura 1)

Curso de una enfermedad desde su inicio hasta su finalización. Comprende el conjunto de sucesos desde que un individuo resulta expuesto a un factor causal de una enfermedad (factor de riesgo) hasta que esta se desarrolla (aparecen los síntomas) y se resuelve mediante la curación, la muerte o la presencia de secuelas.

4. TIPOS DE ESTUDIOS

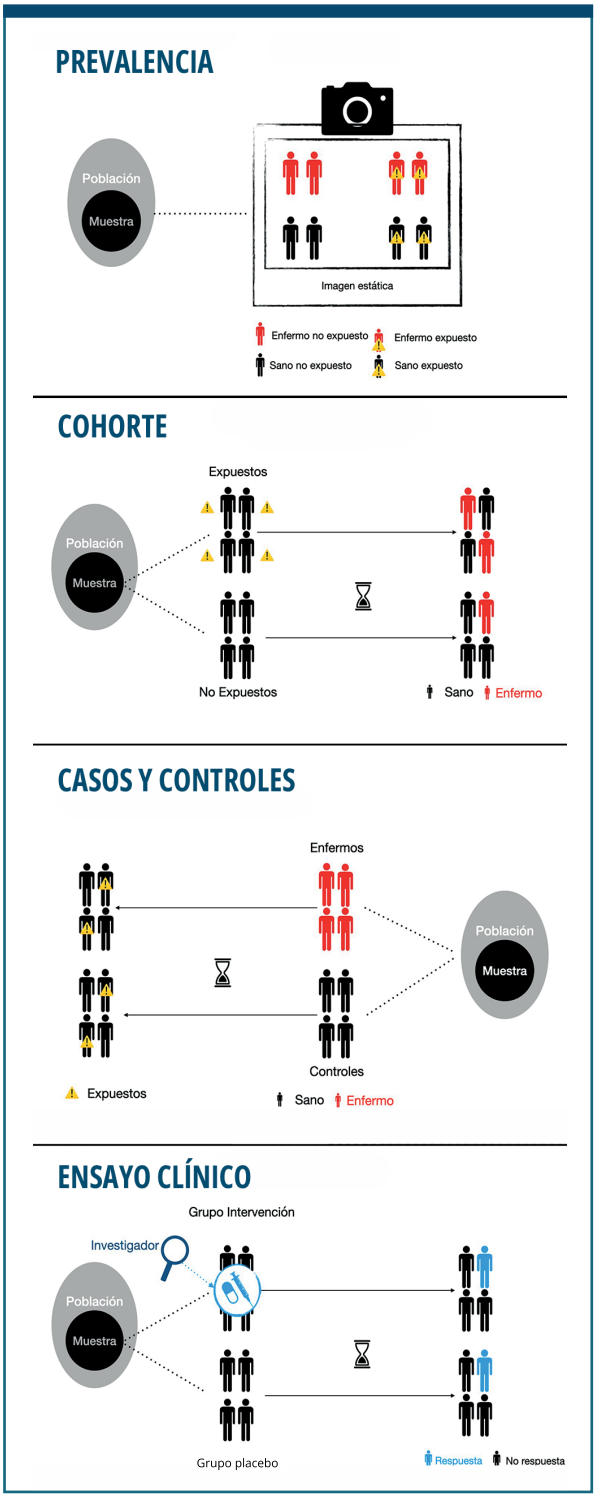
4.1 Tipos de estudios (Figura 2)

El diseño del estudio es la metodología mediante la cual se selecciona a los sujetos a estudiar, se recoge y analiza la información y se interpretan los resultados obtenidos. Depende del objetivo del estudio.

Se distinguen dos tipos de estudios:

1) **OBSERVACIONALES**: el investigador no controla la asignación al factor de exposición sino que se limita a observar, describir y analizar. Dentro de los estudios observacionales hay dos grupos: descriptivos y analíticos.

Figura 2. Tipos de estudios



- **Descriptivos**: estudian la frecuencia y la distribución de los fenómenos de salud.
  - Series de casos
  - Estudios de prevalencia descriptivos
  - Estudios ecológicos descriptivos

- **Analíticos**: comparan grupos con el objetivo de evaluar relaciones causales.
  - Estudios de cohortes
  - Estudios de casos y controles
  - Estudios de prevalencia analíticos

2) **EXPERIMENTALES**: el investigador controla la asignación a la exposición. Este diseño se utiliza fundamentalmente para evaluar intervenciones preventivas o terapéuticas. Hay dos tipos en función de la unidad de estudio (individuo vs. población).
   - Ensayo clínico
   - Ensayo de campo

4.2 Estudios de cohortes (Tabla 2)

Son diseños observacionales, analíticos, longitudinales en los que el investigador selecciona dos o más grupos de personas libres de la enfermedad que se pretende estudiar que se diferencian por la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor que se supone causa de dicha enfermedad. El objetivo es evaluar la aparición de la enfermedad en los diferentes grupos a lo largo del tiempo. Una de las características fundamentales de este diseño es el seguimiento en el tiempo que permite evaluar la aparición de la enfermedad y el ritmo con el que aparece.

Los participantes de una cohorte son población sana en riesgo de poder desarrollar la enfermedad. Se clasifica a los individuos en función de la exposición a diferentes factores (expuestos y no expuestos).

Son estudios que permiten calcular incidencia, riesgo relativo, plantear hipótesis de causalidad y estudiar la historia natural de la enfermedad siendo útiles para el estudio etiológico.

4.3 Estudios de casos y controles (Tabla 2)

Son diseños observaciones, analíticos, longitudinales. Se parte de la identificación de dos grupos: un grupo de casos de una determinada enferme-

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los estudios de cohortes y de casos y controles

	Ventajas	Definición
Cohortes	1. Obtención de información detallada sobre diferentes efectos de una exposición 2. Útiles en exposiciones infrecuentes 3. Útiles en recogida de muestras 4. Útiles para mediciones repetidas de la exposición 5. Útiles para cálculo de incidencia y riesgo 6. Menos propensos a sesgos	1. Más costosos en tiempo y recursos 2. Poco eficientes para estudio de enfermedades infrecuentes
Casos y controles	1. Menos costosos y más rápidos que las cohortes 2. Útiles en enfermedades infrecuentes 3. Útiles en enfermedades con largo periodo de latencia 4. Permiten estudio de múltiples exposiciones	1. Dificultad para establecer secuencia temporal exposición-enfermedad 2. Susceptibles a sesgos de selección e información 3. No útiles para exposiciones raras 4. Solo permiten estudiar una enfermedad 5. No se puede calcular incidencia 6. No permite medidas repetidas de información

dad y otro grupo de controles (individuos libres de dicha enfermedad) procedentes de una determinada población.

Se evalúa la exposición a diversos factores en ambos grupos y se compara, con lo que se obtiene información valiosa respecto a la exposición.

Parten de sujetos enfermos y evalúan diferentes exposiciones. Son estudios menos costosos en tiempo y recursos que las cohortes pero más susceptibles a sesgos. Son útiles para evaluar diferentes exposiciones que pueden dar lugar a una determinada enfermedad.

No permiten calcular incidencia, al partir de individuos enfermos, pero sí posibilitan calcular *odds ratio*. Se clasifica a los participantes en función de si tienen o no la enfermedad (casos de la enfermedad vs. controles). Al igual que los estudios de cohortes permiten plantear hipótesis de causalidad.

4.4 Estudios transversales

Son diseños observaciones descriptivos y analíticos. Es un diseño transversal ya que no hay seguimiento sino que en un único momento se mide la frecuencia de exposición y de enfermedad.

Para ello se selecciona a un grupo de individuos en los que se desconoce tanto si existe exposición como enfermedad (no se sabe quiénes son sanos/enfermos o expuestos/no expuestos). Se interroga a los individuos sobre su estado de exposición o de enfermedad y tras esto se clasifican en cuatro grupos:

- Enfermos expuestos
- Enfermos no expuestos
- Sanos expuestos
- Sanos no expuestos

Se estima la frecuencia de cada una de estas categorías (prevalencia). Además se pueden obtener medidas de efecto que son razón de prevalencia y *odds ratio* de prevalencia.

Estos diseños son útiles como primer paso en estudios de cohortes y además requieren corto periodo de tiempo y son poco costosos. Sin embargo, no permiten evaluar causalidad ni calcular incidencia o riesgo.

4.5 Ensayos clínicos

En los estudios experimentales el investigador asigna una intervención a los participantes. El principal diseño es el ensayo clínico (ECA: ensayo controlado aleatorizado).

Características:

- Se trata de un experimento planificado en el que se comparan dos o más intervenciones en el tiempo. La selección de los sujetos, la aplicación de las intervenciones y el seguimiento deben ser simultáneos en todos los grupos.

- Habitualmente los participantes son enfermos en los que se desea evaluar la eficacia de una intervención terapéutica, aunque también puede haber intervenciones preventivas.

- El diseño básico consta de dos grupos paralelos: un grupo que recibe la intervención a estudio y un grupo control que recibe una segunda intervención o un placebo.

- Proporciona la información con mayor calidad de evidencia científica.

- Tiene limitaciones éticas importantes.

Pasos importantes al diseñar un ensayo clínico:

- Población elegible y selección de participantes: es importante establecer los criterios de inclusión.

- Asignación aleatoria a los grupos (intervención/control).

- Enmascaramiento: medidas para que quienes intervienen en el experimento no conozcan el tratamiento al que es asignado cada participante (ni el investigador que asigna la intervención, ni el participante, ni el investigador que evalúa los resultados).

5. PRECISIÓN, VALIDEZ. SESGOS. INTERACCIÓN

5.1 Precisión y validez

La precisión es la ausencia de error aleatorio. La validez es la ausencia de error sistemático o sesgo.

Hay dos tipos de validez: interna y externa.

- **Validez interna**: evalúa si los resultados obtenidos en la muestra de estudio son válidos para la población de referencia. Los errores sistemáticos o sesgos afectan la validez interna.

- **Validez externa**: evalúa si los resultados obtenidos en la muestra de estudio son válidos para la población general. La validez externa presupone validez interna pero no al contrario.

5.2 Sesgos

Son distorsiones de la estimación de la medida epidemiológica. Disminuyen la validez interna del estudio.

Efectos de los sesgos: los sesgos distorsionan la estimación por defecto o por exceso y pueden incluso invertir el sentido de la asociación. Este efecto puede ser positivo cuando el valor que se obtiene es superior al valor real o negativo cuando el valor obtenido es inferior al valor real.

Tipos de sesgos:

- **Sesgo de selección**: se producen en la fase de diseño y ejecución del estudio. Deben evitarse. Suelen ser el punto débil de un estudio. Suceden cuando la selección de los participantes del estudio no es adecuada. En este caso la relación de la exposición con la enfermedad es diferente entre aquellos individuos que participan en el estudio y aquellos que siendo elegibles no participan. Algunos ejemplos son: voluntario, no respuesta, abandonos, trabajador sano...

- **Sesgo de información**: al igual que los de selección se producen en la fase de diseño y ejecución del estudio. Deben evitarse. Al igual que los de selección, suelen ser el punto débil de un estudio. Suceden cuando la obtención de la información es incorrecta, por un error en la recogida de los datos.

  • Sesgo de clasificación: el sesgo de información más frecuente es el sesgo de clasificación que puede producirse por un error de medida o por un error en la definición de las variables. Algunos tipos de sesgos de clasificación son: sesgo de diagnóstico, de exposición, de memoria, de codificación y recuerdo...

  • Otros sesgos de información: sesgo ecológico o falacia ecológica: es la mayor limitación de los estudios ecológicos y se produce al asumir que la exposición de la comunidad es la que tiene cada sujeto de la comunidad.

- **Confusión**: la confusión es una distorsión de la asociación entre exposición y enfermedad por la interposición de una tercera variable, que

se denomina factor de confusión, que no se pretende estudiar. El sesgo de confusión depende del diseño del estudio y produce una modificación del efecto de la exposición sobre la enfermedad de forma errónea. Se deben evitar en el diseño del estudio pero también es posible controlarlos en la fase de análisis. La confusión puede sobreestimar, infraestimar, atenuar el efecto de la exposición sobre la enfermedad e incluso invertir el sentido de la asociación.

Requisitos del factor de confusión:

- Debe estar asociado con la exposición
- Debe estar asociado con la enfermedad
- No debe ser un paso intermedio entre la exposición y la enfermedad

Control de factor de confusión: se pueden identificar y evitar en el diseño o bien controlar en el análisis.

1º Sospechar que hay confusión
2º Identificar el factor confusor
3º Comprobar que cumple los requisitos
4º Controlar al factor de confusión:
   a) En el diseño: mediante aleatorización, restricción o emparejamiento.
   b) En el análisis: mediante análisis estratificado o multivariante.

5.3 Interacción

Al igual que la confusión, la interacción puede producir modificación del efecto, pero al contrario que esta no es una modificación errónea, se trata de un fenómeno natural. Sucede cuando el efecto de la exposición sobre la enfermedad difiere en función de los valores de una tercera variable. Al tratarse de un fenómeno natural, no depende del diseño del estudio.

La interacción puede ser cuantitativa cuando cambia la magnitud del efecto pero no el sentido de la asociación o cualitativa cuando cambia el sentido de la asociación. La interacción debe detectarse, analizarse y describirse. Se puede evaluar mediante un test.

6. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO

Al realizar un estudio epidemiológico, es importante definir la población de estudio y elegir las variables, que son características observables y medibles. Es importante definirlas ya que interactúan entre sí y con el fenómeno de estudio, que es otra variable. Una vez recogida la información se realiza el análisis de datos. En primer lugar se realiza la exploración de los datos y descripción de los mismos.

En una segunda fase se realiza una comparación entre grupos. Para ello es importante elegir la medida de asociación que se va a utilizar (según el tipo de estudio y las variables. Ej. OR, RR, RA...); en segundo lugar hay que elegir el método de análisis que será determinado por el tipo de variables y la distribución de frecuencias y cuyos objetivos son medir el grado de error aleatorio, controlar factores de confusión y describir modificaciones de efecto.

Requiere conocimientos estadísticos. El objetivo del análisis epidemiológico es obtener de medidas resumen de los datos para realizar inferencias, es decir, extraer conclusiones a partir de hipótesis. La inferencia estadística es un conjunto de técnicas que permite determinar características desconocidas de una población a partir de datos conocidos de una muestra utilizando recursos de probabilidad.
El análisis epidemiológico es de utilidad para resolver dos tipos de problemas:

- Estimación: determinación del valor de una característica poblacional desconocida. Consiste en obtener información cuantitativa sobre parámetros poblacionales (por ejemplo media).

- Contraste de hipótesis: se utiliza para evaluar la asociación entre dos variables, una de ellas un factor de riesgo y la otra el desarrollo de una enfermedad. Se utiliza el contraste de la hipótesis nula en el que se establece:

- Hipótesis nula (Ho: no hay asociación entre ambas variables).

- Hipótesis alternativa (H1: sí hay asociación entre ambas variables).

Se calcula el p valor asociado a Ho y según el valor obtenido (que habitualmente se establece en $p < 0,05$), se acepta o rechaza Ho. En concreto si $p < 0,05$ (resultado estadísticamente significativo) se rechaza Ho y se acepta H1, estableciendo que hay asociación entre ambas variables de estudio. Si

p >= 0,05 (resultado no significativo), no se puede rechazar Ho, por lo que se concluye que no hay asociación entre las dos variables que se están estudiando.

7. APLICACIONES EN NEUROLOGÍA

Las aplicaciones de la epidemiología en el ámbito de la neurología no distan de las aplicaciones generales.

- Evaluar la frecuencia, distribución, así como patrones temporales, grupos de riesgo etc. de las principales enfermedades neurológicas.

- Conocimiento de la historia natural de las enfermedades o problemas de salud: identificación de determinantes, conocimiento de curso clínico y pronóstico.

- Adquisición de conocimientos para el control y prevención de problemas de salud en los individuos contribuyendo a mejorar el manejo clínico de los pacientes enfermos o de los sanos en riesgo.

- Planificación de servicios de salud en función de las necesidades concretas.

- Investigación y lectura crítica de artículos.

A pesar de su importancia, hay falta de información epidemiológica actualizada a nivel mundial. Un estudio reciente[1] proporciona datos globales sobre diferentes patologías neurológicas indicando tasas estandarizadas por edad (por 100 000) en el año 2016 estableciendo:

- Incidencia de ictus: 203 por 100 000
- Prevalencia de migraña 13 847 por 100 000
- Prevalencia de demencia 712 por 100 000
- Prevalencia de epilepsia 30 por 100 000
- Prevalencia de enfermedad de Parkinson 94 por 100 000

Algunos ejemplos de los diferentes diseños epidemiológicos aplicados a la neuroepidemiología son los siguientes:

- **Estudio de cohortes**: el estudio EPIC (European Prospective into Cancer and Nutrition) es un estudio de cohortes europeo multicéntrico que a fecha de hoy ha proporcionado resultados sobre diferentes enfermedades neurológicas entre las que se encuentran la enfermedad de Parkinson: por ejemplo, se ha evaluado si existe asociación entre el consumo de alcohol y enfermedad de Parkinson[2]; ictus: por ejemplo, se ha evaluado la posible asociación entre actividad física e ictus[3]; y demencia: por ejemplo, se ha evaluado la posible asociación entre dieta mediterránea y demencia[4].

- **Ensayo clínico**: como se comentó anteriormente los ensayos clínicos son de utilidad para evaluar medidas terapéuticas. Un ejemplo es el ensayo clínico que compara ublituximab frente a teriflunomida en esclerosis múltiple en brotes[5].

- **Estudio de prevalencia**: un ejemplo de estudio de prevalencia es el estudio ARIADNA, un estudio transversal cuyo objetivo fue estimar la prevalencia de deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo no demencia y demencia y factores asociados en la Región de Murcia[6]. Otro ejemplo es el estudio NEDICES (Neurological Disorders in Central Spain) cuyo objetivo fue estimar la prevalencia de ictus y ataque isquémico transitorio en tres poblaciones del centro de España[7].

- **Estudio de caso-control**: en este estudio el objetivo fue investigar factores asociados con depresión en personas epilépticas[8].

8. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

1) La epidemiología es una disciplina científica fundamental en la medicina y aplicable a todas las especialidades. Contribuye a mejorar el conocimiento de las enfermedades y aporta herramientas para mejorar el control y prevención de las mismas, así como para priorizar recursos y planificar los servicios sanitarios.

2) En epidemiología se utilizan medidas de frecuencia para cuantificar la frecuencia de los problemas de salud y de medidas de efecto que evalúan el efecto de la exposición a un determinado factor de riesgo en la aparición de una enfermedad.

3) Permite el establecer relaciones causales entre distintos factores y enfermedades.

4) Los ensayos clínicos proporcionan el mayor nivel de evidencia científica, seguidos por los estudios de cohortes y de casos y controles.

5) Los estudios epidemiológicos pueden presentar errores sistemáticos (sesgos) que afectan a su validez interna pudiendo distorsionar los resultados obtenidos.

6) El análisis epidemiológico es de utilidad para resolver dos tipos de problemas: estimación y contraste de hipótesis.

7) La epidemiología es aplicable en el ámbito de la neurología siendo útil en el estudio de las principales enfermedades neurológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin VL, Vos T, Nichols E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. Lancet Neurol. 2020 Mar;19(3):255-265. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31813850; PMCID: PMC9945815.
2. Peters S, Gallo V, Vineis P, et al. Alcohol Consumption and Risk of Parkinson's Disease: Data From a Large Prospective European Cohort. Mov Disord. 2020 Jul;35(7):1258-1263. doi: 10.1002/mds.28039. Epub 2020 May 1. PMID: 32357270; PMCID: PMC7496254.
3. Huerta JM, Chirlaque MD, Tormo MJ, et al. Physical activity and risk of cerebrovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Spain study. Stroke. 2013 Jan;44(1):111-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670612. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23223506.
4. Andreu-Reinón ME, Chirlaque MD, Gavrila D, et al. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. Nutrients. 2021 Feb 22;13(2):700. doi: 10.3390/nu13020700. PMID: 33671575; PMCID: PMC7927039.
5. Steinman L, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):704-714. doi: 10.1056/NEJMoa2201904. PMID: 36001711.
6. Gavrila D, Antúnez C, Tormo MJ, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. Acta Neurol Scand. 2009 Nov;120(5):300-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01283.x. PMID: 19832772.
7. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, et al. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. Neuroepidemiology. 2008;30(4):247-53. doi: 10.1159/000135643. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18515974.
8. Ho PH, Leung WCY, Leung IYH, et al. Factors associated with depression in people with epilepsy: a retrospective case-control analysis. Hong Kong Med J. 2020 Aug;26(4):311-317. doi: 10.12809/hkmj198310. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32611830.

Libros de texto:

1. Rothman K, Greenland S & Lash TL, editors. Modern Epidemiology, 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Escuela Nacional de Sanidad (ENS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación. Miguel Ángel Royo Bordonada, Javier Damián Moreno, "Método epidemiológico". Madrid: ENS - Instituto de Salud Carlos III, Octubre de 2009.
3. Sociedad Española de Neurología, editores. Manual del Residente de Neurología. Ene Life Publicidad S.A. y Editores; 2012.
4. Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 11ª Edición. Elsevier Masson; 2008. ISBN 84-458-1913-5.

CAPÍTULO 6

Neurofarmacología

Mireia Gea Rispal
Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. Servei Andorrà d'Atenció Sanitaria.

Jaime Carbonell Gisbert
Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Adrián Valls Carbó
Investigador en la Fundación Iniciativa para las Neurociencias y en Synaptia Health Projects.

1. FARMACOLOGÍA

La neurofarmacología es una rama de la farmacología que se ocupa del estudio de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, con el objetivo de comprender cómo estos compuestos interactúan con el cerebro y cómo pueden ser utilizados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. La importancia de la neurofarmacología en la neurología radica en que la mayoría de las enfermedades neurológicas son causadas por alteraciones en la función del sistema nervioso, lo que a menudo requiere un enfoque terapéutico específico para tratar sus síntomas y causas subyacentes. Los avances en neurofarmacología han permitido el desarrollo de fármacos específicos para tratar diversas afecciones neurológicas, lo que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes y ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. En este capítulo, se explorará la importancia de la neurofarmacología en la neurología y cómo los avances en esta área están cambiando la forma en que se tratan las enfermedades neurológicas.

1.1 Farmacocinética

La farmacocinética es una disciplina fundamental en la neurología, que se enfoca en el estudio de los procesos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. La eficacia de un fármaco depende de varios factores, como la dosis y los procesos anteriormente mencionados. En este contexto, la farmacocinética se convierte en una herramienta importante para entender y optimizar el uso de los fármacos en la neurología.

1.1.1 Absorción

La absorción de fármacos es un paso crucial. La vía oral es la más común para la administración de fármacos en neurología, ya que permite que los medicamentos sean absorbidos a través del tracto gastrointestinal y entren en la circulación sistémica. Sin embargo, existen otras vías de administración, como la intravenosa, intramuscular, intranasal e intratecal, que se utilizan en casos específicos. La vía intratecal, en particular, es útil para los fármacos que tienen dificultades para alcanzar el sistema nervioso dado que elude la barrera hematoencefálica (BHE). En algunos casos marginales, como en el uso del diazepam en crisis febriles, la vía rectal también se utiliza para la administración de medicamentos en neurofarmacología.

1.1.2 Distribución

La mayoría de los medicamentos utilizados en el tratamiento neurológico son lipofílicos, lo que significa que se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. Muchos de estos medicamentos se unen a proteínas plasmáticas en diferentes proporciones, y la cantidad de medicamento libre en el cuerpo es lo que determina su efecto farmacológico. Las interacciones farmacológicas que se producen de-

bido a la unión a proteínas se presentan en dos situaciones principales: cuando un medicamento se une fuertemente a la albúmina plasmática o cuando la concentración libre del medicamento tiene un índice terapéutico estrecho.

En este contexto cabe reseñar la importancia de la BHE como aquella barrera anatómica y funcional que protege al sistema nervioso central de la entrada de sustancias no deseadas, incluyendo fármacos. Esta barrera está compuesta por una capa de células endoteliales altamente especializadas que recubren los vasos sanguíneos del cerebro y de la médula espinal. Además de las células endoteliales, la BHE también está formada por células gliales, como los astrocitos, que envuelven y mantienen las células endoteliales en su lugar y contribuyen a regular la permeabilidad de la barrera. Por último, también existen pericitos, células que recubren los vasos sanguíneos y que también contribuyen a la integridad de la BHE. Los fármacos pueden cruzar esta barrera por difusión simple (de concentraciones bajas a altas), difusión facilitada (unido el fármaco a un transportador sin gasto de energía) o transporte activo (con gasto energético), tanto en uno como en otro sentido.

Desde el punto de vista de la farmacología, la barrera hematoencefálica cobra una consideración mayor en el desarrollo y administración de medicamentos para los trastornos neurológicos. Los fármacos que tienen una alta unión a proteínas plasmáticas o una concentración libre estrecha pueden tener dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica debido a las interacciones con las proteínas plasmáticas. Además, los fármacos que son grandes, polares o cargados no pueden atravesar fácilmente la BHE, mientras que los fármacos que son pequeños, lipofílicos y no cargados tienen más probabilidades de atravesarla. Algunos ejemplos de fármacos que no pueden atravesar la BHE son la ciclosporina, el metotrexato o la penicilina. Debido a estas dificultades para atravesar esta barrera, su administración puede requerir el uso de técnicas especializadas, como la vía intratecal. Algunos de los fármacos que requieren una administración por vía intratecal son el mencionado metotrexato, el baclofeno o la citarabina.

1.1.3 Eliminación

El aclaramiento de un fármaco se refiere a la cantidad de medicamento que se elimina del torrente sanguíneo por unidad de tiempo, lo que representa la eficiencia de extracción del fármaco del cuerpo. Por otro lado, la semivida de un fármaco se define como el tiempo que tarda en reducirse a la mitad su concentración en plasma. Para alcanzar el estado estacionario del medicamento, se necesitan cuatro semividas, lo que significa que después de cuatro veces el tiempo de la semivida, el medicamento alcanza su nivel máximo en el cuerpo. Además, la eliminación del medicamento también sigue un patrón de cuatro semividas, lo que significa que después de cuatro veces el tiempo de la semivida, el 93 % del medicamento se ha eliminado del cuerpo. Es importante tener en cuenta la semivida y el aclaramiento del medicamento para determinar la dosis adecuada y la frecuencia de administración de este.

1.2 Farmacodinamia

El cerebro tiene la capacidad de adaptarse a la exposición crónica de diferentes fármacos, lo que se conoce como tolerancia. Este proceso se debe a cambios en el número o sensibilidad de los receptores, así como a la transducción de señales intracelulares o la expresión genética. Como resultado, se requiere una concentración mayor del fármaco en la sangre para producir el mismo efecto farmacológico. Además, algunos fármacos son metabolizados por el hígado, lo que produce metabolitos con actividad biológica que, por lo general, tienen una semivida mayor que el fármaco original.

El desarrollo de tolerancia a los fármacos es un fenómeno complejo que involucra diversos mecanismos bioquímicos y celulares en el cuerpo humano. Uno de los principales factores que contribuyen a la tolerancia es la adaptación de los receptores del cerebro a la presencia crónica del fármaco, lo que puede resultar en una disminución en el número o sensibilidad de los receptores.

Además de los cambios en los receptores, la tolerancia también puede estar asociada con alteraciones en la transducción de señales intracelulares, la expresión de genes y la síntesis de proteínas. Estos cambios pueden ser responsables de la disminución de la efectividad del fármaco con el tiempo.

2. NEUROTRANSMISORES

La circulación de información entre las neuronas se produce por medio de diferentes sustancias químí-

cas, llamadas neurotransmisores, que permiten la rápida despolarización de las neuronas y la posterior generación de la señal eléctrica. Este intercambio se produce mayoritariamente en la sinapsis.
Para la correcta transmisión de estas señales, los neurotransmisores deben producirse a correctas concentraciones en las vesículas presinápticas, deben ser liberados en la hendidura presináptica y difundirse hasta la hendidura postsináptica donde se unirán a sus receptores específicos, generando un potencial excitatorio o inhibitorio. Posteriormente, será necesaria su recaptación y/o degradación. Dichos procesos son específicos de cada neurotransmisor y en el caso de presentar una alteración en alguno de estos pasos puede conllevar la aparición de patologías.

Se han descrito más de 100 neurotransmisores, que pueden clasificarse según su función (excitatoria o inhibitoria) pero también según su estructura química: aminoácidos, neuropéptidos, aminas y purinas, entre otros.

Su conocimiento es importante, tanto a nivel neurofisiológico para entender las enfermedades neurológicas, pero también para conocer el funcionamiento de múltiples fármacos, sus efectos adversos y sus limitaciones.

2.1 Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) es uno de los neurotransmisores más estudiados puesto que es el primero que fue identificado en 1921 (recibiendo Otto Loewi el premio Nobel en 1936 por su descubrimiento, fue compartido con Henry Hallet Dale).

Sintetizada en las neuronas colinérgicas, presentes en el núcleo basal de Meynert, hipocampo y tronco encefálico (núcleo tegmental pedúnculo-pontino), la acetilcolina se sintetiza a partir de la colina (amina cuaternaria que se encuentra en los fosfolípidos de las membranas celulares) y del acetil-CoA (compuesto orgánico formado en el ciclo de Krebs) gracias a la acción de la colinacetiltransferasa (ChAT).

La ACh está implicada en una gran variedad de funciones cerebrales, dependiendo del tipo de receptor al que se una, siendo el principal neurotransmisor del sistema nervioso autónomo (fibras parasimpáticas pre y postganglionares) y de la unión neuromuscular, permitiendo la contracción muscular. Además, juega un papel en la regulación de la atención, la memoria y el aprendizaje, así como en el dolor y en la modulación del sueño y la vigilia.

La ACh ejerce su función uniéndose a dos tipos de receptores:

- **Los receptores nicotínicos**: presentes en la unión neuromuscular y en el sistema nervioso central; se caracterizan por ser ionotrópicos, es decir, su activación provoca una respuesta rápida y eficiente en la célula (potencial de acción) que permite, por ejemplo, la contracción muscular.

- **Los receptores muscarínicos**: se encuentran en los órganos efectores (como el corazón, el pulmón y el tracto gastrointestinal) y en el sistema nervioso central; se caracterizan por ser metabotrópicos (acoplados a proteínas G). Su activación provoca una respuesta a través de segundos mensajeros intracelulares, produciendo una variedad de respuestas celulares más lentas y prolongadas. Estas respuestas incluyen la disminución de la frecuencia cardíaca, la relajación del músculo liso gastrointestinal y la secreción de saliva y lágrimas.

El efecto de la ACh finaliza con la disociación de los receptores postsinápticos, hidrólisis mediada por la acetilcolinesterasa y la recaptación de la colina liberada en los terminales.

Dentro de los procesos patológicos en relación con el déficit de ACh tenemos las enfermedades de la placa motora como la miastenia *gravis*, patología autoinmune que afecta a los receptores postsinápticos nicotínicos (causando fatigabilidad y debilidad muscular), así como el síndrome Eaton-Lambert (autoinmune) y el botulismo (causado por una toxina producida por *Clostridium botulinum*) donde el mecanismo es presináptico, no siendo posible la liberación de acetilcolina.

Además, en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy o la enfermedad de Parkinson también se ha visto que puede haber una menor producción de acetilcolina, a causa de la degeneración de las neuronas productoras,

contribuyendo en el declive cognitivo del paciente, así como en la hipertonía y rigidez. Existe también el síndrome anticolinérgico, en la mayoría de los casos de causa iatrogénica o tóxica.

Los fármacos que actúan sobre los receptores de la acetilcolina o sobre su vía de acción son:

- Los inhibidores de la colinesterasa: son fármacos que inhiben la degradación de la acetilcolina, aumentando su disponibilidad en la sinapsis. Algunos ejemplos son la neostigmina, la fisostigmina y la piridostigmina. Para las enfermedades neurodegenerativas se emplean el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina.

- Agonistas muscarínicos: estos fármacos simulan la unión de la acetilcolina con los receptores muscarínicos, con un efecto parasimpaticomimético. Por ejemplo, la pilocarpina y el carbacol.

- Agonistas nicotínicos: simulan la acción de la unión de la acetilcolina con sus receptores nicotínicos. Algunos ejemplos son la nicotina y la vareniclina, empleados para el abandono del hábito tabáquico.

- Antagonistas muscarínicos: en este caso se bloquean los receptores muscarínicos, reduciendo la acción de la acetilcolina (parasimpaticolítico). Algunos ejemplos son la atropina y la escopolamina.

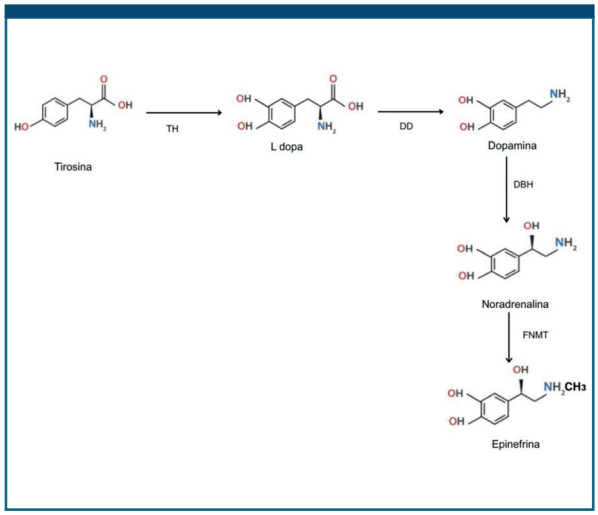
2.2 Aminas biógenas: dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, histamina

Las aminas son compuestos químicos derivados de aminoácidos que contienen un grupo funcional amino (-NH2). Las aminas biógenas que actúan como neurotransmisores son cinco: tres catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), histamina y serotonina.

2.2.1 Catecolaminas

Producidas a partir del aminoácido tirosina, las catecolaminas se metabolizan en el interior de las terminaciones nerviosas catecolaminérgicas a través de la tirosina hidroxilasa (TH) convirtiendo la tirosina a DOPA. Posteriormente, a través de varias etapas enzimáticas, la DOPA puede ser metabolizada en dopamina, noradrenalina y epinefrina (Figura 1).

Figura 1. Ruta de síntesis de las catecolaminas



TH: tirosina hidroxilasa; DD: dopa descarboxilasa; DBH: dopamina beta-hidroxilasa; FNMT: feniltolamina-N-metiltransferasa.

La degradación de las aminas biógenas y más específicamente las catecolaminas, es llevada a cabo por las enzimas monoamooxidasa (MAO) y la catecol O-metiltransferasa (COMT) que degradan estos neurotransmisores en metabolitos inactivos que son posteriormente excretados.

Dopamina (DA)

Neurotransmisor involucrado en la regulación del movimiento, el estado de ánimo y la motivación. Tras su síntesis, es liberado en la hendidura sináptica, donde se une a los receptores de DA, que son cinco, agrupados en dos familias:

- **La familia D1 (compuesta por los receptores D1 y D5):** comparten una estructura similar con la capacidad de acoplado a proteínas G, provocando un aumento del AMPc. Estos dos receptores están relacionados con la facilitación de la transmisión sináptica (excitatorios). Asociados a la cognición, el aprendizaje, la regulación de la atención y de la motivación.

- **La familia D2 (compuesta por los receptores D2, D3, D4):** con función inhibitoria a través de la activación de proteínas Gi, disminuyendo la producción de AMPc. Estos receptores están más ligados al control motor y al circuito de recompensa.

Estos receptores están distribuidos en diferentes áreas cerebrales y se conocen cuatro vías dopaminérgicas principales:

- **La vía nigroestriada:** concentra el 80 % de la DA y es principalmente mediada por los receptores D1 y D2. Conecta la sustancia negra con los ganglios de la base (estriado). Un déficit de DA en esta vía es la base de algunas enfermedades extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson. Como fármacos asociados a esta patología y para mejorar sus síntomas disponemos de:

  - L-DOPA junto a inhibidores de la descarboxilasa periférica (benserazida, carbidopa).

  - Agonistas de los receptores D2 (pramipexol, ropinirol, rotigotina).

  - Inhibidores de la MAO tipo B (selegilina, rasagilina, safinamida).

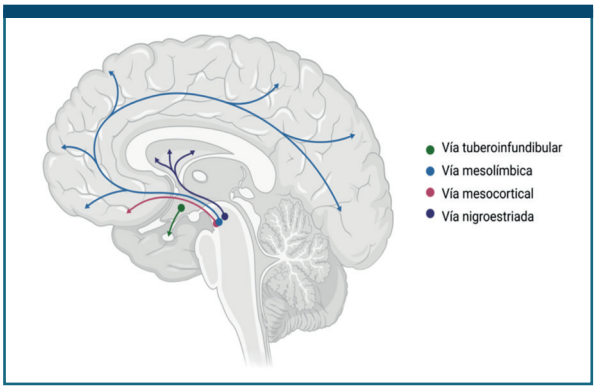
  - Inhibidores de la COMT (entacapona, tolcapona y opicapona).

- **La vía mesocortical:** originada en el área ventral tegmental del mesencéfalo, se proyecta hacia la corteza prefrontal (mediada por receptores D1). Esta vía se ha relacionado con trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, la psicosis o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

- **La vía mesolímbica:** también originada en el mesencéfalo (área ventral del tegmento) envía sus proyecciones al sistema límbico, con receptores D2 en el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo. Una afectación de esta vía se ha relacionado con trastornos anímicos como la depresión, la apatía y conductas adictivas.

- **La vía tuberoinfundibular:** esta vía se origina en el hipotálamo y se proyecta hasta la glándula pituitaria. Esta vía regula la liberación de prolactina a través de receptores D2. La activación de esta vía es una de las dianas para el tratamiento de la hiperprolactinemia por lo que se emplean agonistas dopaminérgicos para su tratamiento (cabergolina y bromocriptina).

Figura 2. Vías dopaminérgicas



Además de los mencionados anteriormente, cabe mencionar dos tipos de psicofármacos que actúan sobre las vías dopaminérgicas:

- Los inhibidores de la MAO-A empleados para la depresión (isocarboxazida, fenelzina, etc.).

- Los fármacos antidopaminérgicos son antagonistas de los receptores D1 y D2 y son utilizados principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis. Se denominan típicamente antipsicóticos o neurolépticos (haloperidol, clozapina, risperidona, quetiapina, etc.) con una mayor afinidad a los receptores D2 y con los consecuentes efectos adversos extrapiramidales. Los antipsicóticos clásicos actúan en diversas vías y en diferentes neurotransmisores, siendo los nuevos más específicos para la inhibición dopaminérgica mesolímbica.

Noradrenalina o norepinefrina (NA)

Neurotransmisor y hormona producida en las glándulas suprarrenales, así como en el sistema nervioso central (*locus coeruleus* en el tronco del encéfalo). Existen dos grandes grupos de receptores para la NA, los receptores α y los β.

- Dentro de los α, tenemos los α1, presentes en diversos tejidos (vasos sanguíneos, corazón, tracto urinario etc.), son responsables de la contracción de los vasos sanguíneos y el aumento de la presión arterial. Los α2 adrenérgicos, presentes en el páncreas, producen una inhibición de la liberación de insulina y, aquellos que están en el cerebro, son responsables de inhibir la producción de NA cerebral y por tanto contribuyen a la disminución de la respuesta al estrés.

- Los receptores β1 adrenérgicos mayormente presentes en el corazón, contribuyen al aumento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción miocárdica. En cambio, los receptores β2 presentes en los pulmones, hígado y vasos sanguíneos, una vez activados, provocan la relajación del músculo liso bronquial, la dilatación de los vasos y la liberación de glucosa hepática.

A nivel cerebral la función de la NA es compleja, interviniendo en la modulación del ciclo vigilia-sueño, en procesos de aprendizaje, atención, ansiedad y epileptogénesis, así como en los mecanismos de recompensa cerebral, estimulándose su síntesis con el uso de drogas (anfetaminas, alucinógenos) o xantinas (cafeína, teobromina y teofilina).

La disfunción de este neurotransmisor se ha relacionado con enfermedades como el Alzheimer, la depresión y la ansiedad. A nivel farmacológico, se emplean inhibidores de la recaptación de NA y serotonina (ISRN) (duloxetina o venlafaxina) para el tratamiento de la ansiedad y la depresión.

Adrenalina o epinefrina

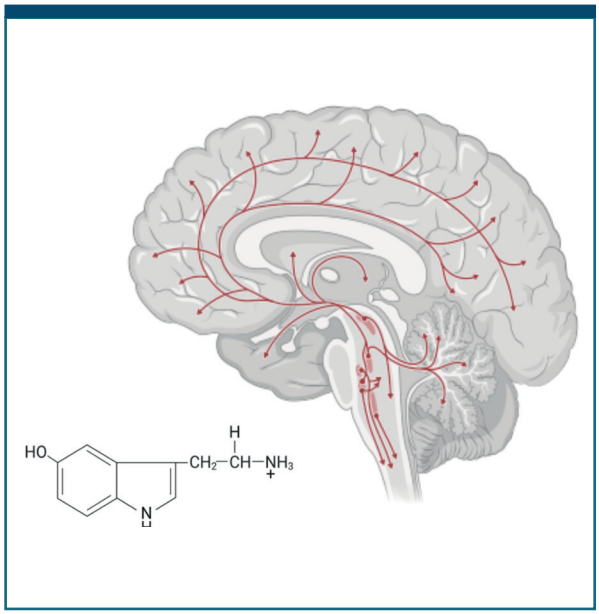
Producida también en las glándulas suprarrenales y, a nivel cerebral, en menores cantidades. Actúa también en los receptores α1-α2 y β1-β2, previamente descritos, predominando la activación del sistema simpático. A nivel cerebral se cree que podría estar relacionada con el estado de ánimo y la respuesta al estrés.

2.2.2 Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina es un neurotransmisor derivado del aminoácido triptófano y se encuentra mayormente almacenada en las plaquetas y el tracto gastrointestinal, con solo el 5 % presente en el cerebro.

La mayoría de las neuronas que sintetizan serotonina se localizan en el hipocampo, tronco y la protuberancia (núcleos del rafe dorsal y ventral), con proyecciones rostrales hacia mesencéfalo y corteza límbica, y caudales hacia cerebelo y la médula espinal. El núcleo dorsal se proyecta fundamentalmente hacia áreas motoras (sustancia negra y estriado), mientras que el núcleo medial lo hace hacia zonas límbicas (hipocampo, septum, etc.).

Figura 3. Vías serotominérgicas



Se han identificado hasta 14 subtipos de receptores para la serotonina agrupados en siete familias, entre ellos:

- La familia 5-HT1A, presente en el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala, implicada en la regulación del ánimo, del sueño (precursor de la síntesis de la melatonina) y de la ansiedad. La estimulación de estos receptores tiene efectos ansiolíticos y antidepresivos.

- La familia 5-HT2A, presente en la corteza prefrontal e hipocampo, relacionada con la regulación de la cognición y el procesamiento de estímulos sensitivos, por lo que su activación puede inducir alucinaciones y tiene un efecto psicodélico.

- La familia 5-HT3 principalmente se encuentra en el sistema nervioso entérico, su activación está implicada en la motilidad intestinal pero también en la emesis.

- La familia 5-HT4, presente en el sistema entérico, es responsable de la motilidad intestinal y de la secreción de fluidos. Su activación tiene un efecto laxante y procinético.

Se han relacionado diferentes patologías con una alteración de la producción y el metabolismo de la serotonina como la depresión, donde se han observado niveles disminuidos, por lo que los

fármacos que aumentan la disponibilidad de la serotonina cerebral son ampliamente utilizados como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (citalopram, paroxetina, sertralina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

También se ha visto que la serotonina puede estar relacionada con el trastorno obsesivo-compulsivo y la ansiedad, por lo que se emplean los fármacos previamente descritos para el control de estos síntomas.

Se han vinculado los cambios conductuales de los pacientes con enfermedad de Alzheimer con la reducción de los receptores 5-HT1 y 5-HT2 y la pérdida de neuronas en el rafe dorsal. Niveles altos de serotonina en sangre parecen preceder a la cefalea en los pacientes con migraña, se siguen de niveles disminuidos durante las crisis por lo que se cree que los receptores de serotonina estarían implicados en la regulación del dolor y la inflamación. Los triptanes actúan en los receptores serotoninérgicos cerebrales previniendo la propagación de la señal del dolor y en los 5-HT1B y 5-HT1D vasculares reduciendo la inflamación y dilatación de los vasos.

2.2.3 Histamina

Producida a partir del aminoácido histidina y almacenada mayormente en los mastocitos y basófilos, aunque se ha demostrado la existencia neuronas histaminérgicas en el hipotálamo posterior.

La histamina actúa a través de 4 subtipos de receptores: H1 (presentes en los vasos y tejidos periféricos, causando inflamación y dilatación de los vasos), H2 (presentes en el estómago, estimulando la producción de ácido gástrico), H3 y H4.

A nivel cerebral, la histamina actúa a través de los receptores H1 y H3. Los receptores H1 están implicados en la regulación vigilia-sueño, la memoria y la cognición. Los receptores H3 actúan regulando la liberación de histamina cerebral.

Los fármacos antihistamínicos, usados para tratar los síntomas de las alergias, bloquean también los receptores H1 cerebrales, provocando el efecto sedante, por lo que en ocasiones son usados como tratamiento hipnótico.

2.3 GABA

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibidor más importante del sistema nervioso central. Se sintetiza a partir del aminoácido glutamato mediante la acción de una descarboxilasa. Se conocen tres tipos de receptores específicos:

- Los receptores GABA-A son ionotrópicos, permitiendo la entrada de cloro en la célula, hiperpolarizando la neurona. Su activación produce una inhibición rápida y potente de la actividad neuronal. Su potente función inhibitoria permite que su activación sea una diana de tratamiento para las crisis comiciales o el estatus epiléptico como las benzodiazepinas (diazepam, clonazepam etc.) pero también para disminuir el umbral epileptogénico (gabapentina, ácido valproico, fenobarbital). La disfunción de estos receptores se ha relacionado con la ansiedad, la depresión y el insomnio, por lo que los fármacos que actúan en esta vía son también usados como ansiolíticos e hipnóticos.

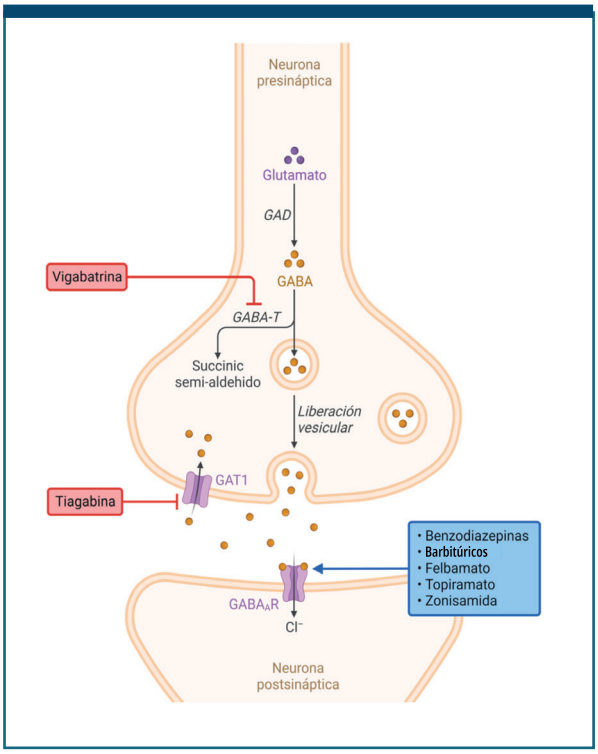
- Los receptores GABA-B son metabotrópicos (acoplados a proteínas G) y están ampliamente distribuidos por la corteza cerebral, el tronco del encéfalo y médula espinal. Su activación es más lenta y se modula inhibiendo la liberación de otros neurotransmisores como el glutamato, la NA o la DA. Los agonistas de los receptores GABA-B son empleados como relajantes musculares y son usados en la espasticidad (baclofeno).

- Los receptores GABA-C son también receptores ionotrópicos, pero a diferencia de los GABA-A, su respuesta es más lenta y duradera. Presentes en las células ganglionares de la retina.

Las patologías más frecuentemente asociadas con una alteración del neurotransmisor GABA son la epilepsia, la ansiedad, el estrés postraumático o el trastorno obsesivo-compulsivo.

Además, en enfermedades como el corea de Huntington se ha visto que hay una disminución de la actividad GABA en el núcleo estriado, probablemente contribuyendo al estado hipermotor de estos pacientes.

Figura 4. Efecto de los fármacos sobre una sinapsis inhibitoria



Se aprecia cómo el glutamato induce la síntesis de GABA en la neurona inhibitoria y posteriormente se produce una liberación de GABA a la hendidura sináptica, que provoca una entrada de Cl en la neurona postsináptica. La vigabatrina bloquea la degradación de GABA a nivel presináptico, mientras que la tiagabina impide la recaptación presináptica. Fármacos como las benzodiacepinas, felbamato, barbitúricos, topiramato o zonisamida actúan como agonistas del receptor GABA-A en la neurona postsináptica.

En la Figura 4 se aprecia el efecto de los fármacos antiepilépticos sobre las neuronas inhibitorias y el receptor GABA.

2.4 Glutamato

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro y juega un papel fundamental en la comunicación neuronal. Es sintetizado y liberado por las neuronas glutamatérgicas y actúa a través de diferentes tipos de receptores ubicados en la membrana celular de las neuronas postsinápticas. Estos receptores se dividen en dos categorías principales:

2.4.1 Receptores ionotrópicos

También conocidos como receptores de glutamato ligados a canales iónicos, son proteínas integrales de la membrana celular que forman canales iónicos en respuesta a la unión del glutamato. Los receptores ionotrópicos de glutamato incluyen (Figura 5):

Receptor NMDA (N-metil-D-aspartato)

Es un tipo especial de receptor ionotrópico que se activa por la unión de glutamato y un coagonista, como la glicina. Este receptor desempeña un papel fundamental en el aprendizaje y la memoria, así como en la plasticidad sináptica a largo plazo. Los fármacos que actúan sobre los receptores NMDA incluyen la ketamina y la memantina, esta última se emplea en la enfermedad de Alzheimer.

Receptor AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)

Es otro tipo de receptor ionotrópico de glutamato que se activa por la unión de este y desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica y la neurotransmisión rápida. Un fármaco que actúa como antagonista selectivo sobre los receptores AMPA es el perampanel, el cual se utiliza en el tratamiento de la epilepsia.

Receptor de kainato

Es el tercer tipo de receptor ionotrópico de glutamato, que se activa por la unión del glutamato y se encuentra implicado en la neurotransmisión rápida y la plasticidad sináptica.

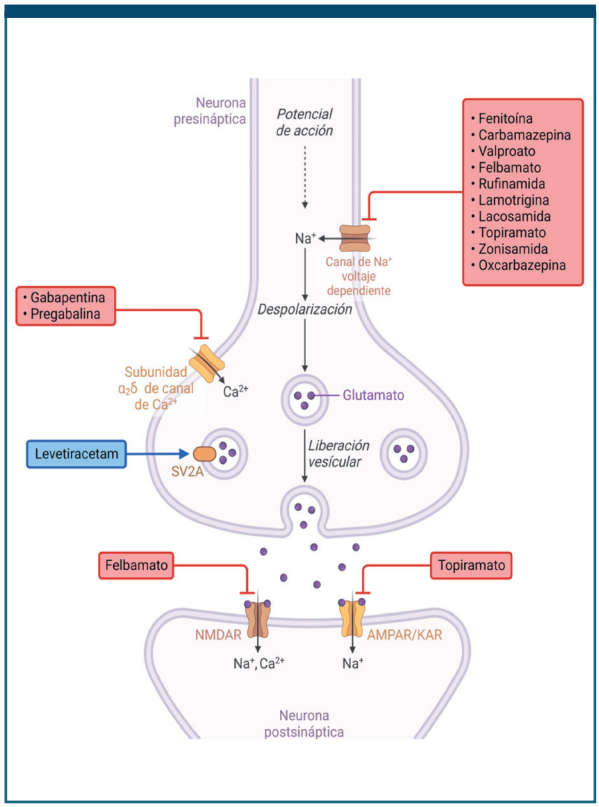
Receptores metabotrópicos

Son proteínas G acopladas a receptores que modulan la actividad celular a través de segundos mensajeros intracelulares. Estos receptores se dividen en tres subtipos (mGluR1-8) y desempeñan un papel importante en diversas funciones fisiológicas y patológicas, como la regulación de la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica y la neuroprotección. Los fármacos que actúan sobre los receptores metabotrópicos de glutamato incluyen el riluzol, que se utiliza en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, y el baclofeno, que se utiliza en el tratamiento de la espasticidad y el trastorno por uso de alcohol.

2.5 Neuropéptidos

Los neuropéptidos son moléculas compuestas por cadenas cortas de aminoácidos que actúan como

Figura 5. Efecto de los fármacos sobre una sinapsis excitatoria glutamatérgica



Se aprecia cómo el potencial de acción induce una entrada de sodio en el terminal presináptico dependiente del canal de sodio voltaje dependiente. Esto provoca la entrada de calcio, la cual favorece la liberación de las vesículas sinápticas ricas en glutamato, que actúan en la neurona postsináptica a través de los receptores NMDA, AMPA y kainato (KAR) induciendo la despolarización de la neurona postsináptica. Podemos ver en rojo cómo cada uno de los fármacos antiepilépticos bloquea diferentes dianas moleculares. El levetiracetam se une a la proteína SV2A, el cual tiene una función todavía poco clara.

neurotransmisores en el cerebro y el sistema nervioso, sintetizándose en los cuerpos celulares de las neuronas y almacenándose en vesículas en las terminales nerviosas. Algunos neuropéptidos también se producen en otras partes del cuerpo, como el hipotálamo, intestino y el páncreas, y actúan como hormonas.

2.5.1 Sustancia P

Implicada en la transmisión del dolor y la inflamación. Algunos fármacos que actúan sobre el receptor de sustancia P incluyen el aprepitant, utilizado para tratar la náusea y el vómito inducido por quimioterapia.

2.5.2 Oxitocina

Involucrado en la regulación del comportamiento social y sexual, la reproducción y la lactancia. La oxitocina sintética se utiliza para inducir el parto.

2.5.3 Neuropéptido Y

Actúa como neurotransmisor y hormona, relacionándose con la regulación del apetito y el control del peso corporal, así como con la respuesta al estrés. Algunos fármacos que actúan sobre el receptor del neuropéptido Y incluyen la orexina, utilizada para tratar la narcolepsia, y el antagonista del receptor de neuropéptido Y, utilizado para tratar la obesidad.

2.5.4 Calcitonina *gene-related peptide* (CGRP)

Implicado en la regulación del dolor y la inflamación. Algunos fármacos que actúan sobre el receptor CGRP incluyen la erenumab, utilizada para tratar la migraña, y el telcagepant, utilizado para tratar las crisis de migraña agudas.

2.6 Canales iónicos

2.6.1 Canales de sodio

Existen varios tipos de canales de sodio:

- Canales de sodio voltaje dependiente: estos canales se activan y desactivan en respuesta a cambios en el potencial de membrana. Son los responsables de la despolarización de membranas y se pueden encontrar en neuronas y en otros tipos de células excitables, como las células musculares. Ejemplos de fármacos a este nivel: lidocaína y carbamazepina. También encontramos patologías relacionadas como el síndrome de Dravet, encefalopatía epiléptica de origen genético por mutación del gen SCN1A, que codifican los canales de sodio tipo Nav1.1.

- Canales de sodio dependientes de ligando: estos canales se abren en respuesta a la unión de un ligando específico, como un neurotransmisor o una hormona. Se pueden encontrar en neuronas y en otros tipos de células no excitables, como las células epiteliales. Estos canales están compuestos por cinco

subunidades de proteínas idénticas o similares, y se dividen en dos subtipos principales: los nicotínicos (activados por acetilcolina, se encuentra en el sistema nervioso autónomo y células musculares esqueléticas) y los tipos P (activados por ATP, encontrado en células epiteliales y células ciliadas del oído interno).

- Canales de sodio regulados por la temperatura: estos canales se abren y se cierran en respuesta a cambios de temperatura. Se pueden encontrar en neuronas y en otros tipos de células, como las células sensoriales. Estos canales están compuestos por una subunidad alfa grande y varias subunidades auxiliares, y se dividen en dos subtipos principales: canales de sodio tipo Nav1.8 y Nav1.9.

2.6.2 Canales de potasio

Los canales de potasio son proteínas transmembrana que permiten el flujo de iones de potasio a través de la membrana celular y por lo general, actúan como «frenos» en la actividad neuronal. Cuando un potencial de acción llega a la terminación nerviosa, los canales de calcio se abren, permitiendo la entrada de calcio en la célula. Esto desencadena la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica y la activación de los receptores postsinápticos. Posteriormente, los canales de potasio se abren, permitiendo la salida de iones de potasio de la célula, lo que lleva a la repolarización de la membrana y la restauración del potencial de membrana en reposo.

Existen varios tipos de canales de potasio, que se clasifican en función de su estructura molecular, su cinética y su sensibilidad a diferentes toxinas y fármacos. Algunos de los tipos más comunes incluyen los canales de potasio activados por voltaje, los canales de potasio activados por calcio, los canales de potasio rectificadores hacia adentro, los canales de potasio rectificadores hacia afuera y los canales de potasio sensibles a ATP.

Los canales de potasio están relacionados con numerosas patologías neurológicas y psiquiátricas. Por ejemplo, mutaciones en los genes que codifican los canales de potasio pueden causar trastornos del ritmo cardíaco, como el síndrome del QT largo. Además, se ha demostrado que los fármacos que afectan a los canales de potasio pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos como la epilepsia y el dolor crónico. Por ejemplo, algunos antiepilépticos, como la lamotrigina y el topiramato, actúan como bloqueadores de los canales de potasio activados por voltaje. Además, la mutación del gen KCNQ2, que codifica para subunidades específicas de los canales de potasio, desencadena síndromes epilépticos de la edad neonatal y/o infantil.

2.6.3 Canales de calcio

Son proteínas de membrana que se encuentran en las células y que permiten la entrada de iones de calcio a través de la membrana plasmática. Estos canales pueden ser activados por distintos estímulos, como por ejemplo por una señal eléctrica o por la unión de un neurotransmisor.

La entrada de calcio en las células desencadena la liberación de neurotransmisores desde las terminales presinápticas. Además, los canales de calcio están implicados en la contracción muscular, la secreción hormonal y la regulación de la expresión génica. Existen distintos tipos de canales de calcio, que se clasifican en función de su estructura y de su localización en la célula. Se clasifican en 2 grandes grupos:

- Canales de calcio de alto voltaje: **tipo L**, que está implicado en la contracción muscular de músculo liso y cardíaco (el verapamilo puede actuar a este nivel, siendo tratamiento de la cefalea en racimos); **tipo N**, implicado en liberación de neurotransmisores (ejemplo de fármaco ziconotida, para dolor neuropático); **tipo P/Q**, también implicados en la liberación de neurotransmisores (la mutación de estos canales se ha relacionado con enfermedades como la ataxia episódica tipo 2).; y por último, los **tipo R** que regulan la liberación en la unión neuromuscular.

- Canales de calcio de bajo voltaje: **tipo T**, localizado en neuronas del sistema nervioso central (corteza y tálamo) y periférico (a este nivel actúa la etosuximida, para epilepsia tipo ausencias infantiles).

2.6.4 Canales de cloro

Los canales de cloro son proteínas transmembrana que permiten el flujo de iones de cloro a través de la membrana celular, regulando el potencial

de membrana en diversas células, incluyendo neuronas, músculos y células epiteliales.

Existen varios tipos de canales de cloro, incluyendo los canales de cloro ligados a receptor GABA-A (uso aplicado en la epilepsia y ansiedad, entre otros), los canales de cloro ligados a receptor de glicina (relacionados con la hiperekplexia) y los canales de cloro ligados a receptores de serotonina (con interés en la patología depresiva).

2.7 Receptores cannabinoides

Se trata de proteínas transmembrana que forman parte del sistema cannabinoide, que es un sistema de señalización celular que regula diversas funciones fisiológicas en el organismo como el control del apetito, la percepción del dolor, la memoria, el estado de ánimo y la respuesta autoinmune. También se han visto implicados en la regulación de la inflamación y la homeostasis celular. Encontramos 2 tipos de receptores que difieren en su función: los CB1 y los CB2.

2.7.1 Receptor cannabinoide CB1

Se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central, aunque también se halla en menor cantidad en otros tejidos. Sus funciones incluyen la modulación de la neurotransmisión, la memoria, la plasticidad sináptica y la neuroprotección. Algunos fármacos que interactúan con el receptor CB1 son el THC (componente psicoactivo del cannabis) y el rimonabant (un tratamiento efectivo contra la obesidad retirado del mercado debido a efectos adversos psiquiátricos).

2.7.2 Receptor cannabinoide CB2

Se localiza mayoritariamente en células del sistema inmunológico y, en menor medida, en el sistema nervioso. Está implicado en la regulación de la inflamación, la respuesta inmunológica y la neuroinflamación. La activación del receptor CB2 representa una estrategia terapéutica prometedora en enfermedades inflamatorias, autoinmunes y trastornos neurodegenerativos y neuroinflamatorios (actualmente en ensayos clínicos). A diferencia del receptor CB1, la activación del receptor CB2 no produce efectos psicotrópicos, lo que lo convierte en un objetivo farmacológico más seguro en términos de efectos secundarios.

2.8 Receptores opioides

Los receptores opioides son proteínas de membrana acopladas a proteína G que se encuentran en diferentes áreas del cerebro y otros tejidos del cuerpo. Estos receptores interactúan con compuestos derivados del opio y con otros compuestos endógenos que actúan como neuromoduladores. Estos receptores participan en diversas funciones fisiológicas, como la modulación del dolor, control respiratorio, regulación de la temperatura corporal, modulación del sistema nervioso autónomo, regulación del apetito y liberación de hormonas. Se han identificado 3 tipos principales: mu (μ), kappa (κ) y delta (δ).

2.8.1 Receptores μ

Son los más comunes y están ampliamente distribuidos en el cerebro (corteza, tálamo, sustancia gris periacueductal y ventromedial rostral) y otros tejidos del cuerpo. La estimulación de estos receptores, tanto por sustancias exógenas como endógenas, produce efectos como analgesia, euforia, sedación, disminución de la actividad gastrointestinal y respiratoria. Se cree que son los principales responsables del desarrollo de adicción a los opioides.

Ejemplos de agonistas completos (que potencian los efectos descritos) son la morfina, fentanilo y la metadona; paradójicamente, los agonistas parciales como la buprenorfina pueden ser útiles para el trastorno por abuso de opioides. Por el contrario, los antagonistas como la naloxona, se utilizan para revertir los efectos de los agonistas opioides en caso de sobredosis.

2.8.2 Receptores κ

Estos receptores se encuentran en el sistema nervioso central y periférico (específicamente en hipotálamo y sustancia gris periacueductal) y se relacionan con la modulación de la percepción del dolor, el control de emociones, la regulación del apetito y la diuresis.

Un ejemplo de fármaco que utiliza esta diana es la nalbufina (agonista κ y antagonista μ) enfocado al tratamiento del dolor moderado-grave.

2.8.3 Receptores δ

Están principalmente relacionados con la modulación del dolor, la emoción y la motivación. Se

encuentran más concentrados en los ganglios basales (núcleo pontino y amígdala). Actualmente no hay fármacos que se dirijan de forma específica a este receptor, aunque algunos estudios han demostrado que pueden tener un papel en el abuso de alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. Pharmacological Reviews, 62(3), 405-496. https://doi.org/10.1124/pr.109.002451.
2. Van den Pol, A. N. (2012). Neuropeptide Transmission in Brain Circuits. Neuron, 76(1), 98-115. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.014.
3. Catterall, W. A. (2017). Forty Years of Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Epilepsy. Neurochem Res, 42(9), 2495-2504. doi: 10.1007/s11064-017-2314-9.
4. Niday, Z., & Tzingounis, A. V. (2018). Potassium channel gain of function in epilepsy: an unresolved paradox. Neuroscientist, 24(4), 368-380. doi: 10.1177/1073858418763752.
5. Zamponi, G. W., Striessnig, J., Koschak, A., & Dolphin, A. C. (2015). The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. Pharmacological Reviews, 67(4), 821-870. https://doi.org/10.1124/pr.114.009654.
6. Mohiuddin., A. H. M. S. S. (2023). Biochemistry, Chloride Channels. In StatPearls Publishing.
7. Ye, L., Cao, Z., Wang, W., & Zhou, N. (2019). New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. Current Molecular Pharmacology, 12(3), 239-248. doi: 10.2174/1874467212666190215112036.
8. Lutz, B. (2020). Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. Dialogues in Clinical Neuroscience, 22(3), 207-222. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/blutz.
9. Wang, S. (2019). Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. Cell Transplantation, 28(3), 233-238. doi: 10.1177/0963689718811060. PMID: 30419763; PMCID: PMC6425114.
10. Shang, Y., & Filizola, M. (2015). Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. European Journal of Pharmacology, 763, 206-213. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.012. PMID: 25981301, PMCID: PMC4584181.

BLOQUE II

Semiología

Coordinadores

Álvaro Giménez Muñoz
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Irene Gómez Estévez
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Neuróloga del CSUR de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Izaro Kortazar Zubizarreta
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Departamento de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz.

José Antonio Monge Argilés
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Coordinador de la Consulta de Demencias, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica (ISABIAL).
Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

Mª Ángeles Ortega Casarrubios
Vocal del Comité Científico de la SEN en el bienio 2022-2023.
Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Alexandra Pérez Soriano
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Investigadora en Unidad Parkinson y otros Trastornos de Movimiento (UPTM), Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS-FCRB. Uparkinson-Sinapsi Neurología, Centre Mèdic Teknon, Quirónsalud, Barcelona.

Pedro García Ruiz-Espiga
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Profesor titular de Neurología. Departamento de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.

Sonia Santos Lasaosa
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Juan Francisco Vázquez Costa
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Coordinador de la Unidad Funcional de Enfermedades de Motoneurona, Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.
Profesor asociado de la Universitat de València.
Miembro de CIBERER (U763).
Miembro de ERN-NMD, ENCALS y TRICALS.

CAPÍTULO 7

Alteración esporádica de la consciencia. Síncope. Caídas. *Drop attacks*

Emilio Ruiz Fernández
Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.

Eduardo San Pedro Murillo
Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.

Agustín Sancho Saldaña
Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.

1. INTRODUCCIÓN

Síncopes, caídas y *drop attacks* (DA) constituyen en su conjunto un motivo de consulta frecuente en neurología. Son entidades sindrómicas relacionadas entre sí, puesto que tanto el síncope como el DA causan caídas y, en ocasiones, el síncope puede asociar amnesia sin quedar claro en un primer momento si el evento cursa con pérdida de consciencia.
En este capítulo revisaremos estos conceptos y cómo, a partir de una adecuada anamnesis y exploración neurológica, podemos dirigir el estudio del paciente, que a menudo abarcará un gran número de patologías diferentes (Tabla 1).

Las **caídas** pueden definirse como acontecimientos involuntarios en los que se produce una pérdida transitoria de la estática tras un momentáneo desequilibrio, en el que los reflejos posturales no consiguen impedir la precipitación del individuo. Son causa de gran morbimortalidad y discapacidad, sobre todo en personas con mayor vulnerabilidad, o cuando se producen en entornos de riesgo[1]. Pese a que socialmente están «normalizadas», no son un problema baladí y con frecuencia están precipitadas por patología neurológica subyacente, pudiendo ser un síntoma inaugural.

El **síncope** es el síndrome de pérdida súbita y transitoria de consciencia y del tono postural que suele producir como consecuencia una caída, con posterior recuperación rápida, espontánea y completa. Se diferencian tres tipos de síncope, todos ellos consecuencia de una hipoperfusión cerebral global transitoria:

- **Neuromediado** o **reflejo** (subtipo más común), se puede subdividir a su vez en **síncope vasovagal** (sus características típicas son la presencia de factores precipitantes y la aparición de signos y síntomas prodrómicos de escasa duración) y en **síncope situacional** (en los que situaciones concretas desencadenan el síncope repetidamente).

- **Hipotensión ortostática (HO)** (segundo en frecuencia). Están desencadenados bien por la adquisición del ortostatismo desde la sedestación o el decúbito, o por mantener la bipedestación estática y prolongada, por alteración disautonómica de los mecanismos compensatorios de la caída del retorno venoso, o por disminución de la volemia.

- **Cardiogénicos** (el menos común, 5-10 %), causados por una alteración estructural o funcional cardiopulmonar cuyo denominador común es un bajo gasto cardíaco que puntualmente no consigue satisfacer los requerimientos circulatorios (valvulopatías, miocardiopatías, disección aórtica, arritmias, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar...).

Tabla 1

Síndrome	Síncope	Caídas	*Drop attacks*
Definición	• Pérdida transitoria de consciencia y tono muscular, con recuperación rápida, espontánea y completa, producido por hipoperfusión cerebral global transitoria	• Pérdida transitoria de la estática postural por desequilibrio momentáneo • Fallo de reflejos posturales	• Caídas bruscas, repetidas e inesperadas, sin pródromo ni causa evidente, sin pérdida del conocimiento • Diversas fisiopatologías, puede ser criptogénico
Dx diferencial	**Neuromediado (reflejo)** • Vasovagal a) Típico b) Atípico • Situacional **Hipotensión ortostática** **Cardogénico** **Otras causas de alteración esporádica de la consciencia:** • Crisis epilépticas • AIT vertebrobasilar • Funcional • Metabólico • Aura troncoencefálicar	**Patología neurológica** (parkinsonismo, patología neuromuscular, ataxias cerebelosas...) **Patología osteoarticular y vestibular** **Presbiestasia** **Multicausalidad**	• AIT vertebrobasilar • AIT ACA origen común • Crisis atónicas y tónicas • Crisis otolíticas • Quiste coloidal de III ventrículo • Malf. de Chiari • Lesiones expansivas de fosa posterior • Funcionales • Cataplejía • Fístula medular (isquemia medular transitoria) • Parálisis periódicas • Hiperekplexia • Criptogénicos AIT vertebrobasilar

El **DA** es una entidad sindrómica en la que la principal manifestación son las caídas repetidas e inesperadas (sin pródromo) y sin una causa a priori evidente. En principio, no asocian pérdida transitoria del conocimiento (salvo si es derivada de un TCE sufrido en la propia caída), aunque existe controversia entre autores, pues algunas clasificaciones aceptan la asociación de pérdida transitoria de consciencia e incluyen al síncope y su diagnóstico diferencial en un subtipo específico de *drop attack*[2].

2. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

A continuación, se exponen las principales entidades que conforman el diagnóstico diferencial del síncope y del DA. Los hallazgos clínicos más frecuentes y su fisiopatología se exponen en los siguientes apartados.

Síncope

1) Crisis epilépticas, tanto de inicio focal con alteración del nivel de consciencia como de origen generalizado.

2) Ataques isquémicos transitorios de circulación vertebrobasilar.

3) Episodios sincopales funcionales.

4) Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS).

5) Intoxicaciones y alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hiperventilación con hipocapnia...).

6) Miscelánea de causas infrecuentes, como el aura troncoencefálica.

Drop attack

1) Ataque isquémico transitorio, habitualmente de circulación vertebrobasilar.

2) Crisis epilépticas focales motoras atónicas o tónicas.

3) Crisis otolíticas (crisis de Tumarkin).

4) Alteraciones estructurales de fosa posterior.

5) DA funcionales.

6) DA criptogénicos, cuando no se encuentra ninguna causa.

7) Miscelánea de causas anecdóticas que podrían llegar a causar episodios interpretados en su inicio como DA, como la cataplejía en la narcolepsia, las pérdidas del tono muscular paroxísticas inducidas por estímulos táctiles o auditivos inesperados en pacientes con síndrome de Coffin Lowry, o las reacciones de sacudida violentas generalizadas en respuesta al ruido o al tacto en la hipereckplexia o hipercplexia hereditaria.

Generalmente, las caídas producidas en las patologías extrapiramidales, neuromusculares o las ataxias cerebelosas, no se interpretan como DA ya que suelen tener una causa claramente identificable en la inestabilidad de la marcha o debilidad que provocan, aunque no es imposible por ejemplo que un parkinsonismo atípico debute con caídas a priori inmotivadas en contexto de la alteración predominante de los reflejos posturales.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Síncope

Es la causa más común de pérdida transitoria de consciencia. Su prevalencia en la población general es aproximadamente del 20 % y su incidencia de 6 casos por cada 1000 personas al año[3]. Su presentación en relación a la edad sigue una función bimodal, con un pico de incidencia situado entre los 10-30 años y un segundo pico después de los 70 años. El síncope neuromediado es el más común en todos los grupos de edad. En cuanto a la distinción por sexos, el síncope neuromediado es más común entre las mujeres, pero los hombres son más propensos a presentar una causa cardiogénica, presumiblemente debido al mayor riesgo de enfermedad cardiovascular[4].

Caídas

Constituye la segunda causa de muerte por lesiones accidentales (tras los accidentes de tráfico)[1]. Según la OMS, cada año a nivel mundial se producen unos 37,3 millones de caídas que precisan atención médica, de las cuales más de 680 000 son mortales (el 80 % en países de ingresos bajos y medianos)[5] y provocan más años vividos con discapacidad que las lesiones por transporte, ahogamiento, quemaduras y envenenamiento juntas[6]. Constituye por lo tanto un importante problema de salud pública que afecta más a las personas más frágiles y mayores, pues la tasa anual promedio de caídas en el grupo de personas sanas de 65 a 75 años de edad es del 15 % al 28 % y superior al 35 % en mayores de 75 años[1].

Drop attacks

Hay pocos estudios sobre la epidemiología del DA, ya que como entidad sindrómica tiene múltiples posibles etiologías y dentro de cada una de ellas, es una presentación relativamente infrecuente. Sin embargo, la alta incidencia de algunas de ellas, como AIT vertebrobasilar, hace que no sea un motivo de consulta inhabitual.

Se ha descrito la aparición de DA en el 2-3 % de pacientes con malformación de Chiari[2] y hasta en el 32,5 % de paciente con enfermedad de Ménière[7].

En cuanto al DA criptogénico, los datos se entremezclan con casos de pacientes funcionales. Los trabajos clásicos[8] apuntaban hacia una clara tendencia de aparición en el sexo femenino y edades medias de la vida (el 100 % de la muestra eran mujeres y la edad media 44,5 años) y en el único estudio epidemiológico posterior[9], el 89 % eran mujeres y la edad media 44 años.

4. FISIOPATOLOGÍA

Síncope

El cerebro tiene una elevada y constante demanda de oxígeno y glucosa cuyo aporte depende del **flujo sanguíneo cerebral (FSC)** y del contenido arterial de oxígeno. La causa común de los distintos tipos de síncope es la **hipoperfusión cerebral transitoria**. En condiciones fisiológicas, el FSC fluctúa entre 50-100 mililitros por cada 100 gramos de parénquima por minuto (>70 ml/100g/mn en la sustancia gris). El FSC depende de la presión arterial sistólica (PAS) y es capaz de autorregularse si la PAS se mantiene entre 50-150 mmHg. La PAS depende del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas. Una PAS

inferior a 50-60 mmHg, la interrupción del FSC durante más de 5 segundos, o si es inferior a 25 ml/100g/mn pueden producir el síncope (y por debajo de 8-10 ml/100g/mn se produciría isquemia y muerte neuronal)[10].

En el **síncope neuromediado** se producirá un efecto vasodilatador (con disminución de resistencias periféricas), o un efecto ionotropo y/o cronotropo negativos (con disminución del gasto cardíaco) o ambas (mixto) mediado por unas eferencias simpáticas disminuidas y parasimpáticas aumentadas, en el seno de una disfunción de los reflejos que median el equilibrio cardiovascular[11].

El **síncope por HO** se produciría bien de forma precoz, por una acumulación de sangre en el sistema venoso al adquirir la bipedestación (por desplazamiento gravitatorio de hasta 1 litro de sangre), o bien de forma diferida (al mantener la bipedestación prolongada puede disminuir el volumen plasmático hasta un 20 % por aumento de la presión capilar transmural) al fallar los mecanismos compensatorios (vasoconstricción simpática y taquicardización) por una alteración disautonómica (primaria o farmacológica), o por una disminución de la volemia que agravase estas circunstancias[11].

En el **síncope cardiogénico** se produce un bajo gasto cardíaco, bien por una arritmia o por una enfermedad estructural, también se incluirían en este grupo la embolia y la hipertensión pulmonar.

Caídas

Cualquier proceso nosológico que implique una merma en la estabilidad, ya sea por afectar a vías de la propiocepción, cerebelosas, a las aferencias visuales o vestibulares, a los reflejos posturales o cause problemas osteoarticulares, puede estar involucrado en la fisiopatología de las caídas. Frecuentemente, estas se producen en un contexto de multicausalidad en el que varias circunstancias facilitan las caídas (un ejemplo paradigmático de ello, aunque infrecuente, sería el síndrome CANVAS en el que se combinarían una ataxia cerebelosa, una neuronopatía sensitiva y la arreflexia vestibular bilateral). También juegan un papel los procesos que provocan un deterioro en la capacidad cognitiva pues típicamente afectan a la velocidad de reacción.

La presbiestasia, derivada del envejecimiento fisiológico del organismo habitualmente es consecuencia de la conjunción de distintos factores, como la disminución de la sensibilidad propioceptiva, la sarcopenia, la osteoartrosis, la presbicia y la «presbi-vestibulopatía», o la disminución de los reflejos posturales por una menor elasticidad y fallos de coordinación; todo ello explica en parte por qué las caídas son mucho más frecuentes en población anciana[1].

Drop attacks

Su fisiopatología dependerá de la causa que lo produzca:

- En la **isquemia vertebrobasilar**, el AIT puede involucrar vías que median el nivel de consciencia, como el sistema reticular activador ascendente, provocando episodios sincopales, o bien a tractos corticoespinales o a vías de control de la coordinación de la musculatura axial cerebelosas y troncoencefálicas que pueden provocar un DA12. Su fisiopatología más común será la ateroesclerosis de arterias subclavias, vertebrales o basilar; otras posibles etiologías son los mecanismos hemodinámicos en contexto de hipotensión arterial, la disección de arteria vertebral, causas cardioembólicas, el síndrome de robo de subclavia o los estados de hipercoagulabilidad. De forma poco frecuente, un infarto talámico paramediano bilateral producido por la oclusión de la arteria de Percheron (variante poco común en la que una única arteria tálamo-perforante surge de la arteria cerebral posterior con irrigación bilateral) puede manifestase en fase aguda como pérdidas fluctuantes del nivel de consciencia.

- La isquemia transitoria bilateral de áreas de la corteza premotora y motora parasagitales que controlan las extremidades inferiores puede producirse por una **oclusión de las arterias cerebrales anteriores** cuando tienen un mismo origen (variante anatómica presente en el 20 % de la población) y suele tener un mecanismo cardioembólico[13]. También se han descrito casos DA por isquemia de circulación anterior producidos por otros mecanismos, como disección carotídea[14] y fístulas arteriovenosas frontales[15].

- La **isquemia medular transitoria** puede producir DA, ya sea en contexto de un ataque isquémico transitorio aislado (fenómeno muy infrecuente y difícilmente documentable), asociado a patología estructural de aorta (más frecuentemente), como disección arterial, arteriosclerosis, iatrogenia en relación a procesos quirúrgicos o endovasculares, o mecanismos inflamatorios autoinmunes. También una fístula arteriovenosa podría provocar episodios fluctuantes de paraparesia desencadenados por el ejercicio o cambios posturales[16].

- Las **crisis epilépticas** pueden producir eventos sincopales o DA mediante varios mecanismos. Por un lado, la **asistolia ictal** derivada de una alteración autonómica central producida por la actividad crítica[17] puede producir desde un episodio sincopal hasta ser causa de SUDEP (muerte súbita en epilepsia). Tiene cierto valor lateralizador y localizador (temporal izquierda, aunque áreas de corteza frontal e insular también tienen capacidad de provocarla).

- Las **crisis atónicas** producen una pérdida súbita y generalizada del tono muscular con DA por mecanismo epiléptico. Son típicas de las encefalopatías estáticas infantiles y del síndrome de Lennox-Gastaut. También las crisis tónicas pueden producirlas.

- Las **crisis otolíticas** se cree que están causadas por cambios repentinos en el utrículo o el sáculo (bien por mecánicos de cambios de presión dentro del oído interno, o por cambios en los niveles de electrolitos en la endolinfa y perilinfa) y se producen típicamente (aunque no de forma exclusiva) en la enfermedad de Ménière. El DA sería consecuencia de un reflejo postural anómalo vehiculizado por el tracto vestibuloespinal[18]. Se han descrito casos de DA en individuo sentados sin mover la cabeza[19] e incluso otros que asocian pérdida transitoria del conocimiento «síncope vestibular», constituyendo otra causa anecdótica del diagnóstico diferencial del síncope[20].

- En la fisiopatología de la **cataplejía**, síntoma patognomónico de la narcolepsia, se involucran por un lado las neuronas orexinérgicas, que se activan en respuesta a estímulos emocionales e intervendrían en los sistemas de control motor del tronco encéfalo. Por otro lado, se activarían de forma patológica circuitos troncoencefálicos propios de la fase REM del sueño en estado de vigilia. El resultado final será la supresión del tono muscular a través de una disminución en la excitación de neuronas noradrenérgicas, inhibiendo las neuronas motoras[21].

- **Malformación de Chiari y procesos ocupantes de espacio en fosa posterior**. Se especula que la fisiopatología del DA está relacionada con la compresión de estructuras troncoencefálicas y cerebelosas que desencadenarán un evento sincopal por disautonomía central, o bien un mecanismo isquémico de insuficiencia vertebrobasilar, o «paroxismos» de ataxia cerebelosa[22].

- En las **parálisis periódicas hiperpotasémicas**, genéticamente determinadas con herencia autosómica dominante (mutación en los canales de sodio del músculo esquelético), determinados factores como la temperatura, alimentos, el ejercicio u otras circunstancias que faciliten la hiperpotasemia, provocarían una disminución en el umbral de activación del canal de sodio de la membrana muscular o su apertura anormalmente prolongada, propiciando su despolarización mantenida. Esto finalmente conduciría a una inactivación de los canales de sodio, con inexcitabilidad transitoria y debilidad muscular[2].

- Como en cualquier aura migrañosa, el **aura troncoencefálica** puede durar desde 5 minutos hasta 1 hora y cursar entre otros síntomas con disminución del nivel de consciencia, por lo que al menos en teoría, podría ser causa de un evento sincopal. Por otro lado, el síncope es más frecuente en pacientes migrañosos[23]. El mecanismo subyacente es la depresión cortical propagada, onda de despolarización que se propaga a una velocidad de 2-6 mm/min por la corteza cerebral, en la fisiopatología de la migraña.

- En la **hiperekplexia hereditaria**, distintas mutaciones en el receptor de la glicina o en su transportador neuronal provocan que los iones de cloruro no puedan entrar en la célula, generando una hiperactividad en la señalización celular del tronco cerebral y la médula espinal que causaría los síntomas de la enfermedad.

5. CLÍNICA

Síncope

Dentro de los síncopes neuromediados, en el subtipo vasovagal clásico son habituales los **desencadenantes** como reacciones emocionales al miedo, el dolor, la visión de la sangre, procesos diagnóstico-terapéuticos instrumentales, ambientes sofocantes o abarrotados de gente... mientras que en el subtipo de síncope situacional, serán determinados *triggers* como la maniobra de Valsalva con la tos o la defecación, haber comido de forma copiosa, la micción o la estimulación de la zona cervical en los síncopes por hipersensibilidad del seno carotideo, los que provoquen los episodios.

En la mayoría de ocasiones asocian **signos y síntomas prodrómicos** (presincopales), entre los que destacan: mareo, náuseas, palidez cutánea, sudoración fría, sensación de calor, palpitaciones, debilidad generalizada, visión borrosa, tinnitus... Estos síntomas evolucionarán hacia el síncope o, en caso de recuperación, hasta la completa resolución sintomática (quedando como presíncope). Es característico del subtipo de síncope neuromediado (aunque este tipo de síncope también puede presentarse sin pródromo), mientras que la ausencia del mismo es más común en el subtipo cardiogénico.

La **duración** de la pérdida de consciencia no suele exceder los 30 segundos (rara vez duran más de un minuto) y en ocasiones puede asociar manifestaciones motoras, como sacudidas mioclónicas apendiculares **(síncope convulsivo)** pudiendo en estos casos plantear dudas semiológicas con una crisis comicial (las sacudidas mioclónicas acostumbran a ser más asíncronas y con menos movimientos mioclónicos) (Tabla 2).

De manera infrecuente, pueden asociar también mordedura de lengua, que es normalmente de la punta lingual y pérdida de control de esfínteres. Tras la recuperación de la consciencia se reestablece rápidamente la **normalidad de las funciones superiores**, pudiéndose permanecer leve amnesia retrógrada; en cambio, estados de somnolencia, confusión, desorientación o agresividad deberían aumentar la sospecha de periodos postcríticos.

El **POTS**, alteración disautonómica de fisiopatología compleja, se presenta mayoritariamente en mujeres jóvenes y asocia síntomas de intoleran-

Tabla 2

Características	Síncope	Crisis generalizada
Síntomas prodrómicos	Más prolongados, incluyen mareo, náuseas, sudoración fría, sensación de calor, palpitaciones, debilidad generalizada, visión borrosa, tinnitus...	Aura, suele ser más breve y es muy variable según el tipo de epilepsia, muchas de ellas no ofrecen dudas
Duración del episodio	Breve, escasos segundos, rara vez más de 1 minuto	Suele ser más prolongada, aunque dure escasos minutos
Alteración funciones superiores posterior	Rara y breve, en ocasiones cierta amnesia del episodio	Común y más prolongada, periodo postcrítico
Movimientos anormales	Raros, puede haber sacudidas mioclónicas apendiculares arrítmicas y escasas (síncope convulsivo)	Sacudidas rítmicas y generalizadas, violentas y más duraderas
Coloración cutánea	Palidez	Cianosis
Factores precipitantes	Múltiples triggers vasovagal y situacional, ortostatismo en HO, esfuerzo físico en cardiogénico	Tóxicos, falta de sueño, olvidos medicación...
Mordedura de lengua	Poco frecuente. Punta lengua	Frecuente. Lateral de la lengua
Pérdida control esfínteres	Poco frecuente	Frecuente
Relación con la postura	Suele ocurrir en bipedestación	Puede ocurrir en cualquier postura

Adaptada de Jankovic J. Mazziotta J. Pomeroy S. Newman N. Bradley and Daroff´s Neurology in Clinical Practice. London: Elsevier; 2021

cia ortostática grave (como mareo, palpitaciones, temblor, debilidad generalizada, visión borrosa y fatiga) que podrían confundirse con síntomas presincopales y además, en algunas ocasiones, puede desencadenarse un síncope vasovagal. También es frecuente la asociación de cefalea ortostática y de migraña. Se caracteriza por un aumento patológico de la frecuencia cardíaca ortostática (>30 lpm o una frecuencia cardíaca >120 lpm a los 10 minutos de la bipedestación o en la prueba de la mesa basculante en ausencia de HO)[24].

Drop attacks

Si bien hay entidades como el DA criptogénico o el producido por malformaciones de fosa posterior que pueden no asociar ningún otro síntoma, es habitual que los DA se acompañen de un contexto sintomático, de otras comorbilidades o antecedentes familiares que nos orienten a el proceso diagnóstico.

- Los episodios de DA producidos por **isquemia vertebrobasilar** habitualmente asociarán inestabilidad de la marcha, ataxia apendicular o truncal, disartria, diplopía, vértigo o afectación de otros pares craneales.

- Los pacientes con **crisis otolíticas** contarán típicamente vértigo recurrente prolongado, pérdida auditiva fluctuante y tinnitus (en la enfermedad de Ménière) y suelen describir el DA como una sensación de ser empujados o arrojados al suelo o tienen una ilusión repentina de inclinación ambiental que causa la caída[7].

- El síntoma más común en los pacientes con **quistes coloidales del tercer ventrículo** es la cefalea inducida por los cambios de posición de la cabeza (el DA sería el segundo síntoma en frecuencia, pudiendo ser monosintomático y la exploración completamente normal). Los pacientes con **tumores de fosa posterior** pueden presentar DA desencadenados por la flexión cervical. Junto con otras **lesiones ocupantes de espacio**, como los meningiomas parasagitales, los tumores del foramen magnum o los hematomas subdurales que también pueden provocar DA, es común la asociación de otros síntomas, como la cefalea, la inestabilidad de la marcha y déficits focales de vías largas[2].

- Las **crisis atónicas** cursan con pérdida generalizada del tono muscular y pueden acompañarse de sacudidas mioclónicas. Son muy breves (habitualmente se resuelven en segundos). Habitualmente se verían en el contexto de una encefalopatía estática infantil, un síndrome de Lennox-Gastaut u otro síndrome epiléptico infantil, aunque pueden persistir en la edad adulta.

- La **cataplejía** producirá episodios de parálisis flácida incontrolable y súbita, sin pérdida de consciencia, tras un desencadenante emocional intenso (puede variar en intensidad, siendo algunos episodios sutiles y otros generalizados). Los pacientes contarán otros síntomas propios de la narcolepsia, como somnolencia diurna excesiva con ataques de sueño, despertares frecuentes nocturnos, así como parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas. Sin embargo, la cataplejía puede ser el síntoma inaugural en un 10 % de los pacientes.

- Las **parálisis periódicas hiperpotasémicas** cursan con episodios de parálisis flácida que pueden durar desde pocos minutos a días (las normo e hipopotasémicas habitualmente son más duraderas, por lo que sería más difícil que se presentasen en el diagnóstico diferencial del DA). No suelen afectarse músculos respiratorios ni faciales y tras el episodio puede mantenerse cierta debilidad muscular durante unos días. Durante los episodios es típico encontrar niveles de potasio séricos elevados (aunque no siempre) y disminución de reflejos osteotendinosos, en ocasiones asocian fenómeno miotónico clínico y/o electromiográfico. Los desencadenantes clásicos son el aumento de niveles de potasio (habitualmente en la dieta, pero también derivado de otros factores como medicamentos), el frío ambiental y el ejercicio físico y el reposo posterior al mismo. Suele existir historia familiar, aunque también hay mutaciones *de novo*.

- Para definir un **DA como funcional** se deben cumplir criterios de incongruencia e inconsistencia, con una semiología cambiante, pudiendo asociar síntomas disociativos prodrómicos, signos positivos funcionales en la exploración y desencadenantes traumáticos

en la anamnesis. Es muy habitual la asociación de otros síntomas funcionales, así como de dolor y fatiga crónicos. Además del diagnóstico en «positivo», es necesario un estudio básico para descartar exacerbaciones sintomáticas funcionales de procesos orgánicos[9].

- Los **DA criptogénicos** se suelen explicar por los pacientes como eventos repentinos, inesperados y sin pródromos, que ocurren al estar de pie o al caminar, pudiéndose no recordar la caída en sí, sino encontrándose repentinamente en el suelo. Además, es muy común que se produzcan lesiones de tejidos blandos por las caídas (incluidas lesiones faciales por no protegerse con los brazos). Se han reportado tres patrones de aparición del DA criptogénico diferentes, aquellos que se presentan con una frecuencia regular, ocurriendo entre varios episodios al día a uno cada varios meses, «clústeres» de DA fuera de los cuales no se experimenta ningún episodio, y aquellos que son infrecuentes y sin una periodicidad concreta[9].

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Síncope

Pruebas básicas: electrocardiograma (ECG) y test de ortostatismo.

***ECG**:* un ECG normal, la ausencia de comorbilidad cardiológica y de semiología típica de síncope cardiogénico hacen muy improbable esta etiología; en caso contrario se hace necesaria una valoración por cardiología.

***Test de ortostatismo**:* se toma una primera medición de PA tras haber mantenido 5 minutos el decúbito y al menos dos nuevas determinaciones al minuto y a los 3 minutos de la bipedestación. Se considera patológica una caída de PAS ≥20 mmHg (o por debajo de 90 mmHg) y/o de la PAD ≥10 mmHg, independientemente de que aparezcan síntomas al adquirir la bipedestación.

En los casos en los que el diagnóstico etiológico no esté claro, se plantearán pruebas de segundo nivel:

Analítica sanguínea (según la sospecha), hematocrito y hemoglobina para evaluar causas de volemia baja, marcadores de enfermedad cardíaca, alteraciones metabólicas (hipoglucemia o alteración hidroelectrolítica…), dímero D si se sospecha embolia pulmonar…

***Prueba de mesa basculante**:* cuantifica las variaciones de presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) que se producen con los cambios posicionales desde el decúbito hasta el ortostatismo pasando por diferentes grados de inclinación mediante una mesa basculante que asegura al paciente. En ocasiones se administran fármacos provocadores (trinitroglicerina sublingual o dosis bajas de isoproterenol intravenoso) para aumentar su sensibilidad. Permite diagnosticar el síncope neuromediado y el ortostático con una sensibilidad del 50-60 % y una especificidad del 90 %[10].

- **Resultado normal**: tras la incorporación y supinación del paciente no ocurre ningún cambio en la PA o aumenta ≤10 % y la FC aumenta ≤10 %.

- **Patrón de síncope neuromediado**: tras la incorporación en una primera fase, la PA disminuye lentamente y la FC aumenta ligeramente; posteriormente la PA sufre una caída más pronunciada y la FC disminuye (cardioinhibición). Cuando se vuelve a inclinar la mesa, la FC y la PA aumentan otra vez rápidamente.

- **Patrón de síncope por HO**: inmediatamente tras la incorporación, la PAS comienza a disminuir hasta caer al menos 20 mmHg a los 3 minutos. La FC podría aumentar o no (en contexto de la disautonomía) en un intento de compensar la PA.

- **Patrón POTS**: tras la incorporación de al menos 60° no ocurre ningún cambio en la PA o aumenta ≤10 % y la FC aumenta ≥30 lpm.

- **Patrón síncope funcional**: aparecerían síntomas en cualquier momento tras la incorporación, no disminuirá la PA ni la FC; ambas suelen aumentar antes del evento y alcanzar los valores máximos durante el mismo.

***Masaje seno carotideo**:* indicado en pacientes mayores de 40 años, salvo en pacientes con enfermedad cerebrovascular, sobre todo en casos de estenosis o soplo carotideo. Se realiza un masaje suave en ambos lados del cuello, a nivel de la bifur-

cación carótida (se emplea como referencia anatómica el borde anterior del esternocleidomastoideo, junto al cartílago cricoides) durante 5-10 segundos, monitorizando la PA y el ECG.

Se activarán mecanorreceptores cuya aferencia se dirige al núcleo del nervio vago y centro vasomotor y su eferencia se vehiculiza por el nervio vago hasta el nodo sinusal y auriculo-ventricular. El resultado de la prueba se considera patológico si ocurre una asistolia ≥3 segundos y/o un descenso PAS ≥50 mmHg, aunque el diagnóstico final de síndrome del seno carotideo requiere que se reproduzcan los síntomas con la prueba[10].

Drop attacks

El estudio complementario del DA estará totalmente dirigido en función de la sospecha etiológica, sustentada en la anamnesis y la exploración física. Al abarcar múltiples posibles etiologías, el estudio puede incluir pruebas de neuroimagen, estudios electrofisiológicos, video test de impulso cefálico, hasta test genéticos.

En caso de no tener ningún dato orientativo, sería necesario realizar un estudio básico de cribado que se ampliaría en función de sus resultados o de nuevos datos clínicos en el seguimiento. Este puede comprender: **analítica sanguínea** básica, ECG, **electroencefalograma** y una **resonancia magnética cerebral con angiografía cerebral y de troncos supraaórticos.**

Puede ser necesaria la valoración por **otorrinolaringología** para despistaje de causas otolíticas, por **cardiología** si algún dato de la anamnesis, exploración o resultados de ECG lo hace necesario e incluso por **psiquiatría** en caso de etiología funcional que lo precise.

El **video-EEG de 24 horas** puede ser muy útil en aquellos casos que sugieran causa epiléptica o que presenten episodios muy frecuentes que permitan su caracterización.

7. DIAGNÓSTICO

Como hemos visto, la anamnesis y la exploración física son la piedra angular del proceso diagnóstico al permitirnos establecer el diagnóstico sindrómico. Invertir esfuerzos en documentar las circunstancias y la semiología de los episodios aumentará la probabilidad de éxito. Es recomendable hacer la historia clínica junto a familiares o seres cercanos que hayan presenciado los episodios e indagar en los factores socio-demográficos, comórbidos y farmacológicos del paciente.

Síncope

Se podrá orientar el diagnóstico con alta probabilidad a través de la anamnesis en los siguientes escenarios:

- **Síncope neuromediado**: existirán factores precipitantes, síntomas prodrómicos, semiología sincopal típica, recuperación rápida y completa. Además, la exploración física será probablemente normal, así como el ECG y el test de ortostatismo.

- **Síncope ortostático**: se producirá típicamente en contexto de adquisición/mantenimiento prolongado de bipedestación, o de la asociación de fármacos con acción antihipertensiva, antihistamínica, antidopaminérgica o alfa-simpaticolítica, entre otros. La exploración física y ECG serán típicamente normales y el test de ortostatismo probablemente saldrá alterado. En caso de que la anamnesis o la exploración no sean normales, habrá que plantearse si el origen de la disautonomía del paciente está en el contexto de una enfermedad neurológica (como una polineuropatía de fibra fina, una atrofia multisistema...).

- **Síncope cardiogénico**: si ha ocurrido durante el ejercicio, en pacientes jóvenes con antecedentes familiares de muerte súbita, o si hay antecedentes de enfermedad cardiopulmonar. Además el, ECG puede ser anómalo (sobre todo si existen signos de isquemia miocárdica). Se requerirá una valoración y estudio cardiológico más amplio valorando ingreso del paciente.

En casos de **síncope no explicados** pese a estudio complementario amplio, los esfuerzos diagnósticos posteriores dependerán de la frecuencia de los episodios, en caso de requerirlo se hace necesario revalorar el diagnóstico con posibles etiologías del diagnóstico diferencial.

Drop attacks

El diagnóstico etiológico final dependerá del estudio de cada una de sus posibles causas, quedando como criptogénicos aquellos casos en los que no se encuentre ninguna explicación.

Pese a que puede existir cierta tendencia en la literatura a señalar que parte de los DA criptogénicos puedan ser en realidad funcionales[8,9], en opinión de los autores esta correlación no debe realizarse en la práctica clínica pues puede conllevar sesgos que entorpezcan el proceso diagnóstico.

8. TRATAMIENTO

Síncope neuromediado y ortostático

En la mayoría de casos se basa en medidas no farmacológicas[25]:

1) **Informar y tranquilizar** sobre la benignidad del proceso e intentar evitar situaciones desencadenantes (comidas copiosas y alcohol, maniobras de Valsalva, ambientes abarrotados y calurosos, la deshidratación, mantener la bipedestación de forma prolongada y estática, realizando en todo caso contracciones musculares regulares para favorecer el retorno venoso) y exposiciones de riesgo a traumatismo y accidentes.

2) En caso de experimentar síntomas prodrómicos, adquirir una **posición de seguridad** (sentado o acostado) e iniciar **maniobras de contrapresión** (contracciones musculares isométricas, como apretar los puños, entrelazar las manos, extender con fuerza los brazos, sentarse en cuclillas… con lo que aumentará el gasto cardíaco y la PA) (Figura 1).

3) **Aumentar ingesta de fluidos** y si no hay contraindicaciones, **suplementar con sal** en las comidas (dosis de 120 mmol/día)[26].

4) Reducir o suspender aquellos **medicamentos con efecto hipotensor**, tanto antihipertensivos clásicos, como vigilar fármacos dopaminérgicos, antidepresivos o neurolépticos que pueden aumentar el riesgo de síncope.

Con estas medidas suele disminuir la frecuencia de síncopes (menos de la mitad de pacientes sufren nuevos episodios en los primeros 2 años, sobre todo en el síncope neuromediado y en el síncope de causa desconocida, se desconoce la razón de este fenómeno)[25].

Figura 1. Maniobras de contrapresión



Solo pacientes que presentan recurrencias frecuentes pese a las medidas no farmacológicas o cuando cursan sin pródromos y el paciente está expuesto a situaciones de alto riesgo (por actividad deportiva, conducción de maquinaria u otro tipo de exposición laboral) se requiere **tratamiento farmacológico**. Los principales fármacos empleados habitualmente son:

- La **fludrocortisona**, que aumenta la reabsorción renal de sodio y expande el volumen plasmático contrarresta la cascada de mecanismos que desembocan en el síncope neuromediado y por OH. Se puede considerar en pacientes jóvenes PA normal o baja, siempre que no haya contraindicaciones para el fármaco[27]. Tiene nivel de recomendación IIB en el síncope vasovagal y IIA en síncope ortostático[25].

- La **midodrina** aumenta la vasoconstricción arterial periférica, favoreciendo el retorno venoso, por lo que puede ser útil en pacientes con síncope por HO y vasovagal28 que no tengan contraindicaciones, tiene un nivel de recomendación IIB para el síncope vasovagal y IIA para el producido por HO[25].

Por último, habrá casos en los que se plantee la estimulación cardíaca mediante marcapasos en pacientes mayores de 40 años con síncopes recurrentes e impredecibles en los que se haya documentado la presencia de un reflejo cardioinhibitorio, que presenten pausas asistólicas o bloqueos auriculoventriculares[29].

Caídas

El tratamiento de las caídas se basa fundamentalmente en el de las causas subyacentes y en las **medidas de prevención**, entre las que están la **fisioterapia** y el uso de **apoyo** para aumentar la estabilidad. También es importante mejorar aquellos factores externos que puedan favorecer las caídas en el entorno del paciente, como elementos arquitectónicos y de mobiliario. Como terapia fisioterapéutica, son beneficiosos aquellos ejercicios dirigidos a la **reeducación del equilibrio** y al desarrollo de los reflejos. El ejercicio físico aeróbico que integra el entrenamiento de la flexibilidad y la coordinación de los movimientos con la atención en la propiocepción, como clásicamente constituye la práctica del taichí. Esta se ha mostrado muy beneficiosa, pudiendo reducir la tasa de caídas en personas de riesgo hasta el 50 %[30].

Drop attacks

El tratamiento del DA dependerá, una vez más, de la causa que los provoque, ya sea la prevención secundaria en los eventos isquémicos cerebrovasculares, el tratamiento anticrisis en los pacientes epilépticos, o la descompresión quirúrgica en la malformación de Chiari (el abanico de tratamientos de las potenciales causas del DA excede los límites de este capítulo). Sin embargo, el DA criptogénico no tiene un tratamiento farmacológico específico.

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

Tanto los síncopes como los DA, además de constituir un motivo de derivación muy común en nuestras consultas, son síndromes que pueden entrañar patologías de riesgo vital y que con frecuencia tienen un tratamiento específico que puede modificar su pronóstico. Solo mediante su abordaje sistemático a través el método clínico clásico en neurología, basado en una anamnesis y exploración física rigurosas, es posible identificar estas causas de forma precoz. Por ello, resulta fundamental estar familiarizado con el reconocimiento clínico de estas entidades. Por su parte, las caídas estarán con frecuencia motivadas por patología neurológica que será importante desenmascarar, tanto para tranquilidad diagnóstica del paciente, como para poder instaurar medidas que disminuyan el riesgo de recurrencia, que como hemos visto, asocia una elevada morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Caídas. Datos y cifras. URL: http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs344/es/. [Oct 2012].
2. Jankovic J. Mazziotta J. Pomeroy S. Newman N. Bradley and Daroff´s Neurology in Clinical Practice. London: Elsevier; 2021.
3. Chen L, Shen W, Mahoney D, et al. Prevalence of syncope in a population aged more than 45 years. Am J Med 2006;119:1088.e1.
4. Soteriades E, Evans J, Larson M, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002;347:878.
5. World Health Organization. Estimates, fall-related deaths and non-fatal injuries exclude falls due to assault and self-harm; falls from animals, burning buildings, transport vehicles; and falls into fire, water and machinery.

URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls [26.4.2021].
6. World Health Organization. The disability-adjusted life year (DALY) extends the concept of potential years of life lost due to premature death to include equivalent years of "healthy" life lost by virtue of being in states of poor health or disability. 2019.
7. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J. Crisis otolíticas de Tumarkin o drop attacks en pacientes con enfermedad de Ménière. Acta Otorrinolaringol Esp. 2005 56(10):469-71.
8. Stevens L, Matthews B. Cryptogenic drop attacks: an affliction of women. Br Med J 1973;1:439-42.
9. Hoeritzauer I, Carson J, Stone J. 'Cryptogenic Drop Attacks' revisited: evidence of overlap with functional neurological disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jul;89(7):769-776.
10. Zauner A, Daugherty W, Bullock R, et al. Brain oxygenation and energy metabolism Part I Biological function and pathophysiology. Neurosurgery 2002;51:289-302.
11. Tejeiro-Martínez J. Fundamentos de Neurología. Semiología clínica y fisiopatología. Madrid: Ergon; 2022.
12. Brust C, Plank R, Healton E, et al. The pathology of drop attacks: a case report. Neurology. 1979. 29(6):786-90.
13. Kang Y, Kim S. Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical imaging study in 100 patients. Neurology 2008. 70:2086-2393.
14. Casana R, Tolva, V, Majnardi, R, et al. Endovascular management of symptomatic cerebral malperfusion due to carotid dissection after type A aortic dissection repair. Vasc. Endovascular Surg. 2011. 45:641-645.
15. Oh J, Yoon M, Kim H, et al. A case of pial arteriovenous fistula with giant venous aneurysm and multiple varices treated with coil embolization. J Korean Neurosurg Soc. 2011. 50(3):248-51.
16. Almenara-Escribano D, Jódar-Morente J, Ortega-Armenteros C. Accidente isquémico transitorio medular como presentación de aneurisma disecante de aorta. Descripción de caso y revisión de la literatura. Neurología. 2018. 33(5):339-42.
17. Tényi D, Gyimesi C, Kupó P, et al. Ictal asystole: A systematic review. Epilepsia. 2017. 58(3):356-362.
18. Cortez P, Sariego H. Crisis otiliticas de Tumarkin. Revsión de la literatura. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2017. 77:335-338.
19. Kentala E, Havia M, Pyykkö I. Short lasting drop attacks in Ménière's disease, Otoryngol Head Neck Surg. 2001. 124:526-530.
20. Pyykkö L, Manchaiah V, Zou J, et al. Vestibular syncope: A disorder associated with drop attack in Ménière disease, Auris Nasus Larynx. 2018. 45:234-241.
21. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, et al. Cataplexy-clinical aspects, pathophysiology and management strategy. Nat Rev Neurol. 2014. 10(7):386-95.
22. Prilipko O, DehDashti AR, Zaim S, et al. Othostatic intolerance and syncope associated with chiari type I malformation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005. 76:1034-1036.
23. Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, et al. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. Neurology. 2006. 11;66(7):1034-7.
24. Khurana RK, Eisenberg L. Orthostatic and non-orthostatic headache in postural tachycardia syndrome. Cephalalgia. 2011. 31(4):409-15.
25. Guía ESC 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento del síncope. Revista Española de Cardiología. URL: https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2018-sobre-el-articulo-S0300893218304895. [Octubre 2018].
26. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. Heart. 1996. 75:134-140.
27. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2016. 68:1-9.
28. Izcovich A, González C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. Neurology. 2014. 83:1170-1177.
29. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. Europace. 2016. 18:1427-1433.
30. Lomas-Vega R, Obrero-Gaitán E, Molina-Ortega FJ, et al. Tai Chi for Risk of Falls. A Meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2017. 65(9):2037-2043.

CAPÍTULO 8

Delirium. Síndrome confusional

Juan Marta Enguita
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián.

Elena Erro Aguirre
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Paula Tellechea Aramburo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

1. INTRODUCCIÓN

El *delirium* o síndrome confusional agudo (SCA) es un síndrome clínico plurietiológico que se caracteriza por una alteración aguda del estado de consciencia (especialmente del nivel de atención y alerta), y de procesos de la cognición (memoria, abstracción, razonamiento, resistencia a la interferencia, perseverancia...), así como una desregulación en los ritmos de vigilia-sueño. Se desarrolla en un plazo breve de tiempo (horas-días) y son características las fluctuaciones clínicas. Los pacientes presentan de forma característica alteraciones de la vigilancia, que oscilan en gravedad desde una disminución leve a un nivel cercano al coma, sin embargo también puede cursar con hipervigilancia y agitación grave[1]. Otros síntomas que pueden acompañar el cuadro son la desorientación temporal y espacial, la presencia de delirio y alucinaciones, así como alteraciones vegetativas como sudoración, hipertensión o taquicardia[2].

En la literatura se han empleado distintos términos para referirse al *delirium*, siendo los más frecuentes el de SCA o síndrome cerebral orgánico[3]. La expresión de encefalopatía aguda se ha utilizado también en estos mismos términos, sin embargo, este no es un síndrome clínico, sino que hace referencia al proceso patobiológico difuso subyacente a las manifestaciones del *delirium*[4].

El *delirium* se desencadena por la conjunción de factores predisponentes y precipitantes (Tabla 1)[5]. La mayoría de factores precipitantes del *delirium*

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar un síndrome confusional agudo o *delirium*

Factores predisponentes
• Edad >75 años • Historia previa de *delirium* • Deterioro cognitivo ligero • Demencia • Retraso del desarrollo • Privación sensorial visual o auditiva • Desnutrición • Abuso de alcohol • Abuso de fármacos psicoactivos/polifarmacia • Enfermedades cerebro o cardiovasculares y renales • Depresión u otras enfermedades psiquiátricas
Factores precipitantes
• Fragmentación del sueño • Cambios en fármacos psicoactivos • Enfermedad médica aguda • Ictus • Hipoglucemia • Ingreso hospitalario • Uso de contención mecánica • Sondaje vesical • Traumatismo • Sepsis • Intervención quirúrgica • Ingreso en UCI • Ventilación mecánica

se originan fuera del cerebro, pero también puede desencadenarse por enfermedades neurológicas primarias, como el ictus[6]. Sin embargo, una gran parte de los pacientes con *delirium* han estado expuestos a diversos factores de riesgo y posibles precipitantes, y a veces es difícil asignar una causa específica a un caso concreto de *delirium*[7].

2. EPIDEMIOLOGÍA

El *delirium* supone uno de los motivos más frecuentes de consulta en urgencias y de aviso a neurología desde otros servicios hospitalarios por pacientes ingresados[8]. Así, la prevalencia global de *delirium* en pacientes hospitalizados se sitúa en el 23 %[9], aumentado significativamente en pacientes mayores de 65 años hasta el 25-50 %[10] y el 38 % en residencias de ancianos[11]. Tras una intervención quirúrgica de cirugía mayor, la incidencia de *delirium* en pacientes sanos es baja, pero puede alcanzar el 20 % en pacientes de alto riesgo[12]. En el caso del ictus, el *delirium* es frecuente, y puede aparecer hasta en una cuarta parte de los casos, sobre todo en ictus del territorio de la arteria cerebral media derecha[6].

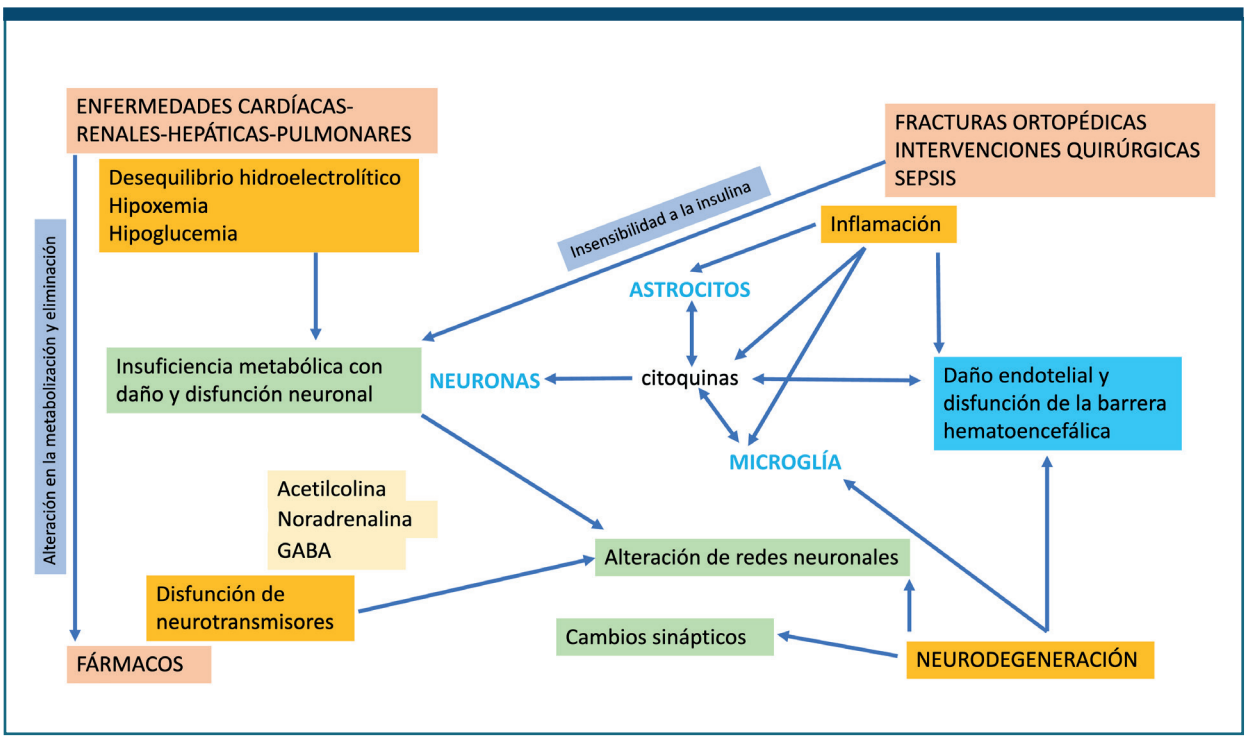
La mayor frecuencia de *delirium* se encuentra en unidades de cuidados paliativos donde puede alcanzar hasta el 74 %[13], y en unidades de cuidados intensivos con cifras de hasta 50-70 % de los pacientes[14]. Por último, este problema no es exclusivo de personas de edad avanzada, apareciendo en niños y adolescentes con una prevalencia del 4 % que puede alcanzar el 50 % en aquellos en estado crítico[15].

3. FISIOPATOLOGÍA

La interacción entre una predisposición subyacente y un factor precipitante, estresante y agudo son clave en la fisiopatología del *delirium*. Los mecanismos fisiopatológicos del *delirium* son diversos y en muchos pacientes intervienen varios simultáneamente (Figura 1)[5]. De esta forma, diferentes factores biológicos que interactúan entre sí producen la disrupción de la conectividad de redes neuronales, lo que resulta en un profundo fallo de la función cerebral normal y una situación de encefalopatía difusa[3].

El primer grupo de estos factores biológicos son aquellos que alteran directamente el metabolismo neuronal o impiden satisfacer las necesidades energéticas cerebrales[5]. En muchas enfermedades agudas cardiacas o respiratorias se producen desequilibrios electrolíticos o hipoxemia, que di-

Figura 1. Fisiopatología del *delirium* que muestra los diferentes factores biológicos implicados y sus interrelaciones



rectamente afectan a la función neuronal, como también lo hace la hipoglucemia[16,17]. Por otra parte, las infecciones, las intervenciones quirúrgicas y los traumatismos pueden desencadenar insensibilidad a la insulina, lo que limita la captación y el uso de la glucosa por el cerebro. Además, la desnutrición, la deshidratación, el fallo hepático o renal enlentecen el metabolismo y la eliminación de fármacos y sus metabolitos[3].

La respuesta inflamatoria ante distintos procesos es otro de los factores biológicos que pueden desencadenar *delirium*[18]. La respuesta inflamatoria sistémica en respuesta a infecciones o después de fracturas ortopédicas puede dar lugar a una cascada de inflamación local en el tejido cerebral mediada por la liberación de citoquinas como la interleucina-1β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral (TNF)[18]. Las citoquinas actúan directamente sobre la microglía y los astrocitos activándolos[19]. Los astrocitos pierden la función de soporte metabólico neuronal y en consecuencia se agrava el daño sobre las neuronas. La IL-1β y el TNF también activan al endotelio vascular controlando dinámicamente la permeabilidad de la barrera hematoencefálica[20].

El tercer factor biológico implicado en la fisiopatología del *delirium* es la disfunción de neurotransmisores, como el déficit colinérgico, el excesivo tono dopaminérgico o ambos. Este desequilibrio es consecuencia directa de la acción de determinados fármacos, como los anticolinérgicos o antihistamínicos y también fármacos con acción gabaérgica. Muchos medicamentos comunes tienen efectos anticolinérgicos, y el aumento de la carga anticolinérgica incrementa el riesgo de *delirium*. Este efecto es más probable que aparezca en pacientes con vulnerabilidad colinérgica, como los ancianos y pacientes con demencia[21]. Por otra parte, el consumo de opiáceos conlleva un importante riesgo de *delirium*, debido a que aumentan la liberación de noradrenalina[22]. Esta disfunción de neurotransmisores actúa sobre el sistema reticular activador ascendente y altera la transmisión talamocortical. Adicionalmente, la polifarmacia conlleva riesgo de interacciones farmacológicas con incremento de los efectos secundarios y el deterioro de la función renal y hepática que finalmente producen elevación de la concentración plasmática de fármacos o de sus metabolitos[23].

La demencia es un factor biológico de riesgo progresivo para desarrollar *delirium*, de manera que factores desencadenantes de menor entidad son capaces de provocarlo si ya existe una enfermedad neurodegenerativa subyacente[1]. Los procesos clave que determinan esta vulnerabilidad incluyen cambios en la conectividad de las redes cerebrales, alteraciones inflamatorias y de las células gliales, y cambios vasculares[24]. Con el envejecimiento y la neurodegeneración, las poblaciones de neuronas colinérgicas y noradrenérgicas degeneran, y ambas son necesarias para mantener la integridad de la función cognitiva en respuesta a los factores estresantes agudos[25]. La microglía y los astrocitos del cerebro con enfermedad neurodegenerativa son más proclives a producir respuestas proinflamatorias frente a distintos estímulos, exacerbando así la inflamación en zonas vulnerables a la neurodegeneración[26]. El envejecimiento y la neurodegeneración también desencadenan alteraciones en la vascularización cerebral que conducen a un deterioro de la perfusión cerebral y de la reactividad vascular, lo que conlleva alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con la consecuente interrupción del transporte de proteínas plasmáticas importantes para el metabolismo cerebral o por el contrario, permitiendo el paso de moléculas inflamatorias desde la circulación sistémica, así como de medicamentos que pueden tener efectos psicoactivos y deletéreos para la función cerebral.

4. DIAGNÓSTICO Y SEMIOLOGÍA

El síndrome en su conjunto se caracteriza por una disfunción cerebral multisistema que lo encuadra en una encefalopatía difusa en la que predominan los siguientes síntomas:

- **Alteración de la atención**
  Reducción de la capacidad de focalizar y mantener la atención de estímulos externos, redirigirla a nuevos estímulos, baja resistencia a la interferencia e inadecuada perseverancia.

- **Alteración del nivel de alerta**
  Inapropiada reactividad a estímulos, tanto con necesidad de mayores estímulos de lo habitual para obtener respuesta como en ocasiones con hiperexcitabilidad, de forma que estímulos irrelevantes en otras circunstancias desencadenan una respuesta o parasitan la percepción de la realidad que aparece distorsionada (favoreciendo la aparición de ilusiones).

- Alteración de otras funciones cognitivas
Se afectan con mayor frecuencia la memoria, la abstracción, las funciones ejecutivas de planificación o razonamiento lógico, pudiendo asociar alteración del lenguaje, alteración de las praxias y trastornos de la percepción con interpretaciones frecuentes de contenido delirante.

- Aumento o reducción de la actividad psicomotora
En este aspecto cabe destacar la variabilidad observada, con cuadros de enlentecimiento psicomotor y hasta estupor frente a fases de hiperactividad con impersistencia en las posturas y posiciones, automatismos y característicamente tendencia a «echar la mano» a las sábanas, sondas y elementos del entorno. Así, se diferencian fases hipoactivas y fases hiperactivas del *delirium*, estas últimas acompañadas con más frecuencia de suspicacia, alucinaciones e ideas delirantes con frecuente contenido paranoide, que favorecen la heteroagresividad y dificultan el manejo del paciente.

- Alteración de los ciclos de sueño-vigilia
Es frecuente el empeoramiento vespertino, incrementándose la desorientación, agitación e inquietud de forma progresiva, y lográndose el descanso en las fases finales de la noche, con importante somnolencia en fases iniciales del día y siendo el periodo de mayor lucidez el del mediodía. De esta forma, en una sola noche, o de forma progresiva en varios días, se invierte el ciclo sueño-vigilia de los pacientes.

- Alteraciones autonómicas
Puede presentarse varios síntomas como rubefacción excesiva, taquicardia, respuestas pilomotoras o sudoración profusa.

- Labilidad emocional
Se evidencia con frecuencia episodios de miedo irracional, irritabilidad y negativismo. En otras ocasiones, pueden asociar cuadros hipomaniacos y comportamientos inapropiados o desinhibidos.

- Otros síntomas
Según la etiología subyacente, pueden asociarse mioclonías, asterixis, exacerbación del temblor previo, o rigidez generalizada.

Figura 2. Factores de riesgo para desarrollar un síndrome confusional agudo o *delirium*

1. Se pueden observar alteraciones de la atención como la capacidad de dirigir, centrar, mantener o desviar la atención; así como alteraciones de la consciencia
2. Las alteraciones aparecen en poco tiempo (horas o días) y su gravedad tiende a cambiar a lo largo del día
3. Presencia de una alteración cognitiva adicional como un déficit de memoria, orientación, lenguaje, capacidad visuoespacial o de la percepción
4. Las alteraciones de los criterios 1 y 3 no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de atención extremadamente reducido, como sería el coma
5. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen datos que indican que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia, una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías

Todo ello caracterizado por un curso fluctuante, y una instauración aguda-subaguda. Adicionalmente, según su duración en el tiempo, puede distinguirse el *delirium* agudo o síndrome confusional con duración de horas o días del *delirium* persistente con duración de semanas o meses.

4.1 Criterios diagnósticos

El diagnóstico de *delirium* es clínico y precisa para su identificación de una valoración neurocognitiva y observación clínica. Para el diagnóstico, se utilizan de forma preponderante los criterios del DSM-5[27] que recogen la sintomatología predominantemente centrada en la atención y alerta, el inicio agudo-subagudo y característicamente fluctuante, así como la relación del síndrome con uno o varios factores precipitantes (Figura 2).

Algo menos utilizados, por su carácter más restrictivo, son los criterios diagnósticos establecidos por la ICD-10[28] que exigen una afectación multidominio (atención, cognición, consciencia, emoción y alteración de ciclos sueño-vigilia). Muestra de ello es el estudio que evaluó la aplicación de ambas escalas en un total de 230 pacientes ancianos hospitalizados, encontrando una incidencia de *delirium* con los criterios del DSM-IV del 24,9 % frente a un 10,1 % con los criterios recogidos en la ICD-10[29].

4.2 Herramientas de *screening*

En el manejo habitual del *delirium*, y dada la importancia de las medidas preventivas, se han desarrollado herramientas dirigidas al diagnóstico precoz del cuadro, así como a la identificación de aquellos pacientes en riesgo de desarrollar un cuadro de *delirium*. De esta forma, se han propuesto algunos modelos predictivos que buscan identificar pacientes en riesgo siendo el más interesante el modelo PRE-DELIRIC para pacientes en UCI basado en 10 factores de riesgo registrados en las primeras 24h (edad; escala APACHE-2; ingreso urgente; presencia de coma, infección, o acidosis metabólica; uso de sedantes o mórficos; y niveles de urea) y con muy buena capacidad de predicción (AUC 0,87 IC95 % 0,85-0,89)[30].

Sin embargo, la herramienta de *screening* más utilizada en la práctica clínica para identificar datos precoces de *delirium* es la Escala de Confusión Aguda (CAM, por sus siglas en inglés)[31]. Ha sido validada en diferentes países y destaca por sus altas tasas de replicabilidad interobservador y una muy buena sensibilidad (94 %) y especificidad (89 %) si se aplica por un usuario entrenado. Es importante señalar que la CAM no es una herramienta de diagnóstico definitiva, sino una herramienta de *screening* que debe complementarse con una evaluación clínica completa para un correcto diagnóstico diferencial. Para ello se recomienda asociarlo en la práctica clínica con la realización de un MMSE o MOCA (teniendo en cuenta las limitaciones existentes por las dificultades para la realización de muchos de los ejercicios comprendidos en estas escalas que presentarán los pacientes).

Figura 3. Elementos incluidos en la escala de confusión aguda (CAM)[31]

1. Inicio agudo y curso fluctuante

   Habitualmente recogido en la anamnesis a observadores externos

   - ¿Encuentran diferente a su familiar desde el inicio del cuadro? Sí/No
   - ¿Se aprecia variabilidad de las dificultades a lo largo del día? Sí/No

2. Inatención

   - ¿Tiene el paciente dificultades para focalizar su atención, distrayéndose fácilmente y teniendo dificultades para repetir lo que se le dice?

     Sí/No

3. Pensamiento desorganizado

   - ¿El contenido del pensamiento del paciente parece errático y desorganizado con ideas ilógicas o no claras, así como contenido irrelevante o saltígrado?

     Sí/No

4. Nivel de alerta

   - ¿Se encuentra el paciente en alguna de las siguientes situaciones?

     - Hiperalerta Sí/No
     - Somnoliento Sí/No
     - Estuporoso Sí/No
     - Comatoso Sí/No

El diagnóstico de *delirium* requiere de una respuesta afirmativa en los puntos 1, 2 y al menos uno entre 3 y 4.

La CAM (Figura 3), consta de cuatro parámetros principales: a) alteración aguda del estado de consciencia, b) fluctuaciones en la atención, c) alteraciones en la cognición y d) incoherencia en el discurso o pensamiento.

Por otra parte, dadas las peculiaridades de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, se han diseñado escalas adaptadas. Destacan entre ellas la CAM-ICU32 y la *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC)[33], que pueden aplicarse incluso en los pacientes que precisan ventilación mecánica.

4.3 Pruebas complementarias

La valoración del *delirium* requiere de una evaluación clínica completa inicial incluyendo una exploración física, anamnesis dirigida al paciente y acompañantes, valoración neuropsicológica mínima (orientación, atención, memoria inmediata y episódica, contenido del lenguaje) y una exploración neurológica básica. Basándose en el conocimiento de las causas y factores predisponentes presentes en cada caso, se recomienda completar el estudio con análisis dirigidos (hemograma, reactantes de fase aguda, función renal y electrolitos, perfil hepático y asociar uremia y amonio según el caso). Además, si se sospecha la presencia de algún proceso neurológico no conocido o posibles complicaciones, podría precisar una prueba de imagen. En el caso de que se acompañe de un síndrome febril, estaría indicada la búsqueda del posible foco infeccioso, con extracción de análisis de orina, radiografía de tórax, o hemocultivos si procede. En pacientes con cuadros confusionales sin claro desencadenante y acompañados de fiebre sin claro

foco, no se debe olvidar la posibilidad de que pueda deberse a una meningitis o meningoencefalitis, en cuyo caso, y ante la mínima sospecha, obliga a la realización de una punción lumbar urgente, especialmente si se acompaña de síntomas focales.

La realización de tomografía computerizada (TAC) craneal reglado a todos los pacientes con *delirium* no está justificada, y deberá indicarse de forma individualizada según el caso (síntomas focales, anticoagulación, patología a riesgo hemorrágico o isquémico...). En series publicadas, tan solo el 11 % de los TAC realizados en pacientes con *delirium* mostraron alguna alteración[34]. Entre los posibles hallazgos, la presencia en TAC (reciente o previo) de leucopatía vascular crónica o atrofia significativa se ha asociado con el diagnóstico de *delirium*[35].

De forma experimental, se ha estudiado el valor de neuroimagen avanzada y estudios funcionales para la valoración del *delirium*, encontrándose hipoperfusión en estudios de perfusión por TAC y resonancia magnética (RM) así como hipometabolismo en el consumo de glucosa por tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET). Estos cambios se resolvieron tras ceder el cuadro, mientras que persistían en aquellos pacientes con demencia de base[36].

La indicación del electroencefalograma debería hacerse en aquellos casos en los que el cuadro clínico orienta la sospecha de un estatus epiléptico no convulsivo (debut con crisis epilépticas, afasia asociada, antecedente epiléptico, baja reactividad permanente...). Los hallazgos frecuentemente descritos en pacientes con *delirium* son el enlentecimiento en electrodos posteriores con disminución del alfa y el incremento de ritmos theta y delta, que presentan correlación directa con la severidad del cuadro[37]. Sin embargo, no se han establecido aún marcadores electroencefalográficos específicos en el diagnóstico del *delirium*, aunque existen estudios con valoraciones cuantitativas de la actividad en derivaciones seleccionadas que permiten distinguir pacientes con *delirium* de aquellos sin dicha patología, con sensibilidad del 100 % y especificidad del 99 %[38].

4.4 Diagnóstico diferencial

El *delirium* no es un diagnóstico de exclusión, dado que tiene criterios diagnósticos propios con sus elementos diferenciales (inicio agudo y curso fluctuante, inatención, alteración del nivel de consciencia y dificultades cognitivas). Así, cabe destacar que una adecuada anamnesis y una valoración clínica dirigida, va a aportar más información que cualquier otra prueba diagnóstica. Sin embargo, en la valoración del paciente con *delirium*, se han de descartar otros procesos que pueden cursar con síntomas similares o actuar como condicionantes del mismo, y que deberán incluirse en el diagnóstico diferencial inicial.

Se han descrito una serie de signos de alarma o banderas rojas, que debieran identificarse en esa valoración inicial y obligan a ampliar el estudio realizado (Tabla 2).

Uno de los elementos importantes, dada la relación entre deterioro cognitivo y demencia previa

Tabla 2. Signos de alarma y diagnósticos diferenciales a plantear en cada caso

Signo de alarma	Diagnóstico diferencial
Inmunosupresión y/o fiebre	Infección SNC
Afasia	Encefalitis, crisis epiléptica, ictus
Meningismo	Infección SNC
Inicio ictal con bajo nivel de consciencia	Ictus bitalámico, crisis epiléptica
Parkinsonismo asociado	DCL, HPN
Crisis epilépticas convulsivas	Encefalitis, epilepsia
Asterixis	Insuficiencia respiratoria, renal o hepatopatía
Trasplante hematopoyético o terapia CAR-T	Encefalitis VHH6, otras infecciones SNC, ICANS

SNC: sistema nervioso central; DCL: demencia cuerpos Lewy; HPN: hidrocefalia presión normal; CAR-T: *chimeric antigen receptor T cells therapy*; VHH6: virus herpes humano 6; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras.

Tabla 3. Diferencias sindrómicas entre *delirium*, y demencia

	Delirium	Demencia
Inicio	Agudo	Insidioso, meses-años
Curso	Fluctuante	Mínimos cambios
Duración	Reversible, horas o días	Progresivo
Alerta	Hipo e hiper, alternante	Normal
Atención	Reducida, imposibilidad para fijar y mantener	Normal hasta fases avanzadas
Orientación	Alterada precoz	Alterada tardía
Memoria inmediata	Alterada precoz	No alterada al inicio
Discurso	Desorganizado e incoherente	Empobrecimiento progresivo
Percepción	Ilusiones y alucinaciones precoces	Alterada en fases avanzadas
Ciclo vigilia-sueño	Alterado	No alterado hasta fases tardías
Ideas delirantes	Frecuentes y precoces	No alterado hasta fases más tardías
Actividad psicomotora	Hipo e hiper, fluctuante	Normal salvo componente insomnio o hipersomnia
Disautonomía	Presente	Ausente

y el desarrollo de *delirium*, así como la relación inversa, es la identificación de factores que puedan apoyar la presencia previa de un proceso de deterioro o demencia en los pacientes con *delirium*. Existen para ello, algunos elementos de la historia clínica y la exploración que nos pueden ayudar a identificar dicho supuesto (Tabla 3). Cabe destacar, sin embargo, de cara a establecer un diagnóstico de deterioro cognitivo o demencia, que la valoración de este y otros aspectos neurocognitivos no debe realizarse únicamente en la fase aguda. Será necesario esperar un tiempo para una correcta recuperación de los sistemas neurológicos y una adecuada valoración neuropsicológica de las posibles dificultades subyacentes. Conviene recordar por último que, en el caso de una demencia preexistente conocida, la presencia de *delirium* puede ser indicativa de una infección o complicación médica adicional que debe valorarse y tras cuyo tratamiento se espera una reversibilidad al menos parcial.

5. PRONÓSTICO

Como se ha mencionado, la historia natural del *delirium* se caracteriza por la heterogeneidad, con una duración variable, desde unos pocos días en la mayoría de los casos, hasta varias semanas o incluso meses, habiéndose demostrado que hasta un 20 % de los pacientes presenta síntomas persistentes a los 6 meses[5].

El *delirium* se asocia de forma independiente con múltiples riesgos a corto plazo, como caídas, inmovilización, úlceras por presión, neumonía aspirativa, un mayor tiempo de hospitalización y empeoramiento funcional; pero también a largo plazo, con un mayor riesgo de institucionalización y demencia[5]. Además, se asocia una mayor mortalidad a corto y largo plazo[39].

Además, el *delirium* se ha asociado con un mayor riesgo posterior de depresión, ansiedad y síndrome de estrés postraumático[5]. Así mismo, los pacientes que lo han sufrido refieren una peor calidad de vida, probablemente debido a las secuelas cognitivas y emocionales y a una peor situación funcional.

Los factores de peor pronóstico incluyen: edad más avanzada, fragilidad, subtipo de *delirium* hipoactivo, duración y gravedad del cuadro, y haber presentado episodios repetidos[40].

Delirium y demencia

Aparte de las características clínicas comunes de ambos, abordadas en el apartado de diagnóstico, ambos procesos pueden tener una relación causal, e incluso darse al mismo tiempo en un mismo paciente (constituyendo el DSD o *delirium* sobreimpuesto a la demencia)[41].

Se ha estudiado si el *delirium* pudiera ser un factor de riesgo para la demencia. Al ser esta última un factor de riesgo importante para el *delirium*, y pudiendo estar gran parte de los casos de demencia no diagnosticados, se plantea la duda de si realmente el *delirium* aumenta la incidencia de la demencia o solo desenmascara el cuadro subyacente.

Actualmente, existe suficiente evidencia para concluir que el *delirium* es un factor de riesgo tanto para el desarrollo de demencia posterior como para el empeoramiento de una demencia ya preexistente. Por un lado, varios estudios prospectivos y un metaanálisis reciente han encontrado que haber sufrido *delirium* se asocia a una incidencia 8 veces mayor de demencia a largo plazo[42].

Por el otro, el *delirium* acelera el deterioro cognitivo, objetivándose un empeoramiento en el MMSE de 1 punto anual adicional en los afectos respecto a los que no lo han sufrido[40]. En el caso de los pacientes con enfermedad de Alzheimer que han sufrido *delirium* presentan una tasa de progresión 3 veces mayor que los que no lo han tenido[43].

En la actualidad no está del todo claro el mecanismo por el que el *delirium* interactúa con la demencia, si bien dicha relación no parece estar mediada por los procesos neuropatológicos clásicos de la demencia, ya que en el análisis de pacientes que habían tenido *delirium*, no se observó relación entre el grado de patología (Alzheimer, cuerpos de Lewy y vascular) y la situación clínica de demencia[26].

En resumen, se sospecha que el *delirium* acelera los procesos de neurodegeneración, posiblemente a través de procesos de neuroinflamación, sin poder descartar que provoque un daño neuronal independiente (Figura 4).

6. PREVENCIÓN Y MANEJO

El delirium se considera prevenible en un 30-40 % de los casos[44]. La prevención y manejo del SCA se debe basar en cuatro principios:

1) Evitar o aliviar factores de riesgo (deshidratación, inmovilización).

2) Identificar y corregir el factor precipitante agudo.

3) Proveer de cuidados de soporte dirigidos a evitar deterioro funcional y cognitivo.

4) En los casos que sea necesario emplear fármacos para tratar los síntomas disruptivos, elegir los de vida media corta y a dosis bajas.

6.1 Prevención

6.1.1 Medidas preventivas no farmacológicas

Las estrategias de prevención han demostrado eficacia tanto para reducir la incidencia y duración del *delirium* como para reducir algunas de

Figura 4. Representación de la relación entre *delirium* y demencia

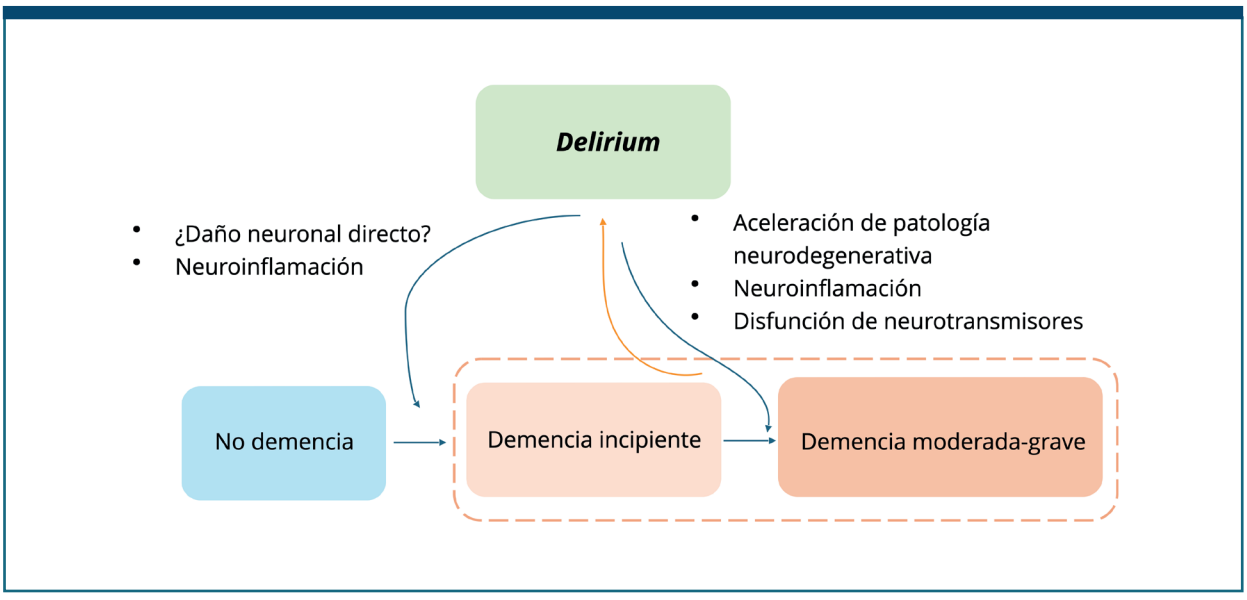


Tabla 4. Medidas preventivas del *delirium*

Factor de riesgo	Intervención
Deterioro cognitivo	• Panel visible con nombres del equipo y rutina diaria • Reloj/calendario visible • Ventanas • Comunicación dirigida a orientar frecuentemente • Actividades personalizadas de estimulación cognitiva tres veces al día
Inmovilización	• Movilización precoz • Caminar o realizar ejercicios de movilización activa tres veces al día • Retirar precozmente vías y sondas que limiten movimiento • Minimizar restricciones físicas
Privación sensorial (UCI)	• Estimulación visual y auditiva • Ampliación de tiempo de visita familiar
Disfunción visual	• Facilitar uso de gafas, material adaptado
Disfunción auditiva	• Facilitar/reforzar uso de audífonos • Técnicas de comunicación especiales
Deshidratación	• Reconocimiento precoz, suplementación con volumen oral • Motivar a beber con las comidas
Desnutrición	• Evaluar situación nutricional, iniciar dieta tan pronto como sea seguro
Hipoxia	• Identificar precozmente y corregir con oxígeno suplementario
Alteración del sueño	• Minimizar estímulos luminosos y acústicos durante la noche • Programar procedimientos y medicación de forma que se evite interrumpir el sueño • Evitar cafeína y diuréticos por la tarde • Evitar siestas • Exponer a luz durante el día
Polifarmacia	• Revisar medicación a diario • Minimizar medicación psicoactiva (anticolinérgicos, sedantes o hipnóticos, antihistamínicos, opioides, corticoides) • Reducir dosis en la medida de lo posible
Infección, trastornos metabólicos, etc.	• Identificar y corregir
Dolor	• Tratamiento analgésico evitando opioides

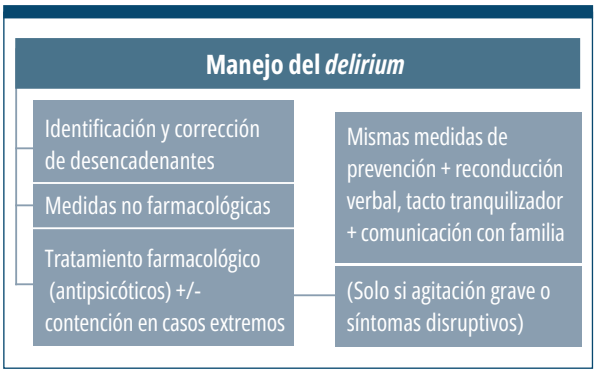
sus consecuencias adversas, como las caídas[5]. La revisión de Cochrane de 2021 determinó que los protocolos de prevención no farmacológica del *delirium* aplicados a pacientes hospitalizados (fuera de UCI) reducían el riesgo de este en un 43 %, alcanzando una evidencia moderada, sin encontrar un efecto significativo sobre la mortalidad[44].

La mayoría de estas estrategias son multidisciplinares y multicomponente (Tabla 4). Los diferentes programas estudiados varían, pero tienen en común medidas como la reorientación, corrección de disfunciones sensoriales, estimulación cognitiva, movilización precoz, fisioterapia, promoción no farmacológica del sueño, manejo del dolor, identificación y tratamiento precoz de la deshidratación y del estreñimiento, y una adecuada nutrición y oxigenación[5].

6.1.2 Medidas preventivas farmacológicas

Varios estudios han valorado la posibilidad de que los fármacos antipsicóticos puedan tener un papel preventivo en el *delirium*. Sin embargo, una revisión Cochrane de 2016 estableció que no existía eviden-

Figura 5. Esquema terapéutico del *delirium*



cia a favor del uso preventivo de antipsicóticos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, ni melatonina[45]. En esta misma línea, una revisión sistemática de 2019 determinó que no existe evidencia que apoye el uso de haloperidol ni de antipsicóticos atípicos de forma preventiva[46].

6.2 Manejo

El manejo del *delirium* es complejo, e incluye identificar y corregir los factores desencadenantes, tratar los síntomas y ejercer una labor de comunicación con el paciente y los cuidadores.

Ver Figura 5 para una representación esquemática del tratamiento.

Los abordajes terapéuticos se han dividido clásicamente en no farmacológicos (empleo de medidas no farmacológicas sin excluir la administración puntual de fármacos para tratar síntomas concretos) y farmacológicos (empleo de un fármaco para el tratamiento del síndrome):

6.2.1 Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas son similares a las expuestas en el apartado de «prevención», añadiendo medidas para evitar las posibles complicaciones del cuadro, como caídas, úlceras por presión o neumonía aspirativa.

Para manejar la agitación leve, se recomienda reconducir al paciente verbalmente o mediante el tacto, preferiblemente de una persona cercana. No deben confrontarse los delirios o alucinaciones que pueda presentar el paciente. Se le debe abordar con un tono calmado y frases cortas y sencillas.

La contención mecánica debe usarse solo en casos extremos, pues con frecuencia puede agravar la confusión y agitación. Debe revisarse con frecuen-

Tabla 5. Antipsicóticos recomendados para el tratamiento del *delirium* y su posología

Fármaco	Presentación/vía	Dosis inicial	Dosis máx./24h	Observaciones
Haloperidol	• VO: comprimidos, gotas • IV, IM, SC: ampolla 5 mg	• 0,5-2 mg/8-12h • 2,5-5 mg, se puede repetir tras 30'	• 5 mg	• No sedante • Incisivo, inicio de acción rápido • Mínimo efecto anticolinérgico • Mayor riesgo de parkinsonismo y alargamiento de QT
Tiaprida	• VO: comprimidos, gotas • IV, IM: ampolla 100 mg	• 100 mg/8h • 50-100 mg, se puede repetir tras 30'	• 400 mg	• Recomendado en casos de insuficiencia hepática o respiratoria
Risperidona	• VO: comprimidos, gotas	• 0,25-1 mg, se puede repetir tras 30'	• 4 mg	• Mínimo efecto anticolinérgico. Único con uso aprobado en demencia
Quetiapina	• VO: comprimidos	• 12,5-25 mg	• 100 mg	• De elección en pacientes con parkinsonismo • Mayor efecto sedante y menor efecto antipsicótico que previos • Produce más hipotensión ortostática
Olanzapina	• VO: comprimidos • IM: ampolla 10 mg	• 2,5-5 mg, se puede repetir tras 2h	• 10 mg	• Peor perfil metabólico • Moderadamente sedante
Aripiprazol	• VO • IM: ampolla 7,5 mg	• 5-10 mg, se puede repetir tras 2h	• 30 mg	• Potente efecto antipsicótico, puede ser útil en *delirium* hipoactivo

cia su indicación, y mantenerse solo hasta que el tratamiento sintomático sea efectivo.

Es importante la comunicación con la familia o cuidadores, que frecuentemente sienten incomprensión y miedo ante una situación de *delirium*. Se les debe explicar la naturaleza habitualmente reversible del cuadro e implicarles en el manejo, animándolos a acompañar al paciente, ya que la presencia de alguien conocido suele ser beneficiosa para el paciente, y dándoles a conocer estrategias para ayudar a orientar y reconducir al paciente.

6.2.2 Tratamiento farmacológico

Una revisión Cochrane de 2020 establece que los fármacos que se han estudiado no han demostrado mejorar la gravedad ni duración de los síntomas en el *delirium*, por lo que el consenso actual es que no debe usarse tratamiento farmacológico, excepto cuando exista una conducta peligrosa para el paciente o el personal sanitario, o cuando hay riesgo de no poder llevar a cabo los cuidados médicos necesarios[47].

Cuando el tratamiento farmacológico resulta necesario, se recomienda empezar por dosis bajas y titular hasta lograr el efecto buscado, desescalando una vez se consiga la estabilidad. Es preferible la vía oral excepto en los casos de agitación grave. Se recomienda mantener el tratamiento entre 8-24 horas, con un máximo de 7 días.

Los fármacos más estudiados han sido los antipsicóticos, tanto los típicos (haloperidol, tiaprida) como los atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol), con eficacia similar entre ellos. Ver Tabla 5 para posología y particularidades.

En el caso del *delirium* hipoactivo, en general, no se recomienda tratamiento sintomático, si bien algunos autores encuentran que el haloperidol o el aripiprazol pueden ser eficaces[48].

Se debe tener en cuenta que todos los antipsicóticos pueden producir hipotensión y sedación excesiva, llevando en algunos casos a una conversión de un *delirium* hiperactivo en uno hipoactivo. Además, aunque en menor medida que el haloperidol, todos estos antipsicóticos pueden producir alargamiento del intervalo QT, por lo que antes de administrarlos conviene comprobar que el intervalo sea normal (<450 ms) en un ECG basal, y que no se están administrando a la vez otros medicamentos con el mismo efecto.

Es importante recordar que las benzodiazepinas se desaconsejan, salvo en el caso de síndrome de abstinencia de alcohol o benzodiazepinas, o si hay una contraindicación para el uso de antipsicóticos, ya que pueden empeorar la confusión y producir una sedación excesiva.

También se ha estudiado el papel de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y de la melatonina en el tratamiento del *delirium*, sin encontrar beneficio, por lo que no se recomienda su uso.

6.2.3 Manejo en UCI

Cabe mencionar brevemente las recomendaciones de manejo en UCI, por sus particularidades. Para la prevención del delirium en UCI, se ha desarrollado y probado a nivel internacional el «paquete ABCDEF»[49], que propone:

- A (*Assess pain*): valoración frecuente del dolor y tratamiento con medidas no farmacológicas, y algunos analgésicos.
- B (*Breathing and awakening trials*): realizar, si es seguro, ventanas de interrupción diaria de la sedación y tratar de alcanzar una respiración espontánea.
- C (*Choice of analgesia and sedation*): usar sedación ligera, de forma intermitente. Evitar benzodiazepinas.
- D (*Delirium assessment*): monitorización del delirium con escalas validadas.
- E (*Early mobility)*: movilización precoz.
- F (*Family engagement and empowerment*): implicar a la familia en la toma de decisiones, informar y educar sobre el *delirium*, ampliar horarios de visita.

Una revisión completa de 2019 no encontró evidencia de diferencias de resultados entre el uso de fármacos (antipsicóticos típicos y atípicos) y el placebo en el tratamiento del *delirium* en UCI[50].

A nivel farmacológico, se mantienen las recomendaciones en cuanto a reducir en lo posible el uso

de fármacos con efecto sedante. Sin embargo, en este tipo de pacientes que precisan de sedación, se ha observado una menor incidencia de *delirium* en pacientes sedados con dexmetomidina respecto a los sedados con benzodiazepinas o propofol, y también se ha demostrado un efecto beneficioso de la dexmetomidina como tratamiento del *delirium* en pacientes con ventilación mecánica, por lo que se recomienda usarla cuando el SCA esté obstaculizando la retirada de la ventilación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klankluang W, Tongsai S, Sriphirom C, et al. The prevalence, associated factors, clinical impact, and state of diagnosis of delirium in palliative care patients. Supportive Care in Cancer. 2021;29:7949-56.
2. Smit L, Wiegers EJA, Trogrlic Z, et al. Prognostic significance of delirium subtypes in critically ill medical and surgical patients: a secondary analysis of a prospective multicenter study. J Intensive Care. 2022;10:54.
3. Oldham MA, Holloway RG. Delirium disorder: Integrating delirium and acute encephalopathy. Neurology. 2020;95:173-8.
4. Slooter AJC, Stevens RD. Updated Nomenclature of Delirium and Acute Encephalopathy. Neurocrit Care. 2020;33:864-864.
5. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, et al. Delirium. Nature Reviews Disease Primers. 2020;6.
6. Rollo E, Brunetti V, Scala I, et al. Impact of delirium on the outcome of stroke: a prospective, observational, cohort study. Journal of Neurology. 2022;269:6467-75.
7. Gibb K, Krywonos A, Shah R, et al. What prompts patients to present with delirium? Eur Geriatr Med. 2021;12:643-51.
8. Aller-Álvarez JS, Quintana M, Santamarina E, et al. Análisis descriptivo de las consultas intrahospitalarias dirigidas a Neurología en un hospital terciario. Neurología 2017;32:152-7.
9. Gibb K, Seeley A, Quinn T, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. Age and Ageing. 2020;49:352-60.
10. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. The Lancet. 2014;383:911-22.
11. Azhar G, Sharma S, Lau O, et al. Quality Improvement in Delirium Health Literacy in Older Adult Patients and Their Caregivers Attending a Geriatric Clinic. CIA. 2022; 17:1901-6.
12. Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. British Journal of Anaesthesia. 2020;125:492-504.
13. Guo D, Lin T, Deng C, et al. Risk Factors for Delirium in the Palliative Care Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Psychiatry. 2021;12:772387.
14. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. New England Journal of Medicine. 2017;377:1456-66.
15. Sood S, Ganatra HA, Perez Marques F, et al. Complications during mechanical ventilation—A pediatric intensive care perspective. Frontiers in Medicine. 2023;10.
16. Gankam Kengne F. Adaptation of the Brain to Hyponatremia and Its Clinical Implications. Journal of Clinical Medicine. 2023;12:1714.
17. Bisschop PH, de Rooij SE, Zwinderman AH, et al. Cortisol, Insulin, and Glucose and the Risk of Delirium in Older Adults with Hip Fracture: perioperative delirium and cortisol, glucose, and insulin. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1692-6.
18. Westhoff D, Witlox J, Koenderman L, et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. J Neuroinflammation. 2013;10:889.
19. Robba C, Crippa IA, Taccone FS. Septic Encephalopathy. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2018;18.
20. Castro LVG, Gonçalves-de-Albuquerque CF, Silva AR. Polarization of Microglia and Its Therapeutic Potential in Sepsis. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23:4925.
21. Lisibach A, Gallucci G, Benelli V, et al. Evaluation of the association of anticholinergic burden and delirium in older hospitalised patients—A cohort study comparing 19 anticholinergic burden scales. British Journal of Clinical Pharmacology. 2022;88:4915-27.
22. Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, et al. Opioid Use Increases the Risk of Delirium in Critically Ill Adults Independently of Pain. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;204:566-72.
23. Noorda NMF, Sallevelt BTGM, Langendijk WL, et al. Performance of a trigger tool for detecting adverse drug reactions in patients with polypharmacy acutely admitted to the geriatric ward. Eur Geriatr Med. 2022;13:837-47.
24. Fong TG, Vasunilashorn SM, Gou Y, et al. Association of CSF Alzheimer's disease biomarkers with postoperative delirium in older adults. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2021;7.
25. Gao L, Li P, Gaykova N, Zheng X, et al. Circadian Rest-Activity Rhythms, Delirium Risk, and Progression

to Dementia. Annals of Neurology. 2023.
26. Fong TG, Vasunilashorn SM, Libermann T, et al. Delirium and A lzheimer disease: A proposed model for shared pathophysiology. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2019;34:781-9.
27. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
28. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. World Health Organization; 2004.
29. Tieges, Z., Evans, J. J., Neufeld, K. J. et al. The neuropsychology of delirium: advancing the science of delirium assessment. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2018;33:1501-1511.
30. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T,et al. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. Intensive Care Med. 2015;41:1048-1056.
31. Inouye, SK. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. Ann Intern Med. 1990; 113 (12): 941-948.
32. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM- ICU). Crit. Care Med. 2001;29:1370-1379.
33. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M., et al. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. Intensive Care Med. 2001;27:859-864.
34. Hijazi Z, Lange P, Watson R, et al. The use of cerebral imaging for investigating delirium aetiology. Eur. J. Intern. Med. 2018;52:35-39.
35. Haggstrom L, Welschinger R, Caplan GA. Functional neuroimaging offers insights into delirium pathophysiology: a systematic review. Australas. J. Ageing. 2017;36:186-192.
36. Caplan GA, Haggstrom LR, Nelson JA, Wegner EA. Novel unique pattern of cerebral glucose hypometabolism seen on 2-18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in delirium. Alzheimers Dement. 2017;13:1533.
37. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. BMC Neurosci. 2008;9:86.
38. Fleischmann R, Tränkner S, Bathe-Peters R, et al. Diagnostic performance and utility of quantitative EEG analyses in delirium: confirmatory results from a large retrospective case control study. Clin. EEG Neurosci. 2019;50:111-120.
39. Davis DHJ, Muniz Terrera G, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. Brain. 2012;135(9):2809-16.
40. Richardson SJ, Davis DHJ, Stephan BCM, et al. Recurrent delirium over 12 months predicts dementia: results of the Delirium and Cognitive Impact in Dementia (DECIDE) study. Age Ageing. 2021;50(3):914-20.
41. Morandi A, Davis D, Bellelli G, et al. The Diagnosis of Delirium Superimposed on Dementia: An Emerging Challenge. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(1):12-8.
42. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. JAMA Neurol. 2020;77(11):1373.
43. Fong TG, Inouye SK. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. Nat Rev Neurol. 2022;18(10):579-96.
44. Burton JK, Craig LE, Yong SQ, et al. Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2021;(7).
45. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 11;3:CD005563.
46. Oh ES, Needham DM, Nikooie R, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for Preventing Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2019 Oct 1;171(7):474-484.
47. Finucane AM, Jones L, Leurent B, Sampson EL, Stone P, Tookman A, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 21;1(1):CD004770.
48. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2506-2516.
49. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF Bundle in Critical Care. Crit Care Clin. 2017 Apr;33(2):225-243.
50. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2019 Oct 1;171(7):485-495.

CAPÍTULO 9

Aproximación diagnóstica al estupor y coma

Daniel Santana Moreno
Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Arturo Renú Jornet
Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Sergio Amaro Delgado
Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

De forma simple, la consciencia se puede definir como el estado de pleno conocimiento de uno mismo y de nuestra relación con el entorno. Esto nos permite que tras un adecuado procesamiento de la información podamos ejecutar respuestas apropiadas para los estímulos recibidos.

La disminución del nivel de consciencia (DNC) es una situación que, pudiendo tener muchas causas, requiere de una actitud diagnóstica y terapéutica rápida y eficiente con el objetivo de evitar consecuencias graves secundarias a su etiología y/o a la propia DNC. A continuación, se abordará el manejo diagnóstico-terapéutico de las DNC, con especial énfasis en el estupor y el coma.

2. EPIDEMIOLOGÍA

A diferencia de las enfermedades neurológicas definidas para las que se dispone de datos de incidencia y prevalencia, el coma no es un diagnóstico etiológico, sino un síndrome clínico que puede ser secundario a diferentes causas[1]. Estas causas incluyen las lesiones cerebrales traumáticas y no traumáticas, así como enfermedades médicas sistémicas[2]. La incidencia del coma es de aproximadamente 2 por 1000 habitantes/año, siendo un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias[3]. Las causas más comunes de la DNC son el ictus, la intoxicación por fármacos/drogas de abuso, la lesión traumática y el paro cardíaco.

3. FISIOPATOLOGÍA

La consciencia depende de la integridad de numerosas estructuras localizadas a nivel del tronco del encéfalo, el diencéfalo y los hemisferios cerebrales. El sistema reticular activador ascendente (SRAA) es la estructura responsable de mantener el nivel de consciencia y se origina desde una red neuronal localizada en la protuberancia dorsal y mesencéfalo. Las proyecciones de las neuronas de estos centros discurren juntas a través del tálamo y posteriormente se proyectan al córtex cerebral bilateral. El córtex controla el procesamiento sensorial y la comprensión, generando la integración de estímulos y la producción de una respuesta adecuada[2,4].

La DNC es el resultado de una alteración del SRAA, normalmente bilateral, a lo largo de su recorrido. Por tanto, las alteraciones que afecten los mecanismos activadores del tronco a nivel mesencefálico, protuberancial y/o del diencéfalo, producirán una alteración del nivel de consciencia. En contraposición, las lesiones localizadas en un nivel inferior a la protuberancia generalmente no producirán cambios del nivel de consciencia. Las situaciones que deprimen de forma bilateral y/o global la función de los

hemisferios cerebrales también afectarán el nivel de consciencia. Es importante recordar que las lesiones focales de los hemisferios cerebrales no producirán coma a menos que originen cambios secundarios en estructuras craneales remotas que induzcan una disfunción bilateral difusa de los hemisferios cerebrales (p.ej.: estado epiléptico) o una compresión del tronco cerebral secundario a herniación[2,4].

4. CLASIFICACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE CONSCIENCIA

La DNC se puede clasificar en función de diferentes características, pero es de mayor utilidad clasificarla en función de la topografía y la clínica[2]. De este modo se podrán dirigir los estudios complementarios y el tratamiento inicial, optimizando los recursos y el tiempo.

4.1 Clasificación topográfica

Se pueden diferenciar cuatro categorías topográficas según evidencia de la zona lesional:

1) **Lesiones supratentoriales**: lesiones que invaden directamente el diencéfalo o crecen de forma suficiente como para comprimir las estructuras diencefálicas.

2) **Lesiones infratentoriales**: lesiones que afectan o destruyen bilateralmente el SRAA del mesencéfalo y/o protuberancia.

3) **Alteraciones difusas**: alteraciones tóxico metabólicas, infecciosas y/o multifocales que causan disfunción difusa bilateral del prosencéfalo.

4) **Causas psicógenas**: en líneas generales, existen tres síndromes psiquiátricos que pueden presentarse clínicamente con una aparente DNC (es decir, sin causa orgánica): trastorno neurológico funcional (trastorno conversivo), trastorno facticio (síndrome de Münchhausen) y simulación. Hay que manejarlos siempre como diagnósticos de exclusión.

4.2 Clasificación clínica

Según los hallazgos en la exploración neurológica se puede clasificar la DNC en tres grupos principales:

1) **Sin signos focales ni meníngeos**: son la causa más frecuente, siendo el resultado de procesos tóxico-metabólicos, daño anóxico o causas psicógenas, entre otros.

2) **Sin signos focales pero con meningismo**: producidos frecuentemente por infección del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis) o hemorragia subaracnoidea.

3) **Con signos focales con o sin meningismo**: generalmente son consecuencia de patología estructural u ocupante de espacio como ictus, tumores o abscesos.

5. CLÍNICA

5.1 Evaluación inicial

La evaluación inicial debe incorporar una anamnesis e historia clínica dirigidas, una exploración neurológica y sistémica estructurada y exploraciones complementarias iniciales. El pronóstico de muchas causas de DNC es inversamente proporcional a su tiempo de resolución. Por ello, se debe priorizar un abordaje eficiente evaluando primero las causas más comunes.

Se debe tratar de obtener información de familiares, servicios de emergencias médicas extrahospitalarios, testigos presenciales o historial médico previo. Es importante establecer la forma de instauración de la DNC (súbita, progresiva), los signos y síntomas previos asociados y la historia previa incluyendo medicación habitual, ya que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Antes de proceder a la exploración neurológica, se debe desvestir al paciente y evaluar signos de traumatismo craneoencefálico (hematoma periorbitario o retroauricular, oto/rinolicuorrea, escalones óseos o inestabilidad cervical) que además de aportar datos sobre la etiología de la DNC, puedan alterar o contraindicar ciertas maniobras exploratorias. La presencia de alteraciones cutáneas (piel caliente, grisácea, petequias) también es de gran utilidad.

5.2 Exploración neurológica

Los principales objetivos de la exploración neurológica son definir la gravedad de la DNC y establecer la topografía más probable. La exploración neuro-

Tabla 1. Escala del coma de Glasgow

Parámetro	Descripción	Puntuación
Apertura ocular	Espontánea	4
	Voz	3
	Dolor	2
	Ninguna	1
Respuesta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Inapropiada	3
	Sonidos	2
	Ninguna	1
Respuesta motora	Obedece	6
	Localiza	5
	Retirada	4
	Flexión	3
	Extensión	2
	Ninguna	1

Adaptado de Jennett, B. & Bond, M. R. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1, 480-484 (1975).

Tabla 2. Escala del coma *Full Outline Of UnResponsiveness score* (FOUR)

Parámetro	Descripción	Puntuación
Respuesta ocular	Ojos abiertos, rastreo, o parpadeo a la orden	4
	Ojos abiertos pero no rastreo	3
	Ojos cerrados pero abiertos a la voz alta	2
	Ojos cerrados pero abiertos al dolor	1
	Los ojos permanecen cerrados con dolor	0
Respuesta motora	Pulgar hacia arriba, puño, o signo de la paz	4
	Localiza el dolor	3
	Respuesta flexora al dolor	2
	Respuesta en extensión al dolor	1
	Sin respuesta al dolor o estado mioclónico generalizado	0
Reflejos troncoencefálicos	Reflejo pupilar y corneal presente	4
	Una pupila dilatada y fija	3
	Reflejo pupilar o corneal ausente	2
	Reflejo pupilar y corneal ausente	1
	Reflejo pupilar, corneal y tusígeno ausente	0
Respiración	No intubado, patrón respiratorio normal	4
	No intubado, patrón de Cheyne-Stokes	3
	No intubado, respiración irregular	2
	Respiración sobre la frecuencia del ventilador	1
	Respiración a frecuencia del ventilador o apnea	0

Adaptado de Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: the FOUR score. Ann Neurol. 2005;58(4):585-93.

lógica debe ser rigurosa y ordenada, primero evaluando la actividad espontánea y posteriormente aplicando estímulos de forma bilateral e intensidad creciente. Se debe registrar la respuesta de forma bilateral y evolutiva en el tiempo, a lo largo de diversas exploraciones secuenciales.

Hay cuatro elementos de la exploración neurológica que son clave para este fin: la evaluación del nivel de consciencia, la evaluación de la integridad troncoencefálica, la exploración motora y la evaluación de los patrones respiratorios. Hay varias escalas clínicas que incorporan estos elementos y que permiten obtener una información sintética y transversal entre exploradores sobre el nivel de consciencia de los pacientes. Las dos más utilizadas son *Glasgow Coma Scale* (GCS) y el *Full Outline Of Unresponsiveness* (FOUR) *score* (Tablas 1 y 2). La GCS fue diseñada para evaluar pacientes con lesión cerebral traumática, pero hoy día se utiliza de forma generalizada para la evaluación de la DNC[5]. Esta escala pierde valor discriminativo en pacientes intubados y con puntuación muy baja, y no evalúa específicamente la afectación del tronco del encéfalo. La escala FOUR tiene mejor valor predictivo que la GCS en pacientes intubados y en pacientes con GCS muy bajos[6,7].

5.2.1 Nivel de consciencia

Hay diferentes términos que se utilizan para describir una alteración del nivel de consciencia; en ocasiones estos términos pueden ser confusos, solaparse entre sí o variar según el idioma usado. Sin embargo, hay que recalcar que todos ellos se basan fundamentalmente en la intensidad del estímulo aplicado y el tipo de respuesta obtenida. Por ello, en caso de duda, lo más apropiado es hacer una descriptiva estímulo-respuesta. Hay que recordar también que esta terminología asume que el paciente no presenta una alteración sensitiva, motora o psiquiátrica que dificulte emitir una respuesta. Algunos de los términos más usados en la literatura hispana son:

- **Delirio**: percepción errónea de los estímulos sensoriales y, con frecuencia, alucinaciones vívidas. Consiste en una alteración fluctuante de la consciencia con disminución de la capacidad para dirigir y mantener la atención.

- **Somnolencia, obnubilación**: disminución leve o moderada del estado de alerta, menor interés por el entorno, respuestas más lentas a los estímulos. Con la estimulación adecuada se puede conseguir un estado de alerta suficiente, y mantenerlo algún tiempo tras cesar el estímulo.

- **Estupor**: la persona precisa una estimulación enérgica y continua para interactuar con el medio. Incluso con estimulación enérgica máxima el nivel de consciencia puede estar alterado.

- **Coma**: ausencia de respuesta adecuada a estímulos. El paciente puede producir muecas o respuestas reflejas como la retirada ante el dolor. Estas se consideran respuestas no voluntarias (p. ej. extensión patológica) y no invalidan el diagnóstico de coma.

5.2.2 Evaluación del tronco encefálico

Hay que prestar especial atención a los signos de disfunción del tronco encefálico, ya que tienen un alto valor localizador. Estos signos incluyen las alteraciones de la **motilidad ocular**, la presencia de **movimientos oculares espontáneos anómalos**, las alteraciones en la **respuesta pupilar** y en los **reflejos oculares**, así como en los **reflejos nauseoso y tusígeno**.

Respecto a la exploración ocular, se recomienda realizar una apertura pasiva de los párpados y esperar 5-10 segundos, con luz ambiental tenue. Posteriormente, se recomienda aplicar luz primero a unos 50 cm de ambos ojos y después individualmente.

- **Motilidad ocular**

  Para evaluar adecuadamente varios de los elementos que se mencionarán a continuación, se debe descartar la presencia de un compromiso de la motilidad ocular. Para ello, se deben tener en cuenta dos puntos:

  a. **Párpados**: el párpado superior tiene una doble inervación, voluntaria (M. elevador del párpado superior, III pc) e involuntaria (M. de Müller, sistema simpático), y su cierre depende del M. orbicular (VII pc). La ptosis o dificultad en el cierre puede indicar compromiso de estas vías. La resistencia a la apertura, con cierre rápido de los ojos al soltar los párpados, suele ser voluntaria (pseudocoma) o por blefaroespasmo. El parpadeo espontáneo es signo de indemnidad de estas vías.

b. Causas periféricas: se deben contemplar causas que restrinjan la movilidad del globo ocular por compromiso de la musculatura extrínseca (p. ej. atrapamiento de rectos por fractura orbitaria, miositis) o nervios oculomotores (p. ej. síndrome del seno cavernoso). Esto puede evaluarse mediante la movilización pasiva del globo ocular. Este tipo de afectaciones son frecuentemente asimétricas.

- **Movimientos oculares espontáneos y en reposo**

a. Movimientos erráticos: en pacientes con preservación al menos parcial de las funciones troncoencefálicas se pueden observar movimientos oculares complejos, erráticos, espontáneos y/o alternantes de los ojos. Estos movimientos no pueden ser voluntarios ni fingidos, y su presencia descarta la causa psicógena. Algunos patrones frecuentes son:

Roving ocular: oscilación ocular espontánea, horizontal, conjugada, lenta, repetitiva y rítmica («mirada en ping-pong»). Tienen lugar cuando el núcleo del III pc y sus conexiones están intactas. Característico de causas tóxico-metabólicas o lesiones hemisféricas bilaterales.

Bobbing ocular: sacudidas rápidas de los ojos hacia abajo, intermitentes, seguidas de un retorno lento a la posición media de la mirada. Característico de lesiones en protuberancia caudal.

Nistagmo: se compone de una fase lenta involuntaria, seguida de una sacada rápida correctora voluntaria. Por tanto, es poco frecuente en el coma establecido dada la ausencia de fase voluntaria. Su presencia sugiere lesión protuberancial o cerebelosa, y su aparición *de novo* debe hacer sospechar actividad comicial. Provocar un nistagmo optoquinético con un tambor optoquinético puede ser útil para evaluar la integridad de las aferencias visuales o en casos en los que se sospeche origen no orgánico de la DNC.

b. Desviaciones de la mirada:

Conjugadas: la desviación lateral es típica de lesión/alteración cortical hemisférica frontal. Puede ser por mecanismos deficitarios (ipsilateral a la lesión, p. ej. ictus) o irritativos (contralateral, crisis comiciales). Excepcional en causas tóxico-metabólicas.

La infraversión conjugada de la mirada tiene poco valor localizador; clásicamente se asocia a entidades como el pinealocitoma. La supraversión conjugada de la mirada generalmente se debe a lesiones en la unión mesencéfalo-diencéfalo, lesiones bilaterales del fascículo longitudinal medial y algunas crisis comiciales.

No conjugadas: tiene lugar en lesiones de las vías oculomotoras nucleares (III o VI pc en el tronco encefálico) o infranucleares.

Desviación oblicua de los ojos: es diagnóstica de lesión troncoencefálica, siempre que se descarte estrabismo vertical previo.

- **Respuesta pupilar**

Además de su función localizadora, permite diferenciar las causas estructurales de las tóxico-metabólicas, ya que la respuesta pupilar en estas últimas generalmente se mantiene intacta[7]. Lesiones por encima del tálamo y por debajo de la protuberancia preservan la reacción pupilar. Es importante conocer antecedentes que influyan sobre la reactividad pupilar y puedan provocar interpretaciones erróneas: lesión o cirugía ocular previa, uso de midriáticos, uso de atropina o dopamina durante la reanimación o nebulizaciones de anticolinérgicos. Se debe evaluar el diámetro y simetría pupilar, los reflejos fotomotores directo y consensuado y el reflejo cilioespinal. Algunos patrones característicos son: miosis puntiforme en lesiones protuberanciales, midriasis media arreactiva en lesiones mesencefálicas, algo más evidente en lesiones pretectales, y unilateral si es debido a herniación uncal. Las lesiones diencefálicas y el daño difuso tóxico-metabólicas suele cursar con miosis reactiva.

- **Reflejos oculares**

a. Reflejo corneal: una respuesta positiva (cierre de párpados con supraversión de los ojos —fenómeno de Bell—) indica preservación de las vías aferentes (V pc) y eferentes (VII

pc). La presencia de reflejo corneomandibular (lateropulsión mandibular contralateral a la córnea estimulada) suele indicar compromiso tegmental directo o la presencia de procesos supratentoriales que eleven la presión intracraneal (PIC).

b. Reflejos oculocefálicos: la respuesta normal consiste en la desviación ocular conjugada en sentido contrario a la movilización pasiva, e indica integridad de las vías oculocefálicas. Una respuesta ausente sugiere lesión del tronco. No realizar si se sospecha lesión cervical.

c. Reflejos oculovestibulares: primero debe confirmarse la integridad del tímpano y ausencia de obstrucciones al conducto auditivo externo. Se irriga cada conducto auditivo con agua helada con la cabeza a 30 grados. Una respuesta normal comporta una desviación lenta ipsilateral, seguida de sacadas rápidas contralaterales. Ante un coma con integridad troncoencefálica, se mantiene la desviación tónica ipsilateral, perdiéndose la fase rápida. Ante lesión extensa del troncoencéfalo o depresión metabólica profunda, puede anularse toda respuesta calórica. Se debe esperar 5 minutos entre la exploración de cada lado para que se estabilice el sistema oculovestibular.

- **Reflejos nauseoso y tusígeno**

  Evalúan la integridad de las vías nerviosas entre la región aerodigestiva superior y los núcleos del IX y X pc a nivel bulbo-protuberancial. Para el primero, se debe estimular la pared faríngea posterior y observar elevación del paladar blando. La evaluación del reflejo tusígeno es más compleja clínicamente; en pacientes intubados se puede movilizar cuidadosamente el tubo orotraqueal y observar la respuesta tusígena.

5.2.3 Respuesta motora

Se debe valorar la posición en reposo, los movimientos espontáneos y/o anormales, el tono muscular, los reflejos y la presencia de asimetrías.

- **Tono**: evaluable en pacientes no comatosos. En trastornos tóxico-metabólicos y personas con enfermedades neurodegenerativas es característica la rigidez paratónica.

- **Reflejos**: la hiperreflexia o reflejos osteotendinosos patológicos orientarán hacia disfunción de primera motoneurona. A medida que progresa la DNC, estos reflejos pueden volverse hipoactivos. Los reflejos de liberación frontal pueden indicar causa tóxico-metabólica o enfermedad neurodegenerativa de base.

- **Asterixis**: conocida también como *flapping tremor*, un subtipo de mioclonia negativa. Generalmente es bilateral, se observa en pacientes letárgicos y desaparece con el coma. Se asocia a trastornos tóxico-metabólicos. La asterixis unilateral suele indicar lesiones cerebrales focales mesencefálicas y/o talámicas.

- **Mioclonias**: sacudidas de baja amplitud, también asociadas a trastornos tóxico-metabólicos. Se debe evaluar su distribución, propagación o ritmicidad, pues pueden sugerir actividad comicial enmascarada por ciertos fármacos usados en la reanimación inicial.

Tras evaluar basalmente, debe realizarse un estímulo enérgico bilateralmente y valorar el tipo de respuesta obtenida.

- **Respuesta apropiada**: retirada rápida no estereotipada del miembro estimulado o movimiento del cuerpo y del miembro en sentido contrario al estímulo. Esta respuesta implica preservación de vías sensitivas y motora y una suficiente actividad del SRAA.

- **Respuesta anormal**: confieren peor pronóstico. Pueden producirse incluso sin estimulación externa. Su distribución parcheada tiene el mismo significado patológico.

  - **Rigidez de decorticación**: flexión y aducción de los miembros superiores con extensión de los miembros inferiores. Sugiere lesión por encima del núcleo rojo.

  - **Rigidez de descerebración**: extensión y aducción de los miembros superiores con extensión de los inferiores. Sugiere afectación diencefálica bilateral por debajo del núcleo rojo, generalmente asociada a lesión a nivel del mesencéfalo y protuberancia rostral.

5.2.4 Patrón respiratorio

Ciertos patrones respiratorios pueden aportar información de topografía lesional, por lo que deben evaluarse con detenimiento, especialmente antes de proceder a la intubación orotraqueal[2,9].

- **Cheyne-Stokes**: lesiones bitalámicas, hemisféricas difusas o algunos procesos como la insuficiencia cardíaca descompensada.
- **Kussmaul**: hiperpnea («hambre de aire»), característica de procesos que cursan con acidosis metabólica como la cetoacidosis diabética o el fallo renal.
- **Hiperventilación neurógena central**: mesencéfalo o protuberancia alta.
- **Apnéustica**: lesiones pontinas medias.
- **Atáxica (de Biot)**: lesiones pontinas inferiores y bulbares pueden producir respiración atáxica o apnea.
- **Bostezo, hipo, vómito**: pueden preceder a una DNC por aumento rápido de la PIC, que comprometa los núcleos troncoencefálicos que controlan estos fenómenos.

La detección de signos de herniación y sus cambios dinámicos pueden ayudar a reconocer la progresión del efecto masa. Por ejemplo, la herniación uncal (transtentorial) suele presentarse con una midriasis ipsilateral (afectación del III pc ipsilateral) con hemiplejia contralateral (compresión del pedúnculo cerebral ipsilateral). Si el efecto masa progresa, los reflejos de tronco desaparecen en dirección cráneo-caudal. Las pupilas fijas (mesencéfalo) son seguidas por la desaparición de los reflejos corneales y oculocefálicos (protuberancia) seguida de la pérdida del reflejo tusígeno, apnea y pérdida de tono vascular (médula).

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

6.1 Pruebas de laboratorio

La evaluación analítica inicial de la DNC debe incluir glucemia, hemograma, hemostasia, electrolitos, función renal, hepática y tiroidea, amonio y gasometría venosa. Si se sospecha infección deben realizarse cultivos de sangre y/u orina. La determinación de etanol y/o drogas de abuso debe considerarse. En pacientes con acidosis metabólica hay que determinar cetonas, uremia, lactato y tóxicos. La cetosis puede tener lugar en pacientes diabéticos, alcohólicos y desnutridos. La uremia puede producir acidosis en sus etapas finales. El lactato se debe determinar en cuadros de sepsis, hipoperfusión o encefalopatía de Wernicke. Las toxinas también pueden producir acidosis (ingestión de metanol, intoxicación de paracetamol o salicilatos).

6.2 Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) cerebral

La adquisición de una TC no debe demorarse ante una DNC de etiología incierta, especialmente si está precedida de cefalea y/o síntomas focales, en pacientes en los que la exploración sugiera una lesión estructural o o en aquellos con traumatismo craneoencefálico previo. En casos seleccionados, la RM cerebral en fase aguda puede ayudar en el diagnóstico etiológico. Algunos ejemplos son ictus en territorio vertebrobasilar, encefalopatía posterior reversible (PRES), encefalitis o trombosis venosa cerebral.

Es importante destacar que una TC inicial normal no descarta causa central de la DNC, especialmente si la sospecha es isquemia cerebral. Por ello, es fundamental haber realizado los pasos previos con detalle. Según la información recabada hasta este punto, se debe plantear cuál de las técnicas descritas a continuación debe ser nuestro próximo paso.

6.3 Estudio vascular y de perfusión cerebral

Están indicados cuando se sospecha patología cerebrovascular aguda como causa de la DNC. Permiten evaluar la anatomía vascular arterial y/o venosa, en el contexto tanto de isquemia como de hemorragia. Además, las adquisiciones en fase parenquimatosa ayudan a caracterizar las lesiones ocupantes de espacio detectadas en la TC simple. Los estudios de perfusión aportan datos sobre la viabilidad del tejido isquémico para un potencial tratamiento reperfusor hiperagudo; también pueden ayudar a detectar *stroke mimics* tales como crisis comiciales.

6.4 Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar (PL)

Fundamental ante sospecha de proceso infeccioso del SNC como causa de la DNC. En general, en los pacientes con DNC debe realizarse una neuroimagen (TC) previa a la PL, para descartar lesiones ocupantes de espacio asociadas que condicionen un aumento de la PIC y por tanto, contraindiquen la PL[10]. Otras contraindicaciones para la PL son coagulopatías y/o inestabilidad hemodinámica o respiratoria. En cualquier caso, si la sospecha de infección es alta, el estudio del LCR nunca debe demorar el inicio del tratamiento antimicrobiano, ya que su retraso aumenta sustancialmente la mortalidad[11].

6.5 Electroencefalograma (EEG)

El EEG es una herramienta menos disponible en los servicios de emergencia, pero su uso puede facilitar en gran medida el manejo de la DNC. Los pacientes con DNC, tras episodios compatibles con crisis comiciales, pueden beneficiarse de un EEG para excluir el estado epiléptico no convulsivo (EENC), que representa entre el 6-8 % de los pacientes en coma que acuden a los servicios de urgencias[12]. En el contexto del paciente crítico, el EENC no es infrecuente y los pacientes con sepsis y anoxia cerebral tienen un riesgo aumentado[13]. Es de especial relevancia en pacientes intubados, ya que la actividad epiléptica puede enmascararse por la sedoanalgesia. En ciertas causas de DNC, el EEG es de utilidad para establecer pronóstico. Por último, el EEG también puede ser de utilidad como herramienta de descarte en cuadros que cursan con movimientos anómalos o cuadros psicógenos. En conclusión, el EEG debe realizarse en pacientes con DNC y movimientos anómalos o sospecha de EENC, o en DNC sin una causa estructural ni infecciosa evidente en el abordaje inicial.

6.6 Fundoscopia

En contexto de DNC, debemos prestar especial atención a la presencia de papiledema o pérdida de pulso venoso, pues sugieren un aumento de la PIC. La simetría o no de los hallazgos puede orientar hacia causas difusas o focales de la DNC. Debemos recordar que un 10-20 % de la población no presenta pulso venoso de forma constitucional, por lo que esta exploración debe interpretarse con cautela. Otros hallazgos característicos son las hemorragias subhialoideas en la anoxia cerebral y/o hemorragia subaracnoidea.

6.7 Ultrasonografía

Además de complementar el estudio vascular morfológico, la ultrasonografía en sus distintos modos (color, dúplex, tríplex) permite obtener información vascular funcional, como inversiones o aceleraciones de flujo. Adicionalmente, permite evaluar la PIC a través de múltiples métodos. Los más utilizados se basan en el análisis de la morfología de onda de flujo, el índice de pulsatilidad, la estimación de la presión de perfusión cerebral o el grosor de la vaina del nervio óptico a 3 mm del globo ocular, entre otros. Si bien los puntos de corte varían entre autores y la adquisición admite variabilidad interobservador, la accesibilidad e inocuidad de la ultrasonografía permite una monitorización longitudinal estrecha de cambios en estos parámetros. Por ello, su sensibilidad global para detectar hipertensión intracraneal definida como PIC >20 mmHg, es, en general, muy buena. Ciertos cuadros clínicos que cursan con DNC, como la anoxia y/o encefalopatía por hepatitis fulminante, se benefician de la monitorización de PIC con esta técnica[14,15].

Tabla 3. Características clínicas de las lesiones supratentoriales que producen DNC

- Focalidad neurológica previa al coma, unilateral
- Signos y síntomas neurológicos en un nivel anatómico único y no difuso
- Progresión rostro-caudal de la focalidad
- Funciones troncoencefálicas inicialmente intactas (si no hay herniación transtentorial)
- Instauración progresiva de la DNC

7. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

7.1 Lesiones supratentoriales

Las lesiones supratentoriales generalmente producen signos de disfunción cerebral focal antes de producir cambios importantes en el nivel de consciencia y coma. Los signos iniciales pueden

representar alteraciones de la conducta, afectación motora y/o somato-sensorial contralateral. La evaluación de las funciones troncoencefálicas será normal al inicio de la DNC de causa supratentorial. Las características clínicas principales de estas lesiones se resumen en la Tabla 3.

En general, las lesiones supratentoriales que producen DNC suelen ser grandes masas hemisféricas que comprimen estructuras adyacentes provocando herniación transtentorial por compresión del diencéfalo contra el mesencéfalo o por compresión del lóbulo temporal contra el tálamo y la parte superior del troncoencéfalo. La afectación talámica bilateral es una causa infrecuente de coma supratentorial que puede tener lugar en ictus de la arteria basilar y/o arterias perforantes bilateral o unilateral si es única (arteria de Percherón), neoplasias como el linfoma cerebral primario, trombosis venosa profunda y/o encefalitis aguda. En la afectación talámica bilateral predomina una hipersomnolencia de instauración y progresión aguda/súbita, además de otros signos y síntomas de afectación talámica o mesencefálica alta.

Tabla 4. Características clínicas de las lesiones infratentoriales que producen DNC

- Instauración aguda y/o súbita de la DNC
- Signos neurológicos focales del troncoencéfalo
- Disfunción cerebelosa previa
- Afectación motora más simétrica que las supratentoriales (afectación bilateral)

Tabla 5. Características clínicas principales de las alteraciones difusas que producen DNC

- Instauración progresiva
- Sin signos neurológicos focales
- En ocasiones signos de liberación frontal, rigidez paratónica, mioclonias, asterixis
- Frecuente *roving* ocular, respuesta pupilar conservada (miosis reactiva)
- En ocasiones respiración de Cheyne-Stokes o Kussmaul
- Posibles alteraciones en la piel
- Puede provocar crisis epilépticas

Tabla 6. Causas de DNC según su localización

Lesiones supratentoriales	Lesiones infratentoriales	Trastornos difusos
• Isquemia cerebral • Hemorragia intracerebral • Hematoma subdural/epidural • Trombosis senos venosos • Tumor cerebral primario • Metástasis cerebral • Absceso/empiema cerebral • Lesión talámica bilateral • Hidrocefalia • Edema cerebral (ADEM, PRES...) • Apoplejía hipofisaria	• Isquemia tronco cerebral/cerebelo • Hemorragia tronco/cerebelo • Hematoma subdural/epidural de fosa posterior • Tumor tronco cerebral/cerebelo • Absceso tronco cerebral/cerebelo • Mielinolisis central pontina • Procesos autoinmunes con afectación del troncoencéfalo	**Tóxicas**: benzodiacepinas, opiáceos, barbitúricos, etanol, metanol, CO... **Metabólicos**: hipoglucemia, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar Uremia, insuf. hepática, hipercapnia, hipotiroidismo Hipo/hiper: natremia, calcemia, magnesemia, fosfatemia **Anoxia**: post-PCR **Efectos adversos a fármacos**: síndromes neuroléptico maligno, serotoninérgico, anticolinérgico **Infecciones**: meningitis, meningoencefalitis, sepsis **Estatus epiléptico**: convulsivo o no convulsivo **Contusión** **Hipotermia, hipertermia** **Deficiencia nutricional**, hiperémesis gravídica, déficit de tiamina

ADEM: *acute disseminated encephalomyelitis*; CO: monóxido de carbono; PCR: parada cardiorrespiratoria; PRES: *posterior reversible encephalopathy syndrome*.

7.2 Lesiones infratentoriales

En estas lesiones se produce una afectación más rápida del SRAA a nivel del troncoencéfalo de forma directa (lesión local) o indirecta (compresión del tronco desde la fosa posterior). Las características clínicas principales se resumen en la Tabla 4. Los principales mecanismos por los que las lesiones de fosa posterior pueden conducir a una DNC son:

- Compresión o lesión directa sobre el troncoencéfalo.
- Herniación ascendente del vermis cerebeloso con compresión del mesencéfalo superior y/o diencéfalo.
- Hidrocefalia por obstrucción de la circulación del LCR a nivel de la fosa posterior.

Tabla 7. Características clínicas del DNC en función de la etiología estructural o tóxico-metabólica

Causa estructural	Causa tóxico-metabólica
Inicio súbito o rápido	Inicio progresivo
Coma profundo	Coma superficial o profundo
Evolución constante o progresiva	Evolución fluctuante
Focalidad neurológica previa	Ausencia de focalidad neurológica
Posible disfunción de tronco	No evidencia de disfunción de tronco
Patrones respiratorios variados	Cheyne-Stokes, Kussmaul
Asimetría motora	Paratonia, mioclonias, asterixis, temblor

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de la DNC en función de la información derivada de la anamnesis, exploración física y hallazgos de exploraciones complementarias

Causas sugeridas	
Historia y anamnesis	
Inicio súbito	Ictus, crisis epilépticas
Inicio gradual	Tumor, infección, inflamación, fármacos, drogas
Cefalea súbita («en trueno»)	Hemorragia subaracnoidea
Cefalea progresiva	Trombosis venosa cerebral, infarto vertebrobasilar
Crisis epilépticas de inicio	Estado convulsivo/no convulsivo, intoxicación por CO, cianuro, hipoglucemia, organofosforados, bupropión, baclofeno, antidepresivos tricíclicos, carbamazepina...
Historia de cáncer	Metástasis cerebral, infarto cerebral
Discrasia hemorrágica	Hemorragia cerebral, hematoma subdural
Estado hipercoagulabilidad / protrombótico	Trombosis venosa cerebral, infarto cerebral
Exploración física	
Caquexia	Metástasis cerebral, déficit nutricional, alteración iónica
Hipertermia	Sepsis, infección del SNC, intoxicación por ketamina, síndrome neuroléptico maligno o serotoninérgico
Hipotermia	Hipoglucemia, alcohol, intoxicaciones sedantes/hipnóticos u opiáceos, sepsis, mixedema, crisis adrenal
Taquicardia	Antidepresivos, intoxicación antipsicóticos, ketamina hiperactividad andregénica por lesión cerebral estructural
Bradicardia	Betabloqueantes, clonidina, organofosforados, agentes hipnóticos/sedantes, opiáceos, hipertensión/ sedantes, opiáceos, hipertensión intracraneal
Hipertensión	Encefalopatía hipertensiva, PRES, eclampsia, intoxicación por ketamina, MDMA
Hipotensión	Sepsis, antidepresivos tricíclicos, agentes sedantes/hipnóticos
Taquipnea	Sepsis, acidosis metabólica, lesión diencefálica, intoxicación salicilatos
Bradipnea	Sobredosis de opiáceos/sedantes/hipnóticos, organofosfatos
Fetor	Urémico, cetósico, hepático, organofosforados

Adaptado de Edlow JA et al. Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet 2014; 384: 2064–76

Exploración general	
Lesión lingual lateral	Crisis epiléptica
Meningismo	Meningitis, hemorragia subaracnoidea
Ascitis, ictericia	Fracaso hepático
Edemas periféricos	Fracaso renal, hepático, mixedema
Aumento de secreciones	Organofosforados, intoxicación por ketamina
Disminución peristaltismo	Opiáceos
Aumento peristaltismo	Organofosforados
Lesiones cutáneas	
Bullas	Barbitúricos
Piel amarillenta, edema facial	Mixedema
Pigmentación oscura	Crisis adrenal
Piel seca	Anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos
Púrpura o petequias	PTT, vasculitis, CID, sepsis meningocócica, estreptocócica o estafilocócica, rickettsia
Sudoración	Intoxicación por organofosforados, hipoglucemia, tirotoxicosis, hiperactividad simpática, síndrome neuroléptico maligno o serotoninérgico
Signos de veno-punción	Sobredosis de opiáceos
Ictericia, eritema palmar, angiomas de araña	Encefalopatía hepática
Signos neurológicos	
Miosis	Opiáceos, intoxicación organofosforados, clonidina
Midriasis	Antidepresivos tricíclicos, MDMA, cocaína
Nistagmo horizontal	Etanol, fármacos anticrisis
Nistagmo vertical	Lesiones troncoencefálicas
Laboratorio	
Hipoglucemia	Insulina, sulfonilureas, betabloqueantes
Hiperglucemia	Cetosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico
Hiponatremia	MDMA, carbamazepina, oxcarbacepina
Hiperamonemia	Fracaso hepático, ácido valproico, alteración ciclo urea
Gases sanguíneos	
Acidosis metabólica	Metanol, etilenglicol, paraldehído, isoniazida, salicilatos, acidosis láctica, cetoacidosis, uremia
Acidosis respiratoria	Depresores del SNC (opiáceos, benzodiacepinas, barbitúricos), insuficiencia respiratoria hipercapnica
Alcalosis respiratoria	Hiperventilación central, salicilatos
Metahemoglobinemia	Nitratos de alquilo
Acidosis metabólica *anion gap*	Salicilatos, otras causas de acidosis láctica
Gap osmolar	Metanol, etilenglicol
Electrocardiograma	
QT prolongado	Antidepresivos tricíclicos, intoxicación antipsicóticos, lesión cerebral estructural
QRS prolongado	Antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, carbamazepina, lesión cerebral estructural
Ondas J de Osborn	Hipotermia
Ondas T invertidas	Hemorragia subaracnoidea u otras lesiones estructurales cerebrales

CO: monóxido de carbono; SNC: sistema nervioso central; PRES: *posterior reversible encephalopathy syndrome*; MDMA: metilendioximetanfetamina; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; CID: coagulación intravascular diseminada.

7.3 Alteraciones difusas

Las alteraciones difusas son consecuencia de diferentes condiciones que producen un estado de depresión general de la función neuronal. Las principales características clínicas se resumen en la Tabla 5. En la Tabla 6 se resumen las causas de la DNC según la localización lesional (supratentorial, infratentorial y trastornos difusos). Igualmente, en la Tabla 7 se resumen las características clínicas de la DNC en función de la etiología estructural o tóxico-metabólica.

7.4 Causas psiquiátricas

Existen tres síndromes psiquiátricos que pueden presentarse clínicamente como un «pseudocoma», es decir, sin disminución real del nivel de conciencia. Será indispensable obtener evidencia de incompatibilidad con un trastorno orgánico real (no solo por resultados normales en las pruebas complementarias) especialmente a través de incongruencias en la exploración clínica.

- **Trastorno neurológico funcional (trastorno conversivo) (CIE-10: F44)**
  Cuadro de síntomas motores y/o sensitivos en ausencia de una enfermedad neurológica. El paciente produce los síntomas inconscientemente, y generalmente se identifica una situación estresante emocional previa. En el caso de la DNC, se utiliza el término específico de «estupor disociativo» (CIE-10:F44.2).

- **Trastorno facticio (CIE-10: F68.1)**
  Producción intencionada de síntomas con el objetivo de conseguir el rol de enfermo. El diagnóstico requiere demostrar que el individuo actúa subrepticiamente para simular o causar sintomatología, en ausencia de recompensas externas obvias más allá del estatus de enfermo.

- **Simulación (CIE-10: Z76.5)**
  Producción intencionada de síntomas para obtener un beneficio secundario (evitar procesos penales, obtener fármacos que requieran prescripción, etc.). La simulación no es una enfermedad psiquiátrica, sino una conducta humana que a veces implica atención médica.

A modo de conclusión de este apartado, en la Tabla 8 se muestra el diagnóstico diferencial de la DNC en función de la información derivada de la anamnesis, de la exploración física (neurológica y sistémica) y de los hallazgos de las exploraciones complementarias iniciales. Finalmente, en la Figura 1 se muestra una propuesta de algoritmo diagnóstico para pacientes con DNC.

8. TRATAMIENTO

Dada la variedad de causas, no se puede hablar de un tratamiento etiológico común para la DNC. Sin embargo, es importante recalcar que la DNC representa una emergencia médica y el paciente se considera crítico, por lo que se recomienda inicialmente una aproximación estructurada siguiendo el algoritmo ABCDE (*airway, breathing, circulation, disability, exposure*). En resumen, consiste en 1) confirmar una vía áerea permeable y estabilidad cervical; 2) asegurar una adecuada oxigenación, ventilación y protección contra la aspiración; 3) comprobar una perfusión tisular adecuada; 4) examinar el estado neurológico y metabólico del paciente con atención a la glucemia capilar y 5) examinar la temperatura y la piel del paciente. A lo largo de estos pasos, el neurólogo/a debe extraer información relevante para el manejo diagnóstico, que transcurrirá paralelamente al tratamiento de las alteraciones que supongan un riesgo vital inminente.

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

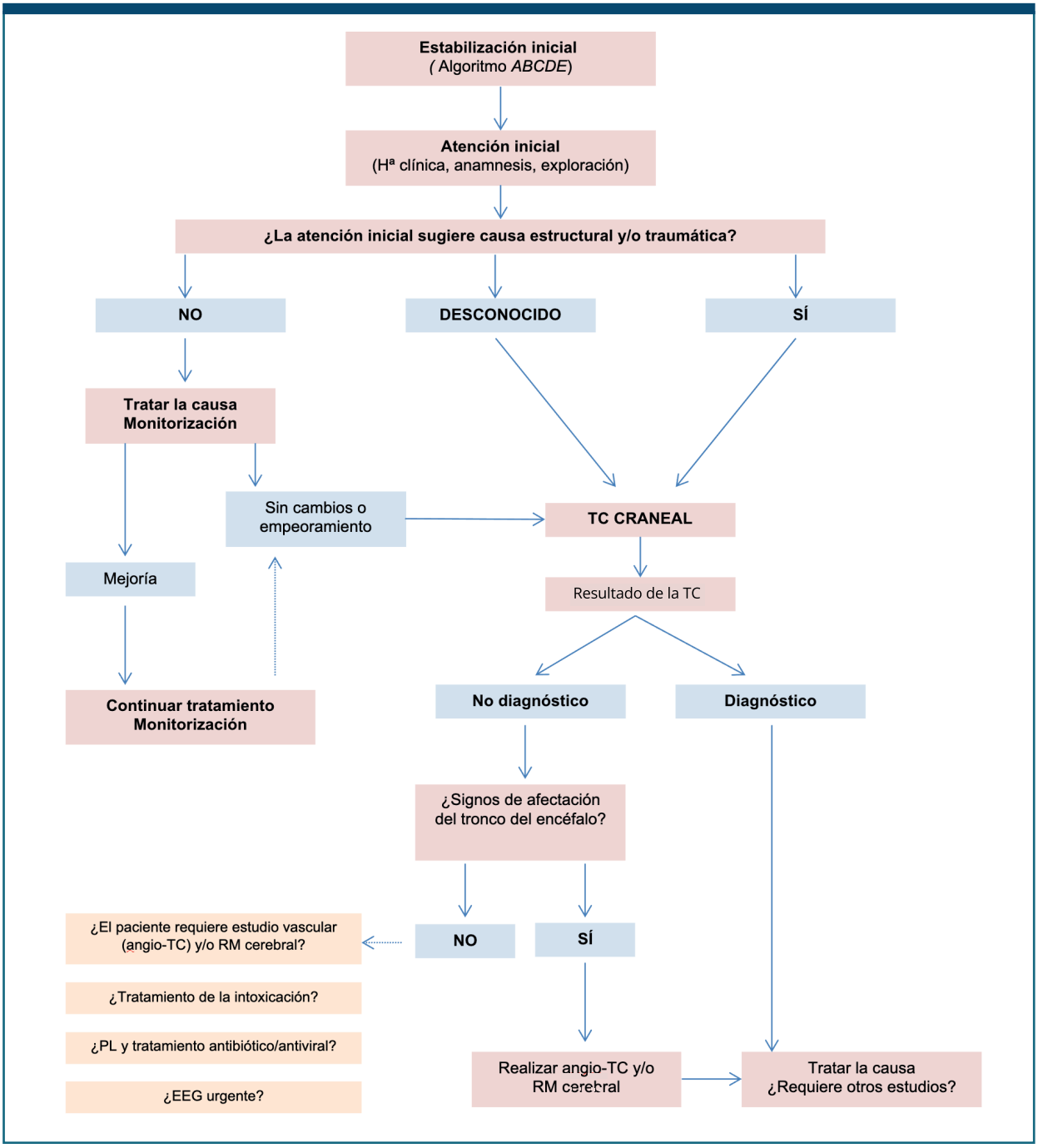
1) La DNC es una emergencia médica que requiere una actitud diagnóstica y terapéutica rápida y eficiente para evitar consecuencias graves.

2) Sus causas son múltiples e incluyen lesiones supratentoriales masivas, lesiones selectivas a nivel infratentorial o trastornos difusos tóxico-metabólicos.

3) La anamnesis y la exploración clínica inicial del neurólogo/a son cruciales para determinar la gravedad de la DNC y la topografía lesional más probable. Incluye la evaluación del nivel de consciencia, de la función troncoencefálica, de los patrones de respuesta motora y de los patrones respiratorios.

4) La analítica sanguínea y la TC cerebral son las pruebas complementarias iniciales a realizar

Figura 1. Algoritmo diagnóstico



Adaptado de Edlow JA et al. Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet 2014; 384: 2064–76

en la mayoría de casos. Según los hallazgos y la sospecha clínica, se deberá ampliar y dirigir el resto del estudio.

5) Ante incerteza diagnóstica, se recomienda recopilar y revisar de forma sistemática toda la información obtenida, descartar causas tratables y/o potencialmente letales, y hacer reexploraciones sucesivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019;18:459-80.
2. Posner JB, et al. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. 5th ed. Oxford University Press, Inc; 2019.
3. Kondziella D, Amiri M, Othman MH, et al; Curing

Coma Campaign Collaborators. Incidence and prevalence of coma in the UK and the USA. Brain Commun 2022;4:fcac188.
4. Posner, Jerome Bm et al. 'Pathophysiology of Signs and Symptoms of Coma', Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma, 4 edn, Contemporary Neurology Series (2008; online edn, Oxford Academic 2013).
5. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul;2:81-4.
6. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score. Ann Neurol 2005;58:585-93.
7. Wijdicks EF, Rabinstein AA, Bamlet WR, et al. FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients: a pooled analysis. Neurology 2011;77:84-5.
8. Perkin GD. Neuro-ophthalmological syndromes for neurologists. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:iv20-23.
9. Wijdicks EF. The bare essentials: coma. Pract Neurol 2010;10:51-60.
10. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. Lancet Infect Dis 2007;7:191-200.
11. Køster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. J Infect 2008;57:449-54.
12. Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Malhotra S, et al. Nonconvulsive seizures in patients presenting with altered mental status: an evidence-based review. Epilepsy Behav 2011;22:139-43.
13. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients: indications, limitations, and strategies. Crit Care Med 2013;41:1124-32.
14. Major R, Girling S, Boyle A. Ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in patients with a clinical suspicion of raised intracranial pressure. Emerg Med J 2011;28:679-81.
15. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, et al. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. Neurocrit Care 2011;15:506-15.

CAPÍTULO 10

Muerte cerebral. Estado vegetativo y de mínima consciencia

Laura Llull Estrany
Unidad Funcional de Patología Cerebrovascular, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Ana I. Tercero Uribe
Sección de Pruebas Funcionales del Sistema Nervioso, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Margarita Massot Cladera
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Espases, Palma.

1. INTRODUCCIÓN

El concepto de muerte encefálica (ME) es introducido en Europa en 1959 como «*coma dépassé*» por Mollaret y Goulon. Desde entonces los esfuerzos se han centrado en intentar explicar la ME de forma clara y uniforme, paralelamente a los avances de la medicina intensiva y el soporte ventilatorio[1,2]. En 1968 un comité multidisciplinar creado *ad hoc* por la Harvard Medical School define por primera vez la ME. Con posterioridad, en 1995, la American Academy of Neurology (AAN) publicó los estándares para certificar la ME en adultos que fue revisada en 2010. En edad pediátrica, The Task Force for Determination of Brain Death in Children en 1987 definió los criterios necesarios para certificar ME en bebés y niños que fue revisada en 2011 por la Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Academy of Pediatrics (AAP), y Child Neurology Society (CNS). Recientemente se ha publicado *The World Brain Death Project*, una serie de recomendaciones de estándares clínicos para determinar la ME, contando con el consenso de un panel multidisciplinar internacional. En España, en 1993, el comité *ad hoc* creado por la Sociedad Española de Neurología realizó el Informe Candanchú para definir los criterios de ME. Con posterioridad se registraron a nivel legislativo por la posibilidad de obtención de órganos de estos pacientes para trasplante [última actualización: anexo I del BOE nº 313 de 2012 (Real Decreto 1723/2012)][2].

2. EPIDEMIOLOGÍA

Desafortunadamente, la definición de ME no es uniforme en todos los países, existen discrepancias por connotaciones sociales, culturales y religiosas, lo que dificulta tener datos epidemiológicos. En España, el 8 % de los pacientes que fallecen en UCI lo hacen en situación de ME en hospitales sin neurocirugía, el 13 % en hospitales con neurocirugía y, hasta el 33 % de los casos, en hospitales con cuidados neurocríticos[3-5].

3. FISIOPATOLOGÍA

Para el diagnóstico de ME es preciso demostrar cese completo e irreversible de las funciones cerebrales y del tronco encefálico. En este complejo proceso existen unas alteraciones fisiopatológicas que conducen al paro cardíaco en un plazo menor a 72 horas. De cara a mantener al potencial donante, es importante conocer y monitorizar los cambios clínicos y fisiológicos del proceso de ME para poder abordarlos a tiempo.

En la mayoría de los casos de ME se evidencia un incremento progresivo de presión intracraneal, lo que provoca ingurgitación venosa, edema cerebral y desplazamiento caudal de estructuras intracraneales con compresión del tronco encefálico, con isquemia de ese territorio hasta el cese de la circulación intra-

craneal. Previo a la ME, por activación del sistema nervioso parasimpático para el mantenimiento de la perfusión cerebral ante el incremento de presión intracraneal, se presenta la tríada de Cushing (hipertensión, bradicardia y alteración del patrón respiratorio). La propagación de la isquemia conduce al fallo de los sistemas reguladores pituitario-hipotalámico y a la «tormenta autonómica» por afectación del bulbo raquídeo con una hiperestimulación simpática (liberación masiva de catecolaminas y pérdida de la regulación autonómica) que conduce a hipertensión, taquicardia e implica afectación multiorgánica:

- **Corazón**: isquémica subendocárdica, arritmias, bloqueos auriculoventriculares, disfunción biventricular, edema pulmonar neurogénico.

- **Endocrino-metabólica**: acidosis láctica, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, disminución significativa de prolactina, FSH, T3 y T4. La pérdida de secreción de hormona antidiurética (ADH) provoca diabetes insípida con hipernatremia que también se observa en diuresis osmótica por hiperglucemia (resistencia a la insulina) y el uso de diuréticos para corregir la presión intracraneal (PIC).

- **Riñón**: oliguria, si no existe diabetes insípida.

- **Temperatura corporal**: hipotermia.

- **Hígado**: agotamiento del glucógeno hepático con reducción de la perfusión sinusoidal hepática.

- **Coagulación**: liberación de tromboplastina y mediadores proinflamatorios. Coagulación intravascular diseminada[1,2].

4. ESTADOS CRÓNICOS DE ALTERACIÓN DE LA CONSCIENCIA: CLÍNICA

4.1 Muerte encefálica

La muerte encefálica es el cese de las funciones encefálicas de carácter irreversible y de causa siempre conocida. Siempre debe haber evidencia clínica y, a poder ser, también por neuroimagen de la causa de ME. Esta causa es una lesión encefálica destructiva grave, ya sea primaria (ictus, hemorragia subaracnoidea, intraparenquimatosa o subdural espontánea o traumática) o secundaria a trastornos metabólicos que causan edema cerebral grave (encefalopatía anóxica tras parada cardiorrespiratoria, hepatitis fulminante...).

Los criterios clínicos son:

1) Estado de coma arreactivo a cualquier tipo de estímulo auditivo, táctil y doloroso.
2) Ausencia de todos los reflejos de tronco.

4.2 Estado de mínima consciencia (EMC)

Se caracteriza por una alteración grave de la consciencia, pero con persistencia de conductas sugestivas de un mínimo conocimiento del propio sujeto sobre sí mismo y de su entorno. Es capaz de obedecer órdenes simples, verbalizar inteligiblemente, dirigir la mirada de forma sostenida o incluso alcanzar objetos de forma dirigida. Al igual que el estado vegetativo (EV) son habitualmente la transición tras la recuperación de un estado de coma o la consecuencia del empeoramiento clínico de una enfermedad neurológica.

4.3 Estado vegetativo o coma vigil

Se caracteriza por una alteración muy grave de la consciencia sin evidencia que el sujeto tenga conocimiento de sí mismo ni de su entorno. La regulación de la función cardiopulmonar y autonómica visceral está preservada. El sujeto es capaz de emitir sonidos, pero no de forma inteligible, expresar dolor, bostezar o incluso dirigir la mirada, pero de forma no sostenida.

Consideramos que es permanente si el estado persiste tras 12 meses de un traumatismo craneoencefálico grave (TCE) o 3 meses tras una anoxia cerebral por parada cardiorrespiratoria (PCR), si bien los paneles de expertos proponen emplear el término crónico[6]. Pocos pacientes se recuperan posteriormente a estos tiempos y siempre con una discapacidad grave o incluso en EMC. La mortalidad es muy elevada el primer año, aproximadamente de un tercio, mayormente de causa infecciosa[7].

5. PRUEBAS CONFIRMATORIAS

A pesar de que el diagnóstico de muerte encefálica puede ser únicamente clínico si se respetan los tiempos de observación, en algunas situaciones son

obligatorias las pruebas confirmatorias: diagnóstico clínico incompleto por dificultades en la exploración (destrozos del macizo facial, fractura craneocervical o intolerancia a la prueba de apnea), intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central (SNC), hipotermia (temperatura corporal ≤32 °C), ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable, causa infratentorial, niños menores de 1 año o para poder acortar el tiempo de observación establecido. Las pruebas se clasifican según si miden el flujo sanguíneo cerebral o la actividad neuronal.

5.1 Pruebas de flujo cerebral

Confirman la ausencia de circulación cerebral de los cuatro territorios vasculares. Los fármacos depresores del SNC no interfieren en su resultado y se prefieren en casos sin lesión destructiva encefálica evidente. Sin embargo, son menos fiables en aquellas situaciones en las que el cráneo no está hermético (craniectomías, TCE graves, drenaje ventricular externo, neonatos con fontanela abierta).

Angiografía cerebral: considerada el *gold standard* para el diagnóstico de ME. Se realiza una inyección desde ambas arterias carótidas comunes y arterias vertebrales, donde debe demostrarse ausencia de flujo. La presión arterial media debe ser ≥80 mmHg. Los principales inconvenientes son la necesidad de trasladar al paciente a la sala de exploraciones y el daño que el contraste yodado puede causar al riñón del potencial donante.

Doppler transcraneal (DTC): con la llegada del DTC en 1982, se aplicó esta técnica al estudio de los patrones de flujo intracraneal y se correlacionó con otras técnicas para estudiar el flujo sanguíneo de las arterias intracraneales. Sus principales ventajas son que se trata de una técnica no invasiva y que se realiza a pie de cama. Se deben insonar durante al menos 30 segundos ambas arterias cerebrales medias y ambas vertebrales y/o basilar. La onda de flujo normal es de baja resistencia, pero a medida que se incrementa la PIC, se produce una disminución del flujo diastólico y consecuentemente un aumento de la pulsatilidad. Si la PIC alcanza los valores de presión diastólica, se observa una persistencia de flujo sistólico, pero se pierde el flujo diastólico. Si la PIC continúa aumentando, se pueden producir 3 patrones espectrales específicos que se correlacionan con la ausencia de flujo en la angiografía:

1) Flujo bifásico alternante (flujo reverberante, oscilante o *to-and-fro signal*). La suma de flujo anterógrado y retrógrado da lugar a un flujo neto de cero (Figura 1).

2) Espículas sistólicas (puramente sistólicas precoces/ausencia de flujo diastólico, duración <200 ms, velocidad pico-sistólica <50 cm/s). Se representa un ejemplo en la Figura 2.

3) Ausencia de flujo. Aparece en fases muy evolucionadas y solo confirmará el diagnóstico si se ha demostrado flujo cerebral previamente mediante Doppler. En cualquier otro caso, no se podría descartar que sea por mala ventana temporal, presente hasta en el 10 % de los sujetos y que supone la principal limitación de esta prueba.

Una mención especial merece el **patrón transicional**. Se trata de un patrón de flujo con un índice de pulsatilidad y picos sistólicos elevados, así como un flujo cerebral diastólico final de casi 0, y se observa característicamente una separación entre el final de la diástole y el inicio de la siguiente sístole. Refleja que la PIC es mayor a la presión arterial diastólica (PAD), pero no a la PAS. No se puede considerar un patrón confirmatorio de ME, aunque muy probablemente acabe evolucionando a ello.

Para una correcta interpretación de los hallazgos ultrasonográficos, debemos asegurarnos de que el paciente se halla en una situación hemodinámica y ventilatoria estables (PAM ≥70 mmHg y una pCO2 35-45 mmHg). En segundo lugar, los hallazgos de paro circulatorio deben estar presentes en dos exámenes distintos separados al menos 30 minutos para confirmar su persistencia, que preferiblemente realizará el mismo explorador. La detección de estos patrones de flujo requiere un cráneo intacto. La presencia de craniectomías descompresivas o drenajes ventriculares puede evitar una elevación suficiente de la PIC y hacer que detectemos algunos segmentos vasculares con flujo preservado.

Antes de comenzar la exploración, debemos ajustar los *settings* de la máquina con el objetivo de poder detectar patrones de «bajo flujo»:

- Reducir la FRP (frecuencia de repetición de pulsos)
- Desactivar los filtros
- Incrementar la amplitud de la muestra Doppler (10-15 mm)
- Incrementar el *power* Doppler y la ganancia

Figura 1. Imagen Doppler transcraneal con patrón de flujo reverberante en arteria cerebral media

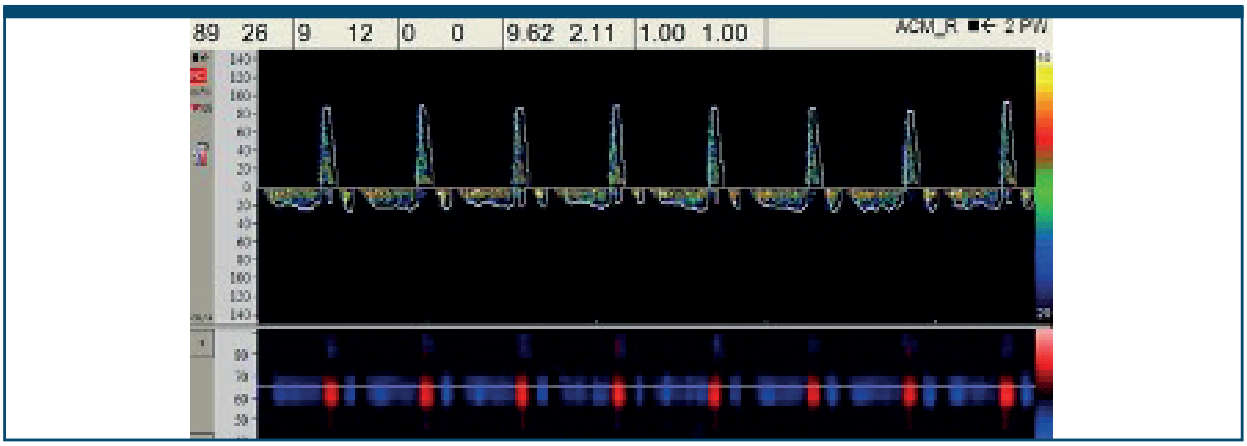
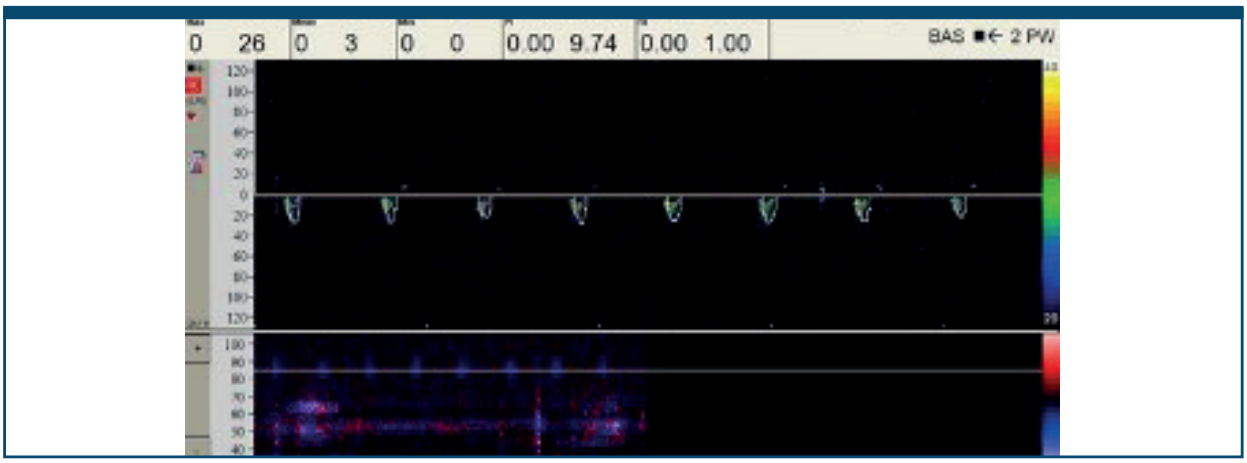


Figura 2. Imagen Doppler transcraneal con patrón de espículas sistólicas compatible con muerte encefálica en arteria basilar



Además, en los sistemas *dupplex*, podemos optimizar las ventanas de color:

- Reduciendo el tamaño de la ventana (caja) de color
- Reduciendo la FRP de la ventana de color
- Incrementando la ganancia de color

La **angio-TC**, la **angio-RM** y la **angio-gammagrafía** cerebral con Tc99m son otras pruebas de flujo sanguíneo cerebral legalmente aceptadas. Su utilización es menor a la de la ecografía por su menor disponibilidad, la necesidad de trasladar al paciente fuera de la UCI y la toxicidad sobre el riñón.

5.2 Pruebas de función neuronal

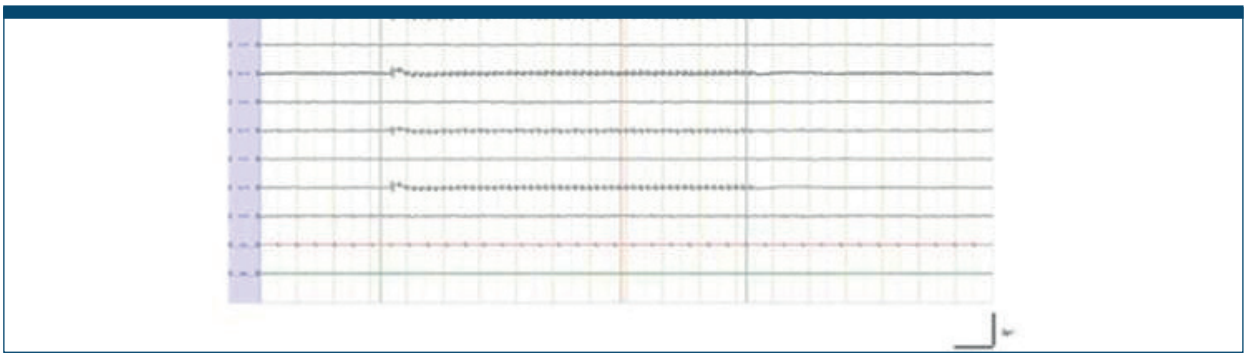
Electroencefalograma (EEG): es la prueba que examina la función bioeléctrica cerebral. Es una prueba incruenta y que se realiza a pie de cama.

Se colocan 8 electrodos en el cuero cabelludo separados por distancias largas (>10 cm en adultos) distribuidos de forma simétrica sobre ambos hemisferios, 2 electrodos a cada lado del esternón para registro de electrocardiograma (ECG) y 2 más sobre músculos del brazo para registro de actividad muscular espontánea (EMG). El registro debe ser de un mínimo de 30 minutos, estar libre de artefactos (ECG y aparatos eléctricos presentes en la UCI) y realizarse a la mayor sensibilidad posible (2 μV), para asegurarnos que detectamos la mínima actividad eléctrica de origen cerebral. Los filtros de paso bajo no deben configurarse por debajo de 30 Hz y los de paso alto no deben configurarse por encima de 1 Hz para evitar la atenuación de bajo voltaje rápido o lento. Se recomienda realizar estimulaciones dolorosas, auditivas y lumínicas intermitentes (ELI). El registro que obtendríamos en ME se conoce como «silencio eléctrico cerebral» (Figuras 3 y 4). La ausencia de actividad cerebral puede aumentar los artefactos de ECG o EMG. El EEG es muy susceptible de verse afectado por fármacos depresores del SNC,

Figura 3. EEG de 8 canales con patrón de silencio eléctrico



Figura 4. EEG de 8 canales con patrón de silencio eléctrico cerebral y artefacto de estimulación lumínica intermitente



hipotermia o trastornos metabólicos, por ello no debe usarse como prueba confirmatoria en estos casos.

La interpretación de los registros de EEG que se adhieren estrictamente a estos estándares requiere experiencia por parte del técnico de EEG y del facultativo que lo va a informar, debido a la necesidad de eliminar e identificar artefactos electrónicos y otros artefactos de la UCI.

Potenciales evocados somatosensoriales, auditivos y visuales: son pruebas electrofisiológicas que evalúan la integridad funcional del cordón posterior, la vía auditiva y la vía visual, respectivamente. Aunque legalmente están aceptados, apenas son utilizados dado que su especificidad es muy limitada si se realizan de forma aislada (<80 %) y el tiempo que se consume en realizarlas es mayor al del resto de las pruebas[2,8-10].

6. DIAGNÓSTICO[3,11-13]

6.1 Muerte encefálica

El diagnóstico de ME puede ser exclusivamente clínico, aunque en algunas circunstancias serán necesarias pruebas instrumentales confirmatorias que pueden ser pruebas de flujo cerebral o de función neuronal.

La exploración neurológica debe ser siempre sistemática y rigurosa. Debemos asegurar la estabilidad hemodinámica del paciente (presión arterial sistólica (PAS) >90 mmHg estable con o sin soporte) y una correcta oxigenación, así como descartar otras potenciales causas reversibles de coma, como la hipotermia (deberá tener una temperatura corporal >32 °C; >35 °C en niños) o trastornos metabólicos, endocrinológicos o tóxico-farmacológicos, incluyendo fármacos sedante o bloqueantes musculares.

Se comprobará la existencia de los siguientes criterios:

1) **Estado de coma arreactivo a cualquier tipo de estímulo auditivo, táctil y nociceptivo**

   El estímulo doloroso debe aplicarse en tronco, extremidades y en la región supraorbitaria y de la articulación temporomandibular. Estos últimos son especialmente relevantes en personas con una lesión medular cervical alta o una neu-

ropatía periférica grave. Hay que tener en cuenta que pueden existir movimientos reflejos de liberación medular que deben diferenciarse de una respuesta cortical motora al estímulo doloroso. Estos pueden ser espontáneos, habitualmente sincrónicos con la ventilación mecánica, o bien reflejos al dolor, a estímulos mecánicos, a la hipotensión o a la apnea, como los reflejos de retirada, tónico-cervical o el signo de Lázaro, en el que el paciente presenta flexión de la cadera e incluso puede llegar a sentarse con los brazos extendidos. Suelen desaparecer en 24-72 horas y no invalidan el diagnóstico clínico de ME, a diferencia de las posturas de decorticación o descerebración.

2) Ausencia de todos los reflejos de tronco

- Pupilar: las pupilas son midriáticas o medias (4-6 mm), centradas y arreactivas al estímulo fotomotor directo y consensuado.

- Corneal: ausencia de parpadeo, lagrimeo o enrojecimiento tras estimular el limbo esclerocorneal con una torunda o gasa.

- Reflejo oculocefálico: mirada fija y centrada ante movimientos cefálicos horizontales y verticales. No debe ser evaluado en caso de traumatismo craneocervical.

- Reflejo oculovestibular: mirada fija y centrada ante un estímulo calórico. Se administran lentamente 50 cc de suero muy frío asegurando el contacto con la membrana timpánica y se observa la mirada durante 1 minuto para asegurar la ausencia de movimientos oculares.

- Nauseoso: ausencia de respuesta al estimular bilateralmente la faringe posterior.

- Tusígeno: ausencia de tos tras estimular la tráquea mediante una cánula a través del tubo endotraqueal.

- Test de atropina: se considera test positivo para ME si la frecuencia cardíaca (FC) no aumenta >10 % de la FC media tras administrar vía endovenosa 0,04 mg/kg de sulfato de atropina. Se recomienda no administrarla por la misma vía de infusión de otras catecolaminas (para evitar falsos negativos para ME) y su evaluación debe ser siempre posterior a la evaluación del reflejo pupilar para evitar su posible efecto midriático.

- Test de apnea: se evalúa mediante el test de oxigenación apneica. Tras ventilar con oxígeno al 100 % durante 10-20 minutos (preoxigenación), se desconecta el respirador del tubo endotraqueal manteniendo una oxigenación al 100 % a 6 l/min mediante una sonda a través del tubo, siempre de menor calibre que este o con una conexión en T que permita la salida del aire para evitar un neumotórax por barotrauma. Si el paciente no ventila, se estima que la PaCO2 aumentará 2-3 mmHg/min. Consideraremos que el test es positivo para ME si, logrando una PaCO2 de control >60 mmHg o un incremento de 20 mmHg del basal, el paciente no ha realizado ninguna excursión o movimiento respiratorio. Si durante la prueba el paciente presentara un descenso en la saturación de oxígeno inferior al 88-90 %, la exploración debe finalizarse.

- En neonatos deberá constatarse además la ausencia de reflejo de búsqueda y succión.

Para establecer el diagnóstico clínico de ME, la exploración neurológica deberá repetirse y confirmar que es positiva para ME tras un período de observación de 6 horas en casos de lesión destructiva primaria y de 24 horas en los casos de encefalopatía anóxica. Estos períodos de observación pueden prolongarse a criterio médico, en caso de sospecha o evidencia de fármacos o sustancias depresoras del SNC, o acortarse si se realizan pruebas confirmatorias de soporte diagnóstico. En niños, el período de observación varía en función de la edad. Se recomienda que sea de 48 horas para neonatos pretérmino, de 24 horas para neonatos entre la 37 semana de gestación y los 30 días de edad y de 12 horas para niños de más de 30 días hasta los 24 meses de edad.

6.2 Estado de mínima consciencia

El diagnóstico es clínico y consiste en la evidencia de un estado de consciencia mínimamente preservado con persistencia de conductas sugestivas de un mínimo conocimiento del propio sujeto sobre sí mismo y de su entorno, pudiendo ser demostrado por la presencia de uno o más de los criterios de ASPEN (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de ASPEN para el diagnóstico clínico del EMC

- Obedece órdenes simples
- Respuestas de SÍ o NO ya sea verbalmente o con gestos e independientemente de si son correctas o no
- Verbalización inteligible
- Conductas apropiadas como:
  - Risa o llanto tras un estímulo verbal o visual
  - Respuesta a preguntas verbalmente o mediante gestos
  - Localiza y alcanza objetos mostrados de forma dirigida
  - Toca o sostiene objetos
  - Seguimiento o fijación visual sostenida

6.3 Estado vegetativo

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y consiste en una alteración muy grave de la consciencia con preservación de períodos de vigilia y sueño, pero sin ninguna evidencia de conocimiento del sujeto sobre sí mismo ni sobre su entorno.

Clínicamente se caracteriza por mantener capacidad de:

- Emitir sonidos, pero ininteligibles.

- Expresar muecas de dolor facial o bostezar.

- Seguir visualmente objetos/personas de forma no sostenida.

- Respuestas reflejas (no voluntarias) a estímulos visuales, auditivos o dolorosos.

Algunas características clínicas y pruebas complementarias pueden ayudarnos al pronóstico:

- El seguimiento clínico mediante la escala de recuperación del coma (Tabla 2) nos puede ayudar a perfilar mejor el pronóstico neurológico a corto-largo plazo. La persistencia en EV tras 12 meses de un TCE grave o 3 meses tras una anoxia cerebral post-PCR va a favor de un EV permanente o crónico (se postula eliminar el término permanente como referíamos previamente).

- Los potenciales evocados somatosensoriales de nervio mediano anormales indican daño cortical y una elevada probabilidad de EV permanente. Sin embargo, las respuestas normales tampoco son capaces de predecir la recuperación funcional neurológica.

Tabla 2. Escala de recuperación del coma. Versión española

Función auditiva	Admisión	Mes 1	Mes 6 o alta
4- Movimiento consistente a la orden*			
3- Reproduce movimiento a la orden*			
2- Localiza el sonido			
1- Percibe, pero no localiza (susto auditivo)			
0- No hay respuesta			
Función visual			
5- Reconoce el objeto*			
4- Localiza el objeto: alcanza*			
3- Seguimiento visual*			
2- Fijación visual*			
1- Amenaza			
0- No hay respuesta			
Función motora			
6- Uso funcional del objeto**			
5- Respuesta motora automática*			
4- Manipulación de objetos*			
3- Localización de estímulos dolorosos*			
2- Retirada flexora			
1- Postura anómala			
0- No hay respuesta- flaccidez			
Función oromotora/verbal			
3- Verbalización inteligible*			
2- Movimientos orales / Vocalización			
1- Movimientos orales reflejos			
0- No hay respuesta			
Comunicación			
2- Funcional: adecuada**			
1- No funcional: intencional*			
0- No respuesta			
Nivel de alerta			
3- Alerta y atento			
2- Apertura ocular espontánea			
1- Apertura ocular con estimulación			
0- No hay respuesta			
Puntuación total			

*Denota estado de mínima consciencia.
**Denota salida de estado de mínima consciencia.
Noé *et al*. Behavioral Recovery in Disorders of Consciousness: A Prospective Study With the Spanish Version of the Coma Recovery Scale–Revised. Arch Phys Med Rehabil. 2012 Mar;93(3):428-33.

- Daño estructural en la RM craneal en ciertas estructuras como el cuerpo calloso o tronco dorso lateral predicen de forma significativa un EV permanente según algunos estudios.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es fundamental descartar causas reversibles que puedan provocar error diagnóstico en la certificación de ME. En casos de «polineuritis fulminante» (como el síndrome de Guillain Barré), rombencefalitis, encefalitis por CMV, botulismo, lesiones medulares cervicales altas, mordedura de serpiente y la rabia podrían presentar con exploración de ME con ausencia de reflejos troncoencefálicos. Situaciones como hipotiroidismo, hipotermia, carcinomatosis leptomeníngea y vasculitis central y periférica también pueden conducir a una exploración compatible con ME.

Existen otras circunstancias en las que se conoce la causa de ME, pero pueden ser factores de confusión. Los más importantes son las intoxicaciones o drogas depresoras de sistema nervioso central (valproato, pentobarbital, carbamazepina, lidocaína, baclofeno, bupropion, etilenglicol, amitriptilina, organofosforados...). Otras situaciones que debemos plantear en el diagnóstico diferencial son: el uso de relajantes musculares, fármacos anestésicos, hipotensión arterial, hipoglucemia[1].

8. PUNTOS CLAVE

- La muerte encefálica (ME) es el cese de las funciones encefálicas de carácter irreversible y de causa siempre conocida.

- Los criterios clínicos son: coma arreactivo y ausencia de reflejos de tronco.

- El diagnóstico de ME es clínico, si se cumplen los estándares establecidos y se han excluido las causas reversibles.

- Para poder acortar u omitir los tiempos de observación necesarios, y en situaciones especiales, debemos utilizar las pruebas confirmatorias.

- El estado de mínima consciencia y el estado de coma vigil son estados crónicos de alteración de la consciencia que precisan de un correcto manejo diagnóstico-terapéutico por sus implicaciones pronósticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robba C, Ianquaniello C, Citerio G. Death by neurologic criteria: pathophysiology, definition, diagnostic criteria and tests. Minerva Anestesiol 2019 Jul;85(7):774-781.
2. Castro Rebollo P, Sánchez-Etayo Gianotti G, Tercero Uribe A. Muerte encefálica. Manual de Neurología Crítica para neurólogos. Madrid: Ediciones SEN;2023.p.177-188.
3. Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, Kumpfbeck A, Liebman J, Shemie SD, Sung G, Torrance S, Greer D. Determination of death by neurologic criteria around the world. Neurology.2020;95(3): e299-e309.
4. Escudero, D. Diagnóstico de muerte encefálica. Med Intensiva. 2009;33(4):185-95.
5. Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. Anaesthesia 2015, 70, 1130-1139.
6. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. Neurology. 2018 Sep 4;91(10):450-460.
7. Brain Death. Chapter 8. Diagnosis of stupor and coma. Fourth edition. J.B. Posner. C.B. Sapper, N. Schiff, F. Plu. ISBN 978-0-19-532131-9.
8. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, Bernat JL, Souter M, Topcuoglu MA,et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. JAMA September 15, 2020 Volume 324, Number 11. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 161 (3rd series) Clinical Neurophysiology: Diseases and Disorders K.H. Levin and P. Chauvel, Editors.
9. Stecker MM, Sabau D, Sullivan L et al. (2016). American Clinical Neurophysiology Society guideline 6: minimal technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. J Clin Neurophysiol 33: 324-327.
10. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality. Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010;74(23):1911-1918.

11. Greer DM. Determination of Brain Death. New England Journal of Medicine. 2021;385(27):2554-2561.
12. Posner JB, Sapper CB, Schiff N, Plu F. Brain Death. Chapter 8. Diagnosis of stupor and coma. Fourth edition. ISBN 978-0-19-532131-9.
13. Anexo I del BOE nº 313 de 2012 (Real Decreto 1723/2012). Protocolo nacional de mantenimiento del potencial donante en muerte encefálica de la ONT. Febrero de 2020.

CAPÍTULO 11

Manifestaciones psiquiátricas de las enfermedades neurológicas

Sara Ballesta Martínez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los esfuerzos de la medicina contemporánea por delimitar las fronteras entre la neurología y la psiquiatría, existe un sustrato fisiopatológico común entre estas dos disciplinas. Del mismo modo que una lesión cerebral provoca síntomas neurológicos, dicha lesión es también causante de síntomas psiquiátricos cuando afecta a áreas responsables de emociones, cognición o percepción.

La mayoría de los pacientes con patologías neurológicas desarrollará en el curso de su enfermedad un trastorno psiquiátrico. Tradicionalmente, estos síntomas psiquiátricos han sido considerados reactivos a la carga y pronóstico de la enfermedad de base; sin embargo, se empieza a comprender que en realidad responden al proceso fisiopatológico subyacente de la propia enfermedad. Además, su presencia ensombrece todavía más el pronóstico y limita la recuperación funcional de nuestros pacientes[1,2].

A menudo los neurólogos tendemos a relegar estos síntomas a un segundo plano y centramos nuestra atención en la parte puramente neurológica. Desafortunadamente, son escasas las enfermedades neurológicas con un tratamiento etiopatogénico eficaz, mientras que disponemos de terapias, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para tratar las manifestaciones psiquiátricas derivadas de la patología neurológica. El interés de este capítulo radica en la importancia de aprender a identificar y tratar estos síntomas.

2. SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS EN NEUROLOGÍA

Cuando evaluamos a un paciente con síntomas psiquiátricos, existen características de la anamnesis que deben hacer sospechar un origen neurológico (Tabla 1). En la Tabla 2 se recogen las principales manifestaciones psiquiátricas de las enfermedades neurológicas. A continuación, desarrollaremos con más detalle algunas de las más prevalentes.

3. DEMENCIAS

La demencia es el trastorno caracterizado por un declive en uno o más dominios cognitivos que interfiere significativamente en la funcionalidad diaria e independencia del paciente. La afectación cognitiva se acompaña de otras manifestaciones neuropsiquiátricas denominadas síntomas psicológicos y conductuales de las demencias (SPCD) que, además del sufrimiento que producen en el paciente y cuidadores, aceleran el deterioro cognitivo y funcional. Los SPCD están fuertemente influidos por los factores ambientales y las circunstancias individuales que rodean a cada paciente. Aunque esta mayor variabilidad dificulta su identificación, el componente psicosocial posibilita un abordaje no farmacológico, al menos inicialmente[3].

A la hora de evaluar a un paciente con SPCD es esencial contar con un informador fiable. Tras escuchar la descripción de estas conductas, pediremos al cuidador que detalle los aspectos que considera más disruptivos y analice el escenario en el que ocurren, con el objetivo de encontrar elementos

precipitantes. A continuación, estudiaremos posibles causas: cambios de tratamiento, patologías no tratadas (dolor, infecciones), estrés del cuidador o factores ambientales. Finalmente, consensuaremos con el paciente y la familia un plan de cuidados que incluya las modificaciones ambientales pertinentes con base en la información obtenida de la anamnesis. Reservaremos el tratamiento farmacológico para los casos más graves o aquellos en los que fracase el abordaje no farmacológico[4].

Tabla 1. Características sugestivas de organicidad ante un cuadro neuropsiquiátrico

Características sugestivas de organicidad	
Antecedentes	• Familiares con síntomas similares sin diagnóstico claro • Traumatismo craneoencefálico • Neoplasias
Forma de presentación	• Inicio agudo/subagudo • Curso progresivo • Edad de inicio >45 años • Ausencia de estresores psicosociales • Refractariedad a tratamiento • Resultados inconcluyentes en pruebas diagnósticas
Síntomas asociados	• Cefalea de inicio reciente • Focalidad neurológica • Síndrome constitucional • Alteración del nivel de alerta

Existen numerosas escalas para cuantificar la presencia y gravedad de los SPCD. Estas escalas acostumbran a ser extensas y, aunque son útiles en unidades especializadas y en investigación, tienen poca cabida en la práctica clínica habitual. Sin embargo, conocerlas puede ayudarnos a hacer las preguntas correctas y extraer información relevante de la anamnesis. Una de las más utilizadas es el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) de Cummings[5,6]. El NPI se administra al cuidador y sus preguntas hacen referencia a los cambios respecto al estado previo a la enfermedad que se hayan mantenido en el último mes. Valora diez dominios conductuales a los que se añadieron posteriormente dos neurovegetativos (Tabla 3).

Cada una de las áreas se evalúa mediante una pregunta exploratoria: si se responde negativamente, se pasa a la siguiente; si se hace de manera afirmativa, se investiga la frecuencia e intensidad. La puntuación de cada subescala es el resultado de multiplicar la frecuencia (0-4) por la gravedad (1-3). Incluye también una escala que explora el sufrimiento del cuidador.

3.1 Apatía

La apatía se define por la falta de motivación acompañada de una reducción de acciones dirigidas a objetivos y/o de una menor reactividad emocional[7].

Tabla 2. Trastornos psiquiátricos asociados a enfermedades neurológicas

Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal	Enfermedad de Parkinson	Demencia con cuerpos de Lewy	Parálisis supranuclear progresiva	Demencia vascular
• Apatía • Depresión • Ansiedad • Agitación • Psicosis	• Desinhibición • Pérdida de empatía • Apatía • Compulsiones • Psicosis	• Depresión • Apatía • Ansiedad • Psicosis • Adicciones • Compulsiones	• Depresión • Alucinaciones • Delirios	• Desinhibición • Apatía	• Depresión • Apatía • Psicosis
Demencia corticobasa	**Enfermedad de Huntington**	**Epilepsia**	**Esclerosis múltiple**	**Esclerosis lateral amiotrófica**	**Traumatismo craneoencefálico**
• Depresión • Irritabilidad	• Depresión • Irritabilidad • Apatía • Manía • Compulsiones • Psicosis	• Depresión • Psicosis • Cambio de personalidad	• Depresión • Irritabilidad • Ansiedad • Psicosis	• Depresión • Desinhibición • Apatía • Delirios	• Depresión • Cambios de personalidad • Desihibición • Apatía • Irritabilidad

Tabla 3. Ítems del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)

Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)	
1. Delirios	7. Apatía
2. Alucinaciones	8. Desinhibición
3. Agresividad	9. Irritabilidad
4. Depresión	10. Actividad motora aberrante
5. Ansiedad	11. Sueño
6. Euforia	12. Apetito

Es el SPCD más prevalente en la enfermedad de Alzheimer (EA)[8] y en la degeneración lobar fronto-temporal (DFT)[9], se presenta en cualquier estadio de la enfermedad y es un factor independiente de progresión a demencia en pacientes con deterioro cognitivo leve. Anatómicamente se correlaciona con daño en circuitos fronto-subcorticales (córtex cingulado anterior y orbitofrontal medial y ventrolateral)[10-12].

La evidencia respecto al tratamiento es escasa y la mayoría de datos de los que disponemos proceden de estudios donde la apatía no era el objetivo primario. Las intervenciones no farmacológicas más respaldadas son[13,14]:

- Terapia de movilización biográficamente orientada, en la que se individualizan actividades basadas en la historia vital del paciente antes de la enfermedad con el objetivo de conectar con antiguos hábitos y actividades. Por ejemplo, a un banquero se le pueden proporcionar monedas para que las organice.
- Terapia de reminiscencia en grupo, a través de sesiones guiadas y estructuradas en las que los pacientes comparten experiencias personales del pasado.
- Terapia artística y musical.
- Estimulación multisensorial, en un entorno inmersivo con estímulos visuales, auditivos, olfativos y táctiles.

En cuanto al abordaje farmacológico, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) han mostrado resultados contradictorios. Un metaanálisis[15] y un ensayo clínico aleatorizado[16] apoyan el uso de metilfenidato para el tratamiento de la apatía en EA. La dosis recomendada es 10 mg/12h, siendo el principal efecto adverso la pérdida ponderal. En la DFT, un estudio de 24 pacientes con apatía sin depresión, mostró mejoría con agomelatina 50 mg/día[17].

3.2 Depresión

La prevalencia de depresión en EA varía según las fuentes consultadas, pero se estima en aproximadamente de un 42 %[8]. Es el segundo SPCD en frecuencia después de la apatía y, como esta, también se asocia con un mayor riesgo de progresión a demencia en pacientes con deterioro cognitivo leve[18,19]. Los criterios diagnósticos de depresión en EA[20] (Tabla 4) tienen algunas diferencias respecto a la depresión tardía con cognición preservada, siendo la más destacable la inclusión de irritabilidad y aislamiento social.

Tabla 4

Criterios diagnósticos de depresión en enfermedad de Alzheimer[20]
A. Tres o más de los siguientes deben estar presentes simultáneamente durante al menos dos semanas y significar un cambio respecto al estado previo. Al menos uno de ellos debe ser uno de los dos primeros puntos: 1. Ánimo deprimido clínicamente relevante 2. Disminución del interés o placer con el contacto social o actividades que previamente lo eran 3. Aislamiento social 4. Pérdida de apetito 5. Trastorno de sueño 6. Cambios psicomotores 7. Irritabilidad 8. Fatiga o falta de energía 9. Sentimientos de inutilidad, desesperanza o culpa excesiva o inapropiada 10. Pensamientos de muerte recurrentes, ideación, planificación o intento de suicidio
B. Cumple criterios diagnósticos de demencia debida a enfermedad de Alzheimer
C. Los síntomas producen malestar significativo o deterioro de funcionalidad
D. Los síntomas no ocurren exclusivamente en contexto de un síndrome confusional agudo
E. Los síntomas no son debidos a los efectos de una sustancia
F. Los síntomas no son atribuibles a otra causa

Las intervenciones con mayor evidencia se basan en la formación del cuidador[21-23]. Es nuestra responsabilidad que los familiares aprendan a comunicarse con la persona con demencia y adapten su entorno con el fin de minimizar situaciones susceptibles de generar malestar emocional. Algunas medidas útiles son la instauración de rutinas y actividades estimulantes, así como la eliminación de potenciales peligros (acceso a químicos domésticos o a la puerta de casa). Así mismo, la musicoterapia[24] y el ejercicio físico[25] también se han mostrado eficaces en la reducción de síntomas depresivos.

En el caso del tratamiento farmacológico, los estudios hasta la fecha no han mostrado una clara superioridad de los antidepresivos respecto a placebo, pero sí una mayor tasa de efectos adversos[26,27]; tampoco los antipsicóticos, IACE o estabilizadores del ánimo tienen evidencia de calidad que apoye su uso[28]. Ante las escasas herramientas disponibles, la recomendación actual es realizar un ensayo terapéutico con ISRS en pacientes cuyos síntomas sean graves y cumplan criterios de depresión mayor[29], empleando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y vigilando la aparición de efectos adversos.

3.3 Agitación y psicosis

La agitación se define como un comportamiento (habitualmente en forma de actividad motora excesiva o agresividad física o verbal) que provoca sufrimiento emocional en el paciente e interfiere en su funcionamiento social[30]. Por lo tanto, no hablaríamos de agitación si estos comportamientos molestan a otras personas distintas del paciente.

Una vez más, para su abordaje es esencial una adecuada comunicación con el cuidador, la identificación de desencadenantes y la implementación de rutinas estructuradas. Solo utilizaremos fármacos en los casos más graves o refractarios a otras medidas. Los antidepresivos con mayor evidencia en el tratamiento de la agitación en EA son el citalopram, el escitalopram, la sertralina y la mirtazapina[31]. Un ensayo doble ciego que comparaba el citalopram con la risperidona no mostró diferencias en el control de agitación y psicosis en demencia pero sí mejor perfil de seguridad del citalopram[32]. En mayores de 60 años, no se recomienda superar 20 mg/día por el riesgo de prolongación del QT[33].

En el caso de los antipsicóticos, además del extrapiramidalismo, se asocian a un aumento de mortalidad en personas con demencia[34]; estos secundarismos son menos frecuentes con antipsicóticos atípicos, pero estos se han asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio y fracturas respecto a los típicos[35]. La risperidona y el aripiprazol son los que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de agitación y psicosis en demencia, pero la quetiapina produce menos síntomas extrapiramidales por lo que será el recomendado en demencia con cuerpos de Lewy[36].

El tratamiento farmacológico irá dirigido al mecanismo neuropatológico de la enfermedad y, en el caso de la DFT, es la alteración de las vías serotoninérgica y dopaminérgica la que se postula como responsable de los síntomas conductuales[37]. Existen estudios que apoyan el uso de los ISRS y la trazodona para el tratamiento de la desinhibición, las conductas perseverantes y la hiperoralidad[31,38]. Por su mayor tasa de efectos adversos, relegaremos los antipsicóticos a segunda línea. La relativa preservación del sistema colinérgico justifica el escaso nivel de evidencia a favor del uso de los IACE[39]. Únicamente un ensayo abierto[40] con 40 pacientes ha mostrado una reducción significativa de síntomas neuropsiquiátricos y de sobrecarga del cuidador sin mejoría en la cognición. La galantamina y el donepezilo se han asociado a un empeoramiento conductual en DFT[39]. A pesar de la escasa evidencia, dado su mejor perfil de seguridad, parece razonable realizar un ensayo terapéutico con la rivastigmina en pacientes que no respondan a los ISRS antes de iniciar los neurolépticos.

En definitiva, la recomendación de tratamiento con neurolépticos en demencias es reservarlo para cuando fallen otras estrategias y hacer un uso razonado evaluando su respuesta y posibilidad de retirada. El empleo del haloperidol fuera de situaciones urgentes no está justificado[41].

3.4 Trastornos del sueño

Los problemas del sueño que suelen padecer las personas con demencia son somnolencia excesiva diurna y despertares precoces y frecuentes. No está claro que su patogénesis sea la misma que la que ocurre en personas sin demencia. En la EA se postula que las alteraciones circadianas son el resultado de la degeneración neuronal en el núcleo

supraquiasmático con la consecuente desregulación de la secreción de melatonina[42].

Aunque las intervenciones no farmacológicas estudiadas no han mostrado beneficios relevantes o no son aplicables en la vida real[43,44], es pertinente indagar sobre hábitos de sueño y circunstancias agravantes (fármacos, apnea del sueño). Los IACE pueden alterar la arquitectura del sueño, lo cual podría minimizarse cambiando la toma de donepezilo y galantamina a la mañana[45]. Algunos hábitos de higiene del sueño son:

- Realizar actividad a la luz del día.
- Evitar pantallas después de cenar.
- Limitar el tiempo en la cama y las siestas diurnas.

Respecto a la farmacoterapia, según una reciente revisión Cochrane[46], no existe evidencia de peso que dirija el tratamiento del insomnio en demencia. Ante dicha ausencia, basaremos nuestras decisiones en el sentido común. Recomendaremos, por sus escasos riesgos, la melatonina en dosis de 2-10 mg al día. Como segunda línea, la trazodona es una opción segura con evidencia de mayor calidad que la mirtazapina. Evitaremos las benzodiazepinas y los hipnóticos no benzodiazepínicos por sus potenciales efectos adversos.

4. ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los síntomas motores son los que más atención reciben cuando evaluamos a un paciente con enfermedad de Parkinson idiopática (EPI). Sin embargo, la EPI se acompaña de una serie de síntomas no motores, algunos de los cuales preceden a la fase motora, y cuyo impacto en la calidad de vida puede ser incluso mayor. Esta sintomatología resulta tanto del depósito anómalo de α-sinucleína como del propio tratamiento de la enfermedad. Estos síntomas son a menudo infradiagnósticados y, consecuentemente, infratratados. Conocer los factores de riesgo asociados a su aparición (Tabla 5) así como herramientas de cribado (la escala de Evaluación de Síntomas No Motores de la International Parkinson and Movement Disorder Society[47] o el NPI[5,6]) puede ser útil para su identificación.

4.1 Depresión y ansiedad

La depresión es el trastorno anímico más frecuente en EPI. Los síntomas depresivos, que pueden aparecer 4-6 años antes del diagnóstico[48], tienen una prevalencia estimada del 35 % y la depresión mayor, del 17 %[49]. También la ansiedad precede con frecuencia al diagnóstico de EPI[50]; puede presentarse como trastorno de ansiedad generalizada o fobia específica y a menudo acompaña a la depresión[51,52]. El riesgo de depresión aumenta con el transcurso de la enfermedad; además, un diagnóstico de depresión en la edad adulta se asocia a un mayor riesgo de EPI[53,54]. El fenotipo de depresión en EPI es algo distinto respecto a pacientes sin EPI. Son menos frecuentes la culpa, falta de apetito e ideación suicida y más prominentes la disforia, hipobu-

Tabla 5. Factores de riesgo para la aparición de síntomas psiquiátricos en enfermedad de Parkinson

Sexo masculino	Sexo femenino	Menor edad al diagnóstico	Mayor edad al diagnóstico	Mayor tiempo de evolución
• Apatía • Hipersexualidad	• Depresión • Ansiedad • Psicosis • Compras e ingestas compulsivas	• Apatía • Depresión • TCI	• Apatía • Psicosis	• Depresión • Psicosis
Tratamiento dopaminérgico	**Deterioro cognitivo**	**Complicaciones motoras**	**Trastornos del sueño**	**Disautonomía**
• Depresión • Ansiedad • Apatía • Psicosis	• Depresión • Ansiedad • Apatía • Psicosis	• Depresión • Ansiedad • SDD • Psicosis	• Depresión • Ansiedad • Psicosis	• Ansiedad • Psicosis

TCI: trastorno de control de impulsos; SDD: síndrome de desregulación dopaminérgica. Adaptado de Weintrub *et al*.[51].

lia, falta de concentración y motivación, así como síntomas somáticos superponibles a la propia EPI (fatiga, enlentecimiento psicomotor) que dificultan su diagnóstico[55-57].

Los primeros pasos en el abordaje de síntomas depresivos y ansiosos serán descartar causas metabólicas subyacentes (déficit B12, TSH) e interrogar sobre su cronología a lo largo del día, pues en ocasiones se relacionan con los periodos *off* y responden a la optimización del tratamiento dopaminérgico[58]. Paralelamente, recomendaremos terapias no farmacológicas. Tanto la terapia cognitivo-conductual[59-63] como el ejercicio físico aeróbico[64] se han mostrado eficaces.

Una vez explotadas las estrategias anteriores, pasaremos al tratamiento farmacológico. La ansiedad, a pesar de su prevalencia, ha recibido menos atención y no existen recomendaciones específicas para su manejo en EPI[65]. En cuanto a la depresión, los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los ISRS son los grupos terapéuticos que mayor evidencia acumulan, con cierta superioridad en eficacia para los ATC, pero también mayores efectos adversos[66-72]. Dentro de los ATC, la nortriptilina y la desipramina tienen el mejor perfil de seguridad por su menor efecto muscarínico, α-adrenérgico e histamínico[73]. El ISRS con mayor carga anticolinérgica y sedante es la paroxetina por lo que puede empeorar la fatiga, cognición y estreñimiento, mientras que la sertralina se postula como la mejor tolerada[74]. El supuesto empeoramiento de los síntomas motores con antidepresivos no se ha demostrado[75,76] y además se acepta su combinación (con cautela) con inhibidores de la monoaminooxidasa-B (IMAO-B), pues el riesgo de síndrome serotoninérgico es bajo[77,78]. Aunque de menor peso, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)[79-81] también tienen evidencia a favor de su uso en EPI.

A la hora de elegir antidepresivo, deberemos individualizar y tener en cuenta las características de cada paciente, su susceptibilidad ante efectos adversos y su comorbilidad, para aprovechar las indicaciones adicionales de cada fármaco (Tabla 6). Empezaremos con dosis bajas para vigilar su tolerabilidad y evaluaremos su respuesta tras 6 semanas en la dosis mínima eficaz[82].

Numerosos estudios han evaluado el potencial antidepresivo de los agonistas dopaminérgicos (AD) con resultados positivos pero con ciertos defectos metodológicos[83]; además se ha reportado un mayor riesgo de trastorno de control de impulsos (TCI) en pacientes con depresión tratados con agonistas[84]. Sin embargo, en varios metaanálisis más recientes[85,86], el pramipexol sí ha resultado ser una opción eficaz y segura, y existe consenso en su recomendación por parte de expertos[73].

Tabla 6. Selección de antidepresivo según comorbilidad asociada

Comorbilidad	Fármaco
Ansiedad	• Escitalopram • Paroxetina
Migraña	• Amitriptilina • Venlafaxina
Bajo peso	• Paroxetina • Mirtazapina • Amitriptilina
Sobrepeso	• Fluoxetina • Sertralina • Venlafaxina • Bupropion
Insomnio	• Trazodona • Mirtazapina • Amitriptilina
Dolor	• Amitriptilina • Duloxetina
Apatía	• Bupropion
Hipersexualidad	• Fluoxetina

Tampoco la evidencia a favor de los IMAO-B es del todo concluyente, sobre todo en las dosis empleadas en EPI. Su papel queda limitado para el corto plazo y fases tempranas de la enfermedad[76,87-89]. Especial atención requiere la safinamida, un IMAO-B con acción moduladora glutamatérgica y datos que sugieren efecto antidepresivo[90-93], pero todavía en estudio[94].

Aunque la eficacia de la estimulación magnética transcraneal está todavía en entredicho[95], es una opción segura que considerar como segunda línea. En casos graves y refractarios se podría valorar la terapia electroconvulsiva[96,97].

En resumen, como primera línea elegiríamos un ISRS, TCA o ISNR, perfilando según las características del paciente; como segunda línea y/o coadyuvante tendríamos AD, IMAO-B y la estimulación

transcraneal; y para casos refractarios, la terapia electroconvulsiva.

4.2 Apatía

La apatía, entendida como una falta de motivación y de conductas dirigidas a objetivos, afecta a un 20-40 % de pacientes con EPI sin demencia y hasta un 60 % de EPI con demencia[98,99].

Ante su presencia, revisaremos la historia farmacoterapéutica para descartar que sea secundaria a un descenso de levodopa o AD y recomendaremos el establecimiento de rutinas que involucren al paciente. Aunque no existen fármacos aprobados para la apatía en EPI, algunos que podrían ser útiles son la rivastigmina[100], el metilfenidato[101] y el piribedil[102,103] (este último no comercializado en España).

4.3 Psicosis

La prevalencia de psicosis aumenta con la edad y progresión de la enfermedad[104,105]; aunque la terapia dopaminérgica (sobre todo los AD) aumenta su riesgo, también ocurre en pacientes no tratados[106]. El diagnóstico de psicosis en EPI se establece por la presencia de al menos uno de los siguientes[107]:

- Ilusiones: percepción alterada de estímulo real.
- Alucinaciones: falsa percepción sin estímulo.
- Delirios: falsa creencia irreductible.

En la Tabla 7 se muestra un esquema de su manejo.

Tabla 7. Abordaje escalonado de síntomas psicóticos en enfermedad de Parkinson

Abordaje escalonado de síntomas psicóticos en enfermedad de Parkinson	
1. Tratamiento de desencadenantes	• Infecciones • Alteraciones hidroelectrolíticas • Dolor
2. Medidas no farmacológicas	• Reestructuración del ritmo circadiano • Eliminación de privaciones sensoriales • Establecimiento de rutinas que involucren al paciente
3. Simplificación del tratamiento	• Retirada de fármacos anticolinérgicos, antiglutamatérgicos y sedantes
4. Reducción de medicación antiparkinsoniana	• Anticolinérgicos > amantadina > IMAO-B > agonistas dopaminérgicos > ICOMT > levodopa
5. Inhibidores de la acetilcolinesterasa	• Rivastigmina 6-12 mg/día (el de mayor evidencia)[125-127] • Donepezilo 5-10 mg/día (datos favorables en series de casos)[116,128,129] • Galantamina 8-24 mg/día (datos favorables en series de casos)[130,131]
6. Antipsicóticos	• Pimavanserina (no disponible en España)[132,133] • Clozapina 12,5-62,5 mg (eficaz pero poco utilizada por la monitorización que requiere)[71,97] • Quetiapina 12,5-75 mg/día (escasa evidencia en eficacia pero muy usaba por su tolerabilidad)[51,97]

IMAO-B: inhibidores de la monoaminooxidasa B; ICOMT: inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa.

4.4 Trastorno de control de impulsos y síndrome de desregulación dopaminérgica

El síndrome de desregulación dopaminérgica se caracteriza por un estado adictivo en el que el paciente se autoadministra inadecuadamente dosis crecientes de dopaminérgicos de alta potencia y acción rápida empujados por el deseo de mantenerse en *on*. Por su parte, el TCI es una falta de autocontrol de emociones y conductas que derivan principalmente en cuatro categorías: el juego patológico, las compras compulsivas, la hipersexualidad o la hiperfagia. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la exposición a AD (sobre todo el pramipexol y el ropirinol), seguido de altas dosis de levodopa. El perfil más frecuentemente afectado es el de un varón joven y fumador[108,109], por lo que antes de iniciar AD deberemos alertar sobre su posibilidad de aparición y monitorizar preguntando activamente al paciente y cuidador sobre su presencia.

A pesar de su impacto en la calidad de vida, están infradiagnosticados e infratratados[110]; la figura del cuidador y la relación médico-paciente juegan un papel esencial en su detección. El tratamiento de elección es la retirada progresiva de los AD[111]. Si

se produce un empeoramiento motor secundario, puede ser útil asociar un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT) o un IMAO-B. Otras opciones que podrían ser beneficiosas son la naltrexona[112], la terapia cognitivo-conductual[113] o la estimulación cerebral profunda[114].

5. EPILEPSIA

Aunque la comorbilidad psiquiátrica ha sido históricamente considerada como una complicación de la epilepsia (justificada por el estigma social de las crisis o efectos secundarios de la medicación anticrisis —MAC—, entre otros), en las últimas décadas empezamos a comprenden un mecanismo neuropatológico común que explica una relación bidireccional entre ambas entidades. De hecho, la última definición de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) enfatiza este aspecto psicológico: «La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad»[115]. La falta de un correcto diagnóstico y tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica repercute negativamente en la respuesta a la terapia farmacológica y quirúrgica del trastorno epiléptico[116-118].

Los síntomas depresivos e ideación suicida en personas con epilepsia tienen una prevalencia 10 veces mayor que en la población general. Los trastornos anímicos y de ansiedad son los más frecuentemente reportados en epilepsia (15-30 % y 10-25 % respectivamente), seguidos de los psicóticos (2-7 %) y de personalidad (1-7 %)[119,120]. Con base en el momento de presentación, pueden ser clasificados en ictales, interictales y postictales. Por sus particularidades y complejidad, este tema requeriría un capítulo aparte, por lo que nos centraremos en los aspectos más prácticos de su manejo.

En muchas ocasiones estas manifestaciones psiquiátricas preceden al diagnóstico de epilepsia. Asimismo, los efectos adversos psiquiátricos de la MAC son más frecuentes en pacientes epilépticos que en pacientes no epilépticos que la toman con otra indicación. Esta mayor vulnerabilidad, además de apoyar la hipótesis del sustrato neurobiológico común, nos obliga a identificar y tener en cuenta esta comorbilidad a la hora de seleccionar un fármaco[121].

Tabla 8

Efectos psiquiátricos de medicación anticrisis		
Estabilizador del ánimo	**Ansiolítico**	**Aumento de agresividad/ irritabilidad**
• Lamotrigina • Ácido valproico • Carbamazepina • Oxcarbazepina • Eslicarbazepina	• Gabapentina • Pregabalina • Ácido valproico • Benzodiazepinas	• Levetiracetam • Perampanel • Zonisamida • Topiramato • Vigabatrina

Los fármacos de primera línea en el tratamiento de la comorbilidad ansiosa y anímica son los ISRS seguidos de los IRSN (como venlafaxina y duloxetina), cuyo empleo en dosis terapéuticas no disminuye el umbral epileptógeno. Otro aspecto a tener en cuenta son las interacciones farmacocinéticas; en este sentido, citalopram y escitalopram serían opciones seguras, pues no tienen efectos sobre el metabolismo de los fármacos anticrisis[119,121,124].

Con el objetivo de elegir el fármaco adecuado para cada paciente, es esencial tener en cuenta las propiedades psicotrópicas de la MAC, resumidas en la Tabla 8. A grandes rasgos, podemos encuadrarla en un grupo de potenciadores GABA con efecto sedante y ansiolítico que estaría indicado en pacientes con un perfil ansioso (ácido valproico, gabapentina, pregabalina, benzodiacepinas); y otro de moduladores del glutamato con propiedades estimulantes y antidepresivas (lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina)[122-124].

En la mayoría de los casos, la agitación y agresividad pueden ser controladas optimizando la MAC. No obstante, en casos de psicosis postictal o interictal con sintomatología florida será necesario el uso de neurolépticos, entre los más empleados destacan risperidona y aripiprazol. Con las excepciones de clozapina y, en menor medida, olanzapina y quetiapina, los antipsicóticos atípicos no disminuyen el umbral convulsivo[121,124].

6. ICTUS

En la Tabla 9 se resumen las principales manifestaciones psiquiátricas que tienen lugar tras un ictus y su tratamiento.

Tabla 9. Trastornos psiquiátricos post ictus[134,135]

	Depresión	Ansiedad	TEPT	Apatía	Psicosis
Prevalencia	• 31 %	• 18 %	• 10-25 %	• 36 %	• 5 %
Características	• Ánimo bajo • Anhedonia • Fatiga • Falta de concentración • Enlentecimiento psicomotor • Hiporexia • Trastorno del sueño • Culpa • Pensamientos de muerte	• Nerviosismo • Desasosiego • Fatiga • Falta de concentración • Irritabilidad • Intranquilidad • Insomnio	• Recuerdos intrusivos • Evitación • Cognición alterada • Ánimo bajo • Reactividad alterada	• Falta de motivación • Pérdida de iniciativa • Falta de autoactivación • Indiferencia	• Alucinaciones • Delirios • Discurso desorganizado • Conducta motora inadecuada
Tratamiento	• ISRS • IRSN • Psicoterapia	• ISRS • IRSN • Benzodiazepinas • Psicoterapia	• Psicoterapia • ISRS • IRSN	• Falta de evidencia	• Antipsicóticos • Psicoterapia

ATC: antidepresivos tricíclicos; IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidor de la recaptación de serotonina; TEPT: trastorno de estrés postraumático. Adaptado de Weintrub *et al.*[52].

ABREVIACIONES

AD - Agonistas dopaminérgicos
ATC - Antidepresivos tricíclicos
EA - Enfermedad de Alzheimer
EPI - Enfermedad de Parkinson idiopática
DFT - Degeneración lobar frontotemporal
GABA - Ácido gamma-aminobutírico
IACE - Inhibidor de la acetilcolinesterasa
ICOMT - Inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa
ILAE - Liga Internacional contra la Epilepsia
IMAO-B - Inhibidor de la monoaminooxidasa B
IRSN - Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS - Inhibidor de la recaptación de serotonina
SPCD - Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia
TCI - Trastorno del control de impulsos
NPI - Inventario Neuropsiquiátrico
MAC - Medicación anticrisis

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyketsos CG, Kozauer N, Rabins P V. Psychiatric manifestations of neurologic disease: where are we headed?. Dialogues Clin Neurosci. 2007;9(2):111-24.
2. Reus VI, Lindqvist D. Psychiatric manifestations of neurologic diseases: Etiology, phenomenology, and treatment. En: Reus VI, Lindqvist D, ed. Psychopharmacology of Neurologic Disease: Handbook of Clinical Neurology. Ámsterdam: Elsevier; 2019. p. 1-4.
3. Olazarán-Rodríguez J, Agüera-Ortiz LF, Muñiz-Schwochert R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. Rev Neurol 2012;55:598-608.
4. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. En: Reus VI, Lindqvist D, ed. Psychopharmacology of Neurologic Disease: Handbook of Clinical Neurology. Ámsterdam: Elsevier; 2019. p. 5-32.
5. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994;44:2308-14.
6. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, et al. Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. Rev Neurol. 1999;29(1):15-9.
7. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. Eur Psychiatry. 2009;24(2):98-104.

8. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2016;190:264-71.
9. Miler B, Llibre-Guerra JJ. Frontotemporal dementia. En: Reus VI, Lindqvist D, ed. Psychopharmacology of Neurologic Disease: Handbook of Clinical Neurology. Ámsterdam: Elsevier; 2019. p. 33-45.
10. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and behavior. Dialogues Clin Neurosci. 2007;9(2):141-51.
11. Stanton BR, Leigh PN, Howard RJ, et al. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. J Neurol. 2013;260(10):2481-90.
12. Theleritis C, Politis A, Siarkos K, et al. A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2014;26(2):195-207.
13. Oba H, Kobayashi R, Kawakatsu S, et al. Non-pharmacological Approaches to Apathy and Depression: A Scoping Review of Mild Cognitive Impairment and Dementia. Front. Psychol. 2020;13:815913.
14. Theleritis C, Siarkos K, Politis AA, et al. A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2017;33(2):1-16.
15. Kishi T, Sakuma K, Iwata N. Efficacy and safety of psychostimulants for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Pharmacopsychiatry. 2020;53(3):109-14.
16. ADMET 2 Research Group. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021;78(11):1324-32.
17. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. Neurodegener Dis. 2016;16(5-6):352-6.
18. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2015;5:e008853.
19. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2016;31:905-11.
20. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2002;10:125-8.
21. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. Am J Psychiatry. 2012;169:946-3.
22. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, et al. Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: a randomized trial of a nonpharmacological intervention. J Am Geriatr Soc. 2010;58:1465-74.
23. Gitlin LN. Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviours in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:229-39.
24. Van der Steen JT, van Soest-Poortvliet MC, van der Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5(5):CD003477.
25. Kouloutbani K, Venetsanou F, Karteroliotis KE, et al. Physical Exercise as a Nonpharmacological Intervention for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Persons With Dementia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2023;37(1):73-81.
26. Ford AH, Almeida OP. Management of Depression in Patients with Dementia: Is Pharmacological Treatment Justified? Drugs Aging. 2017;34(2):89-95.
27. Dudas R, Malouf R, McCleery J, et al. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database of Syst Rev. 2018;8:CD003944.
28. Ford AH, Almeida OP. Management of Depression in Patients with Dementia: Is Pharmacological Treatment Justified? Drugs Aging. 2017;34(2):89-95.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline 97. 2018.
30. Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatr. 2015;27(1):7-17.
31. Carrarini C, Russo M, Dono F, et al. Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. Front Neurol. 2021;12:644317.
32. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2007;15:942-52.
33. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. Am J Geriatr Pharmacother. 2012;10(4):264-71.
34. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. JAMA Psychiatry. 2015;72(5):438-45.
35. Farlow MR, Shamliyan TA. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia. Eur Neuropsychopharmacol. 2017;27(3):217-31.
36. Hema K, Kelsey DB, Nancy JD. The Neuropsychiatry of Alzheimer's Disease. En: Silbersweig DA, Laura TS,

Kirk RD, ed. Neuropsychiatry and Behavioral Neurology: Principles and Practice. New York: McGraw-Hill; 2021. URL: https://neurology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3007&sectionid=253217741. [20/3/2023]
37. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. Biol Psychiatry. 2014;75(7):574-81.
38. Manoochehri M, Huey ED. Diagnosis and Management of Behavioral Issues in Frontotemporal Dementia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012;12:528-36.
39. Noufi P, Khoury R, Jeyakumar S, et al. Use of Cholinesterase Inhibitors in Non-Alzheimer's Dementias. Drugs Aging. 2019;36:719-31.
40. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in Frontotemporal Dementia. Drugs Aging. 2004;21:931-7.
41. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. Am J Psychiatry. 2016;173(5):543-6.
42. Weldemichael DA, Grossberg GT. Circadian Rhythm Disturbances in Patients with Alzheimer's Disease: A Review. Int J Alzheimers Dis. 2010; 1-9.
43. He X, Hao J, Song Y, et al. Effectiveness of non-pharmacological interventions for sleep disturbances in people living with dementia: A systematic review and meta-analysis. Geriatr Nurs. 2023;51:76-83.
44. Fong KN, Ge X, Ting KH, et al. The Effects of Light Therapy on Sleep, Agitation and Depression in People With Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2023;38:15333175231160682.
45. Song HR, Woo YS, Wang HR, et al. Effect of the timing of acetylcholinesterase inhibitor ingestion on sleep. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(6):346-8.
46. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. Cochrane Database of Syst Rev. 2020; 11: CD009178.
47. Poewe W, Dubois B, Schrag A. Parte I: Aspectos No-Motores de las Experiencias de la Vida Diaria (nM-EVD) En: MDS-UPDRS. URL: https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS_Spanish_FINAL.pdf [10.08.2023]
48. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. 2006;113:211-20.
49. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23(2):183-9.
50. Schrag A, Horsfall L, Walters K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: abcase-control study. Lancet Neurol. 2017;14:57-64.
51. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2016;31(8):1125-33.
52. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. Lancet Neurol. 2022;21(1):89-102.
53. Gustafsson H, Nordstrom A, Nordstrom P. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. Neurology 2015;84:2422-9.
54. Kazmi H, Walker Z, Booij J, et al. Late onset depression: dopaminergic deficit and clinical features of prodromal Parkinson's disease: a cross-sectional study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021;92:158-64.
55. Farabaugh AH, Locascio JJ, Yap L, et al. Pattern of Depressive Symptoms in Parkinson's Disease, Psychosomatics. 2009;50:448-54.
56. Ehrt U, Brønnick K, Leentjens AF, et al. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21(3):252-8.
57. Marsh L. Depression and Parkinson's Disease: Current Knowledge. Curr Neurol Neurosci. 2013;13(12):409.
58. Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13:35-41.
59. Egan SJ. Cognitive behavior therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. J Parkinson Dis. 2015;5:443-51.
60. Calleo JS, Amspoker AB, Sarwar JI, et al. A pilot study of cognitive-behavioral treatment for anxiety and depression in patients with Parkinson disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2015;28(3):210-7.
61. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A randomized controlled trial of group cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. BMC Psychiatr. 2013;14:9.
62. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Am J Psychiatr. 2011;168:1066-74
63. Moonen AJH, Mulders AEP, Defebvre L, et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Mov Disord 2021;36:2539-48.
64. Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. PLoS One. 2017;12(7):e0181515.
65. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26(S3):S42-80.

66. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. PLoS One. 2013;8(11):e79510.
67. Assogna F, Pellicano C, Savini C, et al. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. Curr Neuropharmacol. 2020;18(4):277-87.
68. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson's disease and depression. Neurology. 2009;72(10):886-92.
69. Skapinakis P, Bakola E, Salanti G, et al. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Neurol. 2010;10:49.
70. Bomasang-Layno E, Faldon I, Murray AN, et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: a systematic review and metaanalysis. Parkinsonism Related Disord. 2015;21:833-42.
71. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. Int Rev Neurobiol. 2017;133:623-55.
72. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov Disord. 2019;34(2):180-98
73. Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2009. p. 263.
74. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. Parkinsons Dis. 2021;8:6621991.
75. Milss KA, Greene MC, Dezube R, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2018;33(4):642-51.
76. Montastruc JL, Fabre N, Blin O, et al. Does fluoxetine aggravate Parkinson's disease? A pilot prospective study. Mov Disord. 1995;10(3):355-7.
77. Smith KM, Eyal E, Weintraub D. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: effects on nonmotor symptoms and tolerability. JAMA Neurol. 2015;72:88-95.
78. Panisset M, Chen JJ, Rhyee SH, et al. The STACCATO study investigators. Serotonin toxicity association with concomitant antidepressants and rasagiline treatment: retrospective study (STACCATO). Pharmacotherapy. 2014;34(12):1250-8.
79. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. Neurology. 2012;78:1229-36.
80. Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease, Expert Opin Pharmacother. 2019;20(11):1351-63.
81. Bonuccelli U, Meco G, Fabbrini G , et al. A non-comparative assessment of tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of depressed patients with Parkinson's disease, Expert Opin Pharmacother. 2012;13(16):2269-80.
82. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. Pract Neurol 2017;0-1.
83. Leentjens AFG. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's Disease. Drugs. 2011;71(3):273-86.
84. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, et al. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18:155-60.
85. Jiang DQ, Jiang LL, Wang Y, et al. The role of pramipexole in the treatment of patients with depression and Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. Asian J Psychiatr. 2021;61:102691.
86. Ji N, Meng P, Xu B, et al. Efficacy and safety of pramipexole in Parkinson's disease with anxiety or depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Transl Res. 2022;14(3):1757-64.
87. Barone P, Santangelo G, Morgante L, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. Eur J Neurol. 2015;22(8):1184-91.
88. Korchounov A, Winter Y, Rossy W. Combined beneficial effect of rasagiline on motor function and depression in de novo PD. Clin. Neuropharmacol. 2012;35:121-4.
89. Huang YH, Chen JH, Loh EW, et al. The effect of monoamine oxidase-B inhibitors on the alleviation of depressive symptoms in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Adv Psychopharmacol. 2021;11:2045125320985993.
90. Hattori N, Kogo Y, Koebis M, et al. The Effects of Safinamide. Adjunct Therapy on Depression and Apathy in Patients With Parkinson's Disease: Post-hoc Analysis of a Japanese Phase 2/3 Study. Front. Neurol. 2022;12:752632.
91. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's dis-ease. Mov Disord. 2014;29(10):1273-80.
92. Labandeira CM, Alonso-Losada MG, Yáñez-Baña R, et al. Effectiveness of Safinamide over Mood in Parkinson's Disease Patients: Secondary Analysis of

the Open-label Study SAFINONMOTOR. Adv Ther. 2021;38:5398-411.
93. Peña E, Borrué, Mata M, et al. Impact of Safinamide on Depressive Symptoms in Parkinson's Disease Patients (SADness-PD Study): A Multicenter Retrospective Study. Brain Sci. 2021;11(2):232.
94. Pagonabarraga J, Arbelo JM, Grandas F. A Spanish Consensus on the Use of Safinamide for Parkinson's Disease in Clinical Practice. Brain Sciences. 2020;10(3):176.
95. Zhou L, Guo Z, Xing G, et al. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over prefrontal cortex of Parkinson's disease patients with depression: a meta-analysis. Front Psychiatry. 2019;9:769.
96. Borisovskya A, Bryson WC, Buchholz J, et al. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. Neurodegener Dis Manag. 2016;6(2):161-76.
97. Takamiya A, Seki M, Kudo S, et al. Electroconvulsive therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord 2021;36:50-8.
98. Nagy A, Schrag A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2019;126:889-96.
99. Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16:49.
100. Devos D, Moreau C, Maltête D, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(6):668-74.
101. Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14:461-62.
102. Perez-Lloret S, Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. CNS Drugs. 2016;30(8):703-17.
103. Thobois S, Lhommée E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. Brain. 2013;136(5):1568-77.
104. Marinus J, Zhu K, Marras C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2018(6):559-68.
105. Dlay JK, Duncan GW, Khoo TK, et al. Progression of neuropsychiatric symptoms over time in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). Brain Sci 2020;10:78.
106. Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. Mov Disord. 2016;31:45-52.
107. Ravina B, Marder K, Fernández HH, et. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. Mov Disord. 2007;22(8):1061-8.
108. Latella D, Maggio MG, Maresca G, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a systematic review on risk factors and pathophysiology. J Neurol Sci. 2019;398:101-6.
109. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2018;17:559-68.
110. Phu AL, Xu Z, Brakoulias V, et al Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. J Clin Neurosci. 2014;21(1):63-6.
111. Samuel M, Rodríguez-Oroz M, Antonini A, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. Mov Disord. 2015;30(2):150-9.
112. Weintraub D, Papay K, Xie SX. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. Neurology. 2015;84(13):1386-7.
113. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. Neurology. 2013;80(9):792-9.
114. Abbes M, Lhommée E, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: results from a long-term follow-up cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(8):836-43.
115. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. Epilepsia, 55(4):475-82, 2014.
116. Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES, et al. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study. Epilepsia. 2000;41:1608-15.
117. Kanner AM, Byrne R, Smith MC, et al. Does a lifetime history of depression predict a worse postsurgical seizure outcome following a temporal lobectomy? Ann Neurol. 2006;60(Suppl 10):19.
118. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy Res. 2007;75:192-6.
119. García-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric Comorbidities in Epilepsy: Identification and Treatment. Neurologist. 2008;14(6 Suppl 1):S15-25.
120. Revdal E, Kolstad BP, Winsvold BS, et al. Psychiatric comorbidity in relation to clinical characteristics of epilepsy: A retrospective observational study. Seizure. 2023;110:136-43.
121. Tolchin B, Hirsch LJ, LaFrance WC Jr. Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. Psychiatr Clin North Am. 2020;43(2):275-90.
122. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients

with seizure disorders. Neurology. 1999;53(5 Suppl. 2):S53-S67.
123. Selai C, Bannister D, Trimble M. Antiepileptic drugs and the regulation of mood and quality of life (QOL): the evidence from epilepsy. Epilepsia. 2005;46(Suppl. 4):50-57.
124. Maguire M. The psycopharmacology of epilepsy. En: Reus VI, Lindqvist D, ed. Psychopharmacology of Neurologic Disease: Handbook of Clinical Neurology. Ámsterdam: Elsevier; 2019. p. 207-27.
125. Oh YS, Kim JS, Lee PH. Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia. J Mov Disord. 2015;8(2):98-102.
126. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. Curr Med Res Opin. 2002;18(5):258-64.
127. Sobow T. Parkinson's disease-related visual hallucinations unresponsive to atypical antipsychotics treated with cholinesterase inhibitors: a case series. Neurol Neurochir Pol. 2007;41(3):276-9.
128. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, et al. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. Neurol Sci. 2002;23(1):41-3.
129. Kurita A, Ochiai Y, Kono Y, et al. The beneficial effect of donepezil on visual hallucinations in three patients with Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003;16(3):184-8.
130. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cogniti ve, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18(10):937-41.
131. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). Neurosci Behav Physiol. 2008;38(9):937-45.
132. Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9916):533-40.
133. Meltzer HY, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. Neuropsychopharmacology. 2010;35(4):881-92.
134. Ferro JM, Caeiro L, Figueira ML. Neuropsychiatric sequelae of stroke. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):269-80.
135. Nemani K, Gurin L. Neuropsychiatric Complications after Stroke. Semin Neurol. 2021;41(1):85-100.

CAPÍTULO 12

Afasias, apraxias y agnosias

Saúl Martínez-Horta
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona.

Marta Balagué Marmaña
Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi y Hospital General de l'Hospitalet, Consorci Sanitari Integral, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Los síndromes afásicos, las manifestaciones apráxicas y las agnosias constituyen algunas de las manifestaciones que con mayor frecuencia pueden presentarse en contexto de daño o disfunción cerebral. A pesar de ello, y de ser entidades ampliamente reconocidas en el marco de la historia de los trastornos neurocognitivos y de las enfermedades neurológicas, la correcta identificación y clasificación de los distintos subtipos de síndromes afásicos, apráxicos y agnósicos puede resultar una tarea compleja a la par que susceptible de verse influenciada por el peso de otras alteraciones que con facilidad nos pueden confundir.

En este capítulo, presentamos los elementos definitorios de los síndromes afásicos, apráxicos y agnósicos más frecuentes, introducimos las bases neuroanatómicas implicadas y desarrollamos el proceso de evaluación para la identificación y caracterización inicial de estos cuadros clínicos. El presente capítulo no debe confundirse con un manual de exploración neuropsicológica de estos cuadros clínicos, sino que, atendiendo a la utilidad que pretende tener el *Manual para residentes en neurología*, intentará ser un elemento de guía o de apoyo para el residente en neurología que deba hacer frente a escenarios donde sea necesario aproximarse a la posibilidad de que exista un cuadro clínico como los aquí tratados.

2. AFASIAS

Las afasias son trastornos adquiridos del lenguaje que se desarrollan como consecuencia de un daño cerebral que podrá ser secundario a distintas etiologías. Los síndromes afásicos podrán tener un carácter transitorio, persistente a corto y medio plazo o crónico, y podrán comprometer las habilidades expresivas, receptivas o ambas[1]. Las características centrales de los distintos síndromes afásicos, su pronóstico y evolución estarán íntimamente relacionados con la topografía lesional, la etiología y la extensión del daño. Los síndromes afásicos podrán presentarse de manera aislada, en ausencia de otras alteraciones, aunque frecuentemente se acompañarán de otras manifestaciones neurológicas y neurocognitivas secundarias al daño instaurado.

2.1 Bases neuroanatómicas y etiología de las afasias

La neuroanatomía del lenguaje incluye todo un conjunto de estructuras corticales y subcorticales, junto con distintas fibras o haces de sustancia blanca que conectan de manera recíproca el conjunto de estructuras que conforman la circuitería del lenguaje. De manera genérica, en los procesos lingüísticos, intervienen a) áreas corticales perisilvianas como la corteza frontal inferior o área de Broca, la corteza temporal superior posterior o área de Wernicke y la corteza parietal inferior; b) áreas extrasilvianas de la corteza prefrontal, parietal y temporal; c) estructuras subcorticales incluyendo los ganglios basales, cerebro y tálamo; d) distintos tractos o fascículos de sustancia blanca que conectan estas áreas entre sí, incluyendo el fascículo arqueado como haz principal que conecta la parte posterior de la unión temporoparietal con la corteza frontal, pero también el fascículo inferior

frontooccipital, el tracto aslante frontal, el fascículo longitudinal inferior y el fascículo uncinado[2,3].
El daño en cualquiera de estas áreas cerebrales, especialmente cuando implique al hemisferio izquierdo, será susceptible de desencadenar un síndrome afásico. Estos cuadros clínicos podrán ser tanto de instauración aguda, como insidiosa y progresiva, podrán tener distinta etiología (ej.: cerebrovasculares, infecciosas, traumáticas, neoplásicas o neurodegenerativas) y adquirirán características específicas en función de la localización y alcance de la afectación cerebral.

La «ruta dorsal» que se inicia en el córtex temporal superior posterior (área de Wernicke) y que, a través del fascículo arqueado, finaliza en las áreas premotoras, sustenta la producción del lenguaje, tanto a nivel gramatical, como fonológico (relativo a los fonemas) y fonético (relativo a los sonidos). Por otro lado, la «ruta ventral», que se inicia en el córtex temporal superior y se distribuye por el córtex temporal y parietal de manera bilateral, aunque con cierto predominio izquierdo, sustenta la comprensión del lenguaje, tanto por su papel en los procesos de acceso lexical como en los aspectos semánticos. Partiendo de esta segregación neuroanatómica de los procesos expresivos y receptivos del lenguaje, se puede realizar una primera clasificación de las afasias atendiendo, de manera global, a la circuitería implicada. Así, podemos hablar de afasias predominantemente comprensivas mediadas por afectación de la vía ventral o de los circuitos temporoparietales, o de afasias predominantemente expresivas, mediadas por afectación de la vía dorsal o de los circuitos frontoparietales[4,5].

Paralelamente, se puede realizar una descripción y clasificación de las afasias de manera más detallada, atendiendo a la valoración de 3 procesos intrínsecamente relacionados con el lenguaje: la **fluencia** en la producción verbal, la **comprensión** verbal y la capacidad de **repetición** de palabras o de frases. En relación con la afectación de estos procesos, se han descrito las principales afasias[6].

2.1.1 Clasificación principal de los síndromes afásicos

- **Afasia de Broca**: se caracteriza por un habla no fluida, entrecortada y fragmentada, con dificultades para formar frases completas y con agramatismo (omisión de elementos de las frases o uso erróneo de las formas verbales). Sin embargo, la comprensión del lenguaje oral y escrito está conservada.

- **Afasia de Wernicke**: se caracteriza por la pérdida de la comprensión del lenguaje y la incapacidad de producir un discurso coherente por la presencia de parafasias semánticas (palabras incorrectas en el contexto de un significado parecido), neologismos (palabras inventadas) o parafasias fonémicas (errores que implican sustitución, omisión o alteración en el orden de los fonemas dentro de una palabra), aunque mantienen la fluidez en la producción, incluso con tendencia a la sobreproducción. A diferencia de la afasia de Broca, donde se observan problemas gramaticales, en la afasia de Wernicke, la gramática puede no verse afectada.

- **Afasia de conducción**: se caracteriza principalmente por dificultades en la repetición de palabras y frases, a pesar de mantener una comprensión relativamente intacta del lenguaje hablado y escrito. Presentan de manera característica parafasias fonémicas que dificultan la repetición precisa. A diferencia de otras formas de afasia, como la de Broca o la de Wernicke, la fluidez en la producción del habla y la comprensión suelen permanecer conservadas. La afectación subyacente de este tipo de afasias es lesión del fascículo arqueado.

- **Afasias transcorticales con afectación de áreas *extraperisilvianas***: se dividen en 3 tipos:

  1) *Transcortical motora (con afectación anterior/frontal)*: se conserva la capacidad de repetir palabras y frases, a pesar de presentar habla no fluida con esfuerzo evidente en la producción que se observa en las dificultades para iniciar y mantener el habla, con problemas para construir frases complejas y con un vocabulario limitado por dificultades en la evocación, pero con una comprensión verbal completamente conservada.

  2) *Transcortical sensorial (afectación posterior/parietal)*: pueden repetir con precisión palabras y frases, sin embargo, el habla es muy fluida, pero el contenido carece de significado y coherencia. Producen frases largas y gramaticalmente correctas, pero con parafasias semánticas o neologismos. También presentan dificultades en la comprensión

del lenguaje. Esta afasia es muy similar a la afasia de Wernicke, la diferencia radica en la capacidad de repetición de palabras y frases. En la afasia de Wernicke se es incapaz de realizar la repetición de manera correcta, mientras que la afasia transcortical sensorial la repetición es posible.

3) *Transcortical mixta*: igual que en el resto de afasias transcorticales, se tiene la capacidad de repetir frases y palabras, sin embargo, se presentan dificultades en el inicio y mantenimiento del discurso (como en la afasia transcortical motora), y también presenta dificultades en la comprensión verbal con la presencia de parafasias semánticas y neologismos como en la afasia transcortical sensorial.

- **Afasia global**: hablamos de afasia global cuando la lesión es extensa, afecta a múltiples áreas y afecta tanto a la comprensión como a la fluencia y a la repetición.

- **Afasia anómica**: hablamos de afasia anómica cuando el déficit es exclusivo en la denominación sin compromiso en la fluencia, producción del habla o en la comprensión.

2.1.2 Clasificación de los síndromes afásicos en las afasias progresivas primarias

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro insidioso del lenguaje de etiología neurodegenerativa[7,8]. Dentro de los síndromes afásicos que forman parte de las APP, se han descrito básicamente tres tipos: variante semántica, variante no-fluente y variante logopénica[9].

- **APP semántica**: se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria semántica tras una atrofia del lóbulo temporal anterior izquierdo. Esta pérdida de la memoria semántica implica una pérdida de los conceptos que transmitimos a través del lenguaje dando lugar a un lenguaje pobre en contenido, con uso de palabras poco precisas o supraordinales ('animal' en lugar de 'gato') que disminuye la especificidad del discurso. Las características principales son la falta de comprensión verbal y la dificultad en la denominación, manteniendo buena fluidez del lenguaje y una correcta capacidad de repetición de frases y palabras.

- **APP no fluente**: se asocia a una atrofia frontal/insular izquierda y se caracteriza por una disminución de la fluencia verbal, ya sea por la presencia de agramatismo, por la presencia de apraxia del habla o de ambas. La comprensión verbal está conservada, excepto cuando depende de la estructura sintáctica (pueden presentar dificultades en la comprensión de la voz pasiva). La apraxia del habla la definimos como el habla lenta, con esfuerzo, con paradas y errores del habla inconsistentes y con distorsiones de los sonidos. No es un trastorno del lenguaje en sí mismo sino un error en la programación y planificación de los movimientos para la producción del habla. Se clasifica en dos tipos: la fonética, en la que predominan los sonidos distorsionados; y la aprosódica en la que predominan el enlentecimiento, errores de acentuación, entonación o ritmo.

- **APP logopénica**: es secundaria a una atrofia temporal posterior y/o parietal inferior y se caracteriza por un lenguaje hipofluente por anomia en el lenguaje espontáneo y déficit en la repetición, especialmente de frases largas. Pueden aparecer parafasias fonémicas, pero no apraxia del habla. La comprensión verbal se encuentra conservada, así como el habla, que no presenta errores por distorsión de sonidos ni agramatismo franco, aunque pueden observarse errores en la construcción de frases como consecuencia de la anomia.

2.1.3 Afasias subcorticales

De manera general, las afasias subcorticales se caracterizan por alteración de la prosodia, hipofonía, producción laboriosa, mutismo y alteración de la articulación. Estas afasias pueden dividirse en dos grandes grupos: las afasias estriatocapsulares y las afasias talámicas[10,11].

- **Afasias estriatocapsulares**: este tipo de afasias suele asociar alteraciones en la articulación y prosodia, siendo frecuentes las parafasias semánticas y los déficits anómicos, mostrando preservación de la comprensión. A nivel topográfico, pueden aparecer en contexto de lesiones en 6 posibles dianas: (i) lesiones limitantes al putamen y cabeza del núcleo caudado; (ii) lesiones extensas del cuerpo estriado, porción paramedial de la cápsula interna y sustancia blanca paraventricular; (iii) lesiones de la región anterior de la cápsu-

la interna; (iv) lesión del putamen con extensión posterior; (v) lesiones en la sustancia blanca anterosuperior paraventricular; (vi) lesiones que afectan la zona externa del putamen.

- **Afasias talámicas**: la comprensión auditiva y lectora se encuentra intacta, al igual que la articulación. La característica esencial de este trastorno es que el lenguaje del individuo en unas ocasiones se presenta acelerado y en otras ocasiones ralentizado. Las manifestaciones clínicas pueden ser diversas: perseveraciones, parafasias semánticas, pérdida de coherencia, jergafasias, alteraciones en la lectura y agrafía apráxica. A nivel topográfico, pueden aparecen en contexto de lesiones en 3 posibles dianas: (i) lesiones en área talámica paramedial; (ii) lesiones en la región anteromedial; (iii) lesiones en la región lateral del tálamo.

2.2 Semiología de los errores afásicos

El lenguaje de la persona con afasia asocia trastornos expresivos, dificultades de la comprensión y compromiso de la denominación, pero estas manifestaciones pueden expresarse de distintas maneras que debemos poder reconocer y clasificar.

El lenguaje oral de la persona con afasia suele mostrarse **fatigado**, asociando un incremento de la latencia mediada habitualmente por dificultades en los procesos de búsqueda, acceso y recuperación léxico-semántica y por la anomia.

En el lenguaje oral, las personas con afasia suelen manifestar errores de **reducción** y de **deformación**.

A nivel semiológico, los **errores de reducción** pueden ser:

1) Supresión completa del lenguaje: la persona no es capaz de emitir ningún sonido articulado o solamente puede producir algunos sonidos indiferenciados.

2) Estereotipias: emisión de elementos silábicos, conjuntos de fonemas sin significado o palabras que se producen repetidamente cada vez que se intenta hablar.

Tabla 1. Clasificación de las afasias corticales

Tipo de afasia			Expresión	Comprensión	Repetición	Denominación
Afasias corticales	**Lesión área cortical**	Broca	X Agramatismo	V	X	X
		Wernicke	V Jerga fonémica	X	X	X
		Global	X	X	X	X
		Conducción	V	V	X	X
	Lesión áreas limítrofes	Transcortical motora	X	V	V	X
		Transcortical sensorial	V Jerga semántica y ecolalia	X	V	X
		Transcortical mixta	X Ecolalia	X	V	X
		Anómica	V Circunloquios	V	V	X

Tabla 2. Clasificación de las APP

Tipo de afasia	Clínica principal	Fluidez	Denominación	Repetición	Comprensión	Gramática
Semántica	Pérdida del significado	Normal	Muy alterada	Normal	Alterada	Relativamente e normal
No fluente	Lenguaje poco fluido, reducido, trabajoso, agramatical	Escasa	Normal	Reducida	Normal	Pobre
Logopénica	Pausas en el lenguaje por anomia	Alterada	Alterada	Alterada	Normal	Normal

3) Automatismos: elementos de lenguaje automático o expresiones emocionales de uso común en la vida corriente (saludos, insultos, etc.).

A nivel semiológico, los **errores de deformación** pueden ser:

1) Parafasias: utilización de fonemas, sílabas o nombres erróneos en lugar de los que corresponden.

   - **Parafasia literal o fonémica**: utilización de fonemas que no corresponden a la sílaba o palabra que se desea emitir. Las deformaciones pueden consistir en simples omisiones de fonemas, sustituciones o inversiones.

   - **Parafasia verbal**: uso de una palabra en lugar de otra. Puede distinguirse entre:

     I. **Parafasia verbal formal**: transformación en la que la palabra sustituyente y la palabra sustituida son similares en términos de su forma, no de su significado.

     II. **Parafasia verbal morfémica**: palabra inapropiada que ha sido construida utilizando morfemas que pertenecen al inventario del lenguaje. La palabra resultante puede ser aceptable desde el punto de vista del lenguaje, pero inaceptable en su contexto.

     III. **Parafasia verbal semántica**: transformación en la cual las palabras sustituyente y sustituida guardan una relación semántica.

2) Neologismos: emisión de palabras inexistentes en el lenguaje del hablante, producidas por yuxtaposición de parafasias. Este es un paso intermedio entre la parafasia y la jergafasia.

3) Jergafasia: lenguaje fluido, bien articulado, pero sin ningún significado desde el punto de vista del oyente. Resulta de la cantidad significativa de parafasias y neologismos, que lo hace ininteligible. Suele asociar ausencia de consciencia sobre el déficit (anosognosia).

4) Perseveraciones: repetición de una palabra que ya ha sido empleada.

5) Ecolalia: repetición de la última o las últimas palabras que ha dirigido el interlocutor.

6) Agramatismo: dificultad para realizar uniones gramaticales, conjugación de verbos y uso de palabras de función, utilizando predominantemente frases construidas por yuxtaposición de elementos.

7) Disintaxis: uso de numerosas fórmulas gramaticales, pero utilizadas de forma incorrecta, lo que hace que el lenguaje sea incoherente.

Otro de los rasgos habituales del lenguaje expresivo en las afasias son las dificultades de denominación o anomia. Ante la falta de la palabra o dificultad para acceder a ella, habitualmente nos encontraremos con producción de parafasias.

En el ámbito cualitativo, tampoco podemos obviar las alteraciones de la melodía del lenguaje o **disprosodia**, donde encontraremos anomalías en la expresión del componente afectivo y de las inflexiones de la voz. Ocasionalmente, también podremos detectar la **xenoloquia** o «acento extranjero».

En cuanto al lenguaje receptivo, a nivel de comprensión, los errores o dificultades pueden deberse a la disfunción de distintos procesos lingüísticos:

1) Errores fonológicos: fallos en el reconocimiento de los estímulos auditivos que constituyen el lenguaje oral.

2) Errores sintácticos: problemas de comprensión de las estructuras sintácticas debidos al agramatismo.

3) Errores semánticos y léxicos: errores en la asociación de significado y significante.

2.3 Evaluación de las afasias

La evaluación de la afasia puede hacerse con diferente grado de detalle. Una exploración superficial, a través de una conversación con el paciente, puede indicarnos el tipo de afasia de una manera más o menos grosera. Sin embargo, un estudio del len-

guaje más detallado nos permite estimar la localización del daño de manera más precisa, lo cual puede ser necesario en algunas circunstancias médicas concretas, como por ejemplo en la programación neuroquirúrgica y en el diseño e implementación de programas de rehabilitación.

Para una amplia y exhaustiva evaluación del lenguaje se han diseñado diferentes baterías, como el Test de Boston para el diagnóstico de la afasia, Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica o la Bilingual Aphasia Test. En cuanto a las APP, existe un interesante instrumento de cribado conocido como Minilinguistic State Examination, que ha sido validado al español y que permite el diagnóstico, clasificación y monitorización de las tres variantes de APP descritas[12].

2.4 Conceptos clave

- La afasia es una pérdida del lenguaje debida a una lesión cerebral. Aunque se localiza principalmente en el hemisferio izquierdo en la mayoría de las personas diestras y en dos tercios de las personas zurdas, ciertos aspectos del lenguaje, como la prosodia, pueden estar relacionados con el hemisferio derecho, mientras que la comprensión verbal involucra ambos hemisferios.

- No existe una clasificación ideal de las afasias, pero hay descripciones útiles para localizar la lesión y evaluar su alcance. Sin embargo, la mejor comprensión de la afasia proviene de la observación directa de los síntomas del paciente.

- Para la evaluación de la afasia se recomienda una exploración neuropsicológica detallada para su diagnóstico más preciso, su seguimiento y pronóstico.

- El tratamiento de la afasia puede incluir rehabilitación cognitiva o logopedia. Si además de la afasia hay déficits cognitivos en áreas no lingüísticas, se recomienda la rehabilitación cognitiva.

3. AGNOSIAS

La agnosia es un síndrome neurocognitivo que se manifiesta como la imposibilidad de identificar/reconocer los estímulos que recibimos a través de los sentidos como consecuencia de una lesión que haya causado disfunción en algunas de las áreas cerebrales implicadas en la percepción y reconocimiento[13,14]. De este modo, las manifestaciones agnósicas adquirirán determinadas características atendiendo a los sistemas implicados, siendo por ello distintas las características de las agnosias mediadas por déficits perceptivos de las agnosias mediadas por déficits asociativos[15].

Las agnosias se pueden dividir atendiendo a la modalidad sensorial (visuales, olfativas, gustativas, auditivas o táctiles) o atendiendo a la etapa durante el procesamiento donde se produce la disfunción (perceptivo vs. asociativo).

Los procesos perceptivos se inician en las distintas áreas primarias especializadas en la descodificación de las señales neuronales más tempranas. En el caso de la estimulación auditiva, las etapas iniciales empiezan en el área auditiva primaria (A1) en la circunvalación temporal superior donde empiezan los procesos de identificación del tono, volumen, timbre y duración del estímulo gracias a los *inputs* que llegan vía núcleo geniculado medial del tálamo. A este nivel de procesamiento no hay reconocimiento, pero sin este nivel de procesamiento no habrá reconocimiento. A nivel táctil, estos procesos primarios se inician en la corteza somatosensorial primaria, donde un grupo de neuronas que se encuentra en la circunvolución postcentral del lóbulo parietal de cada hemisferio cerebral contiene una representación táctil del lado opuesto (contralateral) del cuerpo. De manera similar, la estimulación visual inicia las primeras etapas del procesamiento en el área visual primaria (V1) que recibe los *inputs* vía núcleo geniculado lateral del tálamo[13,16,17].

Las etapas del procesamiento que acompañan a la percepción y reconocimiento también suceden a lo largo de dos rutas o vías ventrales y dorsales, que básicamente nos permiten ubicar el «dónde» sucede la estimulación (vía dorsal) así como saber el «qué» es lo que estamos percibiendo (vía ventral). En este sentido, la disfunción de los sistemas dedicados a las distintas etapas del procesamiento sensorial a lo largo de la vía dorsal y ventral podrá desencadenar distintas manifestaciones agnósicas con características diferenciales, no solo atendiendo a la modalidad sensorial implicada, sino también a los sistemas interferidos. En cualquier caso, debemos distinguir los síndromes agnósicos de los trastornos perceptivos secundarios a la lesión directa de las áreas primarias, en cuyo caso se produce

una absoluta perdida de la función perceptiva en su etapa más temprana y elemental.

3.1 Bases anatómicas y clasificación de las agnosias

3.1.1 Agnosias visuales

En las agnosias visuales se produce una alteración en la capacidad para reconocer estímulos visuales ya aprendidos previamente. Pueden reconocer los estímulos cuando utilizan el tacto o cuando pueden guiarse por su sonido.

- **Agnosia visual aperceptiva**: los pacientes no pueden distinguir las formas visuales y, por lo tanto, tienen problemas para reconocer, copiar o discriminar entre diferentes estímulos visuales. A diferencia de los pacientes que sufren de agnosia asociativa, aquellos con agnosia aperceptiva no pueden copiar imágenes o clasificar objetos. Se asocia con lesiones bilaterales en áreas de asociación visual en los lóbulos occipitales (áreas 18 y 19) y/o en pacientes con lesiones en lóbulo parietal derecho.

- **Agnosia visual asociativa**: se produce una alteración en el reconocimiento de la información visual, sin alteración en capacidad perceptiva. El paciente es capaz de identificar la imagen correctamente pero no es capaz de reconocerla. Suele asociarse con lesiones en el lóbulo occipital o temporal medial que desconectan la información que proviene de las áreas visuales de la que proviene de las áreas lingüísticas, desproveyéndola de su contenido semántico. Los pacientes con agnosia visual asociativa no pueden denominar los objetos que ven porque no pueden atribuirles un significado. Las cualidades visuales del objeto son percibidas con normalidad y, por tanto, el paciente puede copiar, aparejar o clasificar elementos correctamente.

- **Prosopagnosia**: se produce un déficit en el reconocimiento de caras familiares o incluso de la propia cara. Es incapaz de relacionar una cara con una persona conocida previamente (incluso en la identificación de la propia cara cuando se mira en el espejo), pero es capaz de reconocer la identidad de la persona a través de la voz, el movimiento, o por cualquier otro canal sensorial que no sea la vista. La identificación puede mejorar si se da en contexto favorable. Se relaciona con lesión bilateral o lesión del hemisferio derecho de algunos sectores de las cortezas de asociación occipitotemporal, especialmente del giro fusiforme facial derecho[18].

- **Agnosia cromática asociativa**: es la alteración en la capacidad para denominar los colores que se muestran o de seleccionar el color que se ha nombrado. Suele acompañarse de alteración para la lectura o alexia posterior. Se relaciona con lesiones que desconectan las áreas visuales de las áreas lingüísticas en el hemisferio izquierdo[19].

- **Simultanagnosia**: incapacidad de reconocer y clasificar objetos cuando aparecen juntos, pero pueden reconocerlos cuando aparecen solos. Los pacientes tienen una experiencia visual fragmentada, donde son incapaces de percibir el significado global de una imagen o de varias cosas juntas, aunque pueden describir elementos aislados[20,21].

  - Simultanagnosia dorsal: los pacientes no pueden ver más de un objeto a la vez. Se produce por lesiones en el córtex occipitotemporal bilateral.

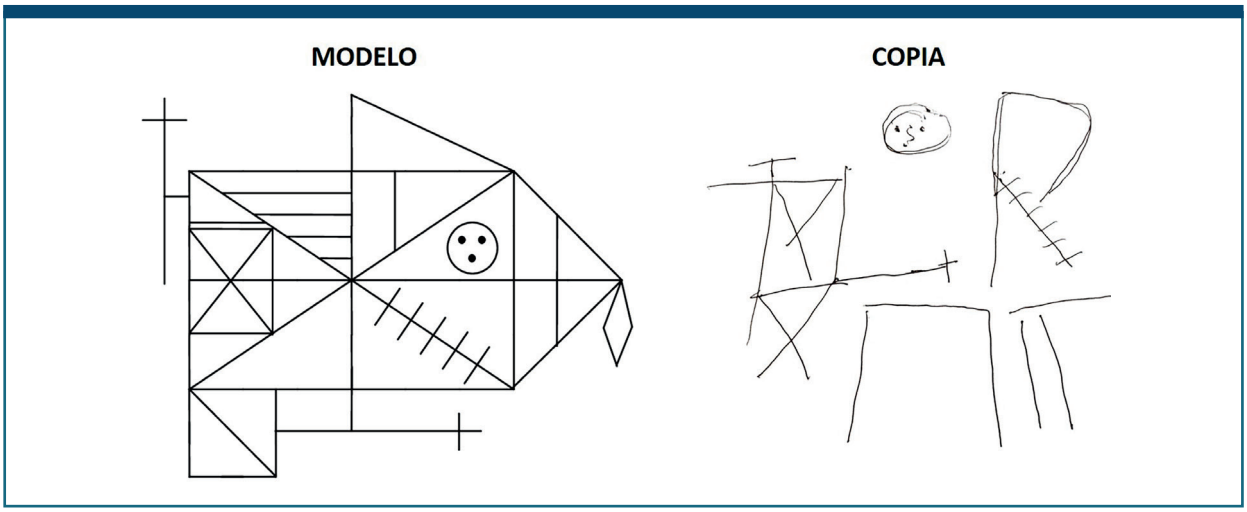
  - Simultanagnosia ventral: los pacientes no identifican más de un objeto u objetos complejos a la vez, aunque pueden ver más de un objeto a la vez. Se produce por lesiones en el área occipital inferior izquierda. La presentación clínica de la simultanagnosia ventral incluye una capacidad reducida para reconocer rápidamente múltiples estímulos visuales, es decir, el reconocimiento parte por parte.

3.1.2 Agnosias espaciales

Las agnosias espaciales integran síndromes en los que se producen alteraciones de la exploración espacial, de la percepción espacial, de la manipulación espacial y de la orientación espacial.

- **Trastornos de la exploración espacial**: síndrome de Balint: es secundario a lesiones bilaterales de la unión parietooccipital, no siendo necesaria la afectación de la encrucijada temporoparietal. Característicamente están afectados: la circunvolución angular, la zona dorsolateral del lóbulo occipital y frecuente-

Figura. Ejemplo de simultanagnosia objetivado en la copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth



Fuente: Saúl Martínez-Horta.

mente el precúneo (lóbulo parietal superior) y se caracteriza por:

- Ataxia óptica y potenciales problemas en el cálculo de distancias relacionados a esta.

- Apraxia de la mirada o apraxia oculomotora.

- Trastorno general de la atención visual o simultanagnosia.

- **Trastornos en la percepción espacial**

  - Incapacidad para localizar estímulos: lesiones del hemisferio derecho, sobre todo del lóbulo parietal. El paciente no puede determinar diferencias y semejanzas de posición de estímulos presentados.

  - Alteraciones en la percepción de profundidad: las lesiones parietooccipitales bilaterales pueden alterar la percepción de profundidad, ocasionando incapacidad de estimar distancias y alcanzar con la mano objetos presentados en el campo visual (ataxia óptica).

  - Distorsiones en la orientación de líneas: predominancia parietal derecha sobre la estimación de la orientación.

  - Estimación errónea del número de estímulos: la habilidad para calcular el número de estímulos presentados en el campo visual central por un tiempo breve está relacionada también con el hemisferio derecho. Los pacientes con lesiones en este hemisferio, en particular el lóbulo parietal, tienen grandes problemas para determinar con exactitud y de forma inmediata el número de puntos (de tres a ocho) que se les proyecta.

  - Problemas en la percepción de movimiento: la pérdida de la capacidad para percibir movimiento se denomina **akinetopsia** o ceguera al movimiento y aparece como consecuencia de lesiones en el área V5 en cualquiera de los hemisferios cerebrales. Otro fenómeno anormal en la percepción de movimiento se conoce como fenómeno de **Zeitraffer**, en el que el paciente percibe cambios en la aceleración del movimiento, bien sea porque lo percibe más acelerado o por el contrario en cámara lenta.

- **Trastornos de la manipulación espacial**

  - Agnosias espaciales unilaterales: negligencia espacial unilateral o hemiinatención, se refiere a la falta de respuesta ante estímulos presentados en el campo visual contralateral a una lesión cerebral, sin que haya una dificultad motora o sensorial primaria.

  - Pérdida de los conceptos topográficos: incapacidad de comprender, manipular y emplear marcas geográficas externas, aso-

ciadas con determinada posición espacial. Por ejemplo, los pacientes son incapaces de orientarse en un mapa, les resulta imposible colocar las ciudades dentro de él y no pueden dibujar el plano de la habitación en que se encuentran.

- **Trastornos de orientación espacial**

  - Agnosia topográfica: incapacidad de reconocer las señales topográficas del medio externo (como edificios, casas, calles, etc.), a pesar de que se conserva la habilidad para describir verbalmente una ruta e incluso dibujar un plano. No se debe confundir con la «amnesia topográfica» donde los pacientes pueden reconocer las señales topográficas del medio externo, pero han olvidado su ubicación espacial.

3.1.3 Agnosias auditivas

Se produce una alteración en el reconocimiento de los sonidos en ausencia de una alteración en las vías auditivas primarias (sordera cortical), es decir, con una capacidad intacta para la audición (audiometría normal).

- **Sordera pura de palabras**: trastorno en la comprensión del lenguaje hablado que se acompaña de una alteración en la capacidad de repetir palabras o frases y de una incapacidad para la escritura al dictado. El lenguaje espontáneo se encuentra preservado, así como la capacidad para leer y para comprender el lenguaje escrito. En estos pacientes, la audiometría es normal, por lo que, aunque parecen sordos, solamente lo son para la comprensión del lenguaje oral, esto es, para los sonidos del lenguaje. Lesión en áreas anteriores del lóbulo temporal.

- **Amusia**: término genérico que denomina las alteraciones en la percepción, la ejecución, la lectura y escritura musical. No se explica por falta de audición, ni por retraso mental, ni tampoco por la falta de exposición a la música. La lesión puede afectar a la capacidad para cantar, habilidad para tocar un instrumento, capacidad para escribir una melodía, etc., pero también puede afectar a la capacidad para discriminar tonos, para identificar canciones familiares o para leer música.

3.1.4 Somatoagnosias

Son alteraciones del procesamiento y reconocimiento del propio esquema corporal, habitualmente secundarias a alteraciones parietales.

- **Agnosia táctil**: alteración en la capacidad para reconocer estímulos táctiles que se produce en ausencia de una lesión en las áreas somatosensoriales primarias. Puede ser debida a un fallo en la capacidad para discriminar las cualidades de los objetos que se palpan o bien en un error en la relación entre las impresiones táctiles y el significado.

- **Asomatognosia**: alteración en el conocimiento corporal o en la condición del propio esquema corporal[22].

  - Asomatognosia unilateral: se observa cuando los pacientes muestran una falta de conciencia de la presencia de su hemiplejia y niegan su existencia, o simplemente se muestran indiferentes ante ella. Desde un punto de vista descriptivo, pueden aislarse tres tipos de conductas en las asomatognosias unilaterales.

  - La anosognosia como una negación de la existencia real de una hemiplejia en el miembro izquierdo.

  - Una hemiasomatognosia como parte de la negligencia, en la que el paciente no es consciente de la presencia de un lado, por tanto, no lo utiliza.

  - El sentimiento de ausencia de una parte del cuerpo, que puede incluir algunas variantes como sentimientos de extrañeza, sentimientos de no pertenencia o experiencias de miembro fantasma.

  - Las asomatognosias bilaterales son trastornos que afectan al esquema corporal entero, por lo tanto, a ambos lados del cuerpo, pero que están producidos por lesiones unilaterales.

- **Autotopagnosia**: alteración de la localización de partes del propio cuerpo, o del cuerpo de los demás, a petición del examinador. Los pacientes con este trastorno tampoco son ca-

paces de localizar las partes del cuerpo en el dibujo de una figura humana.

- **Agnosia digital**: déficit muy específico en la capacidad para identificar los dedos de la mano, para denominarlos o para mostrarlos a la orden verbal.

3.2 Evaluación de las agnosias

La evaluación de la agnosia requiere descartar cualquier tipo de alteración susceptible de alterar la sensibilidad y la percepción, así como la comprensión y razonamiento, de modo que el síntoma solo pueda explicarse como consecuencia de un déficit en el reconocimiento. Paralelamente, siempre que la modalidad sensorial lo permita, será relevante distinguir entre **aperceptiva y asociativa**.

La evaluación de las agnosias requiere el uso de elementos y estrategias diversas, atendiendo a las particularidades de los distintos síndromes agnósicos posibles, su modalidad y forma de presentación, pero en esencia, la discriminación de las agnosias mediadas por un déficit perceptivo de las mediadas por un déficit asociativo se podrá realizar mediante la exploración de la capacidad de copia y/o de comparación entre estímulos.

En la agnosia visual, el uso de láminas compuestas por distintos elementos (ej.: láminas del test de Boston) permite aproximarse a la capacidad del sujeto para percibir una escena como un todo. La copia de figuras complejas también puede permitir objetivar semiología claramente sugestiva de un déficit en la integración del conjunto de elementos que componen la figura. La capacidad para discriminar formas, figuras superpuestas, colores, objetos, siluetas o la orientación de elementos en el espacio, también será útil para la valoración de distintas formas de agnosia visual.

La estimulación de determinadas partes del cuerpo, el «dibujo» sobre la piel de formas simples, la identificación de objetos con la mano o la identificación de los dedos que se han tocado, siempre limitando el acceso visual a la información, son aproximaciones elementales para la exploración de distintas formas de somatoagnosia.

De manera esencial, a efectos de poder caracterizar la presencia de formas de agnosia en cualquiera de sus modalidades, deberemos atender al reconocimiento de objetos, caras, colores, movimiento, espacio y cuerpo. Se podrán emplear estímulos con distinto grado de familiaridad y complejidad, facilitando claves semánticas o no, explorando el peso de la interferencia y de la presentación de múltiples elementos que permita valorar la capacidad de discriminación.

3.3 Puntos clave

- Las agnosias pueden comprometer cualquier modalidad sensorial.
- Las manifestaciones de agnosias deben distinguirse de los déficits sensoriales primarios (ej.: sordera o ceguera).
- Resulta esencial distinguir los cuadros aperceptivos de los cuadros asociativos.
- La semiología agnósica siempre va a sugerir compromiso parietooccipital u occipitotemporal y, por ende, podemos considerarlas manifestaciones corticales-posteriores.

4. APRAXIAS

La apraxia es un trastorno adquirido de los movimientos aprendidos, hábiles y secuenciales, que no se puede explicar como consecuencia de una alteración elemental a nivel de fuerza, coordinación, sensación, falta de comprensión o déficit de atención[23]. La planificación, selección, ejecución, mantenimiento y/o adecuación y fin del movimiento no solo definen todos ellos procesos esenciales relacionados con el acto motor en sí, sino que, en esencia, son procesos que sustentan el cómo interactuamos con el entorno a través de la expresión de la conducta en forma de movimiento. En este sentido, para que el sistema motor interactúe con el entorno de manera eficiente, son necesarios dos grandes sistemas: un sistema intencional que sustenta el «cuándo moverse» y un sistema práxico que sustenta el «cómo moverse». En consecuencia, la disfunción de este sistema práxico da lugar a los cuadros clínicos que identificamos como apraxias[24,25].

La ejecución del gesto o de la acción requiere la participación de dos sistemas relacionados: b) un

sistema conceptual y b) un **sistema de producción gestual**. El sistema conceptual integra el conocimiento del objeto y su programa motor (ej.: el destornillador sirve para atornillar), el conocimiento del programa motor con independencia del objeto (ej.: usar un cuchillo para atornillar) o el conocimiento de la serie de gestos/programas motores que definen la acción/uso del objeto (ej.: apoyar el destornillador en el tornillo para usarlo como un destornillador). En este nivel de procesamiento conceptual, no hay gesto, movimiento o acción, sino acceso a un sistema de representación conceptual. La disfunción de este sistema da lugar a lo que se conoce como apraxia ideatoria o ideacional[26].

El sistema de producción gestual permite la selección del programa motor y su transformación en un gesto o acción. Es relevante destacar que la producción gestual requiere de una continua supervisión y actualización espacial y temporal, además de un correcto funcionamiento de otros sistemas no práxicos íntimamente relacionados con el éxito en la producción del movimiento bajo determinadas circunstancias, como son la percepción visual, la cognición espacial y la monitorización de la acción. Las alteraciones a nivel de este sistema de producción gestual dan lugar a lo que se conoce como apraxias motoras.

4.1 Bases anatómicas y clasificación de las apraxias

Las etapas más tempranas relativas a la producción del movimiento frente un determinado estímulo (objeto, orden verbal o gesto), requieren en primera instancia un análisis del significado de la información entrante. Tanto la información relativa a un objeto, como a una orden verbal o a un gesto, serán analizadas e interpretadas a través del sistema semántico/conceptual, aunque la información gestual podrá «saltarse» la etapa de reconocimiento semántico empleando el propio conocimiento del cuerpo para «comprender» el «cómo» ejecutar el gesto. Tras el reconocimiento o comprensión del «qué» y del «cómo», se seleccionan los programas que definen una acción concreta tras haber iniciado un programa motor más generalizado.

De manera extremadamente general, se pueden conceptualizar dos grandes tipos de apraxias: a) las **apraxias posteriores**, donde se suele alterar tanto el reconocimiento de gestos como la producción de gestos y b) las **apraxias anteriores**, donde la alteración suele observarse solo en la producción de gestos[23,24,26-28].

En cuanto a la neuroanatomía de las apraxias, tal y como veremos a continuación, el sistema conceptual básicamente integra el conjunto de estructuras de la vía ventral que comunican los sistemas perceptivos posteriores con los sistemas semánticos/declarativos del lóbulo temporal. Las apraxias «ventrales» se acompañan de dificultades en el uso real de las herramientas y más particularmente en errores de acción que revelan problemas conceptuales con el conocimiento de la herramienta (mal uso, sustitución de herramientas). El reconocimiento de los gestos, así como la imitación, no se ven afectados.

Por otro lado, toda una serie de sistemas «dorsales» configuran la arquitectura neuronal esencial para la selección y ejecución del gesto. Esto incluye áreas parietales, esenciales en la representación del esquema, engrama o praxicón motor, área motora suplementaria, ganglios basales y cuerpo calloso.

Previa clasificación de las apraxias, podemos conceptualizar cuatro grandes manifestaciones (generales) clínicas de la apraxia cuyas características orientan acerca de los mecanismos que sustentan estas manifestaciones[23]:

- Incapacidad o dificultad para realizar de forma correcta el movimiento bajo una orden verbal.
- Incapacidad o dificultad para imitar movimientos realizados por el examinador.
- Incapacidad o dificultad para realizar un movimiento en respuesta a un objeto.
- Incapacidad para manipular un objeto(s) de manera adecuada.

4.1.1 Apraxia ideacional o ideatoria

La apraxia ideacional se caracteriza por la pérdida de la capacidad de conceptualizar, planificar y ejecutar las secuencias complejas de acciones motoras involucradas en el uso de herramientas y de objetos de la vida cotidiana. Esta condición impide al sujeto que la padece planificar movimientos en los que haya algún tipo de interacción con objetos, debido a que se produce una pérdida del conocimiento del propósito de los mismos. Las caracte-

rísticas de este trastorno incluyen una alteración en el concepto de organización secuencial de las acciones voluntarias. El paciente parece haber pedido el conocimiento de lo que representa un objeto específico.

4.1.2 Apraxias motoras

Los dos grandes grupos de apraxias motoras son las apraxias ideomotoras y las apraxias melocinéticas, que, a su vez, podemos clasificar según si presentan una expresión asimétrica o bilateral, con mayor o menor compromiso frente a determinadas demandas y con mayor o menor compromiso de determinados segmentos corporales.

Paralelamente, las apraxias motoras las podemos clasificar de manera general acorde a la siguiente estructura:

- **Apraxia ideomotora de extremidades superiores**: se encuentran alterados los movimientos simples, complejos, con significado y sin significado. La ejecución de los movimientos puede mejorar un poco por imitación o con la utilización directa del objeto, pero nunca logran una ejecución correcta. Una característica fundamental es que la mayoría de las veces la realización de movimientos se altera cuando los mismos son realizados fuera del contexto natural. En este tipo de apraxia, los movimientos del paciente son torpes, amorfos, abreviados, deformados, dos o más movimientos forman parte de uno solo y/o aumentan los gestos y las verbalizaciones continuas y la necesidad de usar una pista visual. Pueden ser bilaterales, simétricas o asimétricas. Los pacientes también presentan dificultades para aprender actos motores nuevos. Pueden estar causadas por lesiones parietales del hemisferio izquierdo, del área motora suplementaria del lóbulo frontal o del cuerpo calloso. Las lesiones de cuerpo calloso «desconectan» el programa motor en HI de las áreas motoras en HD dando lugar a una apraxia callosa unilateral donde la mano derecha es capaz de imitar bajo orden verbal pero no la mano izquierda (apraxia por síndrome de desconexión). Pueden reconocer gestos y mejorar dramáticamente al usar el objeto o al darle una pista visual. Las apraxias ideomotoras asimétricas o unilaterales no resultan necesariamente de una lesión de cuerpo calloso sino que pueden ser en sí mismas un tipo de apraxia (ideomotora asimétrica) secundaria a un daño lateralizado a nivel parietal o frontoparietal de un hemisferio. Las apraxias ideomotoras asimétricas pueden presentarse bajo orden verbal y pantomima pero también a la imitación de gestos sin mejorar con el uso del objeto o mediante pistas visuales del objeto.

- **Apraxia melocinética**: es una apraxia en la ejecución pura del movimiento y se caracteriza por la imposibilidad de realizar movimientos rápidos y seriados (ej.: tocar el piano). Implica la pérdida de la velocidad y la exactitud del movimiento, aunque se conserve la intención de llevarlo a cabo. Por lo general, se observa en un solo miembro superior, como consecuencia de lesiones frontales promotoras contralaterales.

- **Apraxia de la marcha**: dificultades en la ejecución de movimientos e imposibilidad para caminar, a pesar de que el paciente sea capaz de hacerlo de manera espontánea. El mismo queda como adherido al suelo, no puede levantar los pies, aunque puede moverlos cuando está sentado y puede caminar si se le dan órdenes elementales.

- **Apraxia bucofacial**: es la incapacidad para realizar de manera voluntaria movimientos bucofaciales con los músculos de la laringe, la faringe, la lengua, los labios y las mejillas, aunque se conserven los movimientos automáticos de los mismos. Este tipo de apraxia está asociada con lesiones en el opérculo frontal y parietal y en la ínsula anterior del hemisferio izquierdo.

- **Apraxia oculomotora**: se observa en pacientes que pueden mover los ojos hacia la derecha y a la izquierda como un acto reflejo, pero que no pueden hacerlo por voluntad propia o por orden verbal. Consiste en trastornos notorios en tareas de búsqueda visual y control dirigido de los movimientos de los ojos. Está asociada con lesiones parietales posteriores bilaterales.

- **Apraxia de apertura palpebral**: la persona es incapaz de abrir o cerrar los párpados a voluntad en algunas instancias y en otras lo logra. Está asociada con lesiones mesencefálicas, en

ganglios basales y área motora suplementaria (AMS).

- **Apraxia del habla**: es un trastorno causado por una alteración en la planeación o programación de los movimientos utilizados para la producción del lenguaje. Se caracteriza por distorsiones en los fonemas, omisiones y sustitución de sonidos. También se ve afectada la velocidad y por ello el lenguaje surge con dificultades. La apraxia del habla puede detectarse en el habla espontánea, pero igual que sucede con otros tipos de apraxia, es más evidente bajo «provocación», por ejemplo, forzando la repetición de palabras con distinta longitud/complejidad/frecuencia de uso y pseudopalabras. Repetición de diadococinesias verbales (pa/pa-ta-ka/pa-pa-pa).

4.1.3 Apraxias espaciales

Las apraxias espaciales constituyen un tipo de manifestación donde, en esencia, lo que se altera es la capacidad para construir o copiar figuras. A pesar de estar clasificadas dentro de los síndromes apráxicos, las apraxias espaciales como la apraxia visuoconstructiva no resultan de una disfunción o discapacidad para la producción del gesto, sino de problemas relacionados con la percepción, organización espacial, memoria e integración visuomotora. La apraxia visuoconstructiva define la incapacidad para trasladar de manera adecuada la información visual a la acción, dando lugar a anomalías en las actividades construccionales, de ensamblaje y de dibujo. El paciente presenta dificultades para reproducir dibujos o ensamblar piezas, impidiendo la realización de tareas como maquetas, diseño de planos, construcción con cubos o la copia de un dibujo simple. Es consecuencia de una desconexión entre los procesos visuales y los cinéticos y suele asociarse con lesiones parietales derechas posteriores. También se observó que muchos pacientes con lesiones frontales derechas presentan defectos construccionales.

4.2 Clasificación semiológica de los errores apráxicos

Las praxias son procesos dinámicos y durante su evaluación, es previsible que no sea fácil detectar la presencia o ausencia de todo aquello que podemos considerar como semiología apráxica. Por ello, poder conceptualizar la tipología de errores que en esencia consideramos semiología apráxica resulta esencial a efectos de poder identificarlos.

- **Errores temporales**

  - **De secuenciación**: algunos gestos (ej.: pantomimas) requieren realizar distintas posiciones en una secuencia determinada. Los errores de secuenciación son la perturbación de este orden secuencial incluyendo adiciones, deleciones o transposiciones de movimientos aun cuando la estructura general del movimiento se puede reconocer.

  - **De sincronización/tempo**: son errores en el tiempo/velocidad de ejecución por exceso, lentitud, irregularidad, conducta de búsqueda o de agarre.

  - **De ocurrencia**: implican errores en el ciclo de movimientos sea por exceso (ej.: múltiples movimientos de apertura de una puerta con una llave) o por falta (ej.: un solo giro imitando el uso de un destornillador).

- **Errores espaciales**

  - **De amplitud**: cualquier amplificación, reducción o irregularidad del movimiento acorde a sus características.

  - **De configuración interna**: cuando se pierde la relación espacial entre el miembro y el uso de un objeto (ej.: imitar el cepillarse los dientes pegándose el puño a la boca). Es cualquier tipo de error de relación entre la postura del miembro con respecto al objeto.

  - **De parte del cuerpo como objeto**: el paciente utiliza una parte de su cuerpo como si fuese el propio objeto (ej.: usar dedo como cepillo, usar dedos como tijeras).

  - **De orientación de la configuración externa**: implica dificultades orientando objetos imaginarios en el espacio (ej.: no dejar espacio entre un martillo imaginario y un clavo).

  - **De movimiento**: define cualquier anomalía en el movimiento que de manera característica define el uso de un objeto o una acción (ej.: la persona imita bien la postura y gesto para

usar un destornillador, pero mueve la mano del tornillo en lugar de la del destornillador).

- **Errores de contenido**

  - **Perseverativos**: realiza una respuesta/acción que incorpora movimientos realizados previamente en otra acción.

  - **Relacionados**: el sujeto realiza correctamente una acción que se relaciona con el contenido del objeto (ej.: hace como que toca una flauta cuando debería ser una trompeta).

  - **No-relacionado**: el sujeto realiza correctamente una acción que no tiene ninguna relación con el objeto (ej.: hace que toca la flauta cuando el objeto es una máquina de afeitar).

  - **Otros**: el paciente realiza una acción sin objeto (ej.: se le pide que «corte con tijeras» un papel y lo rompe). No respuesta. Irreconocible.

4.3 Evaluación de las apraxias

La evaluación de las praxias requiere tareas que impliquen la realización de movimientos acordes a los procesos o sistemas que se pretenden explorar. Por ello, puede implicar la evaluación de movimientos de las extremidades, la cara y el tronco, incluyendo movimientos de diferente nivel de complejidad, gestos transitivos y no transitivos, gestos reflexivos y no reflexivos, gestos simbólicos y arbitrarios y gestos unilaterales y bilaterales. Además, la realización de estos movimientos debe llevarse a cabo mediante una orden verbal y por imitación. En todos los casos, prestaremos atención a la existencia de cualquiera de los errores previamente descritos.

Como guía elemental para la evaluación, podemos considerar las siguientes tareas:

4.3.1 Evaluación de la apraxia ideomotora de extremidades superiores

- **Pantomima bajo orden verbal**

  - **Gestos transitivos**
    - Peinarse
    - Cepillarse los dientes
    - Hacer girar una moneda
    - Usar unas tijeras
    - Usar un martillo
    - Usar una llave
    - Usar un destornillador

  - **Gestos intransitivos**
    - Decir adiós
    - Pedir silencio
    - Hacer el saludo de un soldado
    - Hacer el signo de ok
    - Pedir a alguien que salga de la sala

- **Imitación de gestos**

  - **Gestos no representativos**
    - Extremidad superior derecha (ESD) vs. extremidad superior izquierda (EDI)
    - Bimanuales
    - Secuencias motoras para las melocinéticas

- **Conocimiento de las acciones**: el examinador realiza distintas acciones y le pide al paciente que identifique el sentido/significado de las acciones (ej.: hacer como que estoy usando una sierra para cortar un tronco).

- **Acciones secuenciales**: se le pide al paciente que le muestre cómo realizaría una acción que implica una secuencia usando objetos imaginarios (ej.: que muestre cómo preparar un sobre + carta, que muestre cómo preparar un bocata, que muestre cómo usaría una caja de cerillas para encender una vela).

- **Conocimiento conceptual**: se le muestra al paciente un objeto o una fotografía de un objeto y se le pide que haga como que utiliza dicho objeto.

- **Uso real de un objeto**: se suele emplear cuando se objetiva la existencia de una apraxia de extremidades superiores para ver cómo mejora mediante el uso de un objeto real.

4.3.2 Evaluación de otras formas de apraxia

- **Apraxia bucofacial**: se le pide al paciente que muestre: cómo apagar una cerilla soplando, sacar la lengua fuera y hacer como que silba.

- **Apraxia oculomotora**: se le pide al paciente que haga un rastreo visual (plano horizontal y vertical) siguiendo un objeto que le mostramos vs. movimientos sacádicos sin seguimiento.

- **Apraxia de apertura palpebral**: se le pide al paciente que cierre bien fuerte los párpados y que los abra lo más rápido que pueda.

- **Apraxia de la marcha**: se observa la marcha del paciente de manera espontánea vs. a la orden.

- **Apraxia del habla**: habla espontánea, repetición de palabras con distinta longitud/complejidad/frecuencia de uso y pseudopalabras. Repetición de diadococinesias verbales (pa/pa-ta-ka/pa-pa-pa), prestando atención a cambios de longitud de sílabas, silencios, titubeo y signos de habla dificultosa.

- **Apraxia constructiva**: se puede evaluar instando al paciente a realizar copias vs. dibujo espontáneo de figuras más/menos complejas (ej.: reloj, pentágonos, figura compleja de Rey-Osterrieth) o construcción de modelos (ej.: cubos).

4.4 Puntos clave

- Debemos distinguir los fallos en la producción del movimiento relativos al fracaso del sistema conceptual de los fallos relativos al sistema de producción gestual.

- Las manifestaciones apráxicas pueden ser sutiles y expresarse en forma de determinados errores desencadenados durante la exploración.

- La semiología ideomotora no suele aparecer cuando los gestos se producen de manera espontánea en un contexto natural.

- La evaluación pormenorizada de todos los componentes que forman parte de la exploración de las praxias resulta esencial a efectos de caracterizar la presencia/ausencia de signos apráxicos.

- Las apraxias melocinéticas habitualmente se relacionan con daño en áreas motoras/premotoras o ganglios basales. Las ideomotoras suelen implicar disfunción parietal o frontoparietal. Las apraxias ideacionales se asocian con compromiso temporal.

- Las apraxias constructivas pueden resultar como consecuencia de la disfunción en múltiples sistemas dedicados a procesos distintos a la programación y ejecución del movimiento (ej.: planificación, monitorización, percepción).

BIBLIOGRAFÍA

1. Butler RA, Lambon Ralph MA, Woollams AM. Capturing multidimensionality in stroke aphasia: mapping principal behavioural components to neural structures. Brain. 2014 Dec;137(Pt 12):3248-66.
2. Murdoch BE. Subcortical brain mechanisms in speech and language. Folia Phoniatr Logop. 2001 Sep-Oct;53(5):233-51.
3. Mirman D, Chen Q, Zhang Y, Wang Z, Faseyitan OK, Coslett HB, et al. Neural organization of spoken language revealed by lesion-symptom mapping. Nat Commun. 2015 Apr 16;6:6762.
4. Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. Cognition. 2004 May-Jun;92(1-2):67-99.
5. Fridriksson J, Yourganov G, Bonilha L, Basilakos A, Den Ouden DB, Rorden C. Revealing the dual streams of speech processing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Dec 27;113(52):15108-13.
6. Stefaniak JD, Halai AD, Lambon Ralph MA. The neural and neurocomputational bases of recovery from post-stroke aphasia. Nat Rev Neurol. 2020 Jan;16(1):43-55.
7. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. Nat Rev Neurol. 2010 Feb;6(2):88-97.
8. Matías-Guiu JA, García-Ramos R. Primary progressive aphasia: from syndrome to disease. Neurologia. 2013 Jul-Aug;28(6):366-74.
9. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2001 Apr;49(4):425-32.
10. Radanovic M, Almeida VN. Subcortical Aphasia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021 Nov 24;21(12):73.
11. Fritsch M, Rangus I, Nolte CH. Thalamic Aphasia: a Review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2022 Dec;22(12):855-65.
12. Matías-Guiu JA, Pytel V, Hernandez-Lorenzo L, Patel N, Peterson KA, Matías-Guiu J, et al. Spanish Version of the Mini-Linguistic State Examination for the Diagnosis of Primary Progressive Aphasia. J Alzheimers Dis. 2021;83(2):771-8.
13. Albert ML, Soffer D, Silverberg R, Reches A. The anatomic basis of visual agnosia. Neurology. 1979 Jun;29(6):876-9.
14. Benson DF, Greenberg JP. Visual form agnosia. A specific defect in visual discrimination. Arch Neurol. 1969 Jan;20(1):82-9.

15. Carlesimo GA, Casadio P, Sabbadini M, Caltagirone C. Associative visual agnosia resulting from a disconnection between intact visual memory and semantic systems. Cortex. 1998 Sep;34(4):563-76.
16. Grossman M, Galetta S, D'Esposito M. Object recognition difficulty in visual apperceptive agnosia. Brain Cogn. 1997 Apr;33(3):306-42.
17. Rubens AB, Benson DF. Associative visual agnosia. Arch Neurol. 1971 Apr;24(4):305-16.
18. Levine DN, Calvanio R. Prosopagnosia: a defect in visual configural processing. Brain Cogn. 1989 Jul;10(2):149-70.
19. Zeki S. A century of cerebral achromatopsia. Brain. 1990 Dec;113 (Pt 6):1721-77.
20. Chechlacz M, Rotshtein P, Hansen PC, Riddoch JM, Deb S, Humphreys GW. The neural underpinings of simultanagnosia: disconnecting the visuospatial attention network. J Cogn Neurosci. 2012 Mar;24(3):718-35.
21. Dalrymple KA, Kingstone A, Barton JJ. Seeing trees OR seeing forests in simultanagnosia: attentional capture can be local or global. Neuropsychologia. 2007 Mar 2;45(4):871-5.
22. Arzy S, Overney LS, Landis T, Blanke O. Neural mechanisms of embodiment: asomatognosia due to premotor cortex damage. Arch Neurol. 2006 Jul;63(7):1022-5.
23. Geschwind N. The apraxias: neural mechanisms of disorders of learned movement. Am Sci. 1975 Mar-Apr;63(2):188-95.
24. Goldenberg G. Apraxia and the parietal lobes. Neuropsychologia. 2009 May;47(6):1449-59.
25. Goldenberg G. Apraxia - the cognitive side of motor control. Cortex. 2014 Aug;57:270-4.
26. Niessen E, Fink GR, Weiss PH. Apraxia, pantomime and the parietal cortex. Neuroimage Clin. 2014;5:42-52.
27. De Renzi E, Faglioni P, Sorgato P. Modality-specific and supramodal mechanisms of apraxia. Brain. 1982 Jun;105(Pt 2):301-12.
28. Makuuchi M, Kaminaga T, Sugishita M. Both parietal lobes are involved in drawing: a functional MRI study and implications for constructional apraxia. Brain Res Cogn Brain Res. 2003 May;16(3):338-47.

CAPÍTULO 13

Alteraciones de la vía visual

Ayoze N. González Hernández
Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Fernando Pessoa Canarias, Las Palmas.

Isabel I. Guedes Guedes
Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema visual está formado por el globo ocular, la vía visual y la corteza visual. La correcta integración de los tres conforma el espectro de las funciones visuales: **agudeza visual, visión cromática, estereopsis y sensibilidad al contraste**. Sin embargo, la vía y la corteza visual son las encargadas no solo de la transmisión y la interpretación básica de los estímulos visuales, sino también de su percepción y asociación[1,2].

El conocimiento de la neuroanatomía regional, en especial de la vía y la corteza visual, es importante para entender la semiología y la fisiopatología de los trastornos neurooftalmológicos que presentan los pacientes en la práctica clínica, y así poder llegar a un diagnóstico adecuado.

2. ANATOMÍA

La vía visual está constituida por cuatro eslabones neuronales. Las tres primeras células se encuentran ubicadas en la retina[3], y la cuarta está en el núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo[4].

Una vez los axones de las células ganglionares de la retina confluyen para formar el disco óptico, la vía visual puede dividirse macroscópicamente en dos regiones: el **segmento extracerebral**, entre el globo ocular y el tálamo, e intracerebral, que constituye un tracto sumamente importante de la sustancia blanca en los hemisferios cerebrales.

La vía **extracerebral** comprende los **nervios ópticos, el quiasma óptico y los tractos ópticos**, que se dirigen primordialmente hacia el NGL en el tálamo. A partir de este punto se inicia la vía intracerebral, formada por las radiaciones ópticas, destinadas a hacer sinapsis con las neuronas de la corteza visual primaria en ambos lóbulos occipitales.

2.1 Vía extracerebral

2.1.1 Retina

La retina es la capa más interna del globo ocular y debe entenderse como una extensión del sistema nervioso central (SNC) al ser un derivado del neuroectodermo de la vesícula diencefálica[5]. La retina está constituida por diez capas celulares, entre las que cabe destacar los **fotorreceptores**, las **células bipolares** y las **células ganglionares** por su papel relevante en el proceso de la función visual[6].

Figura 1a

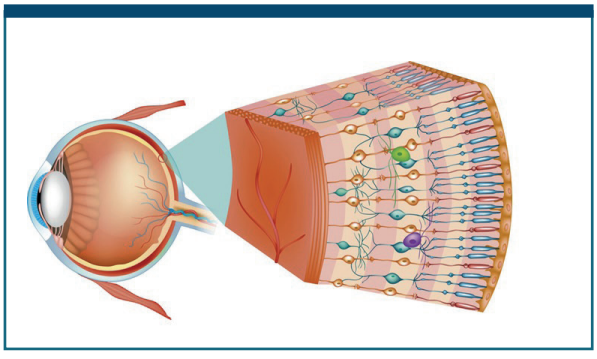


Figura 1b. Capas celulares retinianas[7]

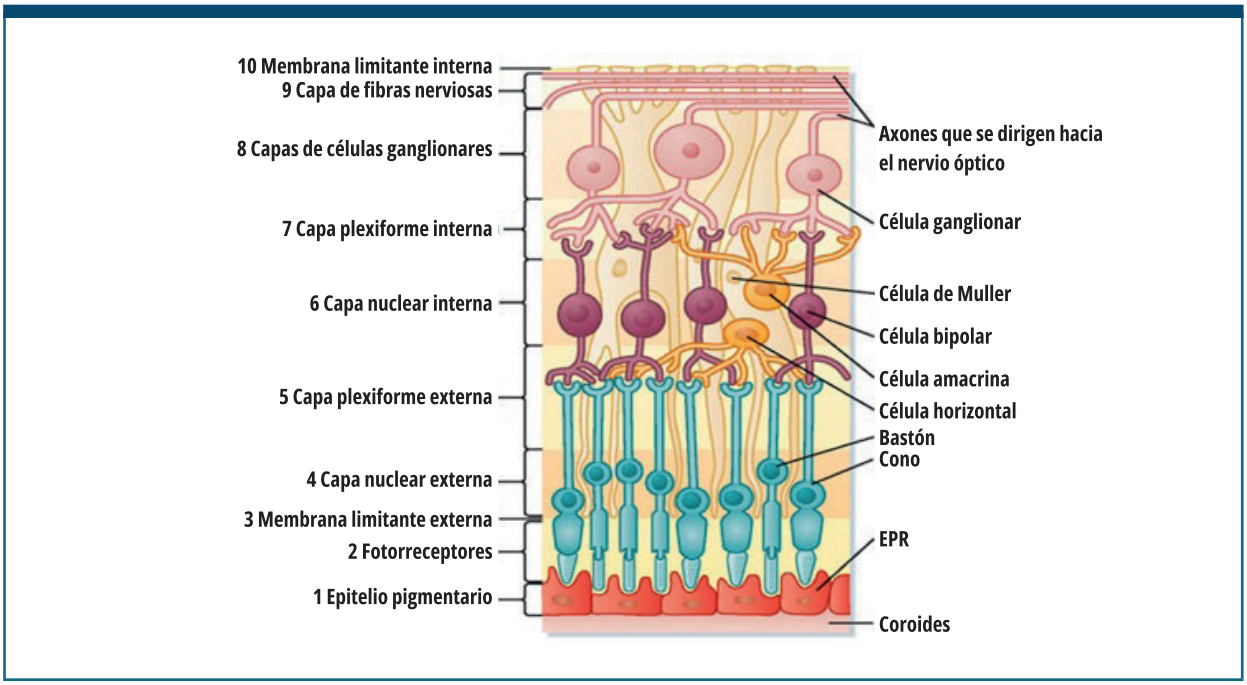


Figura 1a y 1b. La retina está formada por diez capas celulares. Por su papel especial en el proceso de la función visual, cabe destacar los fotorreceptores, las células bipolares y las ganglionares. La retina, debido a su origen embrionario, se considera una extensión del SNC. Tomado de Fernández-Agrafojo D. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mácula. URL: https://inof.es/diagnostico-y-tratamiento-de-enfermedades-de-la-macula/ [04.02.2023].

Los **fotorreceptores** son el primer elemento neuronal de la vía. Son neuronas especializadas que contienen los pigmentos visuales y entre sus funciones se encuentran la **recepción** y la **transducción**. Los fotorreceptores pueden ser **conos** (encargados de la visión fotópica o luminosa) o **bastones** (encargados de la visión en condiciones escotópicas o de escasa iluminación)[8]. Los bastones son más numerosos que los conos.

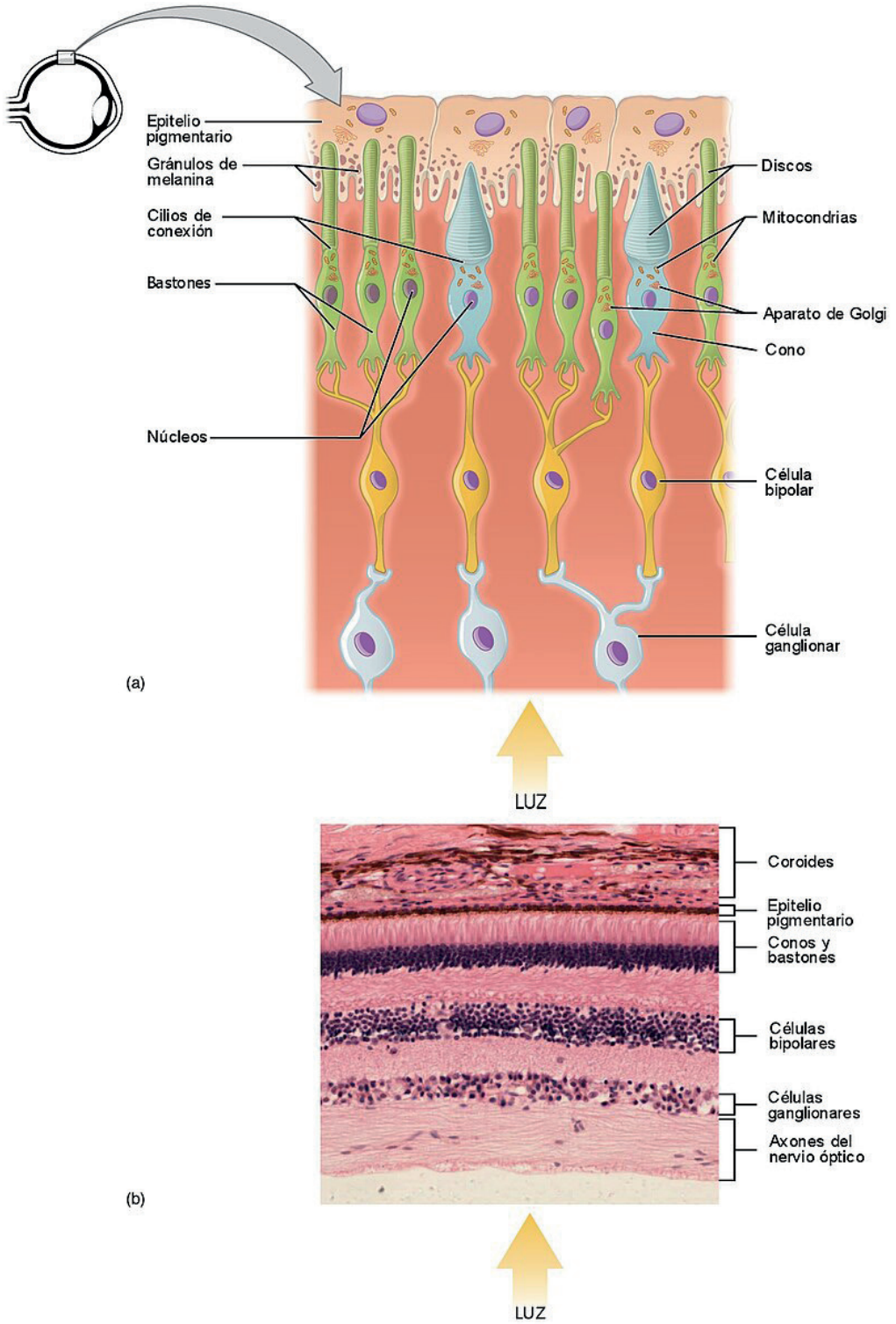
Tanto en los conos como en los bastones se distinguen seis partes, que de superficial a profunda son: **segmento externo, segmento interno, fibra externa, soma, fibra interna y zona terminal**[9].

- **Segmento externo.** Su forma da nombre a los fotorreceptores: es cilíndrico o «en bastón» en los bastones y cónico en los conos. Esta área es la especializada en la **fototransducción**, esto es, la transformación del estímulo lumínico en una señal nerviosa. Las estructuras más características son una serie de sacos membranosos discoideos, superpuestos en «pila de monedas» en los que se sitúan los pigmentos visuales. En los bastones el pigmento visual es la rodopsina, mientras que en los conos es la conoopsina.
- **Segmento interno**. Se localizan las mitocondrias y se conecta con el soma por medio de la fibra externa.
- **Fibra externa**. Se trata de una zona estrecha y corta provista de microtúbulos.
- **Soma**. Se localiza el núcleo.
- **Fibra interna**. Se dispone a continuación del soma con una estructura similar a un axón.
- **Zona terminal**. Es una porción sináptica en la que el fotorreceptor contacta con las células bipolares horizontales.

La foveola está formada exclusivamente por conos, y a partir de ella, la densidad de estos disminuye progresivamente hasta desparecer en la periferia de la retina. Los bastones, en cambio, tienen una distribución inversa.

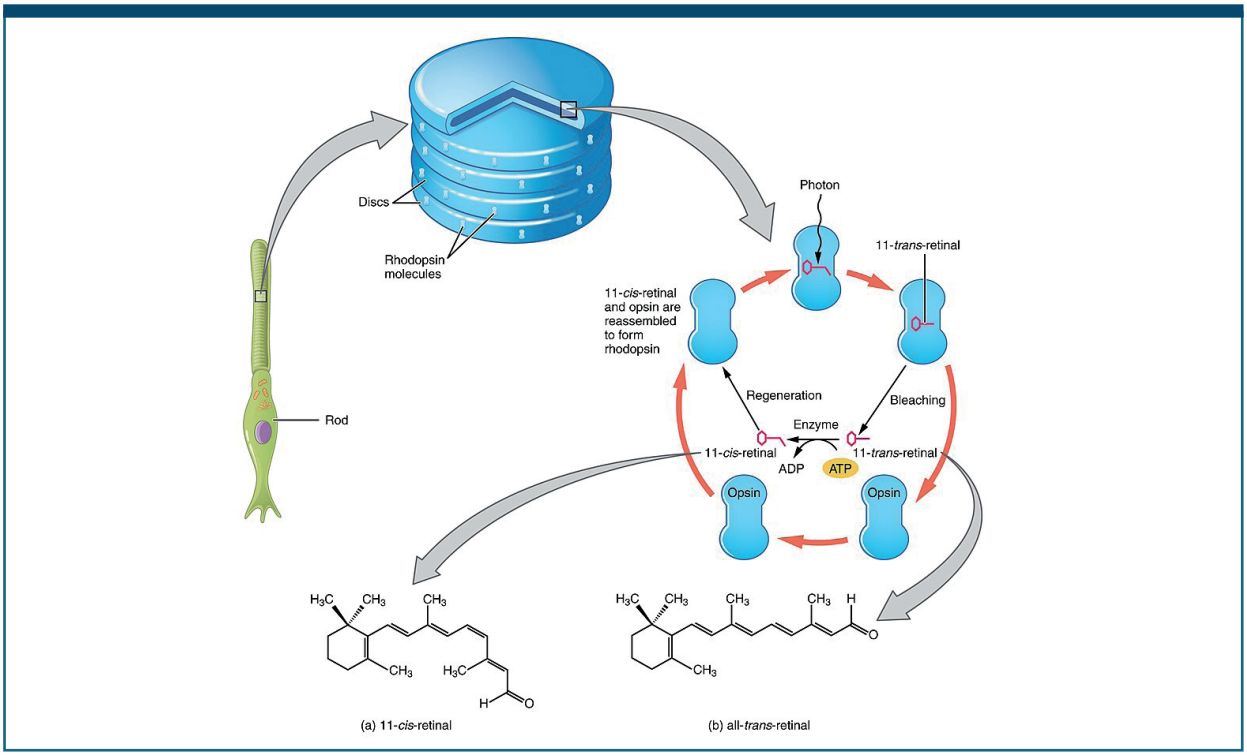
Las segundas neuronas de la vía son las **células bipolares**, que sirven de comunicación entre los fotorreceptores y las células ganglionares[11].

Figura 2. Estructura de conos y bastones[10]



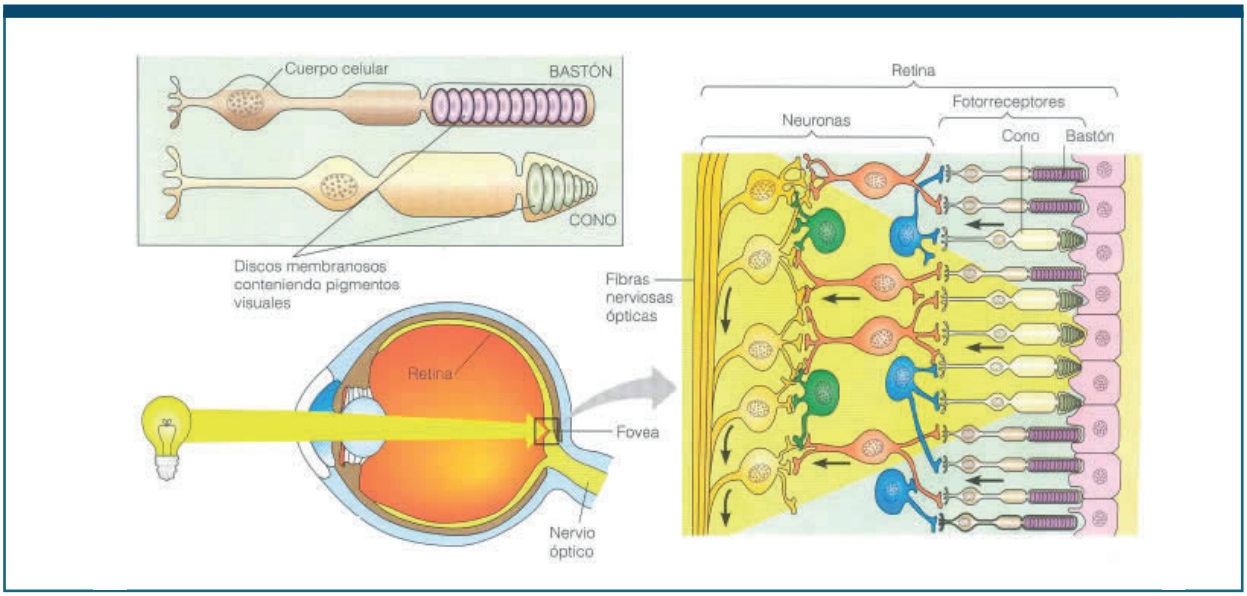
Los fotorreceptores están constituidos por seis segmentos, siendo de especial relevancia el segmento externo donde se concentran los pigmentos visuales (rodopsina en los bastones y conoopsina en el caso de los conos) donde se produce la fototransducción.
Conos, bastones y ipRGCs: los fotorreceptores del ojo humano. Tomado de OpenStax College. Anatomy & Physiology, Connexions Web site. http://cnx.org/content/col11496/1.6/, Jun 19, 2013.

Figura 3. Fototransducción[10]



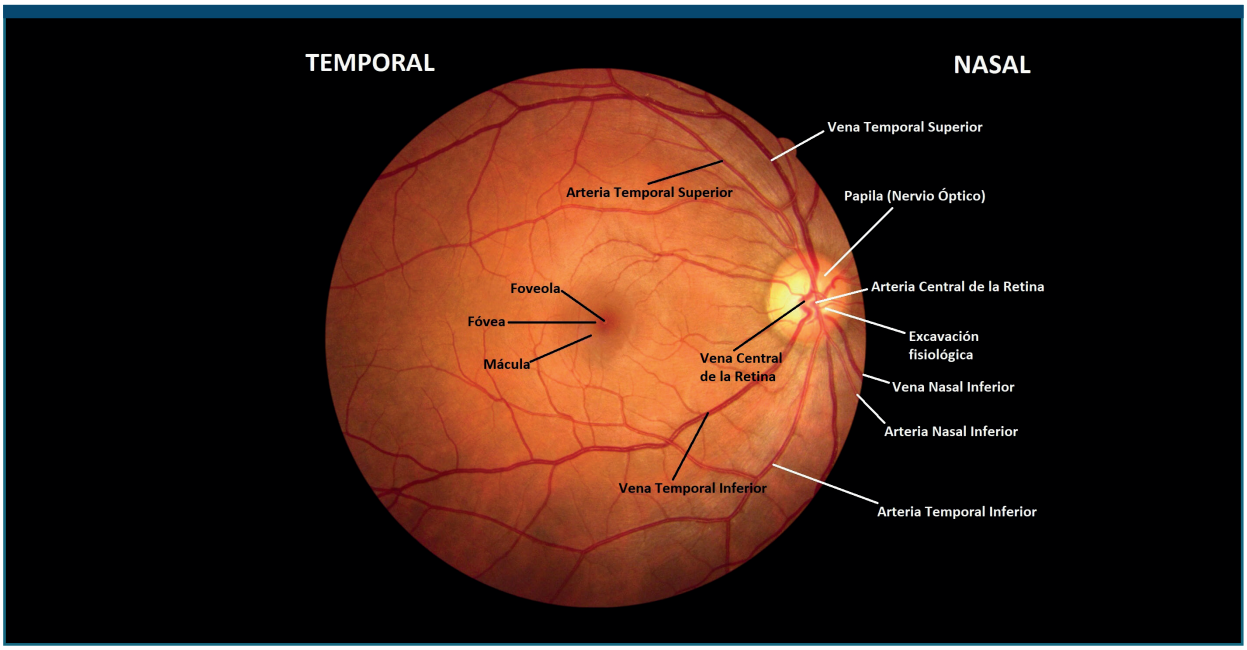
Los bastones emplean el fotopigmento rodopsina para conseguir transducir los fotones de energía de luz a neurotransmisores liberados, que pueden activar la actividad eléctrica en las neuronas bipolares. La transducción de luz por los bastones implica la conversión del retinol cis (derivado de la rodopsina) en la forma trans, lo que provoca la entrada de calcio y reduce la conductancia al sodio con hiperpolarización. Este proceso se muestra de forma detallada en las dos primeras partes de la figura, un bastón en la oscuridad y un bastón con luz. Cuando la luz activa un bastón, se hiperpolariza en lugar de despolarizarse. El cono emplea los fotopigmentos opsina para el azul, verde y rojo, además del retinal cis; estos pigmentos de los conos permiten la visión en color. Tomado de OpenStax College. Anatomy & Physiology, Connexions Web site. http://cnx.org/content/col11496/1.6/, Jun 19, 2013.

Figura 4. Transmisión del estímulo lumínico[13]



La luz incide en los fotorreceptores (conos y bastones) encargados de la fototransducción. Una vez que el estímulo lumínico es transformado en una señal nerviosa, esta es transmitida hacia las células bipolares (sinapsis fotorreceptor-célula bipolar) y estas son las encargadas de transmitir el impulso nervioso a la célula ganglionar (sinapsis célula bipolar-célula ganglionar). Los axones de las células ganglionares forman el NO, tal y como se aprecia en la imagen. Retina Castilla y León. Tomado de https://www.retinacastillayleon.org/la-retina/[11.04.2023].

Figura 5. Retinografía



En la funduscopia de un paciente sano se objetiva en el polo posterior, una región central de color anaranjado que recibe el nombre de mácula en la que de forma concéntrica se describe la fóvea (una depresión fisiológica de la retina) y la foveola (justo en el centro de la fóvea) donde existe la mayor concentración de fotorreceptores de la retina y encargada de la visión central. El NO cuya porción visible en la funduscopia recibe el nombre de papila se forma por la confluencia de los axones de las células ganglionares.

El tercer eslabón de la vía óptica lo constituyen las **células ganglionares**, conformando la conexión de la retina con el tallo cerebral y el diencéfalo. Sus dendritas hacen sinapsis con la célula bipolar, mientras que sus axones se proyectan por la superficie interna de la retina y convergen en el disco óptico formando el **nervio óptico** (NO)[12].

Existen dos tipos de células ganglionares: P y M. Las de tipo P (parvocelulares) equivalen al 90 % de las células ganglionares y establecen sinapsis con una sola neurona bipolar tipo cono, principalmente en la mácula. Las de tipo M (magnocelulares) se conectan con varias células ganglionares tipo bastón. De acuerdo con esto se establecen el **sistema parvocelular**, circuito que tiene menor campo receptor, pero gran discriminación y resolución visual, representando principalmente la **visión macular**, y el **sistema magnocelular**, que tiene un mayor campo receptor, pero menor capacidad discriminativa, encargado de la **visión periférica**. Estas propiedades hacen que el primero se encargue del procesamiento del color, la forma y el detalle de la escena, y el segundo de la localización y el movimiento de la imagen[14].

En el polo posterior de la retina se encuentra la mácula lútea, una región de 5,5 mm de diámetro, en cuyo centro se encuentran localizadas la fóvea y la foveola, de 1,5 mm y 0,35 mm de diámetro, respectivamente. Esta última constituye el punto de máxima resolución visual. Medial a la mácula está el disco o papila óptica, una zona de 1,5 mm de diámetro sin fotorreceptores, por donde los axones de las células ganglionares abandonan la retina para formar el NO[15]. Esta zona de la retina carece de fotorreceptores, motivo por el cual en una campimetría el NO se objetiva como «mancha ciega».

Además de entender la conformación de la retina desde el punto de vista funcional, se debe comprender la organización topográfica del campo visual. La retina se divide en mitades temporal y nasal, superior e inferior, al trazar una línea vertical por el centro del disco óptico. El campo visual derecho se proyecta en las hemirretinas nasal derecha y temporal izquierda, y el campo izquierdo lo hace en las hemirretinas temporal derecha y nasal izquierda. Las hemirretinas superiores reciben la mitad inferior del campo visual, y las inferiores, la imagen del campo visual superior.

2.1.2 Nervio óptico (NO)

Se origina a anteriormente a la **lámina cribosa** de la esclerótica y termina en el quiasma óptico. Está

formado por 1,2 millones de fibras nerviosas aferentes, cada una de las cuales se origina en una célula ganglionar de la retina. La mayoría hacen sinapsis en el NGL. Aproximadamente un tercio de las fibras corresponden a los 5 grados centrales del campo visual. Está rodeado por las meninges (la capa más interna es la piamadre y la capa externa consta de la aracnoides y la duramadre que se continúan con la esclera). Esta condición anatómica explica que el aumento de la presión intracraneal se transmita al NO produciendo un papiledema.

Se divide en una porción **intraocular, intraorbitaria, intracanalicular** que atraviesa el conducto óptico y el segmento **intracraneal** que se une al quiasma[16] (Figura 6).

Segmento intraocular

Este es el segmento más corto, de 1 mm de longitud y 1,5 mm de diámetro. Esta es la porción visible en la oftalmoscopia y que recibe el nombre de **papila óptica**.

Esta porción a su vez está dividida en:

- **Capa prelaminar**. Constituida por haces de axones no mielinizados, rodeados por tabiques de glía.
- **Capa laminar o capa cribosa**. Se trata de un área perforada de la esclera por la que salen haces nerviosos y las fibras se mielinizan por los oligodendrocitos.
- **Capa postlaminar o retrolaminar**. Los haces mielinizados continúan su recorrido posterior en la órbita hasta el segmento intraorbitario.

Segmento intraorbitario

Este segmento mide aproximadamente 25-30 mm de longitud y se extiende desde el ojo hasta el agujero óptico en el vértice de la órbita. Su diámetro es de 3-4 mm por la adición de vainas de mielina y meninges.

En el vértice de la órbita se encuentra rodeado por un anillo fibroso denso que recibe el nombre de **anillo de Zinn**, en el que se originan los músculos rectos y en el que el NO se encuentra inmerso en la grasa orbitaria.

En este segmento el nervio se relaciona con la arteria oftálmica (sale de la carótida interna primero inferolateral al nervio óptico y luego pasa por encima del nervio hasta posicionarse medialmente), las venas oftálmicas superior e inferior, los nervios nasociliares, oculomotor y abducens, ganglio ciliar, vasos y nervios ciliares.

Segmento intracanalicular

El nervio atraviesa el foramen óptico acompañado por la arteria oftálmica y en esta porción mide 6 mm. A diferencia de la porción intraorbitaria, el NO está fijo dentro del conducto, ya que la duramadre se fusiona con el periostio. A este nivel son frecuentes las lesiones del nervio por fracturas que comprometan la base del cráneo y el vértice de la órbita.

Segmento intracraneal

Este segmento se une al quiasma y su longitud varía entre 5 y 16 mm. Está comprendido entre el foramen óptico y el quiasma óptico. Se relaciona inferiormente con la tienda de la hipófisis y el canal óptico del esfenoides; superiormente con la arteria cerebral anterior y la estría olfatoria medial y lateralmente con la carótida interna.

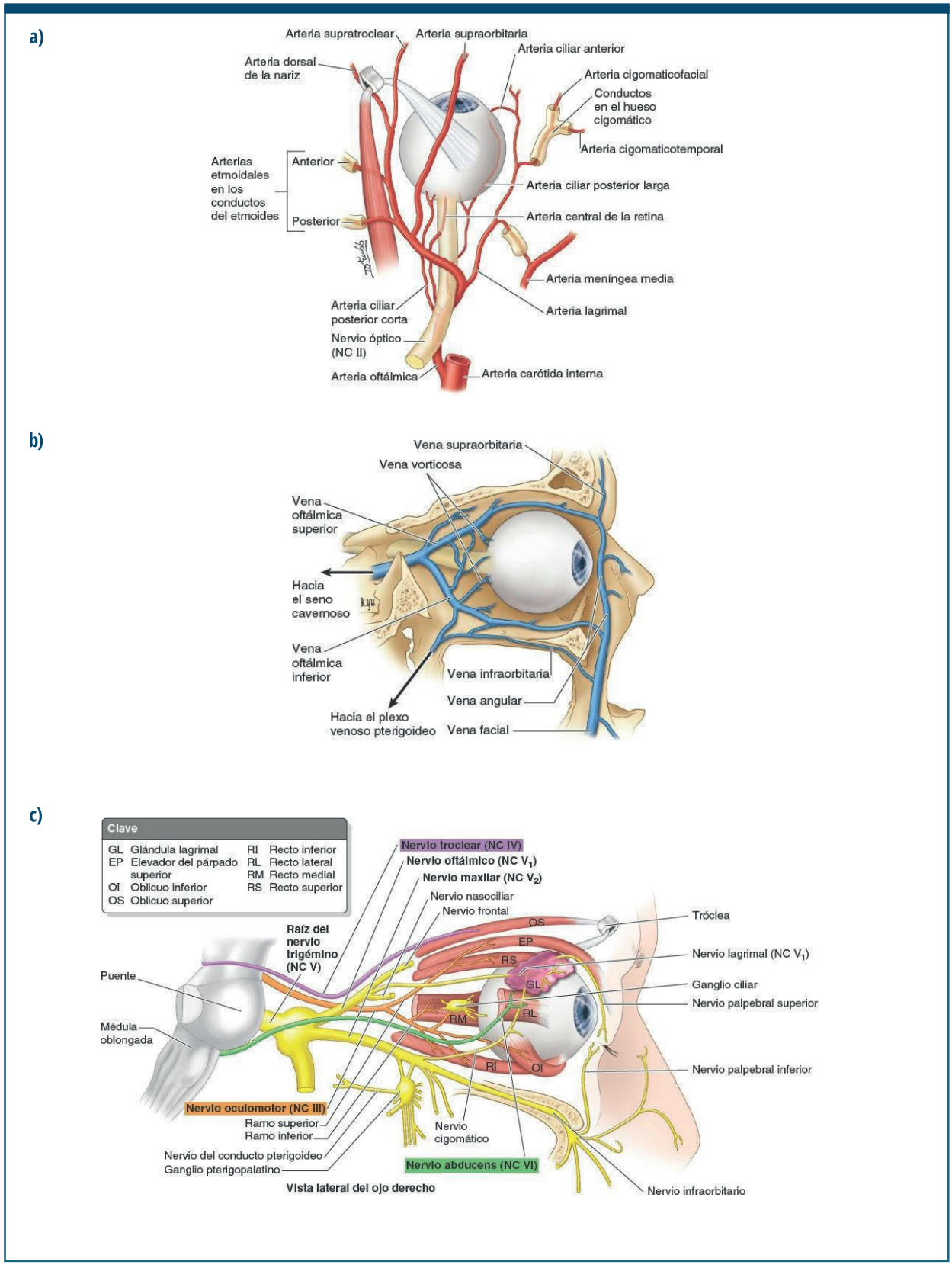
2.1.3 Quiasma

Tiene forma de «X», de donde proviene su nombre. Se sitúa en la silla turca, una depresión en forma de silla de montar en la superficie superior del cuerpo del esfenoides, donde se aloja la hipófisis, con la que guarda relaciones anatómicas importantes junto con el círculo arterial del cerebro[16].

Todas las fibras procedentes de la mitad nasal pasan por el centro del quiasma óptico, se cruzan y se incorporan a la cintilla óptica contralateral. Las fibras procedentes de las mitades temporales pasan a través de las porciones laterales del quiasma sin cruzarse y siguen por la cintilla óptica ipsilateral. Esta decusación representa más de la mitad de las fibras del nervio, de modo que la proporción de fibras decusadas y no decusadas es de 53:47[14]. El resultado es que cada cintilla óptica contiene las fibras de la retina temporal del ojo ipsilateral y de la retina nasal del ojo contralateral[19].

Las fibras inferonasales cruzan en el quiasma y discurren anteriormente en el NO contralateral, aproximadamente unos 4 mm lo que conforma la **rodilla de Wilbrand** y cuya lesión es responsable del **escotoma de la unión** (del que hablaremos posteriormente)[14].

Figuras 6. Relaciones anatómicas del NO en la órbita[18]



En las imágenes se muestran las distintas relaciones con estructuras vasculares (arteriales y venosas) así como nerviosas. La principal estructura arterial es la arteria oftálmica, rama de la carótida interna que entra en la órbita caudal al NO (Figura 6a). De las estructuras vasculares venosas (Figura 6b), cabe destacar la relación del NO con la vena oftálmica superior e inferior que confluyen en la vena oftálmica que drena en el seno cavernoso. El ganglio ciliar (Figura 6c) también se encuentra en íntima relación con el NO localizado en la porción medial del mismo lateralizado hacia la región temporal.

Esta decusación, aunque parezca caprichosa, es la necesaria para que toda la información del campo visual contralateral llegue a cada cintilla óptica. Esta condición permite además, la visión estereoscópica (visión en profundidad), que se basa en comparar visiones con ángulos ligeramente diferentes de ambos ojos (visión binocular), que se logra con el quiasma óptico[21].

Estructuras vasculares paraquiasmáticas

El seno cavernoso está constituido por la confluencia de una serie de canales venosos localizados justo en la región posterior del ápex orbitario y lateralmente al seno esfenoidal. En las paredes laterales del seno venoso de craneal a caudal se encuentran el nervio oculomotor (III par craneal), inferiormente a este el nervio troclear (IV par), seguido inferiormente de la rama oftálmica del nervio trigémino (V1) y caudalmente la rama maxilar del trigémino (V2). Medialmente a estas estructuras nerviosas se encuentra localizada la arteria carótida interna en íntima relación con el nervio abducens (VI par craneal)[22].

Los senos cavernosos se sitúan a ambos lados de la silla turca, de modo que los tumores hipofisarios u otras lesiones que crezcan horizontalmente, pueden afectar a estos senos y pueden dañar el segmento intracavernoso de los pares craneales III, IV y VI. A la inversa, los aneurismas que se originan en el segmento intracavernoso de la arteria carótida interna pueden erosionar las paredes de la silla turca y simular un tumor de hipófisis[16].

Las arterias carótidas internas se curvan hacia atrás y arriba desde el seno cavernoso y quedan inmediatamente por debajo de los nervios ópticos, para ascender luego verticalmente por la cara lateral del quiasma. La rama comunicante anterior de la arteria cerebral anterior está en íntima relación con la superficie superior del quiasma y los nervios ópticos, de modo que un aneurisma en esta zona puede comprimir tanto el nervio óptico como el quiasma[16].

2.1.4 Cintilla óptica

Es un cordón blanquecino que se origina en el ángulo posterolateral del quiasma óptico. Se dirige hacia atrás, y después de contornear el pedúnculo cerebral correspondiente, termina en el cuerpo geniculado lateral. También suministra proyecciones retinianas al colículo superior e hipotálamo. Estas fibras terminan en el núcleo supraquiasmático, muy importante en el control de los ritmos circadianos. En su trayecto, la cintilla óptica está acompañada por la arteria coroidea anterior[14,16].

2.2 Vía intracerebral

2.2.1 Núcleo geniculado lateral (NGL)

La mayoría de las fibras de los tractos ópticos hacen sinapsis en el NGL, a partir de los cuales se originan las radiaciones ópticas dirigidas hacia la corteza visual primaria (V1). Estos núcleos conforman el cuarto eslabón de la vía visual y estructuralmente se organizan en seis capas, numeradas del I al VI de ventral a dorsal[14,25].

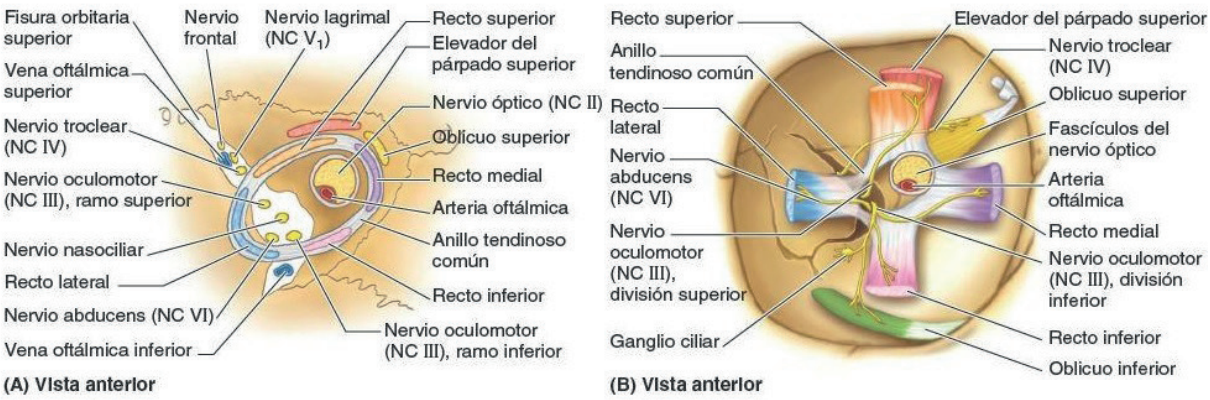
En las capas I, IV y VI hacen sinapsis los axones provenientes de la hemirretina nasal contralateral, y en las capas II, III y V los axones provenientes de la hemirretina temporal homolateral. Así, cada NGL recibe la información del campo visual contralateral.

Las fibras de los tractos ópticos que no llegan a los NGL se proyectan hacia los colículos superiores mesencefálicos, el núcleo pretectal y el núcleo supraquiasmático hipotalámico. Las primeras descienden posteriormente por la vía tectoespinal o tectobulbar y hacen sinapsis con centros motores para mediar **reflejos oculomotores**. Por otra parte, las conexiones que llegan al núcleo pretectal viajan al núcleo de Edinger-Westphal para mediar el **reflejo fotomotor**. Las fibras que se dirigen al núcleo supraquiasmático ayudan a regular el ciclo circadiano mediante la percepción de cambios en la luz ambiental y el envío de señales a la glándula pineal[14].

2.2.2 Radiaciones ópticas

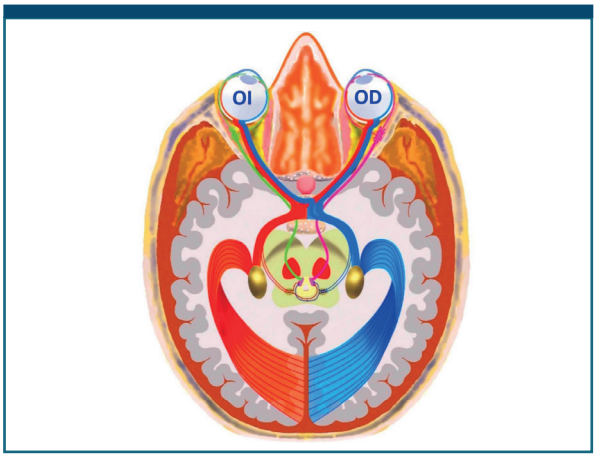
A partir de los NGL emergen las radiaciones ópticas o de Gratiolet, que están en estrecha relación con los ventrículos laterales y terminan en V1. Constan de dos haces: el superior, que atraviesa el lóbulo parietal y termina en el labio superior de la cisura calcarina, llevando información proveniente de la retina superior; y el inferior, que atraviesa el lóbulo temporal, termina en el labio inferior de la cisura calcarina y brinda la información de la retina inferior. Este último toma inicialmente una dirección anterior casi hasta el asta temporal del ventrículo lateral, para luego dirigirse hacia posterior, formando el **asa de Meyer**[14].

Figura 7. Relaciones anatómicas del NO en el anillo de Zinn[18]



En la imagen se encuentra señalado el anillo de Zinn en azul. El NO está en íntima relación con la arteria oftálmica (rama de la carótida interna) con la que entra en la órbita a través del conducto óptico. A través de la fisura orbitaria superior, fuera del anillo de Zinn se encuentran la vena oftálmica superior e inferior, el nervio troclear (IV) y las ramas lacrimal y frontal del nervio oftálmico (V1). A través de la fisura orbitaria superior, por dentro del anillo de Zinn, encontramos las ramas superior e inferior del nervio oculomotor (III), la rama nasociliar del nervio oftálmico y el nervio abducens (VI).

Figura 8. Decusación de las fibras a nivel del quiasma[20]



A nivel del quiasma se produce la decusación de las fibras nasales, para posteriormente incorporarse en la cintilla óptica contralateral. Las fibras nasales inferiores antes de incorporarse a la cintilla óptica realizan un pequeño recorrido de unos 4 mm en el NO contralateral, hallazgo anatómico que explica el escotoma de la unión. Tomado de Sergio Bonafonte Royo. Centro de Oftalmología Bonafonte. Vías Ópticas. URL: https://centrodeoftalmologiabonafonte.com/vias-opticas/ [15.04.2023].

2.2.3 Corteza visual

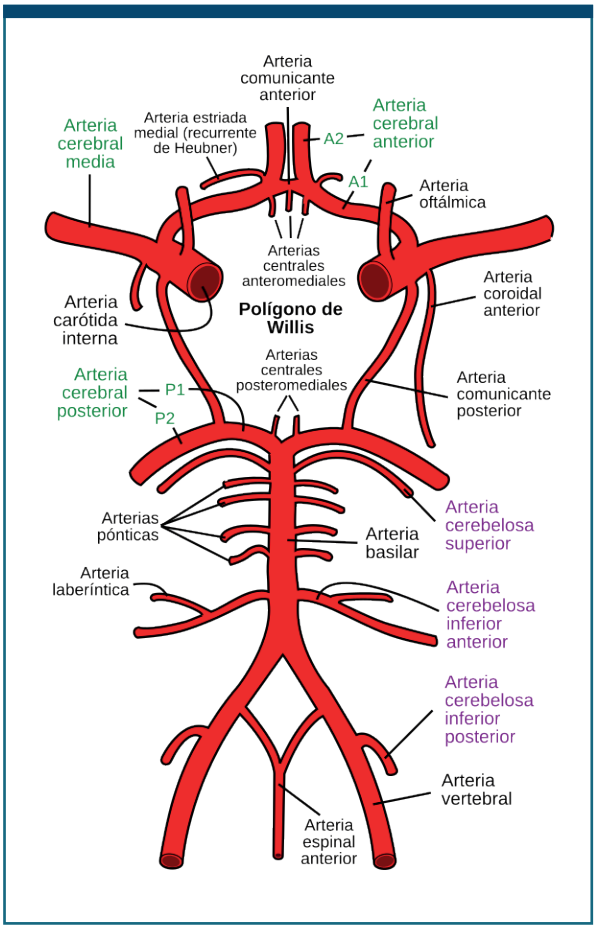
La corteza V1 se corresponde con el **área 17 de Brodmann**, ubicada en las paredes de la parte posterior de la cisura calcarina y presenta forma triangular con la base hacia atrás[14]. Macroscópicamente, esta área puede reconocerse por la delgadez de la corteza y la estría visual, y microscópicamente se ve un tipo granuloso de corteza con solo algunas células piramidales.

La corteza visual recibe fibras de la mitad temporal de la retina homolateral y de la mitad nasal de la retina contralateral. Por lo tanto, la mitad derecha del campo visual está representada en la corteza visual del hemisferio cerebral izquierdo y viceversa[14,16,27]. También recibe el nombre de corteza estriada por presentar la estría de Gennari, conformada por axones muy mielinizados en su cuarta capa. La información llega a la corteza visual, que junto con las demás áreas de asociación y procesamiento visual corresponden al 55 % de toda la corteza cerebral[6].

La corteza visual primaria se organiza adicionalmente en columnas perpendiculares que cumplen funciones determinadas, lo que permite dividirlas en tres sistemas[14]:

- **Columnas de dominancia ocular**. Aportan a la visión binocular y la percepción de profundidad.
- **Columnas de orientación**. Encargadas de la percepción del movimiento.
- **Columnas que forman los *blobs***. Son responsables de la percepción cromática y son exclusivas de las láminas II y III. Entre los *blobs* hay unas zonas, denominadas *interblobs*, encargadas de la percepción de la forma y del detalle.

Figura 9. Detalle ampliado de las estructuras anatómicas del polígono de Willis



El polígono de Willis rodea los tractos ópticos, el tallo hipofisario, y el hipotálamo basal. Incluye los tres conjuntos de pares de arterias cerebrales y la arteria comunicante anterior, interconectando las ACA, y las arterias comunicantes posteriores, que interconectan las ACM y ACP. El polígono de Willis es la región más común de aparición de aneurismas cerebrales. Tomado de Ninovolador.

Las áreas 18 y 19 de Brodmann (áreas visuales secundarias) son áreas V2 y V3 clásicas, a las que la información llega del área 17 y del tálamo. Tanto el área 18 como la 19 son un mosaico complejo de pequeñas áreas de organización retinotópica, relacionadas con el movimiento de los objetos, otras con la percepción del color, y otras con diferentes características de las imágenes, es decir, es un área de asociación visual[14,22].

Las neuronas de la corteza visual primaria (V1, área 17) emiten axones hacia las cortezas visuales de asociación (V2 y V3, áreas 18 y 19); V1, V2 y V3 se proyectan hacia el área temporal media y V4. Las neuronas temporales medias son selectivas en cuanto a la dirección, responden al movimiento y se proyectan a su vez hacia el lóbulo parietal para el procesamiento de la visión espacial. Las neuronas parietales permiten analizar las relaciones de posición y el movimiento de los objetos situados dentro del campo visual. Las neuronas V4 participan en la percepción del color y la forma. Las neuronas de V4 se proyectan hacia el lóbulo temporal, en el que se produce un mayor procesamiento neuronal que permite el reconocimiento con alta resolución de los objetos, incluidas caras, objetos animados y la clasificación y orientación de los objetos. Los pequeños infartos del lóbulo temporal pueden ocasionar agnosias, que estudiaremos al final del capítulo.

3. DISTRIBUCIÓN RETINOTÓPICA[14]

A lo largo de la vía óptica existe una organización retinotópica. Su conocimiento presenta gran importancia en el diagnóstico neurológico, pues de ahí se derivan las alteraciones que posteriormente se estudiarán a nivel del campo visual[9,22].

En la retina, en la capa de las fibras nerviosas, los cilindroejes de las células ganglionares siguen, dependiendo de su origen, dos trayectos diferentes para alcanzar la papila del NO. Las originadas en la mácula discurren medialmente siguiendo un curso ligeramente arqueado. Las procedentes de la retina periférica describen grandes arcos que rodean a los anteriores.

Al inicio del NO las fibras maculares se agrupan en un cordón cilíndrico ligeramente desplazado hacia afuera. En la región superoexterna se localizan las fibras procedentes del cuadrante temporal superior (TS), en la superointerna las fibras del cuadrante nasal superior (NS), en la región inferoexterna las fibras del cuadrante temporal inferior (TI) y en la inferointerna las fibras nasales inferiores (NI) (Figura 12.2). A medida que el NO se aproxima al quiasma, las fibras maculares se vuelven más mediales.

En la zona media del quiasma óptico (Figura 12.3), las fibras maculares de ambas retinas forman una cinta que ocupa la región central. Por encima se sitúan las del cuadrante NS y por debajo las del NI de ambas retinas. En las porciones laterales del quiasma se localizan las del TS en el plano superior y las del TI en el plano inferior correspondiente a la retina del mismo lado.

La zona media del tracto óptico (Figura 12.4) está ocupada por las fibras maculares, por encima de las

cuales se sitúan las fibras de los cuadrantes TS homolateral y NS contralateral. Por debajo se encuentran los cuadrantes TI homolateral y NI contralateral. En todo momento, las fibras de los cuadrantes contralaterales se sitúan medialmente con respecto a las provenientes de las homolaterales.

En las radiaciones ópticas, las fibras de los diferentes cuadrantes se disponen en columnas. En la radiación óptica superior (Figura 12.5), en el tercio superior se ubican los cuadrantes nasal contralateral, seguido del temporal homolateral y en la porción inferior las fibras maculares. En las radiaciones ópticas inferiores (Figura 12.6), el tercio superior es ocupado por las fibras maculares, seguido del temporal ipsilateral y las nasales contralaterales.

En el área 17 (Figura 12.7), los cuadrantes retinianos superiores se sitúan por encima de la fisura calcarina y los inferiores por debajo de la misma. De atrás hacia adelante, las fibras maculares se proyectan en el plano más posterior, las nasales contralaterales por delante y las temporales homolaterales en el plano más anterior. Hay que resaltar que las dos máculas están representadas completa y bilateralmente en esta área. Además, la mácula tiene un área de representación más extensa que el resto de la retina, como corresponde a una zona con mayor densidad de receptores.

4. CLÍNICA

Las patologías que involucran la vía óptica se manifiestan por alteraciones del campo visual o por agnosias visuales cuando existe afectación de la corteza. Serán los hallazgos en la campimetría los que permitan establecer el punto afectado de la vía.

Una premisa importante que debe tenerse en consideración es que los **signos monoculares** se deben a **patologías prequiasmáticas**, mientras que los **signos binoculares** se producen por lesiones que involucran al **quiasma** y l**as vías retroquiasmáticas**[16].

4.1 Retina y nervio óptico

Las lesiones que afectan la retina o el nervio óptico provocan manifestaciones en el campo visual homolateral. Los defectos del CV suelen manifestarse desde escotomas hasta anopsias. Cuando las alteraciones afectan las fibras maculares, se produce una pérdida importante de la agudeza visual (AV)[28].

El patrón del defecto en el CV depende sobre todo de la localización retiniana de las fibras afectadas. La **neuritis óptica** comúnmente genera **escotomas centrales**. El **glaucoma** de ángulo abierto puede cursar con **escotomas arqueados**, o **constricción del campo visual** (visión en túnel) en etapas avanzadas. La neuropatía **óptica isquémica** cursa con defectos del campo visual **altitudinales**. En el desprendimiento de retina, es común que el paciente refiera un escotoma periférico en forma de cortina o telón[29].

Las enfermedades retinianas suelen acompañarse de anomalías evidentes al examen oftalmoscópico. Algunos ejemplos son la retinopatía diabética, que suele cursar con hemorragias, microaneurismas o exudados; las uveítis posteriores, que presentan manchas pálidas amarillentas o blanquecinas en el fondo de ojo; y la alteración de la pigmentación, atrofia coriorretiniana o estafilomas en los pacientes con degeneración miópica[30].

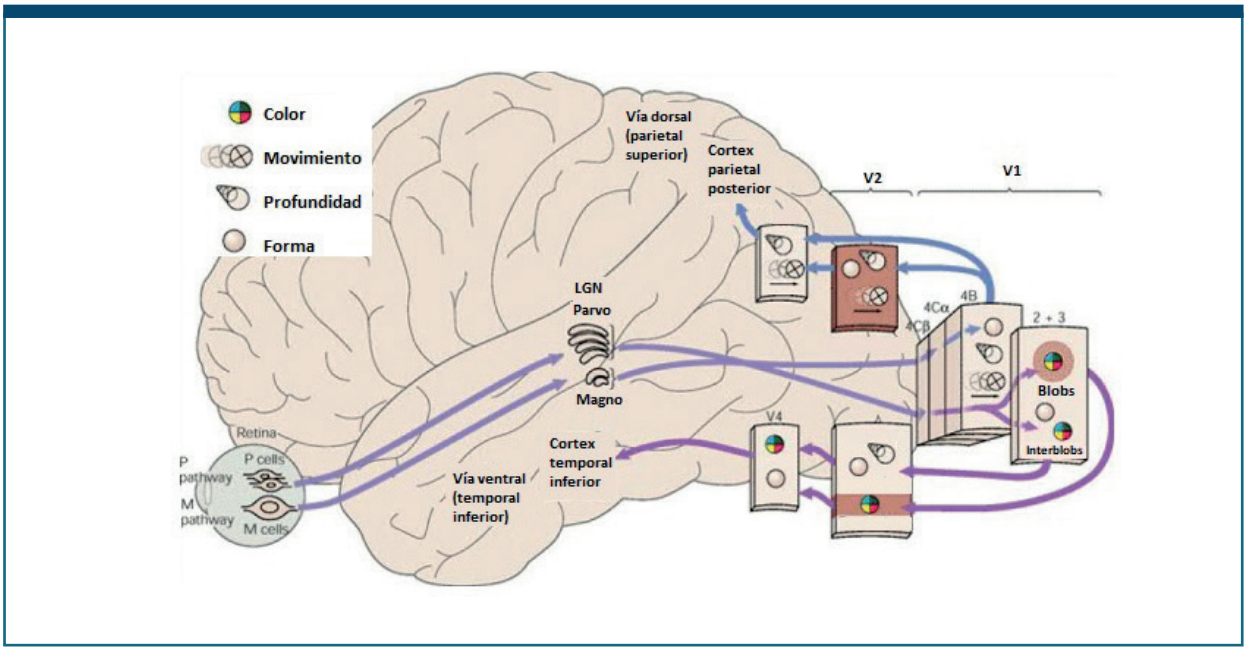
Las enfermedades del NO pueden ser intrínsecas o extrínsecas, y pueden asociarse a un defecto del reflejo pupilar aferente. Las enfermedades intrínsecas más relevantes son la neuritis óptica, que cursa con dolor y defectos en la visión cromática (principalmente del color rojo) y cuando afecta el disco óptico se puede asociar a edema de papila. La NOIANA, cursa habitualmente con pérdida súbita e indolora de la visión monocular. Por otro lado, las patologías extrínsecas incluyen fenómenos compresivos de origen neoplásico, inflamatorio, infeccioso o traumático, que pueden asociarse también con proptosis, oftalmoplejía, dolor ocular y papiledema[24]. En la Tabla 1 se resumen las causas más frecuentes de neuropatía óptica.

En estos casos las alteraciones del campo visual van a venir determinadas por la región de la retina y el NO afectada y la extensión del área lesionada.

4.2 Quiasma

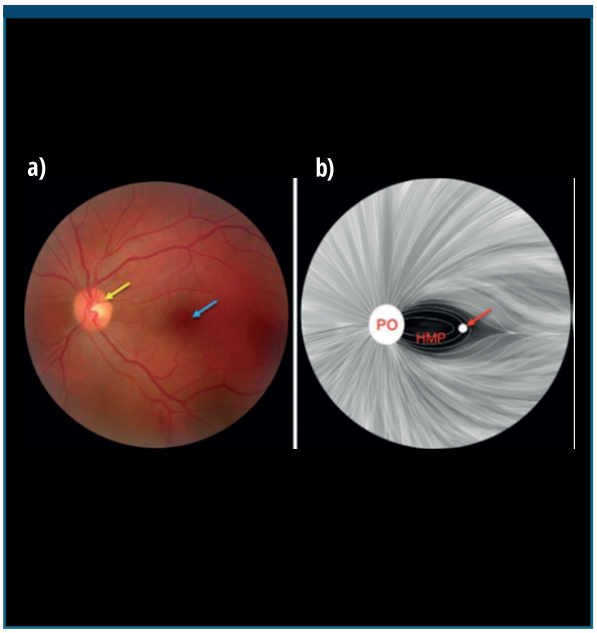
Los defectos del CV dependen de dónde se localice y hacia dónde se expanda la lesión compresiva, que viene condicionada por las relaciones anatómicas entre la hipófisis y el quiasma.

Figura 10. Corteza visual[25]



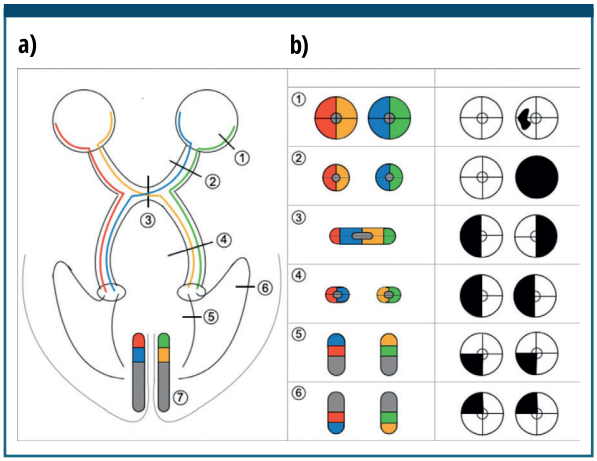
Las neuronas de la corteza visual primaria (V1, área 17) emiten axones hacia las cortezas visuales de asociación (V2 y V3, áreas 18 y 19). Las neuronas temporales medias responden al movimiento y se proyectan a su vez hacia el lóbulo parietal para el procesamiento de la visión espacial. Las neuronas parietales permiten analizar las relaciones de posición y el movimiento de los objetos. Las neuronas V4 participan en la percepción del color y la forma, y se proyectan hacia el lóbulo temporal, que permite el reconocimiento con alta resolución de los objetos, incluidas caras, objetos animados y la clasificación y orientación de los objetos. Modificado de Visión y aprendizaje. Vía parvocelular y magnocelular. URL: http://visionyaprendizajedeoptometria.blogspot.com/p/via-parvocelular-y-magnocelular.html [15.04.2023].

Figura 11. Distribución de las células ganglionares en la retina[14]



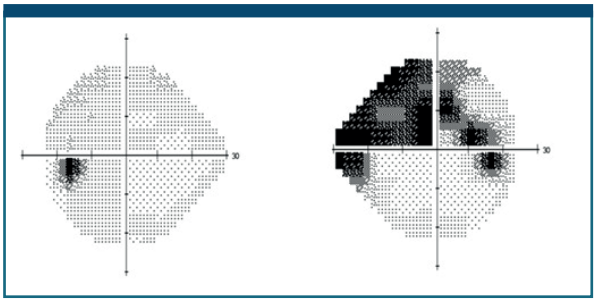
A) fondo de ojo izquierdo, donde se evidencian la papila óptica (flecha amarilla) y la mácula (flecha azul). B) distribución y recorrido de las fibras nerviosas ganglionares de la retina desde cada cuadrante hacia la papila óptica (PO). La región más oscura corresponde al haz maculopapilar (HMP), que contiene las fibras provenientes desde la mácula, la fóvea (flecha roja) y la foveola.

Figura 12. Distribución retinotópica de la vía visual[14]



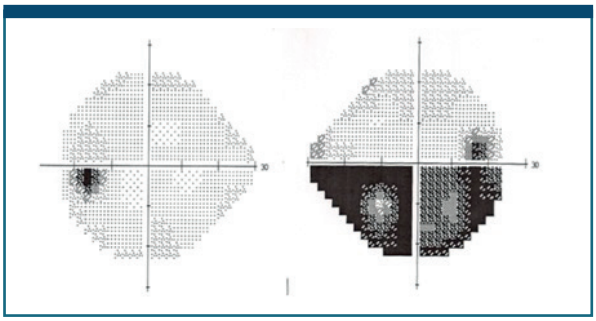
Correlación clínico-anatómica del recorrido y la distribución de las fibras de la vía visual y los defectos campimétricos. La imagen de la izquierda describe el recorrido de la vía visual. 1: retina; 2: NO; 3: quiasma; 4: tracto óptico; 5: radiaciones ópticas superiores; 6: radiaciones ópticas inferiores; y 7: corteza visual primaria. A) distribución retinotópica de las fibras en cada componente de la vía óptica en su corte coronal. El color rojo representa las fibras temporales izquierdas, el amarillo las nasales izquierdas, el azul las nasales derechas, el verde las temporales derechas. En gris las fibras de la visión macular. B) defectos campimétricos por el daño de cada eslabón de la vía visual.

Figura 13. Campimetría de paciente con neuropatía óptica glaucomatosa (NOG)



En los pacientes con glaucoma, son típicos los escotomas y defectos arqueados del CV, tal y como se observa en la campimetría del ojo derecho de este paciente.

Figura 14. Campimetría de paciente con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)



Tras una NOIANA el defecto campimétrico típico que presentan los pacientes es el escotoma altitudinal, como es el caso mostrado, con afectación del ojo derecho.

Tabla 1. Causas de neuropatías ópticas

Neuritis óptica (inflamatoria)	Neuropatia óptica asociada a esclerosis múltiple
	Neuropatia óptica asociada a neuromielitis óptica
	Neuropatia óptica asociada a anticuerpos anti-MOG
	Neuropatia óptica asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas
	Neuropatia óptica parainfecciosa
	Neuropatia óptica inflamatoria recurrente crónica
Neuropatia óptica isquémica	Neuropatia óptica isquémica anterior no arteritica
	Neuropatia óptica isquémica anterior arteritica
	Neuropatia óptica isquémica posterior
Neuropatia óptica compresiva*	Tumores intracraneales o intraorbitarios
	Enfermedades granulomatosas sistémicas
	Enfermedades infecciosas compresivas (sinusitis fúngica, tuberculomas...)
	Enfermedades óseas
	Enfermedades vasculares (aneurismas, malformaciones vasculares...)
	Paquimeningitis hipertrófica idiopática
	Orbitopatia tiroidea
	Fracturas orbitarias
Neuropatias ópticas infecciosas*	Bacterianas (bartonelosis, sífilis, tuberculosis, borreliosis, rickettsiosis, fiebre Q, brucelosis...)
	Virales (virus de la inmunodeficiencia humana, virus herpes simple I y II, virus varicela zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, arbovirus...)
	Fúngicas (criptococosis, candidiasis, aspergilosis, mucormicosis...)
	Parasitarias (toxoplasmosis, malaria, hidatidosis...)
Neuropatias ópticas tóxicas y carenciales	Metanol
	Etilenglicol
	Plomo
	Mercurio
	Talio
	Déficit de vitaminas del grupo B
Neuropatias ópticas por fármacos	Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa
	Amiodarona
	Linezolid
	Etambutol
	Isoniacida
Neuropatias ópticas hereditarias	Neuropatia óptica de Leber
	Atrofia óptica autosómica dominante
Neuropatia óptica paraneoplásica	
Neuropatia óptica traumática	

*Se recogen las más frecuentes en cada grupo.

Las fibras nasales inferiores del NO atraviesan el quiasma por la parte inferior y anterior, de ahí que los cuadrantes temporales superiores de ambos campos visuales sean los primeros en verse afectados en la mayoría de los tumores expansivos de hipófisis, dando lugar a una cuadrantanopsia temporal superior que progresa a la clásica lesión campimétrica quiasmática, la **hemianopsia he-terónima bitemporal**. La pérdida del CV bilateral suele ser asimétrica[16].

Las fibras nasales superiores atraviesan el quiasma por la parte superior y posterior, lo que implica que serán las primeras en verse afectadas en lesiones que se originen por encima del quiasma como en el **craneofaringioma**. Si los cuadrantes temporales inferiores muestran una afectación más profunda que los superiores, es improbable que haya un adenoma hipofisario[16,31].

Una lesión que comprima el quiasma anterior, puede dar lugar a un escotoma de la unión (*junctional scotoma*)[26], síndrome consistente en un defecto central o paracentral en el lado del NO afectado junto con un defecto temporal superior contralateral. Esto se debe a la distribución anatómica de las fibras a nivel del quiasma conocida como **rodilla de Wilbrand**, una zona donde las fibras nasales inferiores contralaterales decusadas invaden la región distal del nervio óptico contralateral antes de ingresar al tracto óptico[16].

Las fibras maculares se decusan por todo el quiasma, pero se concentran en su parte posterior. Una lesión que comprima principalmente el quiasma posterior, como un adenoma hipofisario, puede dar lugar a defectos hemianópsicos bitemporales que afecten principalmente a los campos central y paracentral (Figura 18)[16].

La pérdida acusada del campo visual temporal en ambos ojos puede impedir la fusión sensorial, descompensar una foria y crear problemas en la visión cercana. La **ceguera posfijación** (Figura 16) consiste en la presencia de un área sin visión distal al punto de fijación debido al solapamiento de ambos hemicampos ciegos. Los pacientes pueden quejarse de dificultades en las tareas a corta distancia como ensartar una agua y cortarse las uñas, y la agudeza visual binocular puede ser peor que cuando se miden ambos ojos por separado. Puede aparecer visión doble por deslizamiento de los dos campos por fusión defectuosa (**deslizamiento de hemicampos**)[16].

4.3 Cintillas ópticas

Las lesiones retroquiasmáticas producen defectos bilaterales homónimos del campo visual. Clínicamente debe sospecharse una lesión del tracto óptico si hay **hemianopsia homónima** más un **defecto pupilar aferente relativo** (DPAR) contralateral al lado de la lesión, con AV y visión en color normales. Los tractos ópticos son susceptibles a lesiones que afectan el quiasma óptico, pero también pueden involucrarse en patologías que surgen en los lóbulos temporales y el mesencéfalo[9,16,22].

Las cintillas ópticas contienen fibras tanto visuales como pupilomotoras. Las fibras visuales terminan en el NGL pero las fibras pupilares abandonan la cintilla por delante de este ganglio y se proyectan al brazo del tubérculo cuadrigémino superior para acabar en los núcleos pretectales. Por ello estas lesiones pueden dar lugar a un defecto de la conducción pupilar aferente que recibe el nombre de **pupila hemianópsica de Wernicke**. El reflejo pupilar será normal cuando se estimule la hemirretina no afectada y estará ausente al estimular la hemirretina afecta. En la práctica clínica es difícil poner de manifiesto esta reacción pupilar debido a la dispersión lumínica en el interior ocular por lo que sería necesario un haz de luz muy fino y dirigido[16,33].

4.4 Núcleo geniculado lateral (NGL)

Las lesiones del NGL son menos frecuentes, suelen asociarse con **cuadrantanopsias superiores o inferiores**[16], y generalmente son el resultado de un infarto de la arteria coroidea anterior o lateral[35] (Figura 18).

4.5 Radiaciones ópticas

A lo largo de su recorrido, las radiaciones ópticas se pueden ver afectadas a menudo por lesiones fundamentalmente de origen vascular o neoplásico.

4.5.1 Radiaciones ópticas temporales

Si se afecta el haz inferior de las radiaciones, se desarrollará una **cuadrantanopsia homónima del campo visual superior contralateral**. Esto es debido a que las fibras inferiores de las radiaciones ópticas, que corresponden a los campos visuales

superiores se curvan inicialmente en dirección anteroinferior (asa de Meyer) hacia el lóbulo temporal alrededor de la punta anterior del cuerno temporal del ventrículo lateral (Figura 17.5).

Puede haber **trastornos sensoriales y hemiparesia contralateral**, ya que las radiaciones temporales pasan muy cerca de las fibras sensitivas y motoras de la cápsula interna antes de dirigirse hacia atrás y reunificarse con las fibras superiores. Otras manifestaciones de las lesiones del lóbulo temporal serían **alucinaciones olfatorias y gustativas paroxísticas (crisis uncinadas), alucinaciones visuales formes y epilepsia, con disfasia receptiva** si se ve afectado el hemisferio dominante[16].

4.5.2 Radiaciones ópticas parietales

Los defectos del CV consisten en una **cuadrantanopsia homónima inferior contralateral**, ya que las fibras superiores de las radiaciones, que proceden de los campos visuales inferiores, atraviesan directamente hacia atrás el lóbulo parietal hasta la corteza occipital. Las hemianopsias del lóbulo parietal suelen ser relativamente congruentes (Figura 17.6)[16,22,26].

4.5.3 Radiaciones ópticas principales

En la profundidad del lóbulo parietal, las radiaciones ópticas se sitúan justo por fuera del trígono y el cuerno occipital del ventrículo lateral. Las lesiones de esta área suelen causar **hemianopsia homónima completa** (Figura 17.7)[16].

El nistagmo optocinético (NOC), provocado por la rotación de un tambor giratorio con bandas, puede ser útil para localizar la causa de una hemianopsia homónima aislada. El NOC fisiológico consta de un movimiento de seguimiento lento al que sucede un sacádico momentáneo en la dirección opuesta para fijar la siguiente banda[16,26].

Si la hemianopsia homónima se debe a lesión del lóbulo parietal, probablemente esté afectada la vía del seguimiento lento hacia el lado de la lesión, alterando este componente del NOC. Por tanto, el NOC será asimétrico y errático cuando el tambor gira hacia el lado de la lesión, pero regular si el tambor gira en el sentido opuesto. Si la lesión se sitúa en el lóbulo occipital, las vías de seguimiento lento están intactas y el NOC será simétrico, como establece la regla de Cogan.

4.6 Corteza estriada

En la corteza estriada, los campos visuales periféricos están representados anteriormente. Esta parte del lóbulo occipital está irrigada por una rama de la arteria cerebral posterior (ACP). La visión macular central está representada posteriormente, justo lateral a la punta de la corteza calcarina. Esta área está irrigada principalmente por una rama de la arteria cerebral media. Por tanto, la oclusión de la ACP suele producir una hemianopsia homónima congruente que respeta la mácula (Figura 17.8)[16].

La lesión del extremo de la corteza occipital, como puede ocurrir en un traumatismo craneal, suele dar lugar a **defectos maculares homónimos congruentes** (Figura 17.9).

La parte más anterior de la corteza calcarina corresponde con la zona temporal extrema del campo visual del ojo contralateral. Una lesión en esta área puede, por tanto, dar lugar a un **defecto monocular en el campo temporal del ojo contralateral**, conocido como **media luna temporal**[26,36].

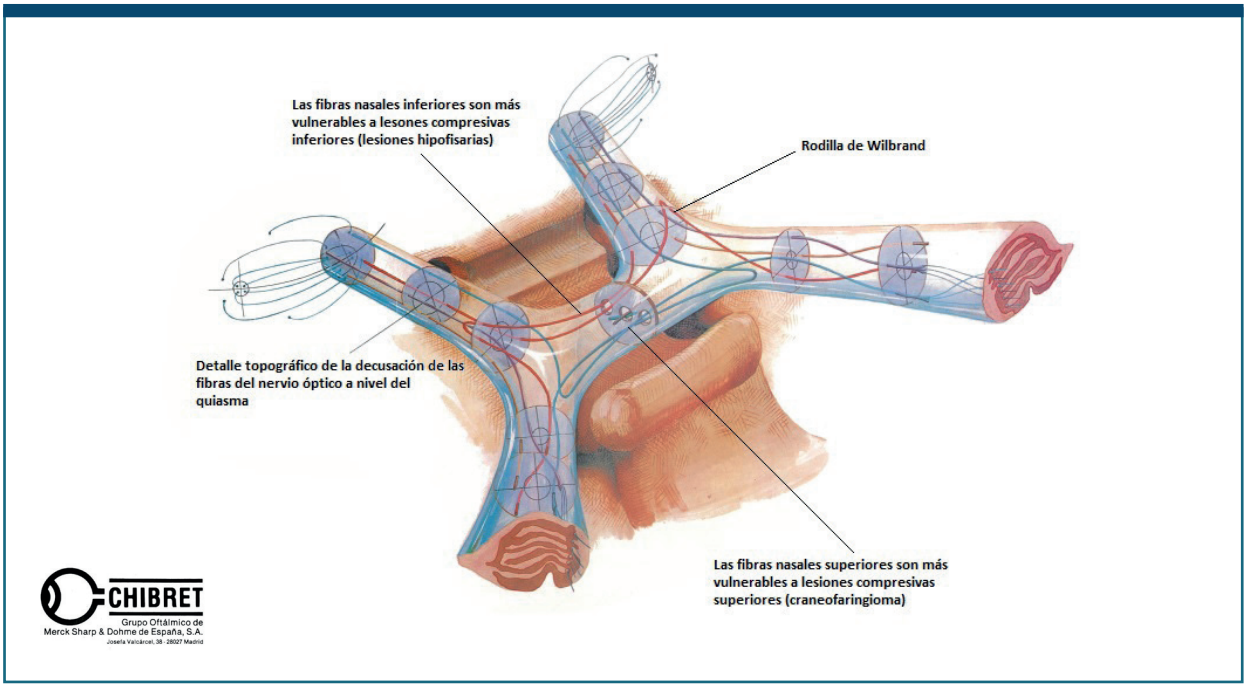
Las lesiones bilaterales de la corteza visual llevan a la aparición del síndrome de Anton Babinski o ceguera cortical, en el que aparece una pérdida visual cerebral asociada a negación del defecto visual por parte del paciente (anosognosia)[16,37].

La etiología más frecuente de la afectación de la corteza occipital viene determinada por los ictus

Tabla 2

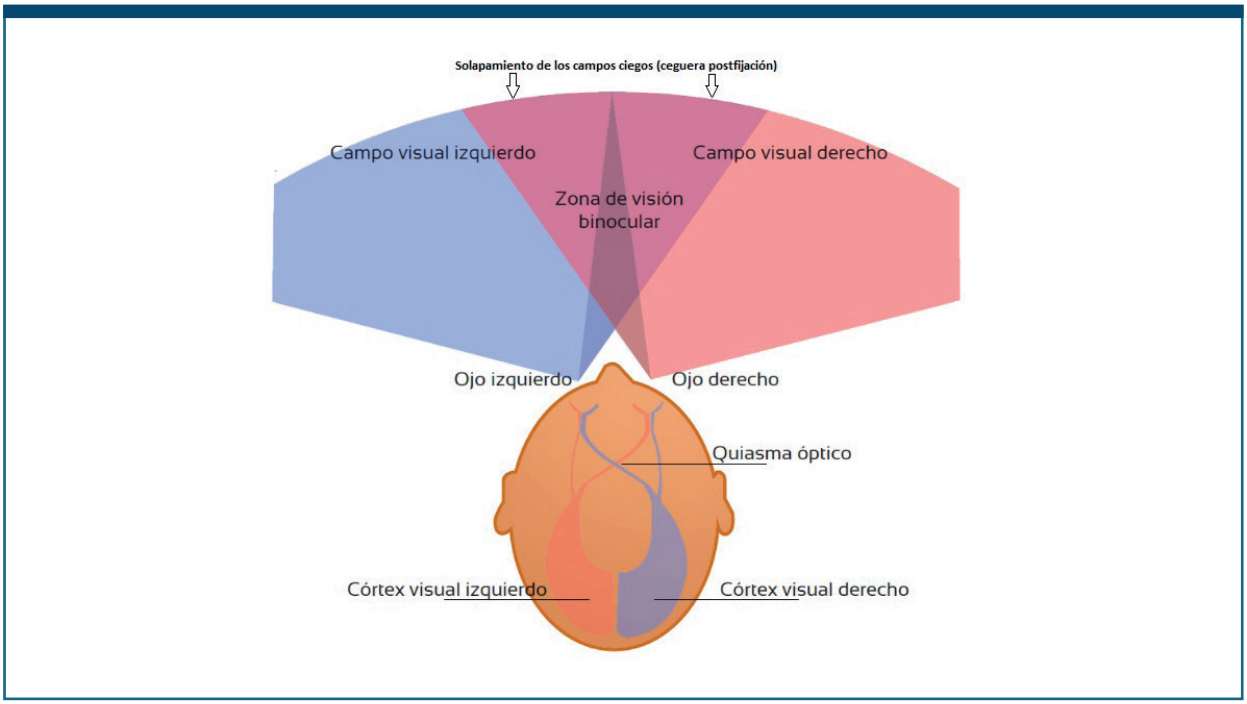
Características semiológicas del síndrome de Balint[30]	
Simultagnosia	• El paciente no capta el conjunto del campo visual (ve partes de los objetos) • No identifica varios objetos presentados simultáneamente • No describe una escena en su conjunto • Falla en el test de Poppelreuter o similar
Ataxia óptica	• No acierta en tareas manuales guiadas visualmente (abrir una puerta o una cerradura, coger vasos en la mesa...) • Toca bien su nariz y mal el dedo del examinador en la prueba dedo-nariz (sin dismetría ni temblor)
Impersistencia de la mirada	• Los ojos del paciente van y vienen sin fijeza • No hay movimientos sacádicos guiados visualmente (de uno a otro dedo del explorador)

Figura 15. Distribución topográfica de las fibras en el quiasma óptico[32]



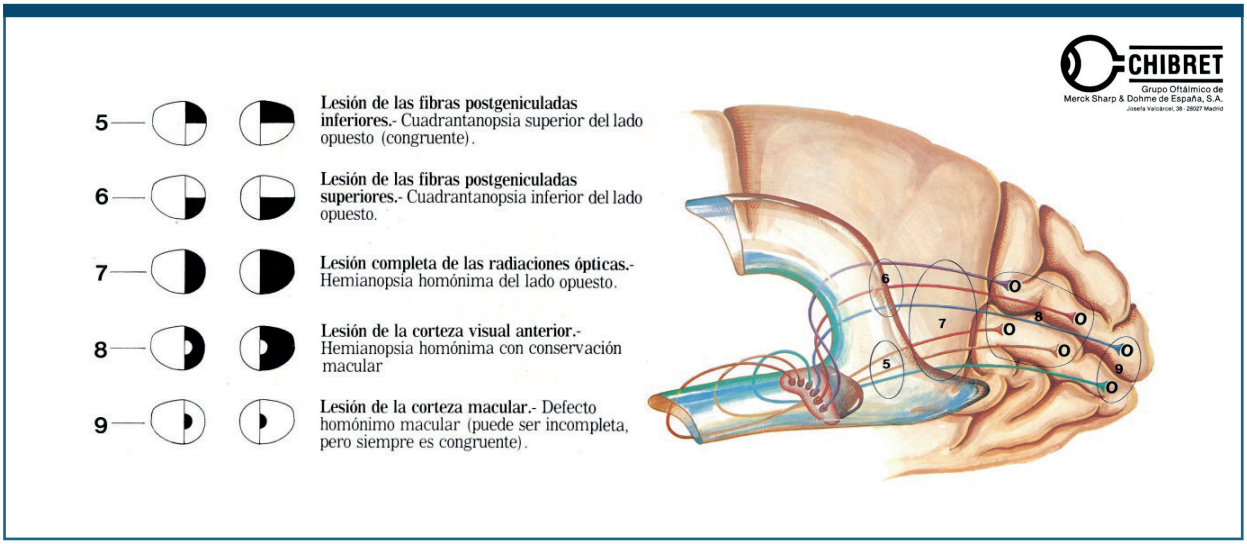
En esta situación anatómica, cuando se produce una compresión de las fibras nasales inferiores, encargadas de transmitir la información de los cuadrantes temporales superiores, se produce una cuadrantanopsia temporal superior que ante una expansión de la lesión puede progresar a la clásica hemianopsia heterónima bitemporal. En lesiones superiores al quiasma, las fibras que se van a ver afectadas son las nasales superiores, encargadas de transmitir la información de los cuadrantes temporales inferiores, de ahí que el defecto inicial sea una cuadrantanopsia temporal inferior. Modificado de Facoelche. Diagrama de vía óptica y campos visuales.
URL: https://www.facoelche.com/utilidades/diagrama-via-optica-campos-visuales/ [15.04.2023].

Figura 16. Fenómeno de ceguera postfijación[33]



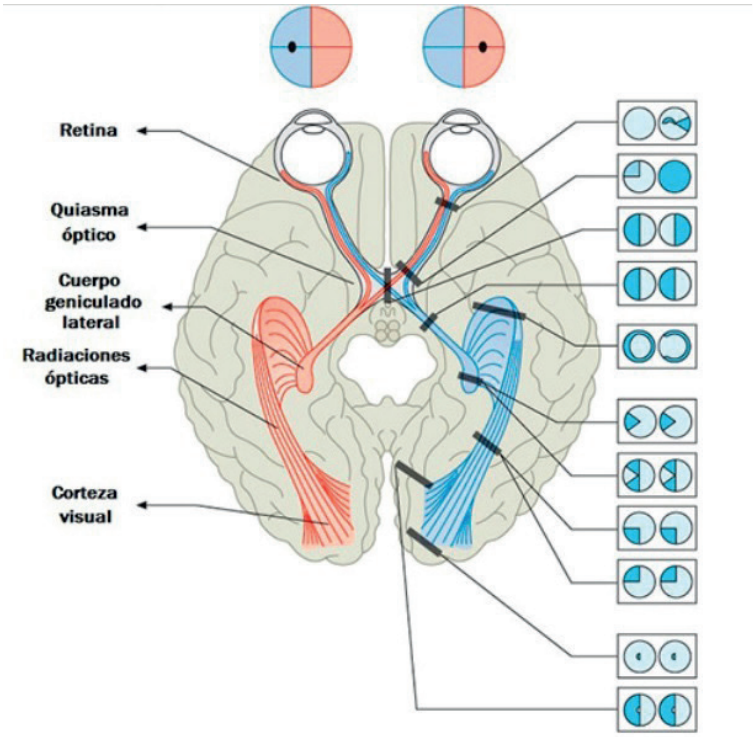
En los casos de pérdida acusada del campo visual temporal se produce un solapamiento de ambos hemicampos ciegos, lo que provoca una ausencia de visión en el área distal al punto de fijación. Modificado de Somostuoptometrista.com. Alteraciones del campo visual.
URL: https://www.tuoptometrista.com/deteccion/alteraciones-del-campo-visual/ [15.04.2023].

Figura 17. Defectos del campo visual causados por lesiones de la radiaciones ópticas y corteza visual[32]



La lesión de las radiaciones ópticas temporales (5) produce una cuadrantanopsia homónima del campo visual superior contralateral. El daño de las radiaciones ópticas parietales (6) conduce a una cuadrantanopsia homónima inferior contralateral. La lesión de las radiaciones ópticas principales (7) da lugar a una hemianopsia homónima completa. La lesión de la corteza estriada anterior (8) produce una hemianopsia homónima congruente que respeta la mácula. Una lesión del córtex visual posterior, área donde se encuentra representada la mácula (9) produce un defecto macular homónimo congruente. Modificado de Facoelche. Diagrama de vía óptica y campos visuales. URL: https://www.facoelche.com/utilidades/diagrama-via-optica-campos-visuales/ [15.04.2023].

Figura 18. Defectos del campo visual que se pueden producir a lo largo de la vía óptica[38]



En esta imagen se resumen todos los defectos campimétricos que se han descrito en el tema y que pueden deducirse por la distribución retinotópica de las fibras a lo largo de la vía visual. Como norma general, las lesiones prequiasmáticas son heterónimas mientras que las retroquiasmáticas producen defectos bilaterales homónimos. Tomado de URL: https://inof.es/neurooftalmologia/.

de la ACP, así como por las lesiones tumorales y malformaciones vasculares. Una causa menos frecuente es la atrofia cortical posterior o síndrome de Benson que a menudo se considera una variante visual de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes pueden tener una exploración ocular normal, aunque a menudo presentan discromatopsia, defectos homónimos del campo visual, agnosia visual, alexia y acalculia[16]. Otra causa de afectación de los lóbulos occipitales es el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SERP) que se produce por la disfunción endotelial vascular y se da en casos de hipertensión maligna o eclampsia, tratamientos con fármacos como la ciclosporina y el tacrólimus y más raramente por enfermedades autoinmunes. En ocasiones puede presentarse con defectos visuales corticales, cefalea y convulsiones[16].

4.6.1 Síndrome de Balint

Este síndrome consiste en la combinación de **simultagnosia** (incapacidad para captar la impresión global de una imagen, aunque se distinguen los elementos individuales), **ataxia óptica** (dificultad para alcanzar los objetos guiándose por la vista) y **apraxia ocular** (afectación de los sacádicos voluntarios). Se debe típicamente a enfermedad parietooccipital bilateral y aunque se han descrito muchas causas, la más frecuente es la **isquémica**[16,29,30].

4.7 Agnosias visuales

Las agnosias visuales son alteraciones en el reconocimiento de todas o algunas categorías de los estímulos visuales previamente aprendidos a pesar de una percepción visual normal y una preservación del sensorio, atención, inteligencia y lenguaje. Los pacientes no pueden nombrar la imagen de un objeto pero tienen la capacidad de reconocerlo por palpación[39].

Existen dos elementos que intervienen en el proceso de reconocimiento:

- **Percepción**: el acto de la captación consciente de una impresión sensorial.
- **Asociación**: la acción de vincular el contenido de la percepción con perceptos previamente aprendidos, adquiriendo así su significado.

Atendiendo a estos dos procesos existen dos tipos de agnosia visual: aperceptiva y asociativa[40].

Agnosia visual aperceptiva

Los pacientes pueden describir claramente un objeto familiar pero no lo pueden reconocer. No pueden nombrar los artículos que se les presentan, dibujarlos o relacionarlos con muestras, tampoco pueden apuntar a objetos nombrados por el examinador.

Estos pacientes presentan AV y CV normales.

Esta alteración se produce por lesiones bilaterales de la corteza calcarina o regiones occipitotemporales, a menudo isquémicas. Entre otras posibles causas están las lesiones anóxicas difusas y degenerativas (enfermedad de Alzheimer en fases avanzadas) y también en intoxicaciones por carbono y mercurio[41].

Agnosia visual asociativa

Los pacientes son incapaces de identificar objetos aunque el nivel perceptivo es normal, es decir pueden dibujarlos o señalarlos cuando se presentan en una serie de objetos, pero son incapaces de identificarlos[29]. En estos pacientes es mandatorio comprobar que la capacidad para copiar el objeto o la imagen está preservada, con lo que se constata una correcta percepción del estímulo y descartar que sea debido a una afasia nominal[33].

4.7.1 Subtipos de agnosia visual

Agnosia visual para objetos

Se produce un fallo en el reconocimiento visual de objetos. Las categorías más comúnmente afectadas son los seres vivos, sobre todo animales, y se mantiene preservado el reconocimiento de objetos inanimados manipulables[33].

La lesión se encuentra localizada a nivel occipital inferior u occipital temporal bilateral, siendo la causa más frecuente el infarto cerebral bilateral[29,30,33].

Prosopagnosia

Se trata de la incapacidad para reconocer caras familiares, así como para almacenar y reconocer caras nuevas. Esta a su vez se distingue en[33]:

- **Asociativa**. No existe alteración de la percepción del estímulo. El reconocimiento de otros tipos de objetos está preservado. A veces el defecto se extiende al reconocimiento individual de otras categorías de estímulos que, como las caras, tiene varios ítems y en el que hay muchos objetos similares entre sí, como pueden ser por ejemplo, los coches.

  La lesión se localiza bilateralmente en la parte inferior de la región occipito-temporal[29]. Suelen estar producidas por lesiones isquémicas en ramas de la arteria cerebral posterior, traumatismos o gliomas con extensión bilateral al esplenio del cuerpo calloso.

- **Aperceptiva**. Se produce por alteración en la percepción visual aunque en un grado insuficiente como para explicar la clínica[33]. La lesión se produce en áreas de asociación visual del lado derecho, en la región occipito-parietal[29].

Acromatopsia, agnosia para los colores y anomia del color

La **acromatopsia** se trata de un trastorno adquirido de la percepción del color caracterizado por la pérdida de la capacidad discriminativa de los colores[29]. Los pacientes suelen referir que todo aparece «difuminado» o que ven como «en un televisor en blanco y negro». Puede afectar a todo o parte del campo visual[33]. La lesión se localiza en la región occipito-temporal medial bilateral, que producen un daño de las circunvoluciones lingual y fusiforme (se respeta la corteza calcarina). Las lesiones vasculares que causan acromatopsia comprometen la rama occipital inferior de la arteria cerebral posterior mientras se respeta su rama calcarina, que irriga la corteza visual primaria.

El color se procesa por estructuras cerebrales distintas a las que manejan la sensación de profundidad o de integración espacial. En el ser humano, la percepción del color corresponde al área V4 e interviene en la percepción del color tanto para el cuadrante inferior como superior de los respectivos hemicampos[29]. Los pacientes con acromatopsia a menudo tienen asociada cuadrantanopsia superior (defectos altitudinales superiores bilaterales) porque se afectan la corteza estriada inferior y/o las radiaciones ópticas. Los infartos occipitotemporales pueden tener hemiacromatopsia inferior con un cuadrantanopsia superior acompañante[33]. También se pueden observar con menor frecuencia en encefalitis por herpes simple, metástasis o migrañas[30].

Los pacientes con agnosia del color son capaces de percibir y distinguir los colores pero tienen un trastorno en la recuperación de la información del color[29,33]. Los pacientes con agnosia cromática suelen tener un defecto homónimo del campo visual asociado y alexia pura, por la lesión del área subesplenial mesial, que es de transición entre el occipital y el lóbulo temporal[30,33]. La hemianopsia se debe a una afectación adicional del cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza calcarina.

La anomia del color es un trastorno específico en la denominación del color con preservación de la percepción del mismo. La lesión se suele localizar en el hemisferio izquierdo, en la unión entre el lóbulo temporal y occipital[33].

Simultagnosia

Se trata de la incapacidad para percibir la imagen como un todo, esto es, el paciente es incapaz de describir una lámina aunque puede ir nombrando los objetos que aparecen individualmente en ella[29,33]. Es una incapacidad de mantener en la escena visual simultáneamente todos los componentes de la misma.

Este trastorno se suele acompañar de una ataxia óptica y apraxia ocular, constituyendo la triada el síndrome de Balint explicado anteriormente y que se produce por daño en la región occipitotemporal bilateral[30].

ABREVIATURAS

ACA: arteria cerebral anterior
ACM: arteria cerebral media
ACP: arteria cerebral posterior
AV: agudeza visual
CV: campo visual
DPAR: defecto pupilar aferente relativo
NGL: núcleo geniculado lateral
NO: nervio óptico
NOIANA: neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica
NOC: nistagmo optocinético
NOG: neuropatía óptica glaucomatosa
SERP: síndrome de encefalopatía reversible posterior
SNC: sistema nervioso central

BIBLIOGRAFÍA

1. García Porrero JA, Hurle JM, Ezquerra Polo L. Neuroanatomía humana. Madrid: Médica Panamericana; 2015.
2. Winn HR, Youmans JR. Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier; 2017.
3. Masland RH. The neuronal organization of the retina. Neuron. 2012;76:266-80.
4. Remington LA, Remington LA. Clinical anatomy and physiology of the visual system. St. Louis, Mo: Elsevier/Butterworth Heinemann; 2012.
5. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. The eye: basic sciences in practice. Edinburgh, New York: Saunders/Elsevier; 2016.
6. Cardinali DP. Neurociencia aplicada: sus fundamentos. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana; 2007.
7. Fernández-Agrafojo D. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mácula. URL: https://inof.es/diagnostico-y-tratamiento-de-enfermedades-de-la-macula/ [04.02.2023]
8. Wichmann W, Müller-Forell W. Anatomy of the visual system. Eur J Radiol. 2004;49:8-30.
9. Ojeda JL, Icardo JM. Neuroanatomía humana. Aspectos funcionales y clínicos. Barcelona: Editorial Masson; 2004.
10. Conos, bastones y ipRGCs: los fotorreceptores del ojo humano. URL: https://curiosoando.com/conos-bastones-y-iprgcs-los-fotorreceptores-del-ojo-humano [15.04.2023].
11. Bustamante BJ. Neuroanatomía funcional y clínica: atlas del sistema nervioso central. Bogotá: Editorial Médica Celsus; 2016.
12. Murcia-Belmonte V, Erskine L. Wiring the binocular visual pathways. Int J Mol Sci. 2019;20:3282.
13. Retina Castilla y León. URL: https://www.retinacastillayleon.org/la-retina/ [11.04.2023]
14. J.P. Neira-Gómez et al. Actualización desde la anatomía funcional y clínica. Rev Mex Oftalmo l. 2022;96(2).
15. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. The eye: basic sciences in practice. Edinburgh, New York: Saunders/Elsevier; 2016.
16. Bowling B. Kanski Oftalmología Clínica. Barcelona: Elsevier; 2016.
17. Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology. URL: https://www.aao.org/education/bcscsnippetdetail.aspx?id=c-875dc98-86d7-4de9-8631-67b215a5fcf0 [15.04.2023].
18. Ojo, Órbita, Región Orbitaria, y Bulbo Ocular. URL: https://enfermeria.top/apuntes/anatomia/cabeza/ojo-orbita/ [15.04.2023]
19. Swienton DJ, Thomas AG. The visual pathway - functional anatomy and pathology. Semin Ultrasound CT MRI. 2014;35:487-503.
20. Centro de Oftalmología Bonafonte. Vías Ópticas. URL: https://centrodeoftalmologiabonafonte.com/vias-opticas/ [15.04.2023]
21. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. Handbook of clinical neurology. Philadelphia: Elsevier; 2011.
22. Cantor LB, Rapuano C, Cioffi G. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. United States of America: The American Academy of Ophthalmology; 2017.
23. Ingeniumed. Corte coronal del Seno Cavernoso. https://ingeniumed.com/memodibujos/corte-coronal-del-seno-cavernoso/ [15.04.2023]
24. Radiología J. L. Cabrera. Arteria comunicante anterior. https://jorgervi.com/vascular/arteria-comunicante-anterior/ [15.04.2023]
25. De Moraes CG. Anatomy of the visual pathways. J Glaucoma. 2013;22:S2-7.
26. Visión y aprendizaje. Vía parvocelular y magnocelular. http://visionyaprendizajedeoptometria.blogspot.com/p/via-parvocelular-y-magnocelular.html [15.04.2023]
27. Snell RS. Neuroanatomía clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
28. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology. Developments in ophthalmology. Basel: Karger AG; 2015.
29. Pane A, Miller N, Burdon M. The Neuro-Ophthalology Survival Guide. China: Elsevier; 2018.
30. Ruiz JM, Arias L. Manual de Retina SERV. España: Elsevier; 2019.
31. Friedman N, Kaiser P, Trattler W. Review of Ophtahlmology. Philadelphia: Elsevier; 2018.
32. Facoelche. Diagrama de vía óptica y campos visuales. URL: https://www.facoelche.com/utilidades/diagrama-via-optica-campos-visuales/
33. Somostuoptometrista.com. Alteraciones del campo visual. URL: https://www.tuoptometrista.com/deteccion/alteraciones-del-campo-visual/ [15.04.2023]
34. Miller NR, Walsh FB, Hoyt WF. Clinical neuro-ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
35. Luco C, Hoppe A, Schweitzer M, Vicuna X, Fantin A. Visual field defects in vascular lesions of the lateral geniculate body. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:12-5.
36. Brazis P, Masdeu J, Biller J. Localization in Clinical Neurology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
37. Zarranz JJ. Neurología. Madrid: Elsevier; 2008.
38. INOF. Dra. Fernández-Agrafojo. Neuroofalmología. https://inof.es/neurooftalmologia/ [15.04.2023]
39. Tanaka K. Neuronal mechanisms of object recognition. Science. 1993;262:685-8.

40. Grill-Spector K, Kourtzi Z, Kanwisher N. The lateral occipital complex and its role in object recognition. Vision Res. 2001;41:1409-22.
41. Portilla JC, Pons MA, Castañón R. La corteza cerebral. Síndromes amnésicos. Trastornos del lenguaje. Apraxia. Agnosias. Síndromes lobares. Síndromes de desconexión. Manual del Médico Residente de neurología. Madrid: Sociedad Española de Neurología (SEN); 2006. p. 157-173.

CAPÍTULO 14

Trastornos del gusto y del olfato

Maialen González Arbizu
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Juan Alcalá Torres
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Alberto Villarejo Galende
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del olfato y el gusto son motivos de consulta poco frecuentes en la práctica clínica habitual. Sin embargo, las causas que los desencadenan son muy diversas, y el neurólogo juega un papel fundamental en el estudio de estos (por ejemplo, la hiposmia como síntoma no motor de una enfermedad de Parkinson incipiente). Ambos sentidos se estudian conjuntamente dada la estrecha relación que ejerce el olfato en el reconocimiento de los sabores. Por ello, muchos trastornos olfativos conllevarán alteraciones gustativas secundarias, no así al contrario. No existen guías de consenso acerca del diagnóstico y tratamiento de estos trastornos. Una evaluación clínica detallada es la herramienta indicada para el estudio de estas patologías.

2. TRASTORNOS DEL OLFATO

2.1 Epidemiología

La verdadera prevalencia de los trastornos del olfato es desconocida ya que, con frecuencia, se trata de alteraciones que pasan desapercibidas y no se reportan. La capacidad olfativa disminuye significativamente con la edad y existe una mayor prevalencia de trastornos del olfato en la población geriátrica. Estudios recientes realizados en población general muestran que, por encima de los 53 años, se detectan alteraciones del olfato hasta en un 25 % de los casos, y por encima de los 80 años los resultados varían entre el 40-60 % según la cohorte estudiada (>75 % en algunos estudios). Asimismo, existe una diferencia entre sexos, siendo el grado de disfunción mayor en hombres que en mujeres.

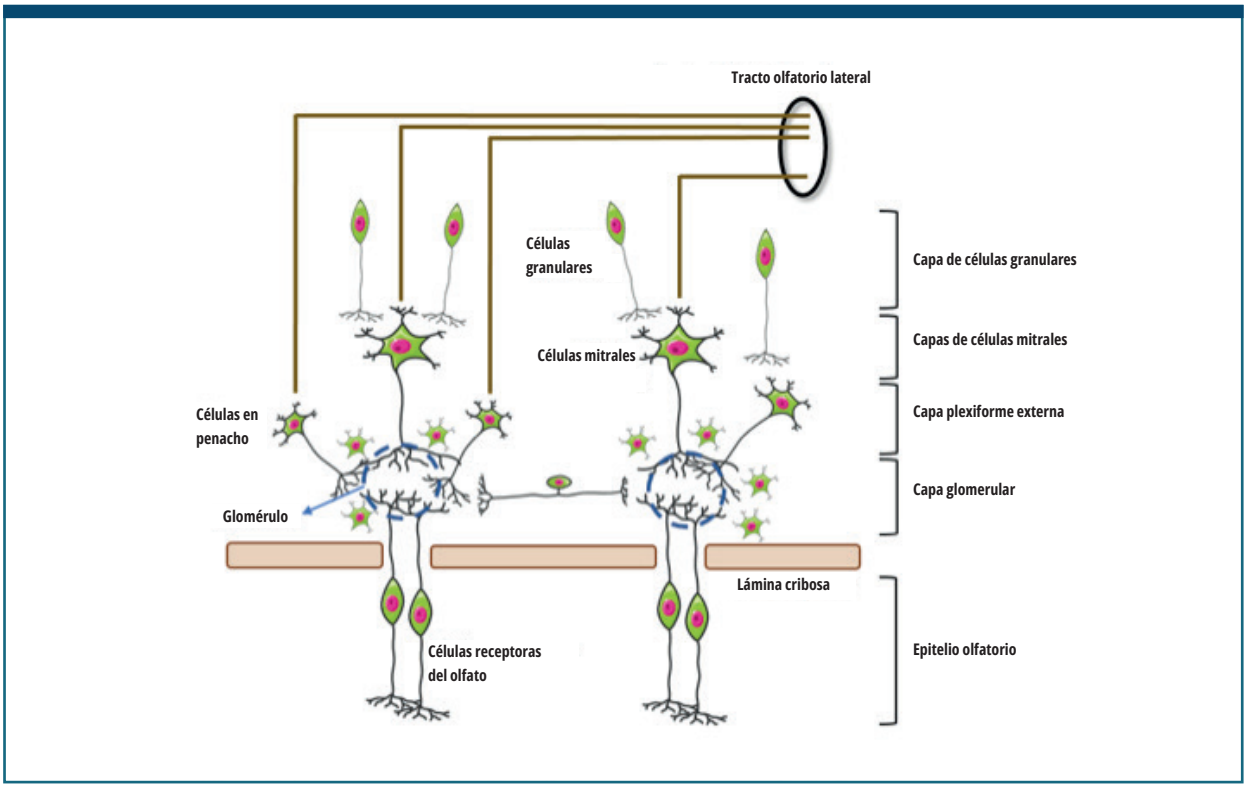
Dentro de este grupo, los trastornos más frecuentes son la hiposmia (disminución parcial del olfato) y la disosmia (distorsión en la percepción del olfato, ya sea en la cualidad o intensidad del mismo); la anosmia o pérdida total del olfato es rara.

2.2 Anatomía y fisiología del olfato

Las células receptoras del olfato o células olfatorias son células bipolares localizadas en el epitelio cilíndrico pseudoestratificado que recubre la lámina cribosa, el segmento superior del tabique nasal, el cornete medio y el cornete superior. Se trata de células que cumplen simultáneamente la función de células receptoras y neuronas de primer orden de la vía olfatoria. Sus cilios se encuentran integrados en el moco de la mucosa nasal, donde entrarán en contacto con las partículas odoríferas del entorno que penetren en las fosas nasales, activando la célula.

Cada cavidad nasal contiene aproximadamente 6-10 millones de células olfatorias. Una característica diferencial de estas células es su capacidad para regenerarse a partir de las células basales (por ejemplo, células precursoras localizadas en la capa más profunda del epitelio), con un ritmo de recambio cada 30-60 días.

Figura 1. Esquema del bulbo olfatorio, neuronas y capas principales



Los axones de las células receptoras del olfato se agrupan creando haces y, una vez atraviesan la lámina cribosa del hueso etmoides, penetran en el glomérulo olfatorio, una estructura ovoidea localizada en la capa exterior del bulbo olfatorio y compuesta por múltiples fibras nerviosas aferentes y eferentes, interneuronas, microglía y astrocitos (Figura 1). A este nivel, se establecen las primeras sinapsis con las células mitrales y células en penacho (localizadas en el glomérulo), cuyos axones se proyectan a distintas regiones del sistema nervioso central mediante el tracto olfatorio lateral, principalmente al núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio, corteza piriforme, amígdala y corteza entorrinal (esta última establece conexiones con el hipocampo). Tanto la amígdala como la corteza entorrinal forman parte del sistema límbico, que está involucrado en los componentes afectivos y de placer relacionados con el olfato.

A pesar de conocerse estos sistemas y áreas cerebrales implicados en el olfato, no se conocen con exactitud las funciones de cada una de ellas en la percepción de los olores. Una de las peculiaridades anatómicas de la vía olfatoria es que se trata de la única modalidad sensorial que carece de conexión directa con el tálamo.

2.3 Etiología de los trastornos del olfato

A nivel fisiopatológico, las causas de los trastornos del olfato se pueden agrupar de la siguiente forma:

a) Trastornos que impiden que las partículas odoríferas lleguen a los receptores, mediante cambios en el flujo aéreo nasal, sequedad o excesiva secreción de moco o inflamación de la vía nasal.

b) Lesiones o enfermedades que producen daño directo sobre las células receptoras del olfato o estructuras centrales.

Existen múltiples trastornos y condiciones, tanto sistémicos como neurológicos, que pueden alterar el olfato, produciendo pérdida (hiposmia, anosmia) o distorsión (disosmia, pantosmia) del mismo. La mayoría de estas causas no responde a enfermedades neurológicas primarias, sino a enfermedades otorrinolaringológicas (rinosinusitis crónica, infecciones respiratorias) o a fenómenos externos (trauma, tóxicos, etc.).
A continuación, se exponen las principales causas de trastornos del olfato en nuestro medio, en orden de frecuencia:

- **Edad**. Es la principal causa de disminución del olfato en la población. Se postula que son varios los factores que contribuyen a este problema: daño acumulado en el epitelio olfatorio, pérdida de enzimas de la mucosa nasal, osificación de la lámina cribosa, cambios en los sistemas de neurotransmisión, depósitos neuronales de proteínas aberrantes asociadas a procesos neurodegenerativos, etc.

- **Infecciones víricas de vías respiratorias altas**. Suponen la causa más frecuente de trastorno del olfato agudo y permanente en nuestro medio. La hiposmia o anosmia secundaria a infección respiratoria aguda es frecuente, pero generalmente es temporal y solo en un 6-13 % de los casos persiste tras la resolución del cuadro catarral. En esos casos de persistencia, el déficit suele mejorar en los primeros meses, aunque la mayoría sigue presentando cierto grado de disfunción (solo un 1/3 recupera por completo el olfato). Se especula que muchos de los casos de disfunción olfatoria considerados idiopáticos son, en realidad, secundarios a infecciones víricas inadvertidas. Entre las infecciones víricas que pueden producir alteración del olfato con mayor frecuencia destacan el virus de la gripe y la infección por SARS-CoV2.

- **Traumatismo craneoencefálico (TCE)**, incluyendo trauma maxilofacial. Se trata de una causa frecuente de alteración del olfato, ya que supone el 10-20 % de los casos de hiposmia atendidos en clínicas neurológicas. Los trastornos del olfato ocurren en un 7 % de todos los TCE, aunque el porcentaje aumenta hasta un 60 % en casos de fractura de cráneo con pérdida de líquido cefalorraquídeo. En la mayoría de los pacientes (80 %) el déficit ocurre en los primeros 5 días tras el traumatismo, pudiéndose extender hasta 16 semanas después. Los mecanismos por los que un TCE puede alterar el olfato son los siguientes:

  • Daño directo sobre las fosas nasales y/o senos paranasales, produciendo obstrucción mecánica a las partículas odoríferas o lesión sobre el neuroepitelio olfativo.

  • Cizallamiento o ruptura de los axones en su paso por la lámina cribosa.

  • Contusión o destrucción del bulbo olfatorio o de la corteza olfatoria.

  Existe una relación directamente proporcional entre la gravedad del traumatismo y el grado de discapacidad olfativa. Asimismo, la probabilidad y el grado de recuperación se correlacionan principalmente con el grado de disfunción inicial y, en menor medida, con el tipo de lesión y las estructuras dañadas. La recuperación, cuando ocurre, suele ser parcial y se produce en los primeros 6-9 meses tras el traumatismo. Como dato orientativo, se calcula que menos de un 10 % de los pacientes con anosmia postraumática recupera la capacidad olfativa normal para su edad (este porcentaje es mayor en casos de pérdida parcial del olfato).

- **Enfermedades de fosas nasales y senos paranasales**. Rinosinusitis crónica y rinitis alérgica con o sin poliposis nasal. Se engloban dentro de este grupo los tumores de fosa nasal y senos paranasales como el neuroblastoma, aunque se trata de causas mucho más infrecuentes que las anteriores.

- **Tóxicos ambientales y medicación**. El tóxico que más frecuentemente produce hiposmia es el tabaco, y está comprobado que la función olfativa mejora de forma significativa tras el cese del mismo. El consumo excesivo de alcohol también se ha asociado a una disminución del olfato. Existen también toxinas de exposición ocupacional como los pesticidas, el disulfuro de carbono, el formaldehido o el ácido sulfúrico que pueden producir pérdida de olfato. Asimismo, existe una larga lista de fármacos que pueden provocar alteración del olfato, muchos de ellos de uso común (Tabla 1).

- **Trastornos endocrino-metabólicos sistémicos**. Se han relacionado con alteración del olfato la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la enfermedad renal o hepática crónica en fase terminal y el déficit de ácido fólico o cobalamina.

- **Enfermedades psiquiátricas**. En estudios de investigación, se ha descrito una disminución del olfato así como una disminución del componente placentero de los olores en los pacientes con esquizofrenia. Similares hallazgos se han descrito en pacientes con depresión mayor o trastorno bipolar, pero las diferencias con los controles se dan a nivel de grupo, no tienen valor diagnóstico, y rara vez son motivo de consulta.

Tabla 1

Principales fármacos que pueden producir alteraciones del olfato	
Antibióticos	Doxiciclina, penicilinas, estreptomicina
Antihistamínicos	Clorfenamina
Bloqueadores de los canales de calcio	Amlodipino, diltiazem, nifedipino
Hipolipemiantes	Estatinas (atorvastatina, pravastatina), colestiramina
Opioides	Codeína, morfina
Antiepilépticos	Fenitoina
Quimioterápicos	Metotrexato
Simpaticomiméticos	Cocaína inhalada, anfetaminas
Antidepresivos	Amitriptilina
Otros	Zinc (intranasal)

En cuanto a las enfermedades neurológicas que pueden producir trastornos del olfato, se deben considerar las siguientes:

- **Enfermedades neurodegenerativas**. Se asocian principalmente a trastornos del olfato la enfermedad de Parkinson idiopática (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal. Se estima que en más del 90 % de estos pacientes existe una disfunción olfatoria significativa. No obstante, la mayoría no reporta directamente quejas del olfato ni del gusto. En la mayoría de los casos la pérdida de olfato precede en años al desarrollo del cuadro clínico clásico de la enfermedad neurodegenerativa.

  En el caso de la enfermedad de Alzheimer, la gravedad de la hiposmia se correlaciona con el grado de demencia. Se han publicado varios estudios que sugieren que en individuos asintomáticos en los que se detecta pérdida de olfato aumenta hasta en un 50 % el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve amnésico en los siguientes años, una entidad que evoluciona a demencia en un 65 % de los casos a los 5 años.

  En la enfermedad de Parkinson, el trastorno del olfato se considera ya un síntoma no motor del espectro clínico. A pesar de que se detecta hiposmia o anosmia en más del 90 % de los pacientes con EP, en la mayoría el déficit no progresa de forma significativa y no se ha podido establecer que el grado de hiposmia se correlacione con el grado de disfunción motora, gravedad de la enfermedad ni respuesta al tratamiento.

  Por tanto, el estudio del olfato a menudo puede resultar útil para el diagnóstico diferencial de algunas enfermedades neurodegenerativas. Cabe destacar que no se relacionan con alteración del olfato la depresión mayor, el temblor esencial, el parkinsonismo y la demencia vascular y la parálisis supranuclear progresiva.

- **Lesiones estructurales tumorales y vasculares**. Neoplasia (sobre todo meningiomas localizados en el surco olfatorio), isquemia cerebral o hemorragia subaracnoidea.

- **Esclerosis múltiple**. El 40 % de los pacientes con esclerosis múltiple presenta algún grado de hiposmia. Se ha sugerido que en estos casos existe un correlato entre el grado de déficit olfativo y la cantidad de brotes, actividad inflamatoria y progresión de la enfermedad.

- **Epilepsia**. Las crisis epilépticas focales originadas en la amígdala pueden producir auras en forma de alucinaciones olfativas. Estas se describen como la percepción de un olor sin estímulo (fantosmia), generalmente desagradable y de 5-30 segundos de duración. Es un síntoma muy específico y tiene un valor localizador importante.

- **Síndrome de Kallmann**. Enfermedad genética caracterizada por hipogonadismo hipogonadotropo y anosmia o hiposmia por aplasia de los bulbos olfativos.

- **Hipertensión intracraneal idiopática (HII)**. Estudios recientes han demostrado que puede existir una relación significativa entre la HII y la hiposmia, sobre todo en aquellos pacientes recién diagnosticados o que han sufrido un deterioro neurológico reciente. No obstante, se trata de estudios de pequeño tamaño muestral.

2.4 Evaluación clínica del olfato

En la evaluación de pacientes con sospecha de un trastorno del olfato, es preciso recoger una historia clínica detallada incidiendo en aquellos aspectos

que ayuden a orientar el caso. Además de la información habitual, es importante preguntar al paciente qué olores nota alterados, cómo los describiría, si los olores anormales se desencadenan por un estímulo concreto o aparecen espontáneamente, y si existe algún problema para la percepción de los sabores básicos. Este último aspecto es importante, ya que muchos pacientes acudirán a la consulta por notar una alteración del gusto de los alimentos, sin haber percibido que el problema real es una alteración del olfato que condiciona cambios en la percepción del sabor de los alimentos. También se debe recoger la historia farmacológica, posibles exposiciones a tóxicos, consumo de drogas y antecedentes de traumatismo.

Tras realizar una exploración neurológica básica, se procederá al estudio dirigido del olfato. Existen dos tipos de pruebas diagnósticas dirigidas a la evaluación formal del olfato: los test de identificación y los test de detección de olores. En general, son preferibles los test de identificación de olores. Se trata de exámenes en los que el paciente debe identificar la cualidad de la sensación experimentada (es decir, un olor previamente conocido o familiar) entre una serie de opciones propuestas, y se debe responder incluso cuando no se percibe ninguna sensación, lo que posibilita la detección de pacientes simuladores. Dentro de este grupo, la prueba de uso más extendido es la prueba del olfato UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*). En este caso se presentan 40 ítems y 4 opciones de respuesta para cada uno de ellos. En función del número de aciertos se establece un grado de déficit que se presenta tanto en valores absolutos de función olfatoria (olfacción normal, hiposmia leve, moderada; anosmia) como en resultados corregidos por edad y sexo.

Como alternativa, otra prueba de identificación de olores utilizada sobre todo en Europa es la versión extendida del *sniffing sticks test* (bastones o lápices aromáticos) que, a diferencia del UPSIT, permite examinar la discriminación e identificación de olores y el umbral de detección en la misma prueba (es, por tanto, un test de identificación y de detección).

En el caso de los test de detección de olores, se presenta un mismo estímulo a diferentes intensidades y se establece el umbral a partir del cual el paciente es capaz de detectar el olor, por lo que estas pruebas aportan también información cuantitativa.

Tras establecer si existe o no una disfunción olfativa y su grado, se debe valorar la necesidad de estudios complementarios. Exceptuando aquellos casos en los que, por la historia, sea evidente que la hiposmia está producida por una infección de tracto respiratorio superior o por una sinusitis, se deben ampliar los estudios de laboratorio y pruebas de imagen correspondientes. En general, se recomienda tomografía computerizada para estudio de senos paranasales o fracturas, y resonancia magnética cerebral en casos de TCE, exploración neurológica anormal o sospecha de lesión estructural. En este último supuesto, se deben adquirir secuencias que permitan visualizar las estructuras del sistema olfatorio: lámina cribosa, bulbo olfatorio, lóbulo temporal medial y lóbulo orbitofrontal. El EEG se puede solicitar en los casos con sospecha de epilepsia focal. En casos seleccionados o estudios de investigación, se pueden realizar potenciales evocados olfatorios (derivados del I par craneal) o quimiosensoriales (derivados del V par craneal). Estos potenciales son difíciles de realizar (distorsión por la respiración, el ruido, la temperatura, contaminación ambiental, estímulos táctiles, etc.) y de interpretar, por lo que rara vez se realizan en la práctica clínica habitual.

2.5 Tratamiento de los trastornos del olfato

Los trastornos del olfato conducen a una serie de problemas que pueden poner en riesgo la seguridad del individuo o disminuir notablemente su calidad de vida. Se conoce por múltiples estudios observacionales que en estos pacientes existe mayor riesgo de pérdida de peso no intencionada y malnutrición, incapacidad laboral y trastornos del ánimo. Por este motivo, es esencial evaluar a estos pacientes adecuadamente y optimizar en cada caso las opciones de tratamiento.

A continuación, se resumen los principales puntos de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico de los trastornos del olfato:

- **Tratamiento de la causa subyacente cuando sea posible**: es el primer escalón terapéutico. En ocasiones, será necesario derivar al paciente a una consulta de otorrinolaringología, puesto que gran parte de los trastornos del olfato, como se ha mencionado previamente, son secundarios a patología de fosas y senos nasales, y pueden requerir intervenciones específicas, incluyendo cirugía.

- **Glucocorticoides intranasales**: parecen mejorar la función olfativa en hiposmia de diversa etiología, más allá de la patología de senos nasales, si bien el nivel de evidencia es bajo.

- **Entrenamiento olfativo**: está indicado en hiposmia o anosmia de cualquier causa, aunque sus beneficios se han probado sobre todo en casos de anosmia secundaria a infección vírica.

- **Educación sobre la enfermedad**: se deben explicar al paciente las características de su enfermedad e incidir en que, en la mayoría de los casos, el déficit olfatorio no es progresivo.

- **Adoptar las medidas de seguridad pertinentes para evitar riesgos derivados de la falta de olfato**: colocación de detectores de gas en el domicilio, conservación adecuada de la comida para evitar intoxicaciones, etc.

- **Adecuar los alimentos para asegurar una dieta correcta**: muchos pacientes con hiposmia aumentan la cantidad de sal y azúcar de las comidas para compensar la falta de gusto; en esos casos, es más recomendable utilizar edulcorantes artificiales, pequeñas cantidades de glutamato monosódico o picantes para potenciar el sabor.

Por otro lado, es importante mencionar que existen multitud de terapias cuya eficacia no ha quedado demostrada hasta el momento y, por lo tanto, no se deben recomendar en la práctica diaria: acupuntura, ácido lipoico, teofilina, antibióticos empíricos, caroverina, etc.

2.6 Resumen/puntos clave

- Los trastornos del olfato aumentan significativamente con la edad. Muchos de ellos pasan inadvertidos.

- Las causas más frecuentes de trastorno del olfato son las infecciones víricas de vías respiratorias altas, los traumatismos craneoencefálicos, la patología de fosas nasales y senos paranasales y los tóxicos (incluyendo los fármacos).

- Entre las causas neurológicas destacan las enfermedades neurodegenerativas, sobre todo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal.

- Para la evaluación formal del olfato son de elección las pruebas de identificación de olores como el UPSIT o el *sniffing sticks test*.

- El tratamiento se basa esencialmente en tratar la causa subyacente cuando sea posible. Por otro lado, el entrenamiento olfativo ha demostrado eficacia en hiposmia de distinta etología.

- Los trastornos del olfato pueden tener consecuencias relevantes para la salud de los pacientes, incluyendo malnutrición, disminución de la calidad de vida y trastornos del ánimo. Asimismo, pueden conducir a situaciones de riesgo.

3. TRASTORNOS DEL GUSTO

3.1 Epidemiología

Los trastornos del gusto son más raros en la práctica clínica que los trastornos olfativos. Hasta en el 80-90 % de los pacientes son secundarios a trastornos primarios del olfato, a menudo inadvertidos inicialmente por el paciente, por su curso lentamente progresivo. Los estudios de prevalencia de los trastornos gustativos muestran importantes diferencias entre ellos, debido a los distintos criterios de inclusión y los métodos de definir los propios trastornos gustativos.

3.2 Anatomía y fisiología del gusto

El sentido del gusto se inicia en las papilas gustativas linguales (existen alrededor de 7500 en el ser humano). Las papilas gustativas se componen de células receptoras, basales y de soporte. Las células receptoras no solo se encuentran en la lengua, sino también en el paladar, orofaringe, epiglotis, esófago proximal e intestino. Cada papila es capaz de detectar los 5 sabores reconocidos por el ser humano: dulce, salado, ácido, amargo y umami (glutamato monosódico), a través de sus 3 tipos de células receptoras: las tipo I se activan con el sabor salado por medio de canales de sodio; las tipo II tienen proteínas de membrana especializadas en el dulce, amargo y umami; y las tipo III reconocen el ácido mediante corrientes de hidrogeniones. Dependiendo de su localización, cada papila tendrá una ma-

yor o menor concentración de cada célula receptora (por ejemplo, la porción posterior es más sensible al amargo).

Las células receptoras están inervadas, a su vez, por 3 nervios craneales diferentes, según su ubicación. La información de los dos tercios anteriores de la lengua es recogida por el nervio cuerda del tímpano (rama sensitiva del facial); el tercio posterior, por la rama lingual tonsilar del glosofaríngeo; y la epiglotis, faringe y esófago proximal, por el vago. Por otro lado, la rama lingual del nervio mandibular (subdivisión del trigémino), recoge la información somatosensitiva del gusto (temperatura, táctil y picante). Cabe mencionar que existe una importante superposición en la inervación de los distintos nervios craneales, por lo que lesiones de un solo nervio craneal pueden no tener un correlato clínico directo o conllevar alteraciones gustativas generalizadas. Las aferencias gustativas de los nervios facial, glosofaríngeo y vago confluyen en el núcleo del tracto solitario, en el bulbo raquídeo. De ahí se incorporan al lemnisco medial para llegar al núcleo ventral-postero-medial del tálamo ipsilateral, que emitirá dicha información a la corteza insular anterior y orbitofrontal, así como a la amígdala. Desde el núcleo del tracto solitario existen eferencias reflejas a los músculos faciales, músculos de la salivación, masticación y deglución, y para la liberación de insulina en el páncreas.

3.3 Etiología de los trastornos del gusto

Tras descartarse alteraciones primarias del olfato (principal causa de los trastornos del gusto en más del 80 % de los casos), se deben considerar causas tóxicas, farmacológicas, alteraciones locales de la boca, enfermedades sistémicas, neuropatías craneales, enfermedades neurológicas centrales o trastornos psiquiátricos.

- **Tóxicas**. El tabaquismo y la radioterapia local de neoplasias de cabeza y cuello son causas bien conocidas de alteraciones primarias del gusto. La radioterapia parece que produce más alteraciones gustativas que el propio carcinoma si este se sitúa en la boca.

- **Farmacológicas**. Una gran cantidad de fármacos (Tabla 2) son responsables de trastornos gustativos cualitativos por medio de diferentes mecanismos: reducción de saliva, alteraciones locales en la mucosa (en aquellos administrados por vía tópica repetida, como los corticoides), o interacción con las células receptoras, entre otros. Han de considerarse especialmente los fármacos anticolinérgicos (incluyendo antihistamínicos, antivertiginosos, antidepresivos tricíclicos), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (lisinopril y captopril), antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína y topiramato), antineoplásicos (metotrexato), levodopa, hipolipemiantes (atorvastatina y pravastatina), clopidogrel, algunos antibióticos y los inhibidores de la proteasa empleados en el VIH, entre otros.

Tabla 2

Principales fármacos que pueden producir alteraciones del gusto	
Antidepresivos con efecto anticolinérgico	Amitriptilina, imipramina, doxepina
Antihistamínicos 1ª generación	Difenilhidramina
Inhibidores enzima convertidora angiotensina	Captopril, lisinopril
Calcio-antagonistas	Nifedipino, diltiazem
Antiarrítmicos	Amiodarona, beta-bloqueantes
Antiepilépticos	Carbamazepina, fenitoína, topiramato
Antineoplásicos	Metotrexato, arabinósido de citosina
Antiparkinsonianos	Levodopa, selegilina
Hipolipemiantes	Atorvastatina, pravastatina
Hipouricemiantes	Alopurinol, D-penicilamina
Diuréticos	Hidroclorotiazida, furosemida
Antiagregantes	Clopidogrel
Antibióticos	Penicilinas, tetraciclinas y quinolonas
Antifúngicos	Terbinafina
Inhibidores de la proteasa	Indinavir, ritonavir, saquinavir
Antihipertiroideos	Propiltiouracilo
Antiinflamatorios	AINE, paracetamol, corticoides vía tópica/inhalada

- **Alteraciones locales de la boca**. Mala higiene bucal, xerostomía (de origen farmacológico, mecánico —por litiasis de las glándulas salivales— o por enfermedad sistémica), infecciones locales

(como la candidiasis o gingivoestomatitis herpética) o reflujo gastroesofágico son factores locales que pueden ocasionar trastornos gustativos.

- **Enfermedades o procesos sistémicos**. La enfermedad renal crónica o la insuficiencia hepática grave pueden producir alteraciones gustativas que, eventualmente, mejoran tras el trasplante. Los enfermos con enfermedad renal crónica tienen un umbral de reconocimiento del salado por encima de la población general. En la diabetes mellitus mal controlada puede producirse una pérdida progresiva de la percepción dulce de la glucosa o, incluso, de los edulcorantes. El síndrome de la boca ardiente es una entidad de etiología desconocida que se presenta como dolor quemante bucal y alteraciones gustativas sin factores locales que lo expliquen. Otras entidades que a menudo pueden ocasionar trastornos del gusto son el hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, déficits carenciales vitamínicos (zinc, cobre, tiamina, ácido fólico o cianocobalamina) o el embarazo (primer trimestre). Algunas enfermedades genéticas, como la neuropatía sensitivo-autonómica hereditaria tipo III (síndrome de Riley-Day), la ataxia espinocerebelosa 3 (enfermedad de Machado-Joseph) o el síndrome de Turner pueden asociar alteraciones gustativas, entre otros signos y síntomas.

- **Neuropatías craneales**. Cualquier proceso que afecte a los nervios facial, glosofaríngeo o vago (o sus ramas correspondientes) puede producir alteraciones en el gusto, siendo más frecuentes las del nervio facial por la inervación de un mayor número de papilas gustativas. Dentro de la multitud de procesos que pueden afectar a estos nervios, mencionaremos los más frecuentes: parálisis de Bell, síndrome de Ramsay-Hunt, otitis medias agresivas, lesiones postquirúrgicas de tonsilectomía, cirugía de oído medio, extracciones de tercer molar, infiltraciones de anestesia local, laringoscopia, broncoscopias o intubaciones orotraqueales, tumores, neuritis craneales o lesiones inflamatorias.

- **Enfermedades neurológicas centrales**. Las alteraciones de las vías centrales gustativas raramente suceden de forma aislada. Una lesión (vascular, neoplásica, inflamatoria, etc.) en el núcleo del tracto solitario podría provocar una ageusia ipsilateral, mientras que lesiones pontomesencefálicas de los lemniscos gustativos pueden asociar, raramente, trastornos bilaterales. Las alteraciones insulares derechas pueden producir agnosia gustativa. Aunque algunos pacientes con auras epilépticas reportan alteraciones gustativas, suelen adscribirse a sensaciones olfativas primarias con correlato gustativo.

- **Trastornos psiquiátricos**. Depresión y bulimia nerviosa suelen producir hipogeusia, mientras que en la esquizofrenia pueden ocurrir alucinaciones gustativas.

3.4 Evaluación clínica del gusto

Una anamnesis detallada orientará el abordaje diagnóstico. Es importante preguntar acerca de la forma de inicio (infecciones, traumatismos, fármacos, cirugías o extracciones dentales, etc.), la evolución con el tiempo (ha progresado o se ha mantenido estable) y otros síntomas asociados. Se debe determinar la alteración gustativa del paciente:

- **Alteraciones cuantitativas**: poco frecuentes, medibles y, a menudo, inadvertidas:
  - **Ageusia**: pérdida completa del gusto.
  - **Hipogeusia**: pérdida parcial del gusto.

- **Alteraciones cualitativas**: más frecuentes, no medibles y reconocibles:
  - **Disgeusia**: gusto alterado, habitualmente desagradable.
  - **Parageusia**: gusto alterado desencadenado por estímulos gustativos normales.

La exploración neurológica suele ser normal, y se debe prestar especial atención a los nervios trigémino, facial, glosofaríngeo o vago. La exploración concreta del gusto no se suele realizar de rutina, dada la difícil valoración subjetiva del paciente (es frecuente que pacientes sin patología gustativa confundan sabores entre sí), aunque existen test estandarizados con uso validado (Taste Strip®). Otro tipo de exploraciones (como la maxilofacial o la otorrinolaringológica) pueden ser de utilidad.

Según la sospecha clínica, se solicitarán pruebas complementarias. En pacientes con sospecha de neuropatías craneales o trastornos neurológicos centrales es conveniente una resonancia magnética, o incluso una TC craneal (para evaluación de estructuras óseas). En muchos pacientes es necesaria una analítica sanguínea que incluya perfiles renal,

hepático, tiroideo, férrico, hemoglobina glicosilada, vitaminas, oligoelementos y perfil de autoinmunidad (si asocia xerostomía).

3.5 Tratamiento de los trastornos del gusto

El tratamiento irá encaminado a la causa que lo provoca, teniendo en cuenta que la mayoría de las disgeusias se resuelven espontáneamente en un periodo de 2 años. En todos los pacientes son recomendables las siguientes medidas higiénico-dietéticas:

- Abandono del tabaco.

- Higiene dental (que incluya lavados con clorhexidina) y revisiones odontológicas periódicas.

- Modificaciones en la dieta que potencien otras modalidades sensoriales (en la textura, aroma, temperatura o la sensación picante), limitando el consumo de aquellos alimentos precocinados y con conservantes, que suelen tener alto contenido en sal y azúcares.

Los principales tratamientos usados son:

- **Suplementos de zinc**: pueden ser útiles incluso en pacientes sin el déficit de este oligoelemento, dado que contribuye a la regeneración de las papilas gustativas y la formación de la saliva, aunque la evidencia de su efectividad es moderada o baja. Además, el exceso de zinc puede conllevar a un déficit de cobre, por lo que estos pacientes precisan un seguimiento cercano. Pueden considerarse otros suplementos, como el óxido de magnesio, con una baja evidencia.

- **Aportes de vitamina D3**: en pacientes con toxicidad mucocutánea por quimioterápicos, ya que la deficiencia de esta es un cofactor para el desarrollo de este efecto adverso.

- **Pilocarpina y saliva artificial**: especialmente indicados en pacientes con xerostomía.

- **Geles de lidocaína bucal**: en pacientes que presenten disgeusias y dolor bucal.

- **Antidepresivos**: sertralina, venlafaxina, mirtazapina y amitriptilina pueden ser útiles en algunos pacientes que asocien trastornos de ansiedad o ánimo.

- **Antiepilépticos**: el más empleado es la gabapentina, sobre todo para disgeusias y alucinosis gustativas.

3.6 Resumen/puntos clave

- El 80-90 % de los trastornos gustativos son secundarios a trastornos olfativos primarios. Las principales causas de las alteraciones gustativas son la farmacológica, el tabaquismo y la mala higiene dental.

- La mayoría de las alteraciones gustativas ceden espontáneamente a los 2 años del inicio. Los fármacos empleados como tratamiento sintomático cuentan con una evidencia baja o moderada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bromley SM. Neurolocalization of taste disorders. Handb Clin Neurol 2019;164:303-323.
2. DeVere R. Disorders of Taste and Smell. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(2), Selected Topics in Outpatient Neurology):421-446.
3. DeVere R. Disorders of Taste and Smell. Continuum (Minneap Minn) 2017;23:421-446.
4. Doty RL, Bromley SM. Disturbances of Smell and Taste. En: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's Neurology in Clinical Practice 7ª edición. Londres: Elsevier, 2016. p. 190-196.
5. Doty RL. Epidemiology of smell and taste dysfunction. Handb Clin Neurol 2019;164:3-13.
6. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. Front Psychol 2014;5:20.
7. Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. Handb Clin Neurol 2019;164:455-479.
8. Genter MB, Doty RL. Toxic exposures and the senses of taste and smell. Handb Clin Neurol 2019;164:389-408.
9. Hsieh JW, Daskalou D, Macario S, Voruz F, Landis BN. How to Manage Taste Disorders. Curr Otorhinolaryngol Rep 2022;10:385-392.
10. Kunte, H. et al. Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. Neurology, 2016;81(4):379-382.
11. Lafreniere D. Taste and olfactory disorders in adults [Internet]. [Consultado 10 Abr 2023].

CAPÍTULO 15

Movimientos oculares y alteraciones pupilares

Fernando H. Cabrera Naranjo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Paula Pérez Hernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Pablo Costa Sáez
Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

1. INTRODUCCIÓN

La movilidad ocular intrínseca y extrínseca es una función cerebral que, con frecuencia, damos por supuesta por su perfecto funcionamiento cotidiano. En aquellos casos en que esta precisión falla produce llamativos e incapacitantes síntomas y signos en los pacientes, reflejo de diferentes enfermedades neurológicas. Una correcta exploración puede guiar a la localización y el diagnóstico de las mismas.

Su conocimiento requiere el estudio de numerosas estructuras del sistema nervioso central y periférico, así como unos buenos fundamentos de anatomía, fisiología y fisiopatología.

En el presente capítulo realizaremos una aproximación breve a estas estructuras, así como a las causas más frecuentes de afectación de la motilidad ocular.

Comenzaremos el estudio de los trastornos supranucleares de la mirada y para ello se explicará la organización global de la mirada vertical y horizontal a nivel supranuclear. Después daremos unas pinceladas de otras alteraciones de la mirada consecuencia de lesiones internucleares y finalizaremos con la alteración directa de la motilidad ocular por afectación de los nervios craneales y la patología pupilar.

2. TRASTORNOS SUPRANUCLEARES DE LA MIRADA

El objetivo de la mirada es ser capaz de percibir elementos de nuestro entorno, localizarlos y ser precisa, seguirlos en el espacio, manteniéndolos dentro de nuestro campo visual. Una tarea que así descrita puede parecer sencilla requiere una serie de movimientos coordinados de los ojos entre ellos y de estos con el resto del cuerpo, que implica a numerosas estructuras del sistema nervioso.

Entre los movimientos más estudiados haremos referencia a los movimientos oculares rápidos (hasta 800 grados por segundo de velocidad máxima) o sacadas; a los movimientos de persecución lenta; a los reflejos oculovestibulares y a los movimientos coordinados de los ojos para fijar objetos progresivamente más cercanos o lejanos en el espacio (vergencias)[1].

2.1 Sacadas

Las sacadas son movimientos oculares rápidos que se pueden generar de forma voluntaria o como un acto reflejo en respuesta a una imagen proyectada en la retina periférica o a un sonido. Se suelen explorar pidiendo al paciente que mire de forma alternativa a 2 objetos situados en los extremos de los ejes vertical u horizontal del campo visual. Múltiples estructuras corticales contralate-

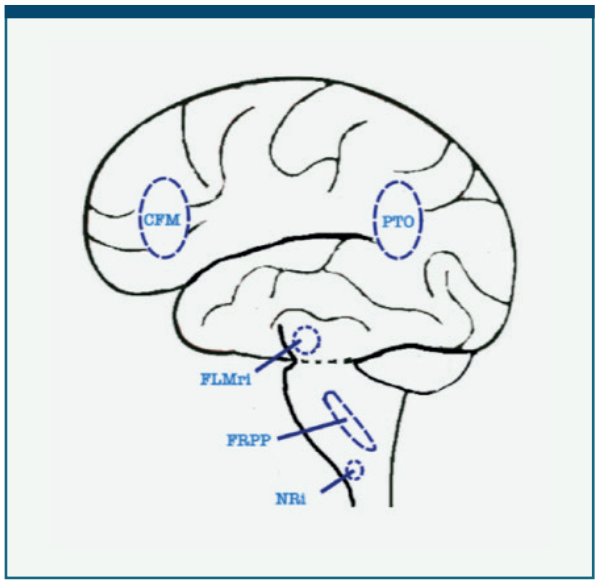
rales a la dirección de la sacada están relacionadas con la producción de esta, pero de forma muy genérica las sacadas voluntarias tendrían un origen más frontal y las reflejas un origen más parietal.

Las neuronas encargadas de «disparar» este movimiento acelerado de los músculos extraoculares (*burst neurons*) están localizadas en la formación reticular paramediana prepontina (FRPP) para los movimientos horizontales, y en fascículo longitudinal medial rostral intersticial (FLMri), en el mesencéfalo, para los movimientos sacádicos verticales[2]. Para «contener» estos movimientos bruscos de persecución existe una inervación inhibitoria de estas estructuras que es llevada a cabo por un grupo de neuronas ubicadas en el núcleo del rafe *interpositus* en la protuberancia caudal, llamadas neuronas «omnipausa». Lesiones en estas estructuras van a generar un daño en estos movimientos de persecución rápidos que se pueden manifestar como movimientos excesivamente amplios (sacadas hipermétricas), insuficientemente amplios (sacadas hipométricas) o movimientos erráticos en el plano horizontal (*flutter* ocular) o en todas las direcciones (*opsoclonus*)[1-2] (Figura 1).

2.2 Movimientos de persecución lenta

Los movimientos de persecución lenta intentan mantener situado un objeto que se desplaza a menos de 70 grados por segundo en la zona macular de la retina (fóvea) para conservar una máxima definición. Estos movimientos implican a neuronas del córtex estriado (área 17 de Brodmann) que recibe inervación del núcleo geniculado lateral y las radiaciones ópticas y conecta con las áreas de asociación parietales. Posteriormente se generará el movimiento de persecución a través de núcleos protuberanciales dorsolaterales, núcleos vestibulares mediales y estructuras del flóculo cerebeloso[1]. Cuando los movimientos de persecución no son precisos o tiene dificultades para realizar este seguimiento de forma mantenida se van a producir leves sacadas correctoras para «reubicar» el objeto en la fóvea. Las alteraciones leves en los movimientos de persecución bilaterales pueden ser comunes en el proceso de maduración del sistema nervioso, o en situaciones de fatiga o estrés; sin embargo, las alteraciones unilaterales de la persecución se relacionan con daño estructural en las áreas ya citadas.

Figura 1. Estructuras anatómicas relacionadas con la motilidad ocular supranuclear horizontal y vertical



CFM: centro frontal de la mirada; PTO: área cortical parieto-témporo-occipital; FLMri: fascículo longitudinal medial rostral intersticial; FRPP: formación reticular paramediana prepontina; NRi: núcleo del rafe intersticial caudal.

2.3 Reflejo oculovestibular

El reflejo oculovestibular busca adaptar la posición de los ojos a cambios en la posición del cuerpo o de la cabeza. De forma muy simplificada, las señales mecánicas de entrada que reciben el utrículo, el sáculo o los conductos semicirculares se transforman en un impulso a los núcleos vestibulares, que a su vez contactan con los oculomotores en el troncoencéfalo para adaptar la posición de los ojos al movimiento detectado en la cabeza[3].

2.4 Vergencias

Los movimientos de vergencias (convergencia o divergencia) son los únicos movimientos oculares desconjugados y persiguen enfocar adecuadamente un objeto cuando se acerca o se aleja de los ojos. Los estímulos que los desencadenan son la visión doble o borrosa, productos de estos cambios de posición, y son procesados a nivel cortical parietooccipital en comunicación con el área frontal de la mirada. Aunque el principal estímulo está vinculado con el recto externo se implican múltiples estructuras como por ejemplo las pupilas. No se conoce con precisión la localización de los estímulos iniciales en estos movimientos, pero se

implican estructuras como el colículo superior, la formación reticular mesencefálica o el área motora supraocular en el mesencéfalo[4].

3. OTRAS ALTERACIONES DE LA MIRADA

Además de las alteraciones en las sacadas, las vergencias o los movimientos de persecución, la complejidad de todo este grupo de movimientos hace que algunas lesiones en estructuras complejas produzcan algunos signos clínicos muy característicos. Resaltaremos 2 signos típicos de lesiones troncoencefálicas en los que se respetan las estructuras «básicas» del movimiento ocular, pero no existe un movimiento ocular normal.

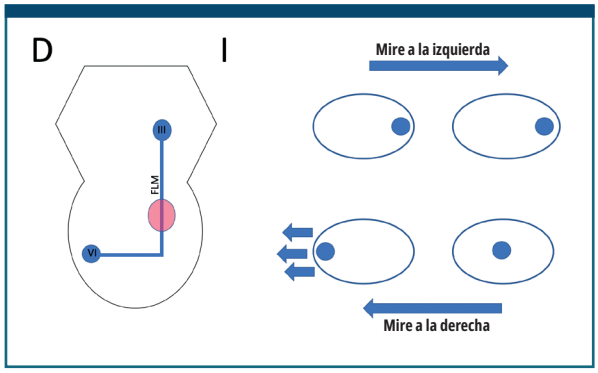
3.1 Oftalmoplejía internuclear

El fascículo longitudinal medial es una estructura mesencéfalo protuberancial que conecta el núcleo del VI nervio craneal (NC) de un lado (por ejemplo, el derecho), con el núcleo del III nervio craneal contralateral (el izquierdo en el ejemplo), permitiendo la mirada conjugada hacia el lado del VI (el FLM izquierdo, en la unión entre el mesencéfalo y la protuberancia izquierdos, «coordina» la mirada conjugada a la derecha mediada por el núcleo del VI en el ejemplo). En caso de lesionarse va a producir un cuadro clínico característico en que en la mirada lateral (seguimos el ejemplo de la derecha) el ojo que debería hacer aducción (ojo izquierdo en el ejemplo) es incapaz de hacerlo, y se paraliza en la línea media, mientras que el ojo contralateral (ojo derecho) presenta un nistagmo en abducción (hacia la derecha). Este tipo de lesión no es inhabitual en lesiones troncoencefálicas, más habitualmente de origen desmielinizantes[2] (Figura 2).

3.2 Síndrome del uno y medio

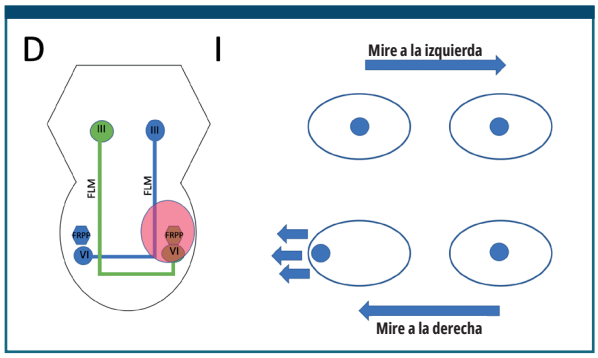
Teniendo claro las estructuras implicadas la oftalmoplejía internuclear y que en la FRPP están las neuronas encargadas de iniciar las sacadas horizontales (a través del núcleo del VI) podemos entender el síndrome del uno y medio. Todas estas estructuras (a FRPP izquierda, el FLM izquierdo y el núcleo del VI izquierdo) se encuentran muy próximas en el troncoencéfalo, de manera que una lesión conjunta de ambas va a provocar una oftalmoplejía internuclear de un lado (en el ejemplo OIN izquierda, en que solo esta preservada la abducción, con nistagmo, del ojo derecho, que se «dispara» desde la FRPP derecha a través del núcleo del VI derecho) que se asocia a una incapacidad completa para generar una mirada contralateral (izquierda, por la lesión del FRPP y el núcleo del VI izquierdos). Así la mirada horizontal está completamente abolida hacia un lado (izquierda = 1) y la mirada contralateral únicamente preserva la abducción de un ojo (mirada la derecha del ojo derecho preservada y mirada a la derecha del ojo izquierdo limitada = 0,5)[1-2] (Figura 3).

Figura 2. Oftalmoplejía internuclear



III: núcleo del tercer nervio craneal; VI: núcleo del sexto nervio craneal; FLM: fascículo longitudinal medial.

Figura 3. Síndrome del uno y medio



III: núcleo del tercer nervio craneal; VI: núcleo del sexto nervio craneal; FRPP: formación reticular paramediana prepontina; FLM: fascículo longitudinal medial.

4. ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD OCULAR

La principal función del sistema oculomotor es la de fijar el objeto de interés visual en la fóvea. Para este cometido existen una serie de sistemas funcionales que permiten mediante movimientos oculares, tanto automáticos como voluntarios, estabilizar la imagen en la retina y posibilitar la fijación de la mirada en un determinado punto[1].

Los efectores de los movimientos de los ojos son los seis músculos extraoculares (recto interno, externo, superior e inferior y oblicuos superior e inferior), inervados por los nervios craneales tercero, cuarto y sexto. Sus núcleos están regulados por los centros de la mirada horizontal y vertical localizados en la protuberancia y el mesencéfalo; y estos a su vez por áreas corticales, subcorticales y el sistema vestibulocerebeloso[5].

4.1 Diplopía

La diplopía es la sensación de visión doble de los objetos, muchas veces referida por los pacientes como visión «borrosa o turbia». Puede ser binocular si la imagen doble desaparece al cerrar uno de los ojos o monocular. La diplopía monocular se debe, en la mayoría de los casos, a un problema oftalmológico local (defectos de refracción, enfermedad de la córnea, cuerpo extraño, subluxación de cristalino, psicógeno) y, en raras ocasiones, a algunas lesiones occipitales, siendo referida como una palinopsia (percepción reiterada de imágenes en el campo visual)[1]. La diplopía binocular se produce por pérdida de la alineación de los ejes oculares, haciendo que la imagen de un objeto se proyecte en puntos retinianos no correspondientes en cada ojo, provocando la percepción del objeto en dos puntos diferentes del espacio[6]. Sus principales causas son: lesiones intraorbitarias (neurinomas, fístulas carotidocavernosas, pseudotumor orbitario), enfermedades neuromusculares (miastenia *gravis*, miopatía distiroidea, distrofias musculares degenerativas, mitocondriales) y lesiones de los nervios y núcleos oculomotores[5,7].

La exploración de la diplopía se basa en evocar ducciones (movimientos oculares de cada ojo por separado) y versiones (movimientos en visión binocular). Se deben explorar los 9 movimientos de la mirada para valorar la función de cada músculo oculomotor tanto en visión monocular como en mirada conjugada (Figura 4). En caso de existir un defecto en la mirada conjugada, es recomendable valorar los movimientos reflejos realizando el test de reflejos oculocefálicos y el fenómeno de Bell (desviación espontánea de los ojos hacia arriba con el cierre palpebral)[1]. La desviación ocular manifiesta se denomina tropía, mientras que la foria es la desviación que solo se evidencia con la interrupción de la fusión binocular. Muchos individuos tienen una heteroforia latente que puede manifestarse en condiciones de estrés, ingestión de alcohol o sedantes.

Para la exploración de una diplopía sin un estrabismo evidente recurriremos a[1,6]:

- **Test de oclusión (*cover test*)**: se pide al paciente fijar un objeto a 6 metros de distancia y se tapa uno de los ojos. Si el ojo destapado era el que fijaba, no se observará movimiento corrector; sin embargo, si se tapa el ojo fijador, el contralateral realizará un movimiento corrector para fijar el objeto. Según la dirección de la corrección: de fuera adentro (exotropía), de dentro afuera (endotropía), de arriba abajo (hipertropía) y de abajo arriba (hipotropía).

- **Test del vidrio rojo**: tras colocar un filtro rojo delante del ojo izquierdo se exploran las versiones fijando con una luz en todas las posiciones de la mirada. El paciente con diplopía percibirá dos luces separadas, siendo la roja la imagen del ojo derecho, facilitando la identificación de la imagen falsa y la exploración del músculo afectado.

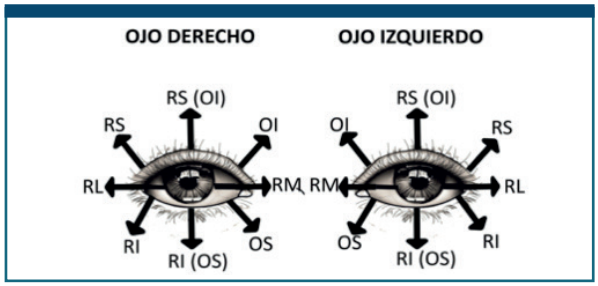
El diagnóstico de la diplopía requiere de algunos datos clave en la anamnesis para orientar el tipo de afectación y la etiología, se resumen en la Tabla 1. En la exploración existen datos relevantes que ayudan a dilucidar el músculo afectado[5]:

- La cabeza se inclina del lado del músculo parético. En el caso de la paresia del oblicuo superior el paciente inclina y gira la cabeza (la mandíbula apunta al lado parético, signo de Bielschowsky).

- La imagen falsa es la más periférica y empeora (se separan más las imágenes) al mirar hacia la acción del músculo parético.

- La diplopía empeora en la visión lejana si se paraliza el recto externo (peor la divergencia), mientras que empeora en la mirada cercana en la afectación del recto interno (peor la convergencia).

Figura 4



RS: recto superior; RM: recto medial; RI: recto inferior; RL: recto lateral; OI: oblicuo inferior; OS: oblicuo superior.

Tabla 1

Valoración de la diplopía	
Anamnesis • Monocular o binocular • Separación horizontal, vertical u oblicua de las imágenes • Peor de cerca o de lejos • Presencia de la fatiga. Peor por la mañana o por la noche • Transitorio o persistente • Antecedentes de traumatismo craneoencefálico, cáncer, «ojo vago», cirugía ocular o toxina botulínica • Otros síntomas acompañantes: cefalea, dolor ocular, vértigo, debilidad	**Examen neurooftalmológico** • Agudeza visual • Versiones (persecución, movimientos sacádicos) • Convergencia (¿ocurre miosis?) • Ducciones • Alineación ocular en la «posición primaria forzada» • Pupilas • Párpados (examinar fisuras palpebrales, función del elevador, fatiga) • Reflejos vestíbulo-oculares (reflejo de ojo de muñeca) • Nistagmo optocinético • Reflejo corneal
Observación • Inclinación o giro de la cabeza • Ptosis (fatiga) • Tamaño de la pupila. Anisocoria • Proptosis	

Adaptado de Seay MD, Rucker JC. (2022). Neuropatías craneales. En Mazziota JC, Pomeroy SL. Neurología Clínica Bradley & Daroff 8° Ed (pp. 1783-1797). Barcelona: Elsevier España.

Tabla 2

Características de la neuropatía oculomotora microvascular
• Inicio progresivo, establecido en 2 semanas
• Típica en mayores de 50 años con presencia de DM2, HTA
• Pueden ser recurrentes
• Cursan con dolor en dos tercios de los casos
• Afectan al nervio craneal
• Alteración pupilas en menos del 40 % de los casos
• Anisocoria reactiva no mayor de 1-2 mm

Adaptado de Pascual Gómez J. (2012). Tratado de Neurología. (pp. 929) Madrid.

- Si la diplopía es horizontal la afectación será de los rectos internos o externos.

- La mayoría de las diplopías verticales adquiridas en los adultos son por paresia del oblicuo superior.

- Las diplopías oblicuas se deben al defecto de alguno de los músculos oblicuos.

4.2 Parálisis oculomotoras

Las parálisis oculomotoras pueden ser debidas a afectación a nivel del tronco del encéfalo (intraaxial) o a nivel extraaxial en el resto del recorrido del nervio, siendo semiológicamente diferentes. En las lesiones nucleares a nivel de mesencéfalo y protuberancia, dada la proximidad con otras estructuras anatómicas (vías cerebelosas, sensitivas y motoras) se producirán síndromes complejos añadidos a la diplopía. Mientras que en el daño extraaxial se afectará la musculatura dependiente del nervio oculomotor ipsilateral, en la afectación nuclear, debido a la decusación de las fibras, la exploración tendrá unas características diferentes[5,8]:

- En el núcleo III del NC: paresia ocular ipsilateral, del recto superior contralateral y del elevador del párpado bilateral.

- En el núcleo IV del NC: paresia del oblicuo mayor contralateral.

- En el núcleo VI del NC: paresia de todos los movimientos de la mirada horizontal (debido al envío de fibras al recto interno contralateral).

4.2.1 III Nervio craneal: nervio oculomotor común

El núcleo del III NC se encuentra a nivel de mesencéfalo dorsal e inerva a los músculos recto superior, recto inferior, recto medial, oblicuo inferior, elevador del párpado y proporciona fibras parasimpáticas preganglionares al esfínter del iris y los músculos ciliares[8].

En una parálisis completa del nervio (por lesión extraaxial) se evidenciará a la exploración una exotropía e hipotropía del ojo afecto (hacia abajo y afuera); ausencia de elevación, depresión y aducción ocular, una ptosis y midriasis. En lesiones compresivas como una hernia uncal o un aneurisma de la arteria comunicante posterior, se dañan las fibras parasimpáticas que están en la periferia del nervio causando midriasis, mientras que la afectación isquémica ocurre preferentemente en el interior del nervio y suele respetar la pupila. La principal causa de afectación del III nervio craneal es la isquemia microvascular (Tabla 2), típica en pacientes mayores de 50 años con factores de riesgo vascular y con resolución espontánea normalmente entre las 8-12 semanas. Otras causas comunes son los tumores (meningiomas y adenomas de hipofisis), aneurisma de carótida o comunicante posterior, la arteritis de la temporal, TCE, hernia transtentorial, meningitis, lesión isquémica del tronco del encéfalo y casos raros asociados a hipotiroidismo[7].

4.2.2 IV Nervio craneal: nervio troclear o patético

El núcleo del IV NC se encuentra situado en el mesencéfalo, por debajo del nervio motor ocular común, emergiendo y cruzándose por la cara posterior del tronco, por lo que una lesión nuclear afectará al ojo contralateral. Su largo recorrido subaracnoideo hasta el seno cavernoso transcurre por el borde tentorial, lo que explica la especial sensibilidad de este nervio a los traumatismos craneales. Inerva al músculo oblicuo superior, y su parálisis causará diplopía vertical, con hipertropía y exciclotorsión del ojo parético a la exploración. La diplopía empeora al mirar hacia abajo y mejora al inclinar la cabeza sobre el hombro contralateral (signo de Bielchosky). Entre las causas más frecuentes encontramos en primer lugar los traumatismos craneoencefálicos (bilateral hasta el 20 % de los casos) y en segundo lugar la isquemia microvascular. Otra causa frecuente que hay que tener en cuenta es la descompensación de una foria antigua. Es el nervio que más se afecta en el herpes oftálmico[5,7].

4.2.3 VI Nervio craneal: nervio oculomotor externo

El núcleo se localiza en la protuberancia, constituido por poblaciones neuronales encargadas de la inervación del recto externo y por otras poblaciones que contactarán con el subnúcleo del recto medio del III NC contralateral conformando el fascículo longitudinal medial que asegura la conjugación de la mirada lateral. La parálisis del nervio causará la endotropía del ojo parético. La causa más frecuente de paresia aislada es la isquemia microvascular. Otras causas frecuentes de parálisis del VI NC son los tumores de seno cavernoso y del clivus, el traumatismo craneoencefálico, la esclerosis múltiple, la carcinomatosis meníngea, el síndrome de Miller-Fisher, el síndrome de Wernicke-Korsakov y las meningitis basales. Otra causa relevante son los cambios en la presión intracraneal (hipertensión intracraneal idiopática, hipotensión licuoral, punción lumbar). En la hipertensión intracraneal el nervio se comprime contra el ligamento petroclinoideo, pudiendo dar una paresia uni o bilateral[5,7].

4.3 Oftalmoparesias combinadas

Ante una parálisis combinada de varios nervios oculomotores, junto con otros síntomas y signos guía en la exploración, se valorará según la localización anatómica[5,7-8]:

- Tronco de encéfalo: etología vascular, desmielinizante, encefalopatía de Wernicke, encefalitis de Bickerstaff.

- Espacio subaracnoideo: meningitis basal, carcinomatosis.

- Base del cráneo: meningioma del clivus y ala del esfenoides, metástasis.

- Seno cavernoso: se debe sospechar ante cualquier combinación de paresia unilateral de los nervios oculomotores, afectación de la primera y segunda rama del trigémino y afectación pupilar variable (síndrome de Horner, lesión simpática por afectación del III NC o ambas). En ocasiones puede existir exoftalmo si se afecta al retorno venoso de la órbita. Las causas principales de afectación de seno cavernoso son los aneurismas de carótida interna, la fístula carotidocavernosa, los meningiomas y la trombosis venosa. El síndrome de Tolosa-Hunt es una afectación del seno cavernoso por tejido inflamatorio de etiología desconocida, precedida de dolor y con buena respuesta a corticoide. Entre su diagnóstico diferencial se encuentran la granulomatosis de Wegener, la sarcoidosis y el linfoma.

- Fisura esfenoidal: similar al seno cavernoso por la afectación de oculomotores y la primera rama del trigémino. Si existe lesión ocupante de espacio puede encontrarse exoftalmo o afectación de la agudeza visual si la afectación se extiende al vértice de la órbita.

Otras causas de diplopía binocular:

- **Miastenia *gravis***: la miastenia puede simular cualquier tipo de paresia oculomotora. El diagnóstico se orientará con la historia clínica, las maniobras de fatigabilidad, el test del edrofonio y el test del hielo en la exploración y pruebas complementarias como la estimulación repetitiva y los niveles de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina o anti-MuSK.

- **Síndrome de Miller Fisher**: enfermedad inflamatoria próxima al síndrome de Guillain-Barré caracterizada por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia.

- **Oftalmopatía tiroidea**: se produce una restricción mecánica por acumulación de mucopolisacáridos en los músculos oculares externos y en la grasa orbitaria.

5. PATOLOGÍA PUPILAR

La miosis de la pupila está mediada por la inervación colinérgica del sistema nervioso **parasimpático** del esfínter pupilar y se produce como resultado de la estimulación lumínica o como respuesta a la fijación en un objetivo de cercano. La midriasis de la pupila está mediada por la inervación catecolaminérgica del **sistema nervioso simpático** del dilatador pupilar ante estímulos emocionales intensos[9]. La anatomía se explicará más adelante (ver pupila tónica de Adie y síndrome de Horner).

La respuesta pupilar a la luz se compone de dos vías (Figura 5):

- La **vía eferente** nace del núcleo de Edinger-West-phal y hace sinapsis en el ganglio ciliar, proyectando las fibras parasimpáticas al músculo esfínter del iris.

- La **vía aferente** se origina en las células receptoras de la retina. A través del tracto óptico llegan al núcleo pretectal mesencefálico donde hacen sinapsis y proyectan fibras al núcleo de Edinger-Westphal ipsilateral y contralateralmente (causa del reflejo fotomotor consensuado). Este núcleo también se activa con la convergencia, produciendo el reflejo de acomodación[10].

La respuesta pupilar se estudia a través del reflejo fotomotor, comprobando la contracción de la pupila al estímulo lumínico en un ojo (directo) y observando si existe la contracción del ojo contralateral (consensuado).

- **Reflejo fotomotor normal**: al iluminar cualquiera de los ojos, ambas pupilas se contraen (directo y consensuado).

- **Defecto pupilar aferente (DPA)**: al iluminar el ojo sano se contraen ambas pupilas. Al pasar a iluminar el ojo afecto, no se contraen o lo hacen de forma parcial (DPA relativo), produciéndose una dilatación (Figura 6). Está causado por daño en la retina o el nervio óptico.

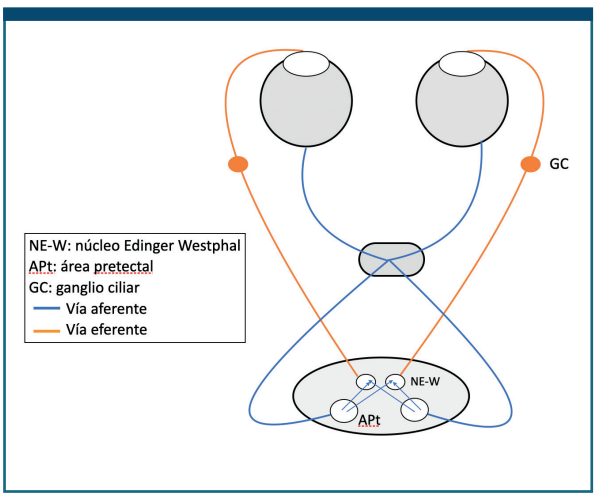
- **Defecto pupilar eferente**: al iluminar el ojo afecto se contrae la pupila del ojo sano. Al iluminar el ojo sano se contrae solo la pupila de este.

Para estudiar la fisiología con mayor profundidad, así como analizar la exploración y los diagnósticos diferenciales de las principales causas de midriasis y miosis utilizaremos como guía las causas más representativas de midriasis (pupila de Adie) y miosis (síndrome de Horner).

Si la anisocoria es igual en condiciones de luz y oscuridad y la diferencia del diámetro pupilar es menor de 1 mm, probablemente nos encontremos ante una anisocoria fisiológica.

Para la evaluación de la anisocoria es útil el empleo de test de colirios. En nuestro medio los test disponibles y más útiles son: test de pilocarpina diluida

Figura 5. Fisiología del reflejo fotomotor



Adaptado de Sung-Hee K. Approach to pupillary abnormalities via anatomical pathways. Journal of Yeungnam Medical Science. 2017;34(1):11-18.

Figura 6. Defecto pupilar aferente relativo

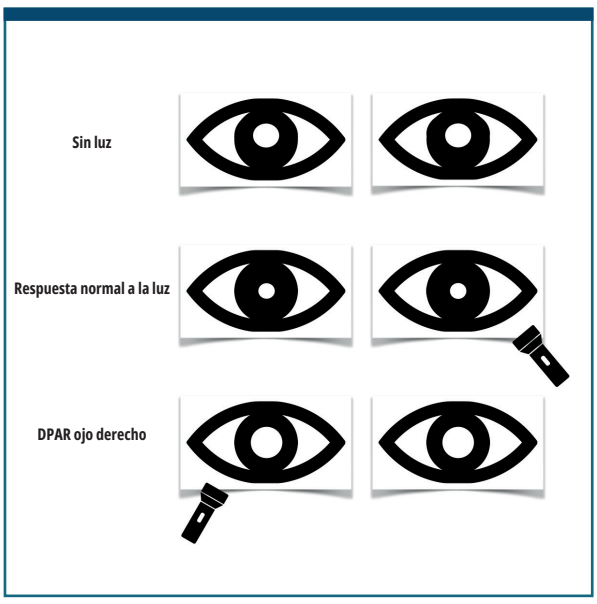


Tabla 3. Diferentes test de colirios y su utilidad diagnóstica

Test	Mecanismo de acción	Utilidad diagnóstica
Mayor anisocoria en luz (pupila grande anómala)		
Pilocarpina diluida (0,1 %)	• Parasimpaticomimético. Estimulación directa del esfínter	• Pupila tónica Adie se contrae y pupila con paresia III pc puede contraerse (hipersensibilidad por denervación) • Pupila normal y pupila con bloqueo farmacológico no responden
Pilocarpina (1 %)	• Parasimpaticomimético. Estimulación directa del esfínter	• Pupila normal y pupila con paresia III pc se contraen • Pupila con bloqueo farmacológico no responde
Mayor anisocoria en oscuridad (pupila pequeña anómala)		
Cocaína (2 % al 10 %)	• Inhibe reabsorción de noradrenalina almacenada en las fibras simpáticas	• Pupila de Horner no se dilatará • Pupila normal se dilatará
Hidroxianfetamina	• Induce liberación de norepinefrina en la neurona simpática de tercer orden	• Pupila de Horner preganglionar (primer o segundo orden) se dilatará • Pupila de Horner postganglionar (tercer orden) no se dilatará
Apraclonidina (0,5 %)	• Agonista simpático débil	• Pupila de Horner se dilatará (si hipersensibilidad denervativa) • Pupila normal no se dilatará o lo hará ligeramente

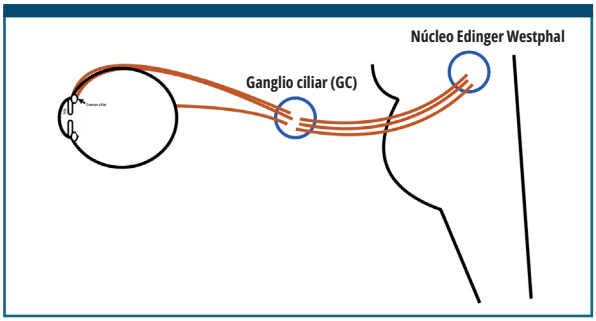
Adaptado de Mazziota JC, Pomeroy SL, Newman NJ , Jankovic J. (Eds). Neurología Clínica Bradley & Daroff 8º Ed. Barcelona: Elsevier España.

(0,1 %) para evaluar la midriasis y el test de apraclonidina, para la miosis (Tabla 3).

5.1 Pupila tónica de Adie

La pupila tónica se caracteriza por una midriasis con respuesta escasa o ausente a la luz y reacción lenta a la acomodación, causada por un daño en las fibras parasimpáticas que inervan el iris. Aunque descrita previamente por otros autores, se le conoce con el nombre del neurólogo australiano William John Adie tras su primera mención en 1931 y posteriores trabajos profundizando en su descripción[11].

Figura 7. Vía pupilar parasimpática dañada en la pupila tónica de Adie



Adaptado de McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. Compr Physiol. 2015 Jan;5(1):439-73.

Tiene una prevalencia aproximada de **2 casos por cada 1000 habitantes**. La edad más frecuente de presentación es entre los 20 y 40 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. En su forma idiopática (pupila tónica de Adie) presenta un **predominio en el sexo femenino** (2,6:1)[12].

La inervación parasimpática viaja desde el núcleo de Edinger-Westphal hacia el ojo a través del tercer nervio craneal y hace sinapsis en el ganglio ciliar. Posteriormente se dirige al cuerpo ciliar e iris. El número de fibras que inervan el cuerpo ciliar es 30 veces superior al que inerva la pupila (Figura 7)[13]. Tras el daño del ganglio ciliar, se produce una reinervación anómala que condiciona una mayor sensibilidad de las fibras denervadas, y parte de las fibras antes destinadas al cuerpo ciliar se dirigen ahora al iris. Esto explica la característica respuesta tónica tras la contracción pupilar.

5.1.1 Clínica

La pupila tónica de Adie se presenta como una midriasis, más evidente en condiciones de luz. En el 80 % de los casos es unilateral. Sus características principales son:

- Escasa o **ausente respuesta a la luz**, lo que producirá fotofobia.

- **Contracción a la acomodación** lenta pero mejor conservada que la respuesta a la luz (disociación luz-cerca).

- **Dilatación lenta tras la acomodación**: cuando se produce la constricción pupilar esta se mantiene (reacción tónica). Tras ello la dilatación será lenta pudiendo tardar hasta unos minutos en recuperarse.

- **Hipersensibilidad colinérgica**: la instilación de pilocarpina (parasimpaticomimético) desencadena una miosis marcada en el ojo afecto. La hipersensibilidad puede tardar unos días en desarrollarse.

Con el paso del tiempo la pupila tónica puede volverse más pequeña que la sana. Los pacientes pueden presentar también reflejos osteotendinosos disminuidos (síndrome de Adie-Holmes)[14].

5.1.2 Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. La hipersensibilidad colinérgica se puede comprobar realizando una prueba con **pilocarpina diluida al 0,1 %** sobre los dos ojos. Normalmente a estas dosis la pilocarpina no produce efectos sobre el ojo sano, provocando una marcada miosis en el ojo afecto (Figura 8).

Pueden solicitarse una serie de pruebas dirigidas a descartar causas secundarias:

- Análisis sanguíneo que incluya hemograma, bioquímica con reactantes de fase aguda y serología para sífilis, virus Zoster, VIH, *Borrelia*.

- Neuroimagen con estudio vascular: TAC craneal y angio-TAC en urgencias, sobre todo en aquellos casos con afectación de movimientos oculares, para descartar afectación compresiva de III NC. Ambulatoriamente puede solicitarse una RM con angio-RM.

Numerosos procesos pueden ocasionar una pupila tónica[14,15] (Tabla 4).

5.1.3 Tratamiento

La pupila tónica de Adie es una afección benigna. La paresia acomodativa puede resolverse con el tiempo, entre varios meses y años. Sin embargo, la reacción de la pupila a la luz no suele recuperarse. Aunque en general no requiere tratamiento, puede utilizarse

Tabla 4

Diagnóstico diferencial de la pupila tónica de Adie	
Pupila tónica de Adie (idiopático)	**Neuropatía** (autonómica o periférica)
Parálisis del III par craneal	**Cirugía o terapia con láser**
Infección e inflamación	**Paraneoplásico**
• Difteria • Sífilis • Miller-Fisher/SGB • VVZ • Lyme • VIH • Covid19	• Síndrome de Eaton-Lambert • Neuropatía carcinomatosa • Neuroblastoma congénito • Neoplasia pulmonar de células pequeñas y Ac. anti-Hu
Isquemia	**Traumatismo** (no quirúrgico)
• Vasculitis orbital • Granulomatosis linfomatoide • Migraña • Arteritis de células gigantes	• Traumatismo cerrado en el plexo ciliar • Fractura del suelo orbital • Hemorragia retrobulbar • Daño a los nervios ciliares cortos
Anestesia local	**Toxicidad**
• Bloqueo dentario inferior • Inyección de alcohol retrobulbar	• Quinina • Tricloroetileno
Lesión local (ocular u orbital)	
• Tumor orbital o coroidal	

Adaptado de Batawi H, Micieli JA. Adie's tonic pupil presenting with unilateral photophobia successfully treated with dilute pilocarpine. BMJ Case Rep. 2020;13(1):e233136.

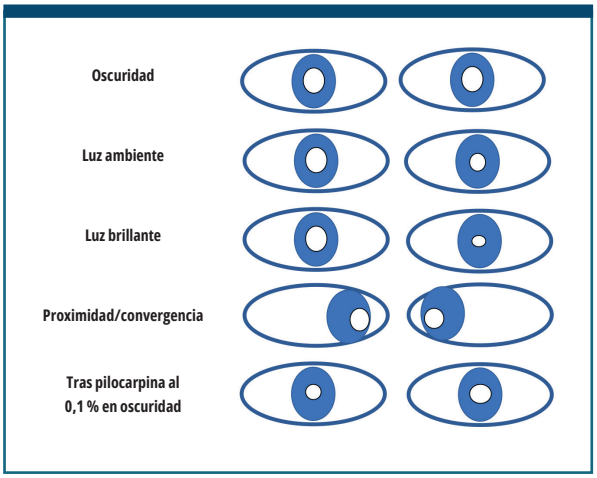
pilocarpina diluida al 0,1 % para el alivio sintomático en casos con fotofobia grave. Debe tenerse en cuenta que estos medicamentos pueden precipitar espasmo ciliar, dolor de cejas, empeorar la anisocoria o inducir miopía. En pacientes con paresia acomodativa persistente, pueden utilizarse segmentos bifocales esmerilados para corregir la visión[12,14,15].

En resumen, la pupila tónica de Adie consiste en una midriasis por afectación parasimpática a nivel del ganglio ciliar. La causa más frecuente es idiopática. Son clave la respuesta nula o escasa a la luz, la contracción lenta a la acomodación y la hipersensibilidad a pilocarpina.

5.2 Síndrome de Horner

El síndrome de Horner es producido por la lesión de la vía oculosimpática. Se compone de miosis,

Figura 8. Test de pilocarpina diluida 0,1 % en una pupila de Adie



ptosis con aparente enoftalmos y anhidrosis de la cara ipsilateral[16].

Se ha descrito una incidencia aproximada de 2,3 casos por cada 100 000 personas por año en los Estados Unidos. Afecta tanto a hombres como a mujeres. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común en edad media[17].
Se produce por la lesión de la vía simpática, que está compuesta por tres neuronas (Figura 9):

- **Neurona de primer orden** (central): originada en el hipotálamo, desciende caudalmente hasta la médula espinal cervical donde hace sinapsis a nivel C8-T2.

- **Neurona de segundo orden** (preganglionar): sale de la médula espinal y viaja en la cadena simpática cervical a través del plexo braquial, sobre el ápex pulmonar y hace sinapsis en el ganglio cervical superior. Se encuentra cerca del ángulo mandibular y la bifurcación de la carótida común.

- **Neurona de tercer orden** (postganglionar): rodeando la carótida interna atraviesa el seno cavernoso. Posteriormente se une a la primera división del nervio trigémino para entrar en la órbita. Inerva los músculos dilatadores del iris y músculos lisos del párpado superior (músculo de Müller) e inferior (músculos retractores)[18].

Las causas varían según edad y localización de la lesión (Tabla 5). En un estudio de cohorte retrospectivo las causas más frecuentes fueron las quirúrgicas (de cuello o tórax), la disección carotidea y el tumor de tórax o cuello. El ictus es una causa menos frecuente[19], siendo el síndrome de Wallemberg el más común.

5.2.1 Clínica

- **Ptosis**: el músculo de Müller contribuye en 1-2 mm a la elevación palpebral. Ptosis superiores harían pensar en afectación del III NC. El párpado inferior también se afecta, mostrando disminución de la hendidura palpebral (ptosis inversa) con apariencia de enoftalmos.

- **Miosis**: la anisocoria es más evidente en condiciones de oscuridad. Se conserva la midriasis ocular pasiva por la relajación del músculo constrictor, que se produce tras unos segundos de estar en oscuridad. Es por lo que, tras 10-15 segundos, la anisocoria será menos evidente.

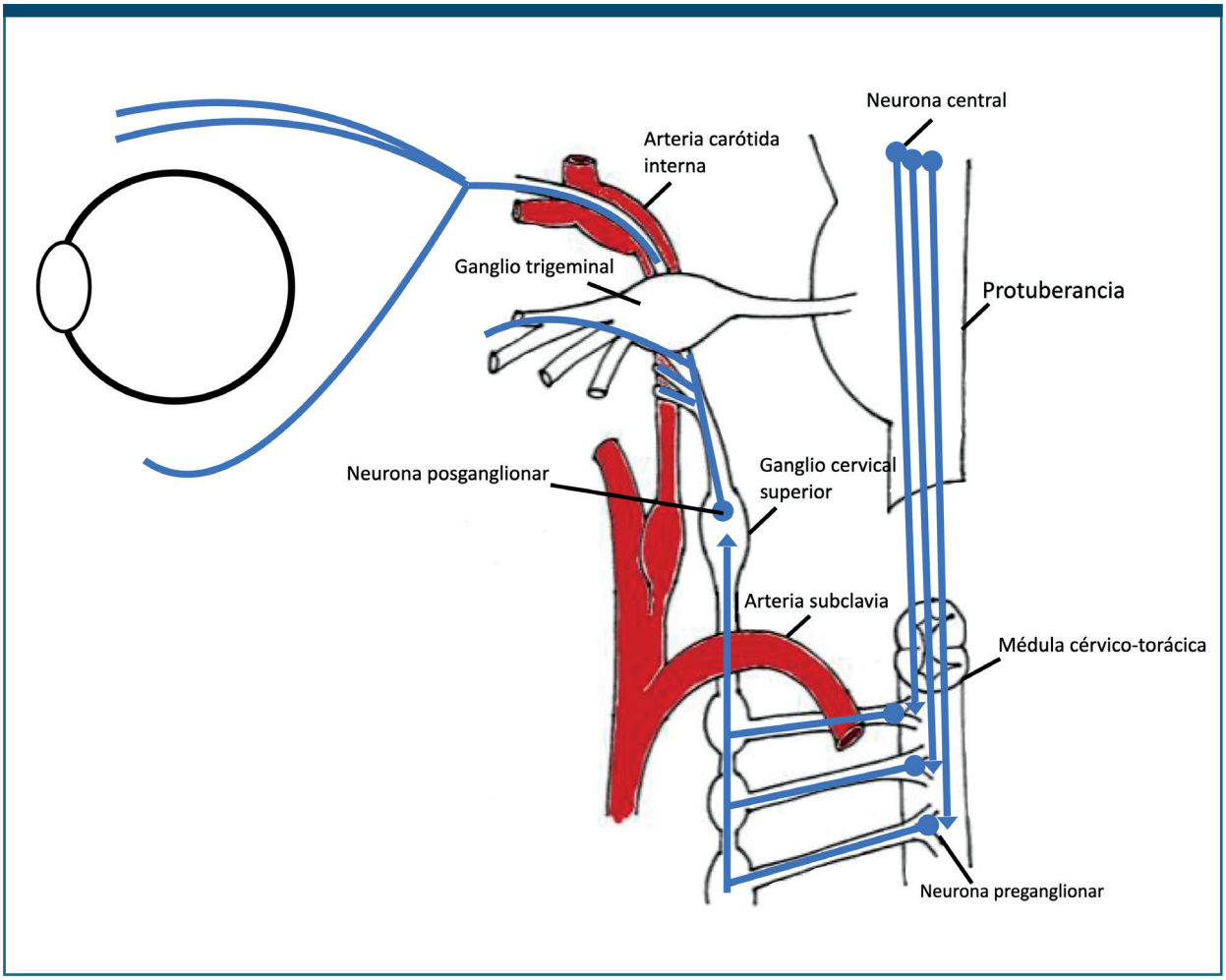
- **Anhidrosis**: producida en lesiones centrales o preganglionares (de primer o segundo orden).

Tabla 5

Tipos de afectación de neuronas en la vía simpática cervical			
Tipos	**Localización**	**Causas**	**Características**
Primer orden (central)	Hipotálamo, troncoencéfalo, médula cervical	Ictus, lesión medular por encima de T2-T3, tumores intracraneales, esclerosis múltiple	Ptosis, miosis y anhidrosis
Segundo orden (preganglionar)	Lesiones de apex pulmonar, mediastino o parte anterior del cuello	Tumor Pancoast, linfadenopatía mediastínica, traumatismo plexo braquial, lesión en costilla cervical	Ptosis, miosis y anhidrosis
Tercer orden (postganglionar)	Lesiones de carótida interna, base de cráneo, seno cavernoso u órbita	Disección carótida interna, fístula carótido-cavernosa, cefalea en racimos, migraña, arteritis temporal	Ptosis y miosis

Adaptado de: Shankar N, Nagarajan E, Sakuru RC, et al. Horner Syndrome Due to Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection. 2018. Cureus, 10(9), e3382.

Figura 9. Vía simpática cervical



Adaptado de: Martin TJ. Horner Syndrome: A Clinical Review. ACS Chem Neurosci. 2018;9(2):177-186. Reproducido desde Martin, T.J.; Corbett, J.J. Practical Neuroophthalmology; McGraw Hill, 2013.

Las fibras de la sudoración facial y vasodilatación se ramifican en el ganglio cervical superior siguiendo la arteria carótida externa hasta la cara, mientras que las fibras simpáticas del ojo continúan por el plexo carotideo de la carótida interna. En niños la rubefacción hemifacial (signo del arlequín) es con frecuencia más manifiesta que la anhidrosis.

- Tras una denervación preganglionar aguda la temperatura de la piel aumenta en el lado de la lesión debido a la pérdida de control vasomotor y la consiguiente dilatación de los vasos sanguíneos. Puede haber enrojecimiento e hiperemia conjuntival, lagrimeo y congestión nasal.

- La despigmentación del iris ipsilateral se podría observar en casos congénitos, no en adquiridos.

5.2.2 Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico pueden emplear se gotas de **apraclonidina al 0,5 %** (agonista alfa-adrenérgico). La hipersensibilidad a la denervación hará que la pupila afecta se dilate más que la sana, provocando una inversión de la anisocoria. La **hidroxianfetamina al 1 %** libera la norepinefrina almacenada en las terminaciones nerviosas adrenérgicas postganglionares tras una hora de su empleo. Una pupila normal y una de Horner de primer o segundo orden se dilatarán. Las de tercer orden no se dilatarán al no disponer de norepinefrina en la sinapsis terminal. La prueba puede ser negativa si se realiza en las primeras 2-3 semanas tras la lesión, al no haberse producido la atrofia del bulbo presináptico. Tampoco debe realizarse en las 48 horas tras el uso de apraclonidina ya que puede artefactarse. En la práctica, no suele

emplearse al no estar comercializada y deber prepararse en formulación magistral[16,18].

Es importante prestar atención a los signos acompañantes para poder enfocar el estudio de imagen complementario. En caso de **focalidad neurológica** o **signos medulares** estaría indicada una RM cerebral o medular cervical, respectivamente (descartar lesiones centrales).

Si la afectación oftálmica no se acompaña de focalidad y presenta **instauración progresiva** o antecedente de **cirugía cervicotorácica**, es importante valorar la región cervical, ápex pulmonar y zona paravertebral mediante radiografía de tórax, TC o RM torácica (lesiones preganglionares).

En caso de presentar un **dolor en cara o cuello** con aparición del síndrome de forma aguda, pensar en una disección carotidea, debiendo realizarse angio-TAC urgente o RM con angio-RM, según disponibilidad. Si se acompaña de **oftalmoparesia**, en particular con afectación del VI NC sin otros signos del tronco encefálico, el estudio debe centrarse en el seno cavernoso (lesiones postganglionares)[20].

En un niño con un síndrome de Horner sin causa aparente ni antecedente traumático debe descartarse un tumor, particularmente neuroblastoma[16-18].

En resumen, el síndrome de Horner se debe a la lesión de la vía simpática ocular, conformada por tres neuronas. Se presenta con ptosis palpebral, miosis y, en caso de afectación de neurona de primer o segundo orden, anhidrosis. La causa más frecuente es la lesión postquirúrgica cervical o torácica, seguida del aneurisma carotídeo[16,19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavin PJM, Rucker JC. (2022). Neurooftalmologia: Sistema motor ocular. En Mazziota JC, Pomeroy SL, Newman NJ , Jankovic J. (Eds). Neurología Clínica Bradley & Daroff 8º Ed (pp 201-240). Barcelona: Elsevier España.
2. Rucker JC (2008) Acquired ocular Motility Disorders and Nystagmus. In Kidd DP, Newman NJ, Biousse V. (Eds). Blue Book of Neuro-Ophthalmology (pp 312-331). Butterorth Heinman Elsevier.
3. Robinson DA. Basic framework of the vestibulo-ocular reflex. Prog Brain Res. 2022;267(1):131-153. doi: 10.1016/bs.pbr.2021.10.006. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35074050.
4. Searle A, Rowe FJ. Vergence Neural Pathways: A Systematic Narrative Literature Review. Neuroophthalmology. 2016 Sep 2;40(5):209-218. doi:10.1080/01658107.2016.1217028. PMID: 27928407; PMCID: PMC5122972.
5. Zarranz JJ. Neurología. 5ª ed. Neurooftalmología. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2013. P 71-91.
6. A. Galán Terraza, J. Visa Nasarre, T. Alonso Alonso, et al. Evaluación del paciente con diplopía . Acta Estrabológica 2010;1:3-20.
7. Seay MD, Rucker JC. (2022). Neuropatías craneales. En Mazziota JC, Pomeroy SL, Newman NJ , Jankovic J. (Eds). Neurologia Clínica Bradley & Daroff 8º Ed (pp. 1783-1797). Barcelona: Elsevier España.
8. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in clinical neurology. 5th ed. The localization of lesions affecting the ocular motor system. Philadelphia: Lippincott Wilkins and Wilkins; 2007. P 155-237.
9. Bouffard MA. The Pupil. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(5):1194-1214.
10. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. Compr Physiol. 2015;5(1):439-473.
11. Adie WJ. Tonic pupils and absent tendon reflexes: a benign disorder sui generis; its complete and incomplete forms. Brain 1932;55:98-113.
12. Thompson HS. Adie's syndrome: some new observations. Trans Am Ophthalmol Soc. 1977;75:587-626.
13. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. Compr Physiol. 2015;5(1):439-473.
14. Batawi H, Micieli JA. Adie's tonic pupil presenting with unilateral photophobia successfully treated with dilute pilocarpine. BMJ Case Rep. 2020;13(1):e233136.
15. Xu SY, Song MM, Li L, et al. Adie's Pupil: A Diagnostic Challenge for the Physician. Med Sci Monit. 2022;28:e934657.
16. Martin TJ. Horner Syndrome: A Clinical Review. ACS Chem Neurosci. 2018;9(2):177-186.
17. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology 10th ed. Philadelphia: Elsevier. 2017.
18. Walsh F, Hoyt W. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology: The Essentials. Reino Unido: Wolters Kluwer. 2016.
19. Sabbagh MA, De Lott LB, Trobe JD. Causes of Horner Syndrome: A Study of 318 Patients. J Neuroophthalmol. 2020;40(3):362-369.
20. Shankar N, Nagarajan E, Sakuru RC, et al. Horner Syndrome Due to Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection. 2018. Cureus, 10(9), e3382.

CAPÍTULO 16

Trastornos de otros pares craneales

Amelia Mendoza Rodríguez
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia.

Claudia Gómez López de San Román
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia.

Lorena Caballero Sánchez
Servicio de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia.

1. INTRODUCCIÓN

Los nervios craneales son 12 pares de nervios que inervan la mayoría de las estructuras de la cabeza y el cuello. La valoración de los trastornos de los nervios craneales requiere conocer la neuroanatomía, semiología y procesos patológicos más frecuentes. Nos podremos encontrar ante la parálisis aislada de un nervio craneal, o neuropatías craneales múltiples.

2. NERVIO TRIGÉMINO (V NERVIO CRANEAL)

2.1 Anatomía

El nervio trigémino es el nervio craneal más largo. Tiene cuatro núcleos; el sensitivo principal en la parte posterior de la protuberancia, el espinal que se extiende desde el anterior por todo el bulbo hasta el segundo segmento cervical, el mesencefálico, y el motor ubicado en protuberancia, medial al sensitivo principal. Tras abandonar la cara anterior de la protuberancia los cuerpos de las neuronas sensitivas forman el ganglio trigeminal (de Gasser) en el cavum de Meckel, y se divide en tres ramas; el nervio oftálmico (V1), y el nervio maxilar (V2), que contienen fibras sensitivas, y el nervio mandibular (V3), con fibras sensitivas y motoras. Recoge la sensibilidad de la cara y superficies mucosas. Sus fibras motoras inervan los músculos de la masticación, tensor tímpano (músculo del martillo), tensor del velo del paladar (músculo periestafilino externo), músculo milohioideo, y el vientre anterior del músculo digástrico[1].

2.2 Exploración

Debemos explorar la sensibilidad aplicando distintos estímulos en las áreas cutáneas y mucosas de las tres ramas trigeminales, valorando sus territorios sensitivos. Debemos tener en cuenta que, aunque está en la cara, la sensibilidad del ángulo de la mandíbula no es recogida por el nervio trigémino (Figura 1).

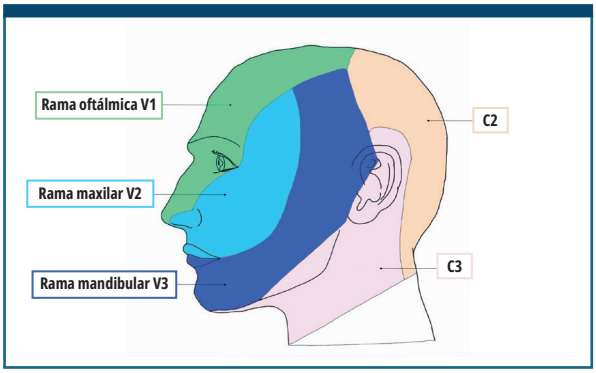
La afectación motora provocaría una desviación de la mandíbula hacia el lado lesionado al abrir la boca, y una disminución del trofismo en los músculos palpables[2].

2.3 Etiología y clínica

Cualquier lesión del nervio trigémino se puede manifestar como dolor, parestesias y/o déficit sensitivo. El dolor puede ser paroxístico, o persistente. Las parestesias pueden ser de distintas características. Una lesión completa provocará anestesia[2].

Las lesiones del nervio trigémino a nivel proximal, en el ángulo pontocerebeloso, pueden asociar debilidad facial, y disfunción auditiva o vestibular por afectación de los VII y VIII nervios craneales ipsilaterales. En los segmentos cisternales el nervio trigémino se puede afectar por aneurismas, vasos aberrantes, schwannomas, meningiomas, quistes epidermoides, meningitis carcinomatosa, diseminación perineural de neoplasias malignas, traumatismos, procesos infecciosos e inflamatorios[3].

Figura 1. Territorios sensitivos craneales



A nivel del ganglio trigeminal los tumores son poco frecuentes (schwannomas y meningiomas), pero otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello, como el cáncer de nasofaringe, pueden diseminarse al cavum de Meckel. Otras posibles etiologías a este nivel serían la sarcoidosis y osteomielitis.

En lesiones del seno cavernoso pueden afectarse V1 y V2 de forma conjunta con los nervios oculomotores (III, IV y VI) por tumores, lesiones vasculares, infecciones y lesiones inflamatorias o idiopáticas, como la sarcoidosis o el síndrome de Tolosa-Hunt.

El síndrome de Gradenigo consiste en una triada clínica típica que asocia otitis media aguda, dolor facial en la zona inervada por el trigémino, y diplopía por parálisis del VI nervio craneal ipsilateral, secundaria a petrositis apical aguda. Gracias a los tratamientos antibióticos hoy en día es poco frecuente[4].

Lesiones extraaxiales adyacentes o que surgen del cráneo también pueden afectar al trigémino. Los meningiomas, schwannomas, metástasis o lesiones óseas como la displasia fibrosa y la enfermedad de Paget pueden lesionar al nervio en el área de entrada a nivel craneal, en la fisura orbitaria superior (V1), el agujero redondo (V2) o fisura oval (V3). La patología orbitaria puede comprometer V1 en la fisura orbitaria superior, causando dolor orbitario y supraorbitario, junto con una disminución del reflejo corneal.

Las lesiones inflamatorias o neoplásicas del seno maxilar pueden comprometer V2 en el agujero infraorbitario o la fosa pterigopalatina. Una neuropatía V3 puede ser el resultado de un absceso dental cerca del tercer molar o una lesión del nervio alveolar inferior durante los procedimientos quirúrgicos orales[3].

El «síndrome del mentón entumecido» se refiere a la presencia de parestesias en el labio inferior y barbilla, por afectación los nervios mentoniano o alveolar inferior. Es importante su reconocimiento ya que puede ser el síntoma de presentación de una neoplasia maligna subyacente[5].

Otras causas de neuropatía del trigémino son la neuralgia (ver capítulo 60), autoinmune (asociados a esclerodermia, lupus, síndrome de Sjögren), y la neuralgia postherpética.

3. NERVIO FACIAL (VII NERVIO CRANEAL)

3.1 Anatomía

El nervio facial contiene fibras motoras, sensitivas y parasimpáticas. El núcleo motor está localizado a nivel inferior en la protuberancia. La parte que inerva la musculatura facial superior recibe fibras corticales de ambos hemisferios cerebrales, y la parte que inerva la musculatura facial inferior solo recibe fibras del hemisferio cerebral contralateral. Estas fibras motoras inervan la musculatura facial, músculo del estapedio (o músculo del estribo), vientre posterior del digástrico, y músculo estilohioideo. Las fibras sensoriales y parasimpáticas son transportadas a través del nervio intermedio (nervio de Wrisberg). Sus fibras sensitivas transmiten la sensibilidad del conducto auditivo externo, pabellón auricular, mastoides y mucosa del paladar, así como el gusto de los dos tercios anteriores de la lengua. El nervio facial también inerva la glándula lacrimal y las glándulas salivales submandibular y sublingual[1].

El nervio facial viaja con el nervio vestibulococlear (VIII) en el meato auditivo interno antes de ingresar al canal facial (canal de Falopio), un canal óseo estrecho dentro del hueso temporal. Es debido a su curso a través de este estrecho canal, con poco espacio para la expansión, que se cree que la inflamación del nervio (debida a cualquier causa) provoca la compresión que produce su parálisis. La primera rama del nervio facial en salir, a nivel del ganglio geniculado, está compuesta por las fibras que inervan la glándula lagrimal, a través del nervio petroso superficial mayor. Si en una parálisis facial periférica hay disminución del lagrimeo indicará que la lesión es más proximal. Distal al ganglio geniculado, salen las fibras que inervan el músculo estapedio, y una lesión a este nivel justificaría la presencia de hiperacusia. La cuerda del tímpano, que transmite

el gusto, es la rama final del nervio facial, antes de su salida por el agujero estilomastoideo[6]. Posteriormente discurre a través de la glándula parótida antes de dividirse en ramas que inervan todos los músculos de la expresión facial.

3.2 Exploración

El primer paso en la evaluación de una parálisis facial aguda es determinar si se debe a un problema en el sistema nervioso central o periférico. Dada la disposición de las fibras motoras, una debilidad del área facial inferior unilateral, respetando la superior, será debida a una lesión central por encima del nivel del núcleo facial en la protuberancia del hemisferio contralateral. Una lesión unilateral en la corteza o en las fibras corticobulbares subyacentes suele producir una parálisis facial contralateral voluntaria de tipo central, que no afecta las secreciones salivales y lagrimales, ni el sentido del gusto. La parálisis facial periférica mostrará debilidad de todos los músculos de la expresión facial, incluyendo el músculo frontal y el orbicular de los párpados (Figuras 2b y 2c). Suele deberse a una lesión del nervio facial ipsilateral, pero también puede estar provocado por una lesión del núcleo facial ipsilateral o del fascículo nervioso en la protuberancia. La debilidad facial se objetivará al pedir al paciente que eleve las cejas (para valorar la debilidad frontal, observando una asimetría, sin que aparezcan arrugas frontales en el lado afectado), que cierre los ojos (veremos una debilidad franca o una asimetría en la oclusión palpebral), y para objetivar la debilidad facial inferior solicitaremos que muestre los dientes (observando la debilidad facial inferior con el surco nasogeniano menos marcado), que hinche los carrillos (escapará el aire por el lado debilitado), o intente silbar. Se conoce como fenómeno de Bell a la elevación del globo ocular, al intentar cerrar los párpados, en un paciente con parálisis facial (Figura 2c). El parpadeo está lentificado en el lado parético[2]. La hiperacusia resulta de la parálisis del músculo estapedio, que amortigua las vibraciones de los huesecillos del oído, y hace que los sonidos sean anormalmente intensos en el lado afectado[7]. Se puede poner de manifiesto haciendo que el paciente escuche el sonido de un diapasón. Aunque se podría esperar disminución del lagrimeo, no nos debe extrañar la presencia de lágrimas que corren por la mejilla, ya que puede ser debido a la debilidad de la porción inferior del orbicularis oculi, que impide que las lágrimas se dirijan hacia el conducto lagrimal. Aunque inerva glándulas salivales no se suele ver boca seca[6].

Desde el agujero estilomastoideo, el nervio facial discurre a través de la glándula parótida antes de dividirse en ramas que inervan todos los músculos de la expresión facial. A este nivel las ramas individuales pueden verse afectadas por lesiones traumáticas, infiltrativas o compresivas, provocando una parálisis facial parcial de la hemifacies inferior con preservación de la musculatura periocular y frontal. Por eso es importante realizar una exploración cuidadosa de cabeza y cuello, buscando masas en glándula parótida, signos de otitis media, lengua fisurada e hinchazón facial, adenopatías cervicales o lesiones cutáneas, estas últimas relacionadas con la invasión perineural por células escamosas u otros tipos de neoplasias[6].

Figura 2. Síndrome de Ramsay Hunt



Lesiones herpéticas en conducto auditivo externo y pabellón auricular (a). Parálisis facial periférica derecha (b). Signo de Bell (c).

Ante la posibilidad de que la parálisis facial esté en contexto de un herpes zóster (síndrome de Ramsay Hunt), debemos explorar el paladar, conducto auditivo externo y pabellón auricular en busca de vesículas (Figura 2)[8].

3.3 Etiología y clínica

La parálisis facial periférica unilateral en la mayoría de los casos no tiene una causa aparente (parálisis de Bell). Aparece en unas 24-72 horas, es unilateral, y no presenta ningún otro síntoma o signo en la exploración neurológica y sistémica. Con frecuencia los pacientes con parálisis de Bell refieren dolor típicamente periauricular y/o mastoideo.

Hay edema del nervio dentro del estrecho canal de Falopio, que se piensa que podría ser por isquemia en pacientes predispuestos, como los ancianos o aquellos con diabetes mellitus o hipertensión, similar a otras neuropatías craneales isquémicas conocidas, aunque la mayoría de los casos sería por una reactivación del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1)[6].

Ante una parálisis de Bell no se precisa realizar pruebas de neuroimagen, que sí serán necesarias si se observa debilidad facial en asociación a afectación de otros nervios craneales, si no hay recuperación después de tres a seis semanas tras el inicio de los síntomas, o si una contracción o espasmo facial precedió a la parálisis (lo que indica una irritación continua del nervio facial, que sugiere un tumor causante)[7]. Como tratamiento se administra un ciclo corto de prednisona oral dentro de los 2 a 14 días posteriores al inicio de los síntomas. Debido a que la parálisis de Bell está asociada con la infección por HSV, el tratamiento antiviral puede ayudar, aunque faltan datos que demuestren que dicho tratamiento acelera la recuperación o conduce a un mejor resultado a largo plazo. La mayoría se recuperan por completo. Los factores de mal pronóstico que podrían condicionar debilidad facial residual son edad

Tabla 1

Causas de parálisis facial
Parálisis de Bell
Congénita, posnatal • Síndrome de Moebius • Trauma perinatal, fórceps • Enfermedad de Kawasaki • Enfermedad de Albers-Schoenberg (osteopetrosis)
Tumoral • Neurinoma • Meningioma • Colesteatoma • Metástasis • Tumor parotídeo • Leucemia • Meningitis carcinomatosa
Meningitis • Bacteriana • Vírica • Fúngica • Sífilis • Lyme/borreliosis • Parásitos (triquinosis, neurocisticercosis)
Infecciosa • Virus herpes simple • Síndrome de Ramsay Hunt • Seroconversión VIH • Osteomielitis de la base del cráneo • Infecciones óticas • Mastoiditis • Parotiditis • Mycoplasma • Virus influenza • Enfermedad de Lyme • Lepra • Poliomielitis
Miscelánea • Síndrome de Guillain-Barré • Síndrome de Miller-Fisher • Polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica • Sarcoidosis • Síndrome de Sjögren • Poliarteritis • Amiloidosis • Histiocitosis X • Síndrome de Melkersson-Rosenthal • Hipertensión intracraneal benigna • Traumatismo • Esclerosteosis • Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth • Parálisis facial familiar • Síndrome de Wernicke-Korsakov • Intoxicación por etilenglicol

avanzada, diabetes, hipertensión, debilidad facial severa, ausencia de dolor y disminución del lagrimeo.

Aunque la parálisis de Bell es la causa más frecuente de parálisis facial, hay otras posibilidades diagnósticas (Tabla1). Ante una parálisis facial, las señales que nos alertarán de otras posibles etiologías son el inicio gradual durante semanas o meses, la ausencia de mejoría en tres meses, la afectación de otros nervios craneales, la bilateralidad, el aumento de tamaño de la glándula parótida, otitis media, presencia de vesículas a nivel auricular u orofaringe, datos que hagan sospechar enfermedad de Lyme o virus de la inmunodeficiencia humana, y el cáncer sistémico.

La parálisis de Bell rara vez reaparece (solo en un 7 %). La parálisis facial recurrente debe hacer pensar en otras causas, como linfoma, leucemia, sarcoidosis, lupus, síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangeítis, enfermedad de Lyme, y síndrome de Melkersson-Rosenthal[9].

La causa secundaria de parálisis facial más frecuente es el síndrome de Ramsay Hunt por herpes zóster (Figura 2). Por ello siempre debemos explorar la región ótica y orofaringe en busca de vesículas (Figura 2a). Puede haber síntomas como vértigo, hipoacusia y tinnitus, por asociar afectación del nervio vestibulococlear[8].

Ante una parálisis facial debemos sospechar enfermedad de Lyme, si estamos en área endémica, especialmente si la parálisis facial es bilateral o en la infancia.

Ante una parálisis facial bilateral también debemos plantear otros diagnósticos (Tabla 2).

Es importante reconocer que una parálisis facial periférica puede ser el primer signo de un trastorno en evolución como carcinomatosis meníngea, neurosarcoidosis (siendo la manifestación neurológica más frecuente), o síndrome de Guillain-Barré (tanto el cuadro clásico que puede presentar debilidad bulbar y de las extremidades con arreflexia, como el subtipo que se manifiesta solo por debilidad facial bilateral y parestesias distales).

El espasmo hemifacial se caracteriza por contracciones involuntarias (movimiento clónico y/o tónico) de los músculos inervados por el nervio facial. Suele ser debido a la compresión por un asa vascular en la zona de salida de la raíz del nervio, existiendo otras etiologías menos frecuentes[10].

4. NERVIO COCLEOVESTIBULAR (VIII NERVIO CRANEAL)

4.1 Anatomía

El nervio cocleovestibular es un nervio sensorial que consta de dos partes, el nervio coclear que transmite la percepción sonora causada por la activación de la cóclea, y el nervio vestibular que recibe las aferencias vestibulares por activación del laberinto, proporcionando información de la postura y movimientos cefálicos. Los núcleos auditivo y vestibular están en el bulbo encefálico. Ambas partes del nervio abandonan la superficie anterior del encéfalo entre el borde inferior del puente y bulbo, con un trayecto lateral en la fosa craneal posterior, penetrando en el meato acústico interno con el nervio facial. Posteriormente las fibras nerviosas se distribuyen a diferentes partes del oído interno[1].

4.2 Exploración auditiva

Mediante el uso de un diapasón estudiamos la conducción ósea y aérea del sonido. La prueba de Weber consiste en poner el diapasón en la línea media craneal. Si hay una hipoacusia por afectación coclear

Tabla 2

Causas de parálisis facial bilateral
Parálisis de Bell
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Miller-Fisher
Neuropatía craneal múltiple
Meningitis carcinomatosa
Sarcoidosis
Amiloidosis
Intoxicación por etilenglicol
Síndrome de Moebius
Infección • Meningitis infecciosa • Sífilis • Enfermedad de Lyme • Virus herpes simple • Virus herpes zóster • Mononucleosis • Poliomielitis • Seroconversión VIH

o del nervio (hipoacusia de percepción) el paciente referirá que el sonido transmitido a través del hueso es menos intenso en el lado afectado. La prueba de Rinne consiste en poner el diapasón a nivel mastoideo (conducción ósea), y cuando el paciente refiere que desaparece el sonido colocamos el diapasón frente al oído (conducción aérea). En una persona sana la conducción aérea dura el doble que la ósea, es decir la fracción aérea/ósea es de 2 (Rinne positivo). En defectos cocleares o del nervio auditivo ambas conducciones del sonido estarán igualmente afectadas, por lo que esa relación no se alterará. En cambio, en una hipoacusia de transmisión, por problemas de tímpano, oído medio, u otras, la percepción será más duradera a nivel óseo que aéreo y la fracción aérea/ósea se invierte (Rinne negativo)[2].

4.3 Exploración vestibular

Para conocer la respuesta vestibuloocular debemos observar si hay nistagmo y sus características, en la posición primaria de la mirada, y miradas horizontales y verticales. Una hipofunción en el laberinto o nervio causará un nistagmo con movimiento lento hacia el lado afectado. Se suele apreciar mejor el componente rápido del nistagmo, que es un movimiento sacádico que compensa esa desviación, por lo que la dirección del nistagmo se define por esta fase[2].

El nistagmo por lesión periférica habitualmente es horizontorrotatorio, más acusado en la posición de la mirada hacia el lado sano, que es hacia donde se dirige el nistagmo (fase rápida). A diferencia del nistagmo de origen central, que se mantiene o empeora con la fijación visual, el nistagmo por lesión vestibular periférica aparece o aumenta en ausencia de fijación. Por ello se utilizan para su exploración las gafas de Frenzel. Si no disponemos de ellas podemos usar distintos métodos, como hacer mirar a una superficie blanca, como por ejemplo un papel o una pared, o utilizar el oftalmoscopio observando los movimientos de la retina (teniendo en cuenta que el movimiento de la retina es especular respecto al polo anterior).

La prueba de Barany consiste en extender los brazos y los dedos índices, señalando al frente. A continuación, se le solicita al paciente que cierre los ojos y mantenga esa posición 15 segundos, para observar si existen desviaciones laterales de los brazos o del cuerpo hacia el lado del sistema vestibular hipofuncionante.

En prueba de Uterberger se le solicitará al paciente que, con los ojos cerrados y los brazos extendidos sin moverse del lugar donde está, dé pasos sobre el mismo sitio. En una vestibulopatía periférica el eje corporal rotará al lado de la lesión más de 30 grados. Al solicitar al paciente que camine en tándem observaremos que se desvía hacia el lado del vestíbulo afectado.

La postura de una persona se mantiene por la integridad de la visión, la propiocepción y la función vestibular, siendo posible el control con solo dos sistemas. La prueba de Romberg consiste en mantener la bipedestación con los pies juntos y los ojos cerrados. Si hay una disfunción vestibular, la sensibilidad propioceptiva de forma aislada no será capaz de mantener la estabilidad provocando desequilibrio y caída del paciente[11].

Ante un paciente con mareo o vértigo siempre debemos realizar una exploración neurológica completa que descarte la presencia de signos que puedan hacernos sospechar patología central. Dentro de esta exploración existen pruebas dirigidas a determinar si estamos ante un vértigo de origen central, como las que se emplean en el protocolo HINTS (acrónimo formado por las iniciales de las palabras *Head Impulse, Nystagmus* y *Test of Skew*) (capítulo 17).

4.4 Etiología y clínica

Los síntomas de la lesión del nervio auditivo son la hipoacusia y los acúfenos, aunque lo más frecuente es que dicha sintomatología sea debida a patología de la cóclea. Los síntomas de mareo y vértigo habitualmente son debidos a patología del laberinto. Las causas pueden ser inflamatorias, traumáticas, isquémicas, tóxicas o tumorales (capítulo 17).

A nivel del ángulo pontocerebeloso podemos encontrar tumores como neurinomas (o schwannomas), meningiomas, o quistes epidermoides. Los neurinomas del VIII nervio craneal suelen producir una hipoacusia progresiva, acúfenos e inestabilidad, siendo menos frecuente el vértigo. Su tamaño podría condicionar sintomatología por afectación de otros nervios contiguos como el facial, el motor ocular externo y el trigémino[2]. Otras lesiones más raras serían las lesiones vasculares (aneurismas, asas vasculares, fístula dural), y lipomas[12].

La neuropatía del VIII nervio craneal puede ser de origen inflamatorio, en el contexto de sarcoidosis, neuroborreliosis, o viral. La neuritis vestibular se considera secundaria a una inflamación aguda de la porción vestibular del nervio. Cada vez hay más pruebas de que la neuritis vestibular es causada por la reactivación de una infección latente por el virus del herpes simple tipo 1[13]. Es un trastorno autolimitado, que cursa con vértigo agudo o subagudo en el transcurso de horas, de días de duración, que luego remite lentamente durante semanas con una recuperación completa en la mayoría de los pacientes[14].

La hipoacusia neurosensorial es la forma más común de pérdida auditiva y abarca patologías de la cóclea y el nervio auditivo, y se conoce como neuropatía auditiva. Se afecta la comprensión del habla más allá de los cambios en la audibilidad. Los pacientes con esta afección refieren que «pueden oír, pero no entender»[15].

La pérdida auditiva neurosensorial súbita es un síndrome que se manifiesta por una sordera no causada por una patología del oído externo o medio, sino por una patología en la cóclea o el nervio coclear, cuya fisiopatología es desconocida, y no se suele encontrar causa de la misma. Casi siempre es unilateral, con pérdida auditiva de al menos 30 dB en tres frecuencias secuenciales dentro de un período de 72 horas. El pronóstico es variable[14].

También la neuropatía del VIII nervio craneal se podrá afectar junto con otros pares craneales en tumores de la base del cráneo, granulomatosis, vasculitis, carcinomatosis meníngea, y otitis maligna.

5. NERVIO GLOSOFARÍNGEO (IX NERVIO CRANEAL)

5.1 Anatomía

El nervio glosofaríngeo es un nervio motor, sensitivo y parasimpático. Tanto funcional como anatómicamente va ligado al nervio vago (X nervio craneal). Consta de tres núcleos situados en el bulbo raquídeo: núcleo motor principal, núcleo parasimpático (o salival inferior) y núcleo sensitivo (formando parte del núcleo del tracto solitario). Emerge del tronco por el surco entre la oliva y el pedúnculo cerebeloso inferior, por encima del nervio vago. Pasa a través de la fosa craneal posterior y finalmente sale del cráneo por el foramen yugular (o agujero rasgado posterior), junto con la vena yugular y los nervios craneales vago y espinal. A nivel extracraneal el nervio desciende por el cuello junto con la vena yugular interna y la arteria carótida interna, pasando e inervando los músculos faríngeos hasta llegar al tercio posterior de la lengua[1,2].

A nivel motor inerva los músculos estilofaríngeo y constrictor superior de la faringe. Sus fibras sensitivas recogen la sensibilidad del oído medio, trompa de Eustaquio, parte superior de la faringe, y tercio posterior de la lengua incluyendo la sensación gustativa. Sus fibras vegetativas inervan la glándula parótida, y los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y barorreceptores del seno carotídeo[2,16].

5.2 Exploración

La parálisis aislada del nervio glosofaríngeo es muy rara. Habitualmente se lesiona de forma conjunta a otros nervios craneales y, además, muchas de sus funciones son compartidas con dichos nervios. Esto dificulta la exploración individualizada del nervio glosofaríngeo. Podemos explorar la sensibilidad táctil en el velo del paladar, tercio posterior de la lengua, faringe y amígdalas con un hisopo. La hipoestesia condicionará una pérdida del reflejo faríngeo ipsilateral. El sentido del gusto se valora mediante el reconocimiento de los cuatro sabores (dulce, salado, amargo, ácido) en el tercio posterior de la lengua[17].

El resto de la exploración se explicará más detalladamente en el apartado del nervio vago.

5.3 Etiología y clínica

Los nervios glosofaríngeo y vago participan de forma conjunta en varias funciones del tracto aerodigestivo superior, como el habla, la deglución, y respiración. Por su proximidad es frecuente que se afecten ambos nervios de forma conjunta. Por tanto, su afectación puede provocar disfagia, disfonía, disnea o una combinación de estos síntomas. A efectos prácticos, las lesiones aisladas del nervio glosofaríngeo son infrecuentes, y pueden ser asintomáticas, siendo difícil evaluar su disfunción por separado. La sintomatología es ipsilateral, habitualmente leve con disfagia, tos, e hipoestesia velopalatina. Puede haber un trastorno del gusto en la región posterior de la lengua[2]. Una disminución unilateral en la producción de saliva de la glándula parótida pasará desapercibida si no hay déficit en el resto de glándulas salivales[18].

Habitualmente la lesión del nervio glosofaríngeo se acompaña de afectación de otros nervios, como ocurre a nivel del agujero yugular, pudiendo asociar afectación de los nervios vago, espinal, hipogloso y síndrome de Horner. La compresión puede estar en relación con un tumor, siendo el glomus yugular el más frecuente, pero también por otras neoplasias, traumatismos, infecciones de los espacios retroestiloideo o amigdalino, y patología carotídea (Tabla 3).

La neuralgia del glosofaríngeo se caracteriza por episodios de dolor breve e intenso en base de la lengua, fosa amigdalar, ángulo mandibular y oído, provocados por la deglución, tos, y masticación, que se pueden acompañar de bradicardia y síncope (capítulo 60). La neuralgia también puede ser provocada por compresión por malformación de Chiari, tumoraciones, o compresión por una apófisis estiloides prominente o ligamento estilohioideo osificado (síndrome de Eagle)[19], aunque el dolor en estos casos suele ser más persistente y menos intenso.

6. NERVIO VAGO O NEUMOGÁSTRICO (X NERVIO CRANEAL)

6.1 Anatomía

El nervio vago o neumogástrico es un nervio motor, sensitivo y parasimpático. Consta de tres núcleos situados en el bulbo raquídeo: el núcleo dorsal con fibras parasimpáticas, el núcleo ambiguo con fibras motoras, y el núcleo del tracto solitario, con fibras sensitivas, compartiendo los dos últimos núcleos con el nervio glosofaríngeo. Tiene dos ganglios sensitivos, el ganglio sensorial superior o yugular (en la fosa yugular del hueso temporal) y el ganglio inferior, plexiforme o nodoso (distal al agujero yugular). Emerge por debajo del nervio glosofaríngeo, siguiendo su mismo recorrido, pasando a través de la fosa craneal posterior, saliendo por el agujero rasgado posterior, junto con la vena yugular donde se encuentra cerca del bulbo yugular (dilatación de la vena yugular que alberga el glomus o cuerpo timpánico). A nivel extracraneal, desciende por el cuello entre la arteria carótida y la vena yugular. Progresivamente irán surgiendo las diferentes ramas terminales: meníngeas auriculares, faríngeas, carotídeas, laríngeas superiores, laríngeas recurrentes, cardíacas, pulmonares, esofágicas, gastrointestinales[1,18]. Hay diferencias anatómicas entre ambos nervios recurrentes, ya que el derecho cruza por debajo de la arteria subclavia, rodeándola para volver a ascender hasta la laringe, mientras que el izquierdo tiene un trayecto más largo descendiendo hasta el arco aórtico antes de ascender[18].

A nivel motor inerva la musculatura laríngea y faríngea, excepto el estilofaríngeo (IX nervio craneal) y el tensor del velo del paladar (rama V3). También inerva el músculo palatogloso, que eleva la parte posterior de la lengua. Sus fibras sensitivas recogen

Tabla 3. Síndromes de afectación de varios pares craneales bajos

Mononeuropatía craneal múltiple			
Síndrome	**Nervios craneales**	**Localización**	**Etiología**
Vernet	IX, X, y XI	Agujero yugular	• Tumor • Infección • Fractura de base de cráneo
Collet-Sicard	IX, X, XI y XII	Agujero yugular extracraneal	
Villaret	IX, X, XI, XII y simpático	Espacio retroparotídeo	• Tumor • Aneurisma • Traumatismo
Tapia	X y XII	Pared lateral de la base de la lengua e hipofaringe (en el cruce de ambos nervios, a nivel del ganglio nodoso)	• Manipulación vía aérea (intubación)
Jackson	X, XI y XII	Espacio retroparotídeo	• Tumor • Aneurisma • Traumatismo
Schmidt	X y XI	Espacio retroparotídeo	• Tumor • Disección carotídea • Aneurisma • Trombosis yugular • Traumatismo

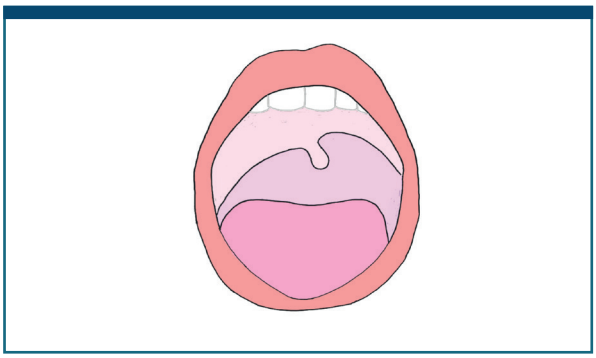
la sensibilidad de la laringe, canal auditivo externo, cara lateral de la membrana timpánica y meninges de la fosa posterior. También recoge información del aparato respiratorio, digestivo, corazón y arco aórtico. Sus fibras vegetativas se encargan de la broncoconstricción, cardioinhibición, secreciones de glándulas y motilidad del aparato digestivo (esófago, estómago, intestino delgado y grueso)[1,2,18].

6.2 Exploración

Las funciones mediadas por los nervios craneales IX y X incluyen la deglución, fonación, protección y modulación de las vías respiratorias.

A nivel faríngeo exploraremos la posición velopalatina y el reflejo nauseoso. Mediante la fonación prolongada de la letra A o al contactar con el depresor el fondo bucal, provocando el reflejo nauseoso, observaremos una asimetría velopalatina con descenso ipsilateral y desviación de la úvula hacia el lado sano (signo de la cortina de Vernet)[2,18] (Figura 3). El reflejo nauseoso o faríngeo, es un reflejo involuntario que sirve para prevenir el atragantamiento, evitando la obstrucción de la vía aérea, que se inactiva durante la deglución. La aferencia sensitiva de este arco reflejo está mediada por el nervio glosofaríngeo (nervio IX), y la eferencia motora por el nervio vago (nervio X). Lo exploraremos estimulando con un depresor por separado los dos lados de la parte posterior de la faringe, lo que debería provocar contracción de la región faríngea posterior, con elevación bilateral del paladar blando, pudiendo asociar náuseas. Su disminución o abolición nos hará sospechar una lesión de uno o ambos nervios. Se debe tener en cuenta que más de un 30 % de personas sanas tienen abolido este reflejo[20]. Además,

Figura 3. Signo de la cortina de Vernet



Descenso velopalatino derecho y desviación de la úvula hacia el lado sano (izquierdo).

realizaremos exploración para valorar la presencia de disfagia, que será más marcada para líquidos que para sólidos, con tendencia a la regurgitación nasal debido a la insuficiencia velofaríngea.

El examen de la laringe se realizará, preferiblemente, por el otorrinolaringólogo, mediante una laringoscopia, para ver el aspecto y la motilidad de las cuerdas vocales. La parálisis unilateral mostrará que no hay movilidad de la cuerda vocal ipsilateral. También se examinará el tono de la voz (nasal, bitonal, disfonía, hipofonía).

La disfunción parasimpática no es evidente en lesiones unilaterales del nervio vago. Si la lesión es bilateral habrá que valorar la presencia de alteraciones de la frecuencia y ritmo cardíaco, tensión arterial, y motilidad digestiva[16].

6.3 Etiología y clínica

La lesión del nervio vago suele ser unilateral, causando disfagia y disfonía. La disfagia será más evidente para líquidos que para sólidos. La disfonía puede pasar inicialmente inadvertida, por compensación de la cuerda vocal contralateral, siendo solo evidente con la fatiga. La parálisis unilateral podría provocar un tono de voz bitonal, y la lesión bilateral condicionaría afonía y ronquera. La hipoestesia laríngea y del canal auditivo externo es difícil de valorar. Aunque puede ocurrir taquicardia y alteraciones gastrointestinales, suelen ser raras y discretas.

A nivel proximal el nervio vago se puede afectar si hay lesiones de gran volumen en el ángulo pontocerebeloso, habitualmente neurinomas (o schwannomas). El nervio vago se puede lesionar a nivel del orificio de salida del cráneo (agujero yugular), y en el espacio retrofaríngeo de forma conjunta a otros nervios craneales (Tabla 3). El tronco del nervio vago se puede afectar por infecciones tipo meningitis, otitis, sarcoidosis, en lesiones carotídeas (aneurisma, disección o endarterectomía), y en el contexto del síndrome de Guillain-Barré cursando de forma bilateral[18,21].

El nervio laríngeo recurrente puede lesionarse en intervenciones quirúrgicas (cirugía de tiroides, esófago, arteria carótida, columna cervical con abordaje anterior, o implantación de un estimulador del nervio vago), o por compresión (aneurismas, tumo-

res, o adenopatías), aunque con frecuencia no se encuentra la causa de la parálisis. Es más frecuente que se afecte el izquierdo, por ser su trayecto más largo. Cuando el nervio recurrente izquierdo se lesiona por una patología cardiovascular, como compresión por aumento de tamaño de la aurícula izquierda, se conoce como síndrome cardiovocal de Ortner[22]. La lesión de ambos nervios recurrentes provocará una parálisis laríngea bilateral con disminución del tono de la voz, estridor inspiratorio, y disnea con el ejercicio[21].

En el diagnóstico diferencial debemos tener en cuenta la distonía laríngea (o disfonía espasmódica), que frecuentemente es confundida con una lesión del X nervio craneal, sin embargo, es debida a una contracción repentina e involuntaria de los músculos de las cuerdas vocales, lo que provoca una voz entrecortada y ronca. Es más frecuente la disfonía espasmódica en aducción que en abducción. También puede haber espasmos de los músculos faríngeos, consistentes en movimientos rítmicos del paladar, mioclono palatino, por lo general por lesiones de tronco encefálico de origen vascular[23,24]. La neuralgia del nervio laríngeo superior es muy rara. Se trata de un dolor neuropático paroxístico o constante, unilateral, en el espacio tirohioideo posterolateral, que se puede irradiar, desencadenar y/o aumentar de intensidad al forzar la voz, tragar, toser o estirar el cuello[25].

7. NERVIO ESPINAL O ACCESORIO (XI NERVIO CRANEAL)

7.1 Anatomía

El nervio espinal o accesorio es un nervio exclusivamente motor, y se destaca por ser el único nervio craneal que entra y sale del cráneo. Está formado por la unión de dos raíces: la craneal y la espinal. La raíz craneal se origina en el núcleo ambiguo en el bulbo raquídeo, sus fibras eferentes emergen entre el pedúnculo cerebelar inferior y la oliva, y transcurren por la fosa craneal posterior donde se unen a la raíz espinal. La raíz espinal se origina en el núcleo espinal abarcando los niveles C1-C5 de la médula espinal, sus fibras eferentes emergen entre las raíces anteriores y las posteriores, formando un tronco nervioso que asciende al interior del cráneo, juntándose con la raíz craneal. Una vez unidas la raíz craneal y espinal abandonan el cráneo a través del foramen yugular, junto con los nervios glosofaríngeo y vago. A este nivel ambas raíces vuelven a separarse; la raíz craneal se une al nervio vago, participando en la inervación de los músculos de la faringe, laringe y paladar blando, y la raíz espinal inerva al músculo esternocleidomastoideo (ECM) y al músculo trapecio[1,26,27].

7.2 Exploración

Para evaluar el nervio espinal hay que examinar la presencia de atrofia, hipertrofia, fasciculaciones, y déficit motor en los músculos ECM y trapecio, así como la posición de la cabeza y hombros.

El músculo ECM realiza el giro cefálico en dirección contralateral, y además tiene una acción flexora cervical. La parálisis unilateral del ECM es poco sintomática, ya que otros músculos cervicales realizan cierto grado de rotación. Para la exploración de la motilidad del músculo ECM, se pide al paciente que gire la cabeza hacia el hombro opuesto mientras se realiza una resistencia apoyando la mano en la mandíbula. El ECM derecho se explora con la rotación a la izquierda y el izquierdo con la rotación a la derecha. Durante estas maniobras por palpación y observación veremos si hay atrofia. La debilidad para la anteroflexión cervical solo será evidente si la parálisis es bilateral. Se explora con la flexión contrarresistencia de la cabeza.

El músculo trapecio realiza acciones como la flexión lateral ipsilateral y la rotación contralateral de la cabeza. La lesión del nervio espinal será poco sintomática en la movilidad craneal, por existir

Figura 4. Parálisis del nervio espinal izquierdo



Descenso del hombro, protrusión de la clavícula y atrofia del músculo ECM en el lado izquierdo.

otros músculos que pueden suplir dichas acciones. Además, es un músculo extensor de la cabeza, siendo evidente esta disfunción cuando la lesión es bilateral, con caída de la cabeza hacia delante. Cuando toma punto fijo en el eje del tronco, eleva el hombro, lo cual exploramos pidiendo al paciente que se encoja de hombros contra resistencia. Realizando esta maniobra observaremos un menor relieve del músculo por atrofia. Cuando el trapecio está debilitado observaremos un descenso del hombro ipsilateral, con protrusión de la clavícula (signo de la pseudohipertrofia de clavícula) (Figura 4). El músculo trapecio es rotador, aductor y elevador de la escápula. Por ello en la lesión del nervio espinal podemos observar una escápula alada, más evidente con la abducción del brazo. En las parálisis manifiestas observaremos paresia en la abducción del brazo, a partir de los 90 grados[2,26,28].

7.3 Etiología

A nivel proximal intracraneal y dentro del canal espinal cervical, el nervio espinal se puede lesionar por compresión tumoral, infiltración neoplásica o por traumatismos. Con frecuencia asocia afectación de otros nervios craneales como ocurre en las lesiones localizadas en la zona de salida del cráneo por el agujero yugular (Tabla 3). A nivel más distal, extracraneal, la localización superficial del nervio espinal accesorio en el triángulo cervical posterior lo hace muy susceptible a las lesiones de origen traumático, siendo las más frecuentes las iatrógenas durante procedimientos quirúrgicos cervicales[26,28].

En ocasiones una neuropatía aislada del nervio espinal accesorio puede no tener una causa conocida, siendo de buen pronóstico[29].

8. NERVIO HIPOGLOSO (XII PAR CRANEAL)

8.1 Anatomía

El nervio hipogloso es un nervio exclusivamente motor. El núcleo hipogloso tiene su origen en el suelo del IV ventrículo en el bulbo raquídeo. Las fibras corticobulbares hipoglosas entran lateralmente en cada núcleo hipogloso y proporcionan inervación bilateral, pero principalmente cruzada, a los músculos de la lengua. Una excepción es el músculo geniogloso, que está inervado únicamente por el tracto corticobulbar contralateral. Las fibras del nervio emergen entre la pirámide y la oliva, y cruzan la fosa craneal posterior abandonando el cráneo por el agujero condíleo anterior (o conducto del hipogloso). En este punto se unen ramos de las primeras raíces cervicales que inervarán, conjuntamente, los músculos supra e infrahioideos. Durante su trayecto por el espacio maxilofaríngeo, se relaciona íntimamente con la arteria carótida interna, vena yugular interna, y nervios glosofaríngeo, vago y accesorio. En el ángulo de la mandíbula, tras pasar por el hioides, se dirige a la base de la lengua donde da inervación a los músculos extrínsecos de la lengua (hiogloso, estilogloso, geniogloso) y los intrínsecos (músculos longitudinal, transverso y vertical)[1,2,30].

La lengua es capaz de ejecutar un gran repertorio de movimientos y funciones gracias a su complicada red de músculos, facilitando actividades como el habla, la deglución y la respiración[30].

8.2 Exploración

Se inspeccionará la lengua valorando la superficie, simetría, atrofia, presencia de pliegues, fasciculaciones y coloración. La motilidad lingual se explora pidiendo al paciente que saque la lengua y la mueva hacia los lados observando dichos movimientos,

Figura 5. Parálisis del nervio hipogloso izquierdo



Atrofia de hemilengua izquierda. La protrusión lingual muestra desviación ipsilateral.

valorando los músculos extrínsecos. Posteriormente, se pide que empuje la mejilla con la lengua y se realiza un movimiento de contrarresistencia, valorando los músculos intrínsecos.

En la parálisis unilateral de hipogloso cuando la lengua está en reposo dentro de la boca, observaremos que se desvía levemente hacia el lado sano (por la acción del estilogloso, que también está inervado por el glosofaríngeo). Cuando pedimos que protruya la lengua fuera de la boca la desviación lingual es hacia el lado parético (por acción del geniogloso del lado sano) (Figura 5). Con el tiempo aparecerá atrofia de la hemilengua, que puede acompañarse o ir precedida de fasciculaciones[2,17,31].

8.3 Etiología

El agujero condíleo anterior está en estrecha relación con el agujero yugular, por lo que las lesiones a este nivel con frecuencia se asocian a afectación de otros nervios craneales (Tabla 3). También se puede lesionar por heridas incisivas cervicales, endarterectomía o disección carotídea, radioterapia, procesos infecciosos e inflamatorios. A nivel más periférico la causa más frecuente de lesión del hipogloso son los tumores malignos[30].

La lesión combinada de los nervios motor ocular externo (VI nervio craneal) e hipogloso, nos debe hacer sospechar un tumor metastásico en el clivus, o de nasofaringe[2,32].

9. NEUROPATÍAS CRANEALES MÚLTIPLES

En ocasiones nos podemos encontrar con afectación de varios nervios craneales. El diagnóstico diferencial es extenso y la evaluación requiere un enfoque guiado por la historia clínica y exploración física[33].

Se pueden involucrar nervios homólogos en ambos lados, como por ejemplo una parálisis facial bilateral (Tabla 2), o el síndrome de Foster-Kennedy (por compresión tumoral frontal basal, observamos atrofia óptica ipsilateral al tumor y papiledema contralateral por hipertensión intracraneal)[2]. La lesión en el clivus esfenoidal provocará neuropatía del V nervio craneal bilateral, pudiendo asociar afectación generalmente asimétrica de otros nervios. Las lesiones hipofisiarias además de compresión del quiasma o nervios ópticos, pueden provocar lesión de los nervios oculomotores que puede ser asimétrica[34]. Las lesiones a nivel del agujero occipital podrán causar lesión bilateral de los nervios craneales bajos (X, XI, y XII).

Los nervios craneales atraviesan las meninges, el espacio subaracnoideo, las estructuras óseas del cráneo y los tejidos blandos superficiales. Cuando estamos ante una neuropatía craneal múltiple en la que los nervios afectados son ipsilaterales y contiguos, nos hará sospechar de una causa focal, y el conocimiento de la neuroanatomía nos ayudará a localizar la lesión, y conocer su etiología.

A nivel intracraneal, si vemos una oftalmoplejía completa (III, IV y VI) y afectación del V1 con hipoestesia o dolor, sospecharemos una lesión a nivel de la hendidura esfenoidal o seno cavernoso. Si además se añade neuropatía óptica estamos ante un síndrome del ápex orbitario[35]. El síndrome de

Tabla 4

Etiología de la neuropatía craneal múltiple	
Inflamatoria	• Síndrome de Guillain-Barré • Síndrome de Miller-Fisher • Polineuropatía desmielinizante crónica • Sarcoidosis • Enfermedad de Behçet • Paquimeningitis craneal hipertrófica idiopática • Vasculitis • Enfermedades del tejido conectivo • Polineuropatía craneal idiopática
Infecciosa	• Bacterias • Virus • Hongos • Parásitos
Neoplásica	• Meningitis carcinomatosa • Gliomatosis cerebral • Metástasis
Farmacológica	• Quimioterapia
Metabólica	• Diabetes mellitus • Porfiria aguda intermitente
Ósea	• Enfermedad de Paget • Osteopetrosis • Displasia fibrosa • Hiperóstosis craneal interna

Gradenigo asocia afectación dolorosa en el territorio del V nervio craneal y diplopía por afectación del VI, por patología en la punta del peñasco temporal[4]. El síndrome del ángulo pontocerebeloso es el más frecuente y conocido, pudiendo estar afectados los nervios V, VII y VIII ipsilaterales, y menos frecuentemente VI, IX y X[36]. Los nervios craneales bajos se pueden afectar a nivel del agujero rasgado posterior o foramen yugular (síndrome de Vernet, síndrome de Collet Sicard)[37] (Tabla 3). La lesión de los nervios motor ocular externo e hipogloso, nos debe hacer sospechar un tumor metastásico en el clivus, o de nasofaringe[32]. En el síndrome de la hemibase craneal de Garcin se produce una parálisis unilateral de los doce nervios craneales, especialmente de los diez últimos. Es un síndrome muy poco frecuente, causado habitualmente por tumores de nasofaringe o metástasis[37].

A nivel extracraneal, por lesiones en el espacio retroparotídeo podemos encontrar afectación de los pares craneales bajos asociado a síndrome de Horner (síndrome de Villaret), parálisis glosofaríngea (síndrome de Tapia), y parálisis palatofaríngea, asociando lesión del XI nervio (síndrome de Schmidt), al que se puede añadir afectación del XII nervio craneal (síndrome de Jackson) (Tabla 3).
Cuando la afectación de los nervios craneales aparece de forma difusa o con una distribución al azar, sin seguir un patrón anatómico concreto, las causas pueden ser inflamatorias, infecciosas, metabólicas, o tumorales[33,36] (Tabla 4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Snell RS. Núcleos de los nervios craneales. En Snell R, ed. Neuroanatomía Clínica. Barcelona: Wolters Kluwer Health España; 2019. p. 323-362.
2. Roig C. Neuropatías craneales. En Pascual J, ed. Tratado de Neurología Clínica. Madrid: Luzán 5; 2012. p. 925-948.
3. Gonella MC, Fischbein NJ, So YT. Disorders of the trigeminal system. Semin Neurol. 2009 Feb;29(1):36-44. doi: 10.1055/s-0028-1124021.
4. McLaren J, Cohen MS, El Saleeby CM. How well do we know Gradenigo? A comprehensive literature review and proposal for novel diagnostic categories of Gradenigo's syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020 May;132:109942. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109942.
5. Smith RM, Hassan A, Robertson CE. Numb Chin Syndrome. Curr Pain Headache Rep. 2015 Sep;19(9):44. doi: 10.1007/s11916-015-0515-y.
6. Reich SG. Bell's Palsy. Continuum (Minneap Minn). 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Out-patient Neurology):447-466. doi: 10.1212/CON.0000000000000447.
7. Gilden DH. Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1323-31. doi: 10.1056/NEJMcp041120.
8. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Aug;71(2):149-54. doi: 10.1136/jnnp.71.2.149.
9. Leah Zuroff, Joseph R. Berger. A case of idiopathic recurrent inflammatory facial nerve paralysis. Neuroimmunology Reports. 2022 Jan (2): 100068. doi: 10.1016/j.nerep.2022.100068.
10. Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. Mov Disord. 2011 Aug 1;26(9):1582-92. doi: 10.1002/mds.23692.
11. Cohen HS. A review on screening tests for vestibular disorders. J Neurophysiol. 2019 Jul 1;122(1):81-92. doi: 10.1152/jn.00819.2018.
12. Benoudiba F, Toulgoat F, Sarrazin JL. The vestibulocochlear nerve (VIII). Diagn Interv Imaging. 2013 Oct;94(10):1043-50. doi: 10.1016/j.diii.2013.08.015.
13. Strupp M, Brandt T. Peripheral vestibular disorders. Curr Opin Neurol. 2013 Feb;26(1):81-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835c5fd4.
14. Landau ME, Barner KC. Vestibulocochlear nerve. Semin Neurol. 2009 Feb;29(1):66-73. doi: 10.1055/s-0028-1124024.
15. Rance G, Starr A. Pathophysiological mechanisms and functional hearing consequences of auditory neuropathy. Brain. 2015 Nov;138(Pt 11):3141-58. doi: 10.1093/brain/awv270.
16. Norcliffe-Kaufmann L. The Vagus and Glossopharyn-geal Nerves in Two Autonomic Disorders. J Clin Neurophysiol. 2019 Nov;36(6):443-451. doi: 10.1097/WNP.0000000000000604.
17. Fustinoni O. Semiología del Sistema Nervioso de Fustinoni. 15a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El Ateneo; 2016. p. 99-134.
18. Erman AB, Kejner AE, Hogikyan ND, et al. Disorders of cranial nerves IX and X. Semin Neurol. 2009 Feb;29(1):85-92. doi: 10.1055/s-0028-1124027.
19. Badhey A, Jategaonkar A, Anglin Kovacs AJ, et al. Eagle syndrome: A comprehensive review. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Aug;159:34-38. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.021.
20. Sivakumar S, Prabhu A. Physiology, Gag Reflex. 2023 Mar 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554502/ [29.04.2023].
21. Jáuregui A, Gutiérrez-Gutiérrez G, Bárcena J, et al. Enfermedades del sistema nervioso periférico. En

Zarranz JJ, ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 584-624.
22. Mulpuru SK, Vasavada BC, Punukollu GK, et al. Cardiovocal syndrome: a systematic review. Heart Lung Circ. 2008 Feb;17(1):1-4. doi: 10.1016/j.hlc.2007.04.007.
23. Campbell WW, DeJong RN. DeJong's The Neurologic Examination. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
24. Lin J, Sadoughi B. Spasmodic Dysphonia. Adv Otorhinolaryngol. 2020;85:133-143. doi: 10.1159/000456693.
25. Tamaki A, Thuener J, Weidenbecher M. Superior Laryngeal Nerve Neuralgia: Case Series and Review of Anterior Neck Pain Syndromes. Ear Nose Throat J. 2019 Sep;98(8):500-503. doi: 10.1177/0145561318823373.
26. Massey EW. Spinal accessory nerve lesions. Semin Neurol. 2009 Feb;29(1):82-4. doi: 10.1055/s-0028-1124026.
27. Johal J, Iwanaga J, Tubbs K, et al. The Accessory Nerve: A Comprehensive Review of its Anatomy, Development, Variations, Landmarks and Clinical Considerations. Anat Rec (Hoboken). 2019 Apr;302(4):620-629. doi: 10.1002/ar.23823.
28. Wills AJ, Sawle GV. Accessory nerve palsies. Pract Neurol. 2010 Aug;10(4):191-4. doi: 10.1136/jnnp.2010.217760.
29. Gürsoy AE, Babacan-Yildiz G, Kolukisa M, Celebi A. Idiopathic spinal accessory nerve palsy: A case report and review of the literature. Neurol India. 2013 Jan-Feb;61(1):82-3. doi: 10.4103/0028-3886.108021.
30. Lin HC, Barkhaus PE. Cranial nerve XII: the hypoglossal nerve. Semin Neurol. 2009 Feb;29(1):45-52. doi: 10.1055/s-0028-1124022.
31. Cranial Nerve 12 (Hypoglossal) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532869/ [02.05.2023].
32. Keane JR. Combined VIth and XIIth cranial nerve palsies: a clival syndrome. Neurology. 2000 Apr 11;54(7):1540-1. doi: 10.1212/wnl.54.7.1540.
33. Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. Arch Neurol. 2005 Nov;62(11):1714-7. doi: 10.1001/archneur.62.11.1714.
34. Donegan D, Erickson D. Revisiting Pituitary Apoplexy. J Endocr Soc. 2022 Jul 26;6(9):bvac113. doi: 10.1210/jendso/bvac113.
35. Badakere A, Patil-Chhablani P. Orbital Apex Syndrome: A Review. Eye Brain. 2019 Dec 12;11:63-72. doi: 10.2147/EB.S180190.
36. Carroll CG, Campbell WW. Multiple cranial neuropathies. Semin Neurol. 2009 Feb;29(1):53-65. doi: 10.1055/s-0028-1124023.
37. Gutiérrez S, Warner T, McCormack E, et al. Lower cranial nerve syndromes: a review. Neurosurg Rev. 2021 Jun;44(3):1345-1355. doi: 10.1007/s10143-020-01344-w.

CAPÍTULO 17

Mareo y vértigo

Alejandro Rivero de Aguilar Pensado
Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Marilina Puente Hernández
Servicio de Neurología, Hospital General Río Carrión, Palencia.

1. INTRODUCCIÓN

Los síntomas vestibulares, manifestados como vértigo, mareo o inestabilidad, representan un motivo frecuente por el que los pacientes demandan atención médica. Ya sean de presentación aguda, recurrente o crónica, es imprescindible realizar un adecuado enfoque diagnóstico para distinguir entre situaciones potencialmente graves (como el ictus) de otras alarmantes aunque benignas (como la neuritis vestibular o el vértigo posicional paroxístico benigno). Una adecuada historia clínica y una exploración física meticulosa nos permitirán ahorrar tiempo, dirigir las pruebas complementarias e indicar el tratamiento más adecuado. Este capítulo pretende aportar los conocimientos básicos para el buen manejo de los pacientes que consultan por estos síntomas.

2. EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que los trastornos del equilibrio son muy frecuentes en la población general, los estudios epidemiológicos disponibles son escasos. Se estima que un 7,4 % de la población sufrirá al menos un episodio de vértigo a lo largo de su vida[1]. En un estudio realizado en nuestro medio, se observó que la incidencia de vértigo en la población general es de 17,8 casos por cada 1000 personas y año, con un predominio en mujeres de entre 50 y 60 años[2]. Los síntomas vestibulares se hacen más frecuentes con la edad, hasta tal punto que un tercio de los ancianos refiere mareo como síntoma habitual[3]. Pese a ello, suelen infradiagnosticarse y manejarse de forma subóptima.

En los servicios de urgencias los síntomas vestibulares suponen aproximadamente un 12 % del total de consultas por clínica neurológica[4]. No obstante, los vértigos periféricos son mucho más frecuentes que los de causa central. En estudios poblacionales se ha estimado que únicamente el 3,2 % de los pacientes que consultan en urgencias por vértigo o mareo presentan una enfermedad neurovascular aguda[5]. El vértigo periférico más frecuente es el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) (6 casos por cada 1000 personas y año), seguido de la enfermedad de Ménière y la neuritis vestibular[1] (3 casos por cada 100 000 personas y año[6-8]).

3. FISIOPATOLOGÍA

El mantenimiento del equilibrio se ha representado clásicamente como un trípode en el que la información visual, propioceptiva (vehiculizada por los cordones posteriores) y vestibular se integra en el sistema nervioso central (SNC) con la participación del troncoencéfalo, el cerebelo, los ganglios basales y la corteza cerebral[9]. Cualquier alteración en alguno de estos sistemas puede justificar la aparición de mareo o vértigo.

El aparato vestibular (laberinto posterior) detecta el movimiento de la cabeza en sentido lineal (utrículo y sáculo) o angular (canales semicirculares anterior, posterior y horizontal). La información del aparato vestibular es integrada y modulada por el SNC a través de los reflejos vestíbulo-oculares (RVO) (para mantener la fijación de la mirada durante el movimiento) y vestíbulo-espinales (para mantener la postura corporal). La actividad del sistema vestibu-

lar se refleja en las descargas del nervio vestibular, que son de tipo tónico (la actividad basal es igual en ambos lados) o de ganancia (la actividad aumenta o disminuye unilateralmente dependiendo de la dirección del movimiento). Las alteraciones en estas descargas tónicas y de ganancia explican la fisiopatología de la mayoría de los trastornos del sistema vestibular y las diferencias en su recuperación. En caso de lesión unilateral, el desequilibrio en el tono basal produce el vértigo y el nistagmo. Este tono basal se suele recuperar pronto, lográndose una resolución la clínica vestibular aguda. Sin embargo, la compensación de la ganancia requiere de la participación de mecanismos compensadores centrales que se demoran más tiempo o no se llegan a producir nunca. Por ello, los síntomas inducidos por el movimiento (como el mareo al mover la cabeza) se pueden cronificar, especialmente en personas mayores[9].

La interrelación de todas las estructuras que intervienen en la regulación del equilibrio (Figura 1) es la causa por la cual la mayoría de los síndromes vertiginosos presentan manifestaciones perceptivas (sensación errónea de movimiento), oculomotoras (nistagmo), posturales (desequilibrio) y vegetativas (emesis).

Figura 1. Esquema general del mantenimiento del equilibrio

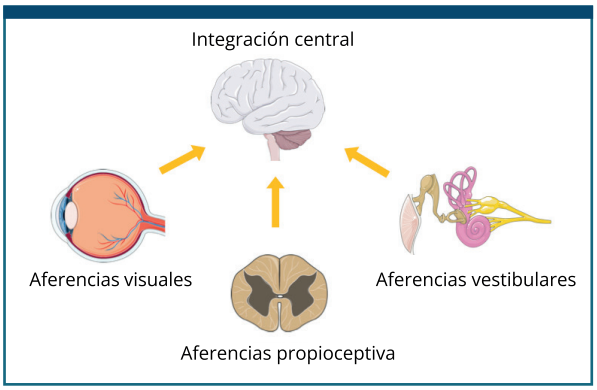


Ilustración elaborada con imágenes obtenidas de Servier Medical Art.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1 Definición de los síntomas vestibulares

Cada persona con mareo o vértigo expresa y describe de forma muy particular sus síntomas. Consciente de este problema, en el año 2009 la Sociedad Bárány propuso agrupar los síntomas vestibulares bajo cuatro conceptos principales[10]: vértigo, mareo, síntomas vestíbulo-visuales y síntomas posturales. La definición de cada uno de ellos está detallada en la Tabla 1.

4.2 Exploración neurootológica

Como ante cualquier persona que consulta por clínica neurológica, el examen físico de los pacientes con síntomas vestibulares debe partir de una exploración neurológica básica pero sistemática. En los pacientes con clínica aguda es especialmente importante buscar datos que sugieran afectación de fosa posterior (las «5 D»: diplopía, disartria, disfagia, disfonía y dismetría). En los pacientes con síntomas crónicos no se debe obviar la exploración de la sensibilidad profunda y es conveniente considerar la posibilidad de hipotensión ortostática. Siempre que la situación clínica lo permita, se explorarán la estática y la marcha. En cualquier caso, en los pacientes con síntomas vestibulares se deben valorar aspectos específicos, tal y como detallamos a continuación.

- **Nistagmo**. El nistagmo consiste en una oscilación rítmica e involuntaria de los ojos. Cuando en la batida del nistagmo se diferencian dos fases distintas (una rápida y una lenta) se dice que es en resorte y se designa según la dirección de la fase rápida (que es la más fácil de observar). Cuando las dos fases acontecen a la misma velocidad, se llama nistagmo pendular u ondulatorio. La intensidad del nistagmo permite cuantificarlo en tres grados: grado I, cuando solo aparece en la mirada lateral hacia un lado; grado II, cuando aparece en posición primaria y en la mirada lateral hacia un lado; y grado III, cuando aparece en posición primaria y en la mirada lateral a ambos lados. Si el nistagmo se intensifica al dirigir la mirada en dirección hacia la fase rápida se dice que cumple la ley de Alexander, lo cual sugiere un origen periférico.

  Cuando el nistagmo acontece sin necesidad de maniobras que lo desencadenen, recibe el nombre de nistagmo espontáneo. Para explorarlo se pide al paciente que mantenga la mirada en posición primaria y, posteriormente, en el resto de las posiciones diagnósticas de la mirada. Inicialmente se examina el nistagmo a ojo desnudo, pero después es conveniente utilizar las gafas de Frenzel, cuyas lentes de 15 o 20 dioptrías magnifican ambos ojos y facilitan la observación de los nistagmos de origen periférico al impedir que el

Tabla 1

Definiciones de los síntomas vestibulares (Sociedad Bárány)			
Síntoma	**Definición**	**Tipos**	
Vértigo (vértigo interno)	• Sensación de movimiento propio en ausencia del mismo o sensación distorsionada de movimiento propio durante un desplazamiento cefálico normal • No se limita a una sensación rotatoria (puede ser de balanceo, de inclinación, de rebote...) • El término «interno» permite distinguirlo de la percepción visual de movimiento externo	Vértigo espontáneo	Sin desencadenantes evidentes
		Vértigo espontáneo	Vértigo posicional: desencadenado por y ocurrido después de un cambio de posición de la cabeza en el espacio en relación a la gravedad
			Vértigo en relación el con movimiento cefálico: ocurre solo durante el movimiento de la cabeza
			Vértigo inducido visualmente: provocado por un estímulo visual (complejo, en movimiento...)
			Vértigo inducido por el sonido: desencadenado por un estímulo acústico
			Vértigo inducido por la maniobra de Valsalva: provocado por cualquier maniobra corporal que aumente la presión intracraneal o del oído medio
			Vértigo ortostático: desencadenado por y que ocurre durante la incorporación del cuerpo (paso de decúbito a sedestación o de sedestación a bipedestación)
			Otros vértigos provocados: desencadenados por estímulos diferentes a los anteriores
Mareo	• Sensación de orientación espacial distorsionada o alterada, pero no de falso movimiento	Mareo espontáneo	Sin desencadenantes evidentes
		Mareo provocado o desencadenado	Mismos subtipos que el vértigo
Síntomas vestíbulo-visuales	• Síntomas visuales causados por patología vestibular o por la interacción entre los sistemas visual y vestibular	Vértigo externo: sensación falsa de que el entorno visual está girando o fluyendo. Se suele acompañar de sensación de vértigo interno	
		Oscilopsia: percepción errónea de que el entorno visual está oscilando	
		Retraso visual: sensación falsa de que el entorno visual se mueve con un cierto retraso tras un movimiento cefálico o que continúa desplazándose una vez que este movimiento se ha completado	
		Inclinación visual: percepción falsa del entorno visual como orientado fuera de la verdadera vertical	
		Desenfoque inducido por el movimiento: disminución de la agudeza visual durante el movimiento (o inmediatamente después del mismo)	
Síntomas posturales	• Síntomas del equilibrio relacionados con el mantenimiento de la estabilidad postural, que solo ocurren en posición vertical (al estar sentado, de pie o caminando)	Inestabilidad: sensación de mala estabilidad mientras se está sentado, de pie o caminando, sin una referencia direccional concreta	
		Pulsión direccional: sensación de mala estabilidad con tendencia a inclinarse o caerse en una dirección concreta (látero, retro o anteropulsión) mientras se está sentado, de pie o caminando	
		Pre-caída o casi-caída relacionada con el equilibrio: sensación de caída inminente (sin llegar a producirse de forma completa) relacionada con un síntoma vestibular intenso (por ejemplo, inestabilidad, pulsión direccional o vértigo)	
		Caída relacionada con el equilibrio: caída completa relacionada con un síntoma vestibular intenso (por ejemplo, inestabilidad, pulsión direccional o vértigo)	

paciente fije la mirada. Si no se dispone de ellas, una alternativa es ocluir un ojo del paciente y examinar el otro con ayuda del oftalmoscopio directo. En ese caso se debe tener en cuenta que la dirección del movimiento de la retina está invertida con respecto a la del globo ocular.

Otros nistagmos solo se observan mediante maniobras de provocación. El nistagmo propio del VPPB se desencadena con las maniobras de Dix-Hallpike (Figura 2) y de McClure (Figura 3). El nistagmo de los síndromes de tercera ventana se desencadena por ruidos intensos (fenómeno de Tullio) o al aplicar presión sobre el conducto auditivo externo (fenómeno de Hennebert) y también al realizar maniobras de Valsalva, aunque esto último también puede ocurrir en las anomalías de la unión cráneo-cervical como el Chiari.

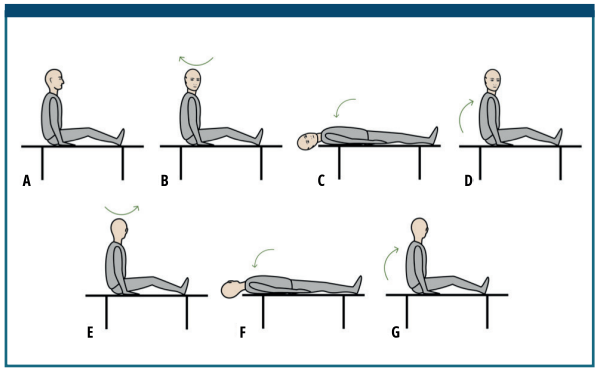
- **Reflejo vestíbulo-ocular (RVO)**. La indemnidad del RVO es fácilmente valorable mediante el test del impulso cefálico o maniobra de Halmagyi, cuya realización se explica en la Figura 4. Otra estrategia es comparar la agudeza visual dinámica frente a la estática. Para ello, se determina la agudeza visual en reposo con ayuda de un optotipo y, posteriormente, se vuelve a medir mientras el paciente realiza movimientos de giro cefálico en el plano horizontal a 2 o 3 Hz. En caso de afectación bilateral del RVO, observaremos que durante el movimiento cefálico la agudeza empeora más de dos líneas del optotipo.

- **Función vestíbulo-espinal**. El sistema vestíbulo-espinal tiene como función principal mantener una correcta posición del cuerpo (ya sea en reposo o durante el movimiento). La maniobra de Romberg (Figura 5) y la de los índices de Bárány (Figura 6) permiten valorar la función vestíbulo-espinal en condiciones estáticas, mientras que la de Unterberger (Figura 7) la valora en condiciones dinámicas.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

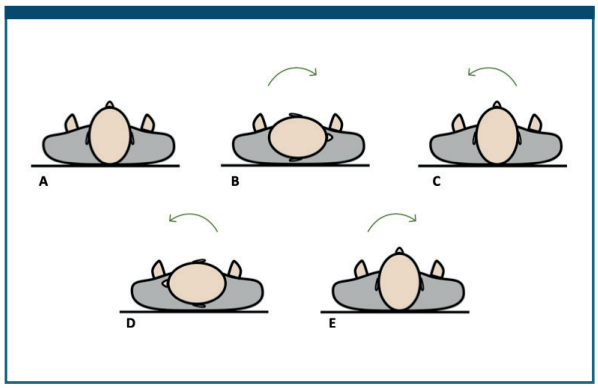
- ***Video Head Impulse Test* (vHIT)**. Consiste en la realización de la maniobra de Halmagyi utilizando unas gafas que llevan acoplados detectores del movimiento de la cabeza y una cámara de alta velocidad que registra los movimientos

Figura 2. Maniobra de Dix y Hallpike



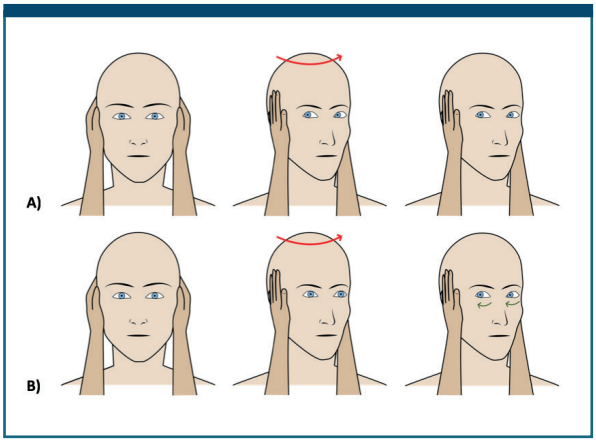
A) Sentamos al paciente en una camilla con la mirada al frente. B) Rotamos su cabeza 45º hacia el lado que se quiera explorar primero (en este caso, hacia la derecha). C) Lo acostamos de forma brusca manteniendo la rotación y dejando la cabeza péndula 20º por debajo de la horizontal. Analizamos las características del nistagmo (si aparece) y mantenemos esta posición un mínimo de 30 segundos (o más, si es preciso, hasta que cese el nistagmo). D) Incorporamos al paciente. E) Giramos su cabeza 90º en el sentido contrario, de tal modo que quede rotada 45º hacia ese lado. F) Acostamos al paciente manteniendo la rotación y dejando de nuevo la cabeza péndula 20º por debajo de la horizontal. Analizamos las características del nistagmo (si aparece) y mantenemos esta posición un mínimo de 30 segundos (o más, si es preciso, hasta que cese el nistagmo). G) Incorporamos al paciente. Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

Figura 3. Maniobra de McClure o de rotación cefálica (*supine roll test*)



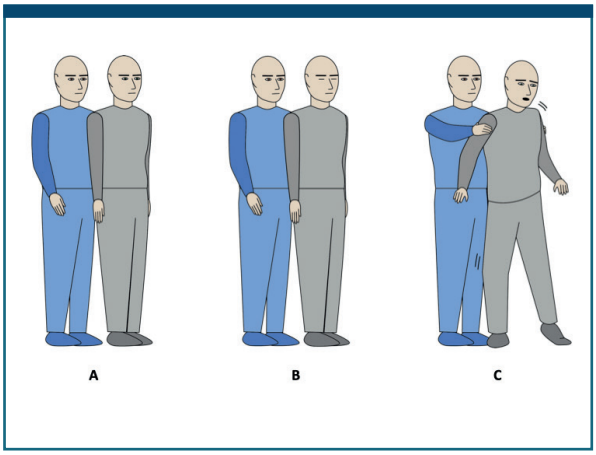
A) Situamos al paciente en decúbito supino con su cabeza elevada 20º sobre la horizontal. B) Manteniendo siempre esta flexión cervical, rotamos su cabeza 90º hacia el lado que vayamos a explorar primero (en este caso, el derecho). Analizamos las características del nistagmo (si aparece) y mantenemos esta posición un mínimo de 30 segundos (o más, si es preciso, hasta que cese el nistagmo) (este paso es recurrente tras la ejecución de cada etapa de la maniobra). C) Repetimos el procedimiento pero girando 90º hacia el lado contrario, de manera que la cabeza vuelva a la posición original. D) Giramos otros 90º más. E) Deshacemos la rotación y dejamos al paciente en la posición original. Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

Figura 4. Test del impulso cefálico



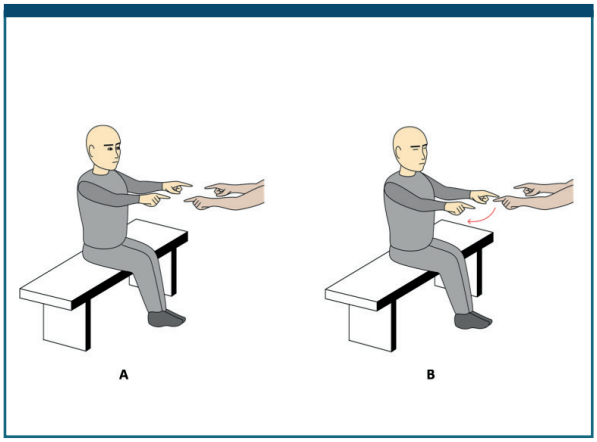
Durante el test del impulso cefálico, el sujeto sano es capaz de mantener la mirada fija en el examinador a pesar de la realización de un giro cefálico brusco (A). En cambio, el sujeto con afectación del reflejo vestíbulo-ocular (RVO) ipsilateral sufre una desviación ocular que se sigue inmediatamente de una saca de refijación (B). El test evalúa el RVO correspondiente al oído sobre el que se realiza el giro cefálico. Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

Figura 5. Maniobra de Romberg



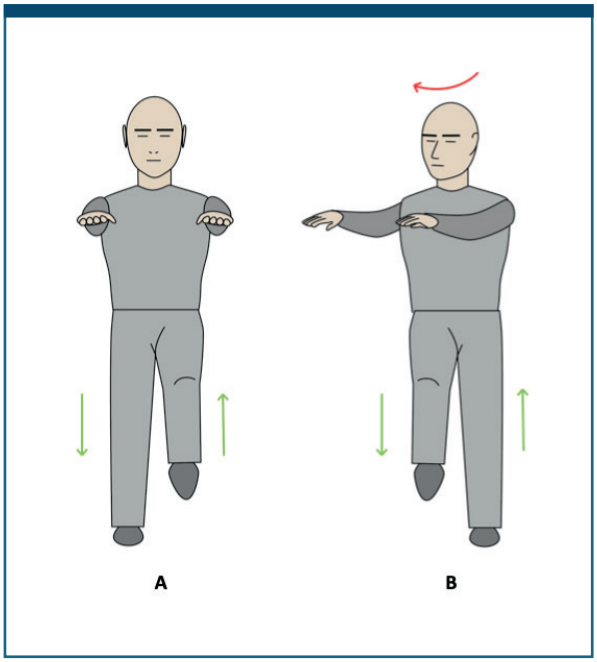
Inicialmente el paciente se sitúa en bipedestación, con los ojos abiertos, las extremidades superiores próximas al tronco y los pies juntos. El explorador debe permanecer a su lado (A). Si hay afectación cerebelosa, el paciente pierde el equilibrio al ver reducida la base de sustentación. Si esto no ha sucedido, se le pide que cierre los ojos (B). Con privación visual, el paciente con afectación vestibular o cordonal posterior comienza a realizar movimientos de reposicionamiento corporal (se observará la llamada «danza tendinosa» en el dorso de sus pies) e incluso llega a caerse (C). Si la caída ocurre siempre hacia el mismo lado, la dirección de la caída indicará el vestíbulo hipoactivo. Además, en el caso de patología vestibular la dirección de la caída se ve modificada por la posición de la cabeza. La maniobra de Romberg se puede sensibilizar pidiéndole al paciente que coloque un pie delante de otro o que realice la maniobra de Jendrassik. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

Figura 6. Maniobra de los índices de Bárány



Inicialmente el paciente se sitúa sentado, con los ojos abiertos, las extremidades superiores extendidas y los dedos índices apuntando a los del explorador, aunque sin hacer contacto (A). A continuación, se le pide que cierre los ojos y se observa si, al cabo de unos segundos, se produce una desviación de las extremidades superiores en el plano horizontal (B). La interpretación es semejante a la de la maniobra de Romberg, con la ventaja de que se puede realizar en los pacientes que no toleran la bipedestación. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

Figura 7. Maniobra de Unterberger



El paciente debe marcar el paso intentando no desplazarse del sitio. Para ello debe simular la marcha durante al menos 80 pasos, elevando las rodillas, con los ojos cerrados y manteniendo las extremidades superiores extendidas (A). Se debe valorar el ángulo de desplazamiento o de rotación entre la posición inicial y la final (B). Son normales los desplazamientos lineales hacia delante y aquellos que no superen los 45º hacia un lado. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

oculares. Con un software especial se analizan de forma precisa las velocidades angulares de la cabeza y de los globos oculares, que en condiciones fisiológicas deben ser similares pero de sentido opuesto. El registro muestra las velocidades angulares de la cabeza y del ojo superpuestas en el mismo gráfico (Figura 8). La proporción entre ambas velocidades se denomina ganancia del RVO y su valor normal es alrededor de 1. Una ganancia menor de 0,8 indica ausencia de RVO y, por lo tanto, la existencia de un daño en el canal semicircular estudiado[11].

- **Audiometría tonal liminar (ATL)**. Determina la mínima intensidad del sonido en cada frecuencia para que un tono sea percibido (umbrales auditivos). El resultado se transcribe en un gráfico o audiograma. La exploración se realiza por vía aérea a través de un auricular y por vía ósea a través de un vibrador mastoideo. En la hipoacusia de transmisión existe una diferencia (o *gap*) entre los umbrales auditivos de la vía aérea y de vía ósea. En la hipoacusia neurosensorial no existe *gap*[12].

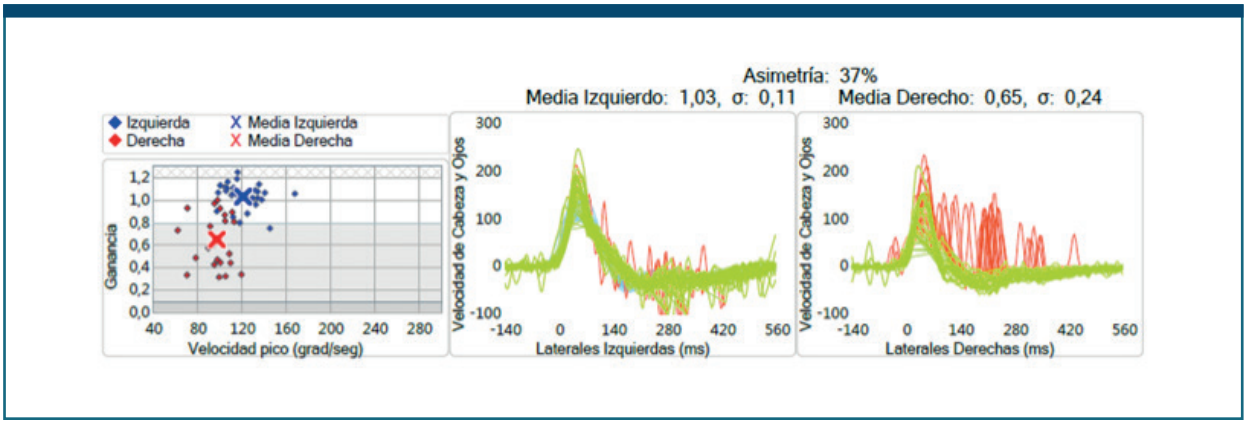
- **Pruebas calóricas**. Consiste en la instilación de agua templada (44 ºC) y fría (30 ºC) en cada uno de los conductos auditivos externos y en el análisis de los movimientos oculares producidos. De esta forma se analiza la respuesta del RVO de cada lado y se comparan entre sí para detectar posibles hipofunciones vestibulares. No requiere colaboración del paciente ni realizar movimientos cefálicos[13].

- **Potenciales evocados vestibulares miogénicos (VEMP)**. Valoran el reflejo vestíbulo-espinal midiendo la actividad muscular ante un estímulo sonoro. Existen dos tipos de VEMP, cervicales (cVEMP) y oculares (oVEMP). Los cVEMP analizan la vía vestíbulo-cervical y proporcionan información del estado funcional del sáculo. Para ello se colocan electrodos de superficie en la región del músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. Son los más reproducibles y clínicamente relevantes. Los oVEMP analizan la vía vestíbulo-ocular y proporcionan información funcional del utrículo. Para su obtención se colocan electrodos de superficie perioculares que detectan los potenciales del músculo oblicuo inferior contralateral[14].

- **Videonistagmografía**. Consiste en el registro del nistagmo mediante unas gafas que incorporan una cámara de vídeo y un sistema de infrarrojos[15]. Este registro puede realizarse con el paciente sentado, tumbado o después de realizar una estimulación calórica del canal semicircular horizontal con aire o agua caliente y fría en el conducto auditivo externo.

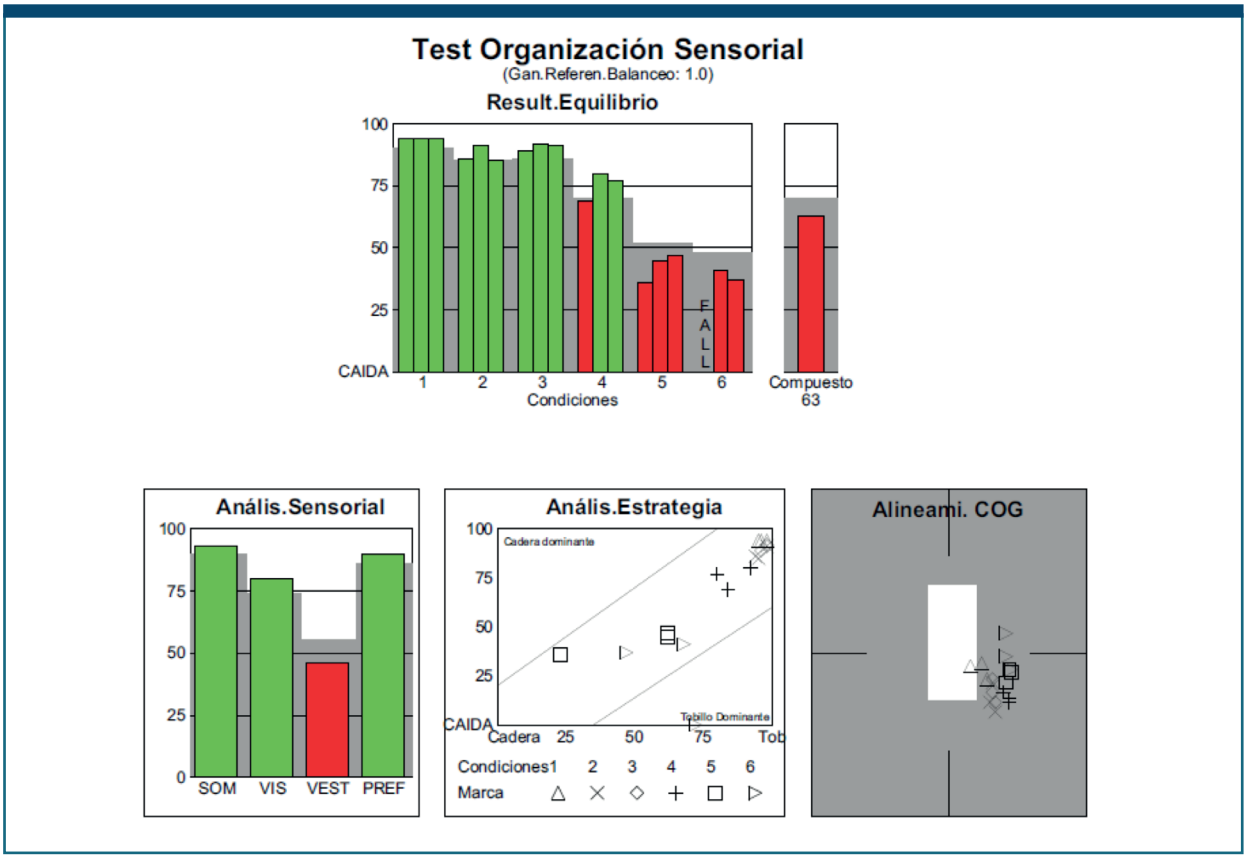
- **Posturografía dinámica computarizada**. Mide y valora la capacidad de equilibrio de un paciente mediante plataformas que registran el desplazamiento de las presiones del cuerpo y la proyección vertical del centro de gravedad[16]. Tanto la plataforma como el entorno son modificables, de tal manera que se puede evaluar la contribución relativa de cada aferencia sensorial al mantenimiento del equilibrio (test de organización sensorial) (Figura 9).

Figura 8. Ejemplo de un registro vHIT



Hipofunción vestibular derecha en el contexto de una neuritis vestibular en fase aguda. En la exploración del oído derecho se observan sacadas durante la maniobra de impulso cefálico (en rojo) y una ganancia vestibular reducida (0,65), que contrasta con la normalidad del oído izquierdo. Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología.

Figura 9. Ejemplo de registro mediante posturografía dinámica computarizada



En el test de organización sensorial de este paciente con neuritis vestibular derecha en fase subaguda se observa una alteración en las condiciones 5 (ojos cerrados, plataforma móvil) y 6 (ojos abiertos, entorno visual móvil, plataforma móvil). Estos hallazgos se corresponden con una alteración del equilibrio medio global a expensas de una incorrecta información vestibular.

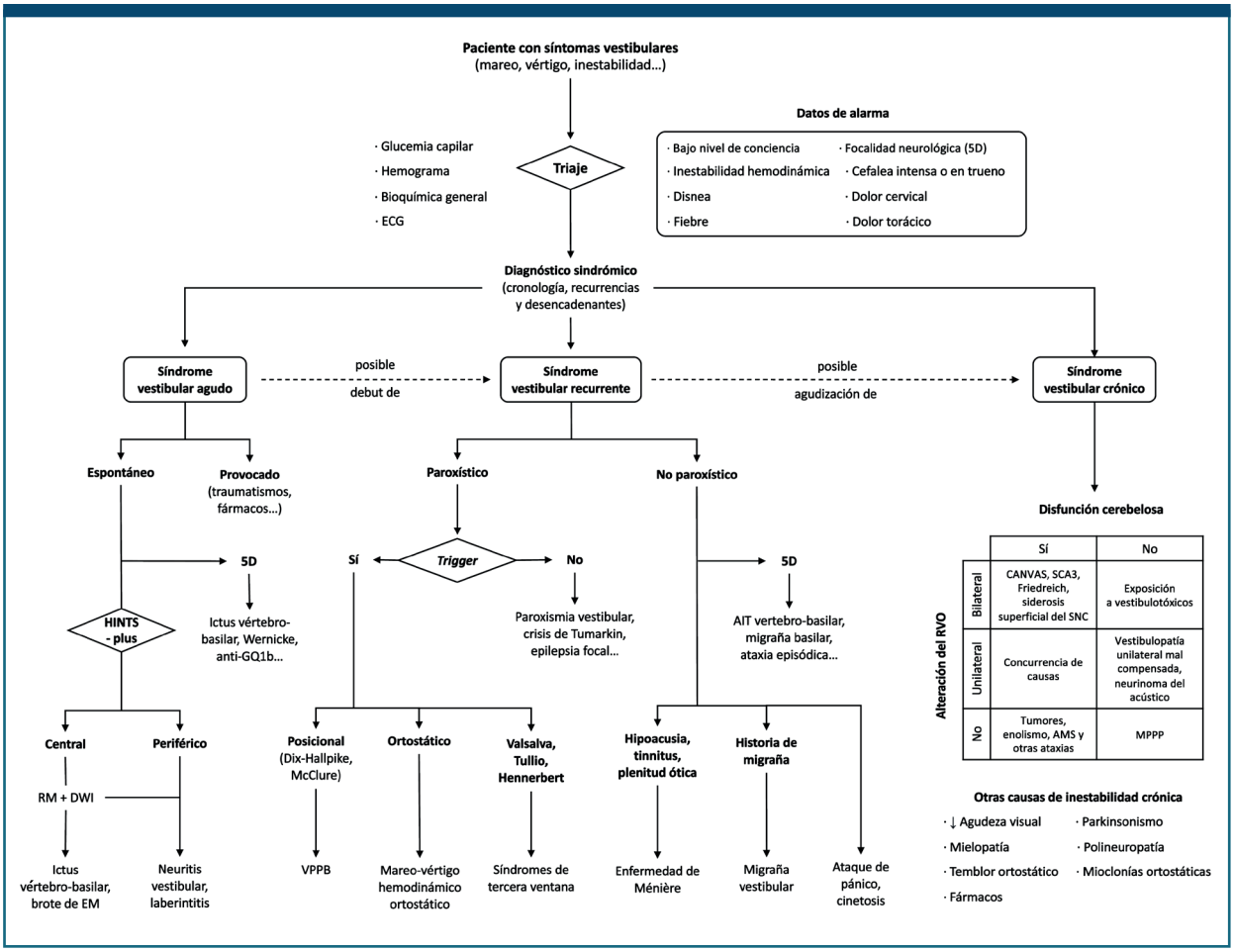
- **Tomografía computarizada (TC)**. Es la prueba de neuroimagen que presenta una mayor disponibilidad y menor coste en urgencias. La TC permite diagnosticar con claridad la hemorragia cerebral pero la sensibilidad para el infarto isquémico es muy baja en el territorio vertebro-basilar (4-10 %). El hallazgo de lesiones vasculares crónicas en pacientes de cierta edad con múltiples factores de riesgo vascular no necesariamente implica que la causa del vértigo sea central.

- **Resonancia magnética (RM) encefálica**. Es la prueba de elección siempre que se sospeche un origen central del vértigo. Las secuencias de difusión permiten identificar de forma precoz el tejido infartado. Si se sospecha una disección vascular, se debe completar con una angio-RM cerebral y de troncos supraaórticos combinada con secuencias de supresión grasa. Para evaluar posibles contactos neurovasculares, las secuencias FIESTA permiten observar el trayecto de los nervios craneales y el posible compromiso vascular. Con todo, los inconvenientes de la RM son su elevado previo, escasa disponibilidad en medio urgente y la necesidad de colaboración por parte del paciente. Además, durante las primeras 48 horas los falsos negativos pueden alcanzar el 12-50 %[17], según las series. Por tanto, ante una sospecha clínica elevada, la RM debe repetirse pese a haber sido normal si fue realizada de forma precoz.

6. DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente, el abordaje del paciente con clínica vestibular se centraba en la descripción cualitativa del síntoma guía por parte del paciente. Sin embargo, desde hace años se ha demostrado que intentar categorizarlo como vértigo, mareo, presíncope o desequilibrio es una estrategia poco fiable y de escasa rentabilidad diagnóstica[18]. En su lugar, hoy en día se aboga por una aproximación basada en la

Figura 10. Aproximación diagnóstica al paciente con síntomas vestibulares



5D: presencia de diplopía, disartria, disfagia, disfonía o dismetría; AIT: ataque isquémico transitorio; AMS: atrofia multisistema; CANVAS: síndrome de ataxia cerebelosa con neuropatía y arreflexia vestibular bilateral; ECG: electrocardiograma; MPPP: mareo postural perceptivo persistente; RM + DWI: resonancia magnética cerebral con secuencia de difusión; RVO: reflejo vestíbulo-ocular; SCA3: ataxia espinocerebelosa 3 o enfermedad de Machado-Joseph; *trigger*: en inglés, «desencadenante»; VPPB: vértigo posicional paroxístico benigno.
Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología.

cronología del cuadro vestibular y la identificación de sus posibles desencadenantes, siguiendo la regla mnemotécnica *triage* - *titrate* - test (triaje - valoración - prueba), donde a su vez *titrate* es el acrónimo de *timing* - *triggers* - *targeted examinati*on (cronología - desencadenantes - examen dirigido)[19]. Inspirados en dicha aproximación, en la Figura 10 proponemos un algoritmo general para el manejo del paciente que consulta con síntomas vestibulares.

El principal paso en este proceso diagnóstico consiste en categorizar los síntomas vestibulares atendiendo a su evolución temporal (velocidad de instauración, duración y antecedente de episodios similares en el pasado). Se trata de una clasificación de carácter práctico y basada en la fisiopatología, que nos permite establecer tres entidades sindrómicas:

- **Síndrome vestibular agudo (SVA)**: se trata de un cuadro clínico de inicio agudo caracterizado por la presencia de vértigo, mareo o inestabilidad y con una duración de días a semanas. Se suele acompañar de nistagmo, síntomas vegetativos y empeoramiento con los cambios posturales. Cursa como un evento único y monofásico, aunque puede haber recaídas de estas crisis, evolucionando entonces a un síndrome vestibular recurrente.

- **Síndrome vestibular recurrente (SVR)**: se trata de un cuadro clínico de vértigo, mareo o inestabilidad transitorios, con una duración de segundos a horas, aunque en ocasiones incluso días. También se suele acompañar de datos de disfunción vestibular. Cursa con crisis habitual-

mente múltiples y recurrentes, ya sea espontáneas o con desencadenantes concretos.

- **Síndrome vestibular crónico (SVC)**: se diferencia de los anteriores en que el cuadro de vértigo, mareo o inestabilidad dura de meses a años. Suele asociar síntomas sugestivos de un daño persistente del sistema vestibular como oscilopsia o inestabilidad durante la marcha. Suele seguir un curso progresivo hacia un mayor deterioro. Sin embargo, en ocasiones es consecuencia de una recuperación incompleta tras haber sufrido un SVA o varias crisis de un SVR.

  Los tres síndromes vestibulares pueden asociar también manifestaciones clínicas cocleares y neurológicas. El perfil temporal de cada uno de estos síndromes está representado en la Figura 11, mientras que sus principales causas se enumeran en las Tablas 2, 3 y 4.

- **El protocolo HINTS**. El principal reto diagnóstico ante un paciente con SVA consiste en diferenciar si el origen del mismo es periférico o central. Dentro de las causas centrales, el ictus isquémico vértebro-basilar es especialmente problemático dado que, cuando se presenta como un SVA aislado, solo produce alteraciones evidentes en la exploración neurológica general en el 20 % de los casos[20]. Además, los infartos del cerebelo y del tronco del encéfalo apenas son visibles en la TC craneal durante las primeras 24-48 horas (su

Tabla 2

Causas de síndrome vestibular agudo		
De origen periférico	Infeccioso	Neuritis vestibular
		Neuritis cócleo-vestibular: herpes zóster ótico (síndrome de Ramsay-Hunt)
		Laberintitis aguda bacteriana
	Inmunomediado	Síndrome de Miller Fisher (espectro anti-GQ1b)
	Mecánico	Barotraumatismo: cambios súbitos de presión (buceo, viajes en avión...), traumatismo auricular por onda expansiva (*blast*)
		Vestibulopatía traumática: fractura de peñasco, conmoción laberíntica...
	Vascular	Infarto de la arteria laberíntica
De origen central	Carencial	Encefalopatía de Wernicke
	Infeccioso	Rombencefalitis (*Listeria monocytogenes* y otros)
	Inmunomediado	Encefalitis de Bickerstaff (espectro anti-GQ1b)
		Brote de enfermedad desmielinizante: esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, espectro anti MOG y encefalomielitis aguda diseminada (ADEM)
		Por enfermedad sistémica: neurolupus, neurosarcoidosis, neuro-Behçet...
	Mecánico	Traumatismos: disección de la arteria vertebral, contusión hemorrágica
	Vascular	Ictus isquémico vértebro-basilar, hemorragia de fosa posterior
De origen sistémico	Farmacológico	Aminoglucósidos, antiepilépticos (sobre todo bloqueantes del canal del sodio), antihipertensivos (por betabloqueo o por sobrecorrección de la HTA, típicamente en ancianos cardiópatas), opioides, anticolinérgicos, antidopaminérgicos, benzodiacepinas, litio, digoxina...
	Endocrino-metabólico	Anemia, hipoxemia, uremia, hiponatremia, hipoglucemia, hipotiroidismo, hipocortisolismo...
	Tóxico	Alcohol, cannabis, monóxido de carbono (CO)...
Primer episodio de un síndrome vestibular episódico no paroxístico		

sensibilidad es del 7-16 %). Incluso realizando de forma precoz una RM con secuencia de difusión, el 10-20 % de ellos pasa inadvertido, especialmente los infartos inferiores a 1 cm (50 %)[21]. En estos casos se puede aumentar la sensibilidad de la RM si se repite entre el tercer y el séptimo día desde el inicio del cuadro, aunque a costa de retrasar el diagnóstico y limitar el posible tratamiento del ictus en fase aguda.

Afortunadamente, la exploración neurootológica basada en el protocolo HINTS permite diferenciar el ictus isquémico vértebro-basilar de su principal diagnóstico diferencial (la neuritis vestibular) con una sensibilidad superior a la RM precoz. HINTS es el acrónico de las tres maniobras exploratorias a realizar: el test del impulso cefálico (HI, *head impulse test*), la evaluación de las características del nistagmo (N, *nystagmus*) y la búsqueda de la desviación ocular oblicua (TS, *test of skew*)[20]. En los últimos años se ha añadido la pérdida auditiva (*hearing loss*) como una cuarta característica del protocolo[22], que ha pasado a llamarse HINTS-plus. En relación a su predecesor, el HINTS-plus tiene mayor sensibilidad (99,1 % vs.

Tabla 3

Causas de síndrome vestibular recurrente				
Paroxístico	Con maniobra desencadenante	De origen periférico	Vértigo posicional paroxístico benigno	Idiopático
				Postraumático
			Síndromes de tercera ventana	Dehiscencia del canal semicircular superior
				Fístula perilinfática
		De origen central	Vértigo posicional paroxístico central	
		De origen sistémico	Mareo o vértigo hemodinámico ortostático	
	Sin maniobra desencadenante	De origen periférico	Crisis de Tumarkin (enfermedad de Ménière)	
			Paroxismia vestibular	
		De origen central	Epilepsia lateral (neocortical) del lóbulo temporal	
			Vértigo paroxístico de la infancia	
		De origen sistémico	Arritmias cardíacas	
No paroxístico	De origen periférico		Enfermedad de Ménière	
			Enfermedad autoinmune del oído interno (primaria o secundaria a una enfermedad sistémica)	
			Otosífilis	
	De origen central		AIT vértebro-basilar: estenosis arterial, robo de la subclavia	
			Ataxias episódicas	
			Migraña basilar	
			Migraña vestibular	
	De origen sistémico		Las mismas causas que el síndrome vestibular agudo de origen sistémico pero con una presentación más liviana o fluctuante	
	Otras entidades		Ataques de pánico	
			Mareo cinético (cinetosis)	

96,5 %) sin apenas reducir la especificidad del HINTS original (83,1 % vs. 84,4 %)[23].

- **Test del impulso cefálico** (*head impulse test*) (Figura 2): en general, la afectación del RVO orienta a un origen periférico del SVA, mientras que su normalidad orienta a un origen central. Las principales excepciones a esta regla son la neuritis vestibular con afectación exclusiva del ramo inferior del nervio (anecdótica pero detectable mediante el estudio de los potenciales evocados vestibulares miogénicos cervicales), la encefalopatía de Wernicke (propia de pacientes desnutridos o con enolismo crónico) y el infarto de la arteria cerebelosa antero-inferior (que suele asociar hipoacusia unilateral súbita por afectación de su rama laberíntica).

- **Nistagmo espontáneo**: el nistagmo espontáneo propio de la patología periférica es en resorte (tiene una fase lenta que se sigue de una fase rápida, cuya dirección da nombre al nistagmo), unidireccional (no cambia la dirección de la batida), horizonto-rotatorio, con fase rápida hacia el lado sano, aumenta al mirar en la dirección de la fase rápida (cumple la ley de Alexander) y disminuye con la fijación de la mirada. El nistagmo central, en cambio, no reúne estas características (puede ser pendular, multidireccional, vertical, desencadenado con la mirada, etc.).

- **Desviación ocular oblicua** (*skew deviation*): consiste en una desconjugación de la mirada en el plano vertical no atribuible a oftalmoparesia. Se debe a un daño de la vía graviceptiva, que es la responsable de que los individuos sanos puedan mantener la verticalidad de su eje visual cuando se inclinan lateralmente (Figura 12). Su presencia obliga a descartar causas centrales. Para detectarla es útil recurrir al test de oclusión ocular alternante (*alternate cover test*) (Figura 13).

- **Hipoacusia**: la pérdida unilateral de audición puede ocurrir en el seno de un SVA de origen periférico como la neuritis cócleo-vestibular o la laberintitis aguda bacteriana. Sin embargo, también ocurre en los infartos de la arteria cerebelosa antero-inferior (AICA), así que debe interpretarse como un dato que obliga a descartar un origen central.

  Según los protocolos HINTS y HINTS-plus, la presencia de cualquier característica que sugiera centralidad obliga a descartar un ictus isquémico (test del impulso cefálico negativo, nistagmo de características centrales, presencia de desviación ocular oblicua o hipoacusia) mientras que, para pensar que el SVA se debe a una neuritis vestibular, deben estar presentes todas las características que sugieren un origen periférico (test del impulso cefálico positivo, nistagmo de características periféricas, ausencia de desviación ocular oblicua y audición conservada) (Tabla 5). Es importante tener en cuenta que ambos protocolos son solo aplicables a pacientes con SVA (no a los que presenten un SVR, como el vértigo posicional paroxístico benigno), y que su aplicabilidad en pacientes sin nistagmo es limitada.

7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- **Patología cerebrovascular**. Por su gravedad, el ictus constituye la principal entidad a excluir en el contexto de un SVA, tal y como se ha explicado en el apartado anterior.

- **Neuritis vestibular**. Es la causa más frecuente de SVA. Se debe a una inflamación aguda y transitoria del nervio vestibular, probablemente debido a la reactivación de una infección latente del virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) en el ganglio de Scarpa[24]. Por definición, no asocia síntomas auditivos (ni hipoacusia ni tinnitus), dado que en ese caso se trataría de una neuritis cócleo-vestibular, más relacionada con el virus varicela-zóster (VVZ) y el síndrome de Ramsay-Hunt. Clínicamente cursa como un SVA asociado a datos de hipofunción vestibular unilateral y sin hallazgos que sugieran afectación central (Tabla 5). La fase aguda de la neuritis vestibular tiene una duración de al menos 24 horas y causa vértigo rotatorio, cortejo vegetativo, nistagmo espontáneo y alteración postural[6]. Estos síntomas mejoran de forma progresiva al cabo de los días gracias al desarrollo de mecanismos compensatorios. En caso de no ser totalmente eficaces, el cuadro deriva en un SVC con predominio de inestabilidad e inseguridad de la marcha, que típicamente empeora en situaciones de baja luminosidad.

- **Enfermedad de Ménière**. Se trata de una enfermedad localizada en el oído interno, que afecta tanto al laberinto anterior como al posterior. El mecanismo implicado, bien como causa de los síntomas o como epifenómeno

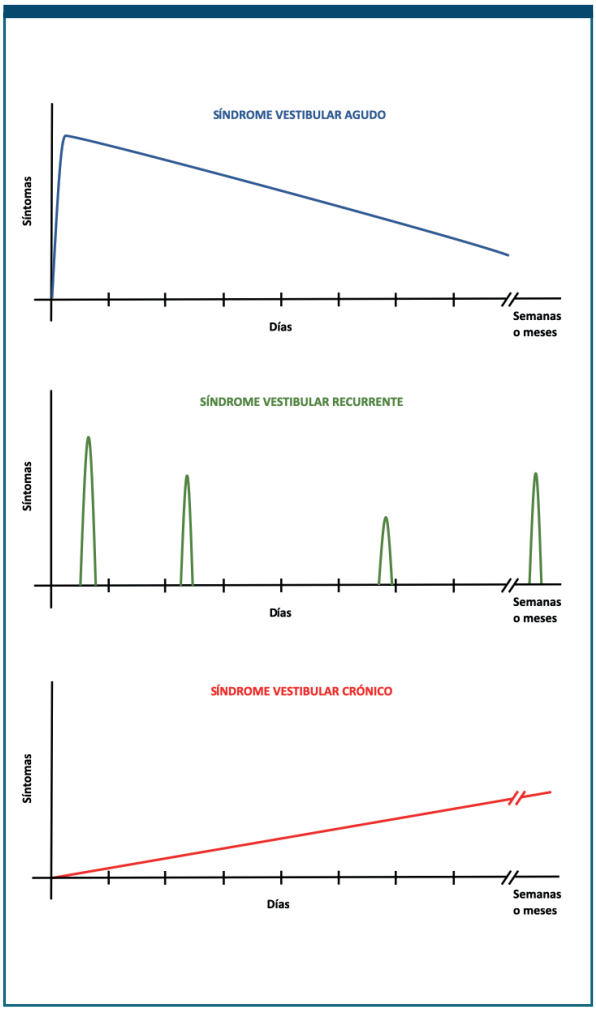
Tabla 4

Causas de síndrome vestibular crónico		
De origen periférico	Patología del ángulo pontocerebeloso	Neurinoma del acústico (schwannoma del nervio vestibular) y otros tumores
	Presbivestibulopatía	
	Vestibulopatía bilateral	CANVAS (síndrome de ataxia cerebelosa con neuropatía y arreflexia vestibular bilateral)
		Enfermedad de Ménière bilateral
		Vestibulotóxicos (aminoglucósidos)
		Neurinoma del acústico bilateral
		Otras causas: secuelas de meningitis bacteriana, enfermedad autoinmune del oído interno, otosífilis evolucionada, contusión laberíntica bilateral, vestibulopatía asociada a siderosis superficial del sistema nervioso central…
	Vestibulopatía unilateral no compensada	
	Otras causas	Síndrome de neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejia, paraproteinemia IgM, aglutininas frías y anticuerpos antidisialosil (CANOMAD)
De origen central	Patología cerebelosa	Carencial: déficit de vitamina B1 (tiamina), B3 (niacina), B12 (cobalamina) o E (tocoferol)
		Idiopática: atrofia multisistema (AMS), ataxia esporádica de inicio en el adulto de etiología desconocida (SAOA)
		Inmunomediada: primaria o secundaria a enfermedades sistémicas (ataxia asociada al gluten, degeneración cerebelosa paraneoplásica…); seronegativa o asociada a anticuerpos antineuronales (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-Tr(DNER), anti-SOX1, anti-GAD65, anti-mGlu-R1 o anti-KLHL11, entre otros)
		Genética: ataxias espinocerebelosas (SCA), CANVAS, síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil (FXTAS), ataxia de Friedreich, ataxia por déficit de vitamina E (AVED), ataxias mioclónicas progresivas, enfermedades mitocondriales (POLG)…
		Tumoral: tumores primarios y metástasis
		Otras causas: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, degeneración cerebelosa alcohólica, siderosis superficial del sistema nervioso central, formas progresivas de esclerosis múltiple…
	Patología del troncoencéfalo	Inmunomediada: síndrome de inflamación linfocítica crónica perivascular pontina con respuesta a esteroides (CLIPPERS), encefalitis de tronco mediada por anticuerpos antineuronales (anti-Hu, anti-Ri, anti-Ma o anti-KLH11, entre otros)
		Tumoral: tumores primarios y metástasis
		Otros: enfermedad anti-IgLON5
	Patología del triángulo de Guillain-Mollaret	Temblor oculopalatino
	Patología de la unión cráneo-cervical	Invaginación basilar
		Malformación de Chiari
		Subluxación atlantoaxoidea
	Otras causas	Meningitis crónica (tuberculosis, carcinomatosis meníngea), secuelas de daño cerebral adquirido (ictus, traumatismos…)
De origen sistémico	Las mismas causas que el síndrome vestibular agudo de origen sistémico pero con una presentación más insidiosa	
Otras entidades	Mareo o inestabilidad multisensorial	
	Mareo postural perceptivo persistente	
	Síndrome del mal de desembarco (*mal de débarquement*)	

del proceso, es un incremento de la presión de endolinfa que, a largo plazo, termina dañando de forma definitiva las células sensoriales, tanto cocleares como vestibulares. Los pacientes que la padecen presentan crisis recurrentes de vértigo (habitualmente rotatorio, aunque esto no es imprescindible), hipoacusia, acúfenos y sensación de plenitud ótica. Puede ser unilateral o, en un 30-40 % de los pacientes, bilateral. La duración de las crisis es muy variable (de minutos a horas), al igual que su frecuencia (algunos enfermos no presentan más de uno o dos episodios al año y otros los sufren semanalmente).

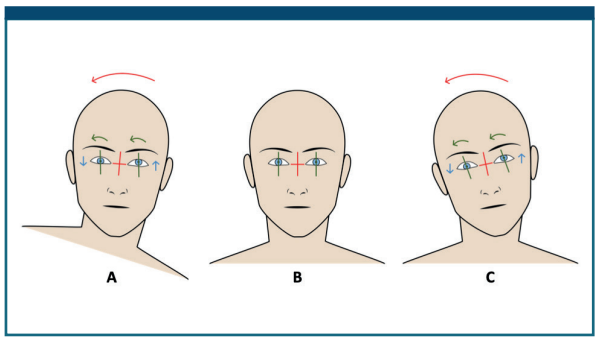
Los criterios diagnósticos actualmente vigentes[25] establecen que, para hablar de una enfermedad de Ménière definida, deben concurrir cuatro circunstancias: antecedentes de dos o más episodios de vértigo espontáneo (con una duración de entre 20 minutos y

Figura 11. Perfil temporal de los síndromes vestibulares



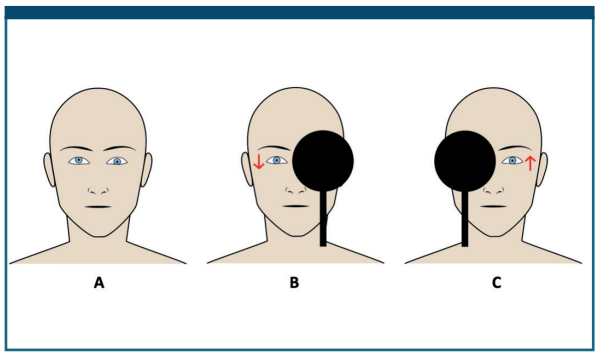
Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología.

Figura 12. Reacción ocular de inclinación



En condiciones fisiológicas (B), cuando el ser humano inclina lateralmente su cuerpo se produce una respuesta compensatoria, llamada reacción ocular de inclinación, que busca mantener la alineación de la vertical subjetiva del sujeto con la verdadera vertical. Esta respuesta está mediada por la vía graviceptiva y se concreta en tres acciones: una desviación ocular oblicua, demostrable a través del test de oclusión ocular alternante; una torsión ocular, cuantificable con el cristal rojo de Maddox; y una inclinación cefálica, sutil pero detectable a simple vista. Así, cuando el individuo sano se inclina a la izquierda (A), se estimula el utrículo ipsilateral y, como consecuencia, el ojo izquierdo se eleva y se inciclotorsiona, el ojo derecho desciende y se exciclotorsiona y se produce una inclinación cefálica compensatoria a la derecha. Cuando se lesiona el utrículo derecho (C), predomina la función de la vía graviceptiva izquierda, por lo que se desencadena una reacción ocular de inclinación anómala que desvía la vertical subjetiva del sujeto con respecto a la verdadera vertical. Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

Figura 13. Detección de la desviación ocular oblicua mediante el test de oclusión ocular alternante



En posición primaria de la mirada se observa una desalineación ocular patológica en el plano vertical (A). Al realizar el test de oclusión ocular alternante se produce un movimiento vertical de refijación que, en el caso de la desviación ocular oblicua, consiste en un descenso del ojo hipertrópico (B) y una elevación del ojo hipotrópico (C) al ocluir el contralateral. Las refijaciones en el plano horizontal no son necesariamente patológicas, dado que muchos sujetos sanos presentan exo o esoforias que se desenmascaran mediante esta maniobra. Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

Tabla 5. Comparativa del síndrome vestibular agudo periférico frente al central

	Periférico (ej.: neuritis vestibular)	**Central** (ej.: ictus isquémico vértebro-basilar)
Test del impulso cefálico	Positivo (patológico)	Negativo (normal)
Características del nistagmo espontáneo	Todas las siguientes: en resorte, unidireccional, horizonto-rotatorio, hacia el lado sano, aumenta al mirar en la dirección de la fase rápida (ley de Alexander) y disminuye con la fijación de la mirada	Cualquiera de las siguientes: pendular; multidireccional; vertical, torsional u horizontal puro; hacia el lado enfermo; no cumple la ley de Alexander; se desencadena con la mirada (gaze-evoked)
Desviación ocular oblicua	Ausente	Presente
Audición	Normal	Alterada (hipoacusia unilateral súbita)
Focalidad neurológica	Ausente	Presente: 5D (diplopía, disartria, disfagia, disfonía, dismetría), síndrome de Horner, síndrome sensitivo cruzado o cualquier otra alteración neurológica

Durante la evaluación urgente, para que un síndrome vestibular agudo (SVA) sea atribuible a una causa periférica, deben estar presentes todas las características propias de la neuritis vestibular. En cambio, la mera presencia de una característica central obliga a descartar un origen neurológico mediante una prueba de imagen, preferentemente RM encefálica con secuencia de difusión y cortes finos de fosa posterior.

Tabla 6

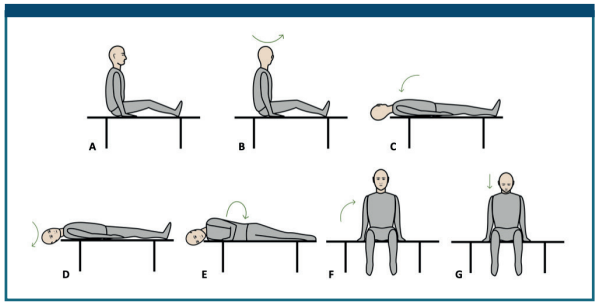
Maniobras diagnósticas y terapéuticas del vértigo posicional paroxístico benigno					
Conducto afectado	**Mecanismo**	**Maniobra diagnóstica y características del nistagmo**			**Maniobra terapéutica**
Posterior	• Conductolitiasis • Cupulolitiasis	• Dix y Hallpike	• Aparece en el decúbito sobre el oído afecto • Vertical hacia arriba y con componente rotatorio (horario en el oído izquierdo y antihorario en el derecho) • Duración <1 minuto (conductolitiasis) o >1 minuto (cupulolitiasis) • Se invierte al incorporar al paciente		• Epley • Sémont
Horizontal	• Conductolitiasis	• McClure	• Aparece en ambos decúbitos laterales • Horizontal puro • El oído afecto lo indica la dirección de la fase rápida del nistagmo más intenso	• Brazo posterior: nistagmo geotrópico (derecho en el decúbito derecho, izquierdo en el decúbito izquierdo), que se agota en pocos segundos	• Lempert • Gufoni para conductolitiasis
	• Cupulolitiasis			• Brazo anterior (infrecuente): nistagmo ageotrópico (derecho en el decúbito izquierdo, izquierdo en el decúbito derecho), que se agota en pocos segundos • Nistagmo ageotrópico (derecho en el decúbito izquierdo, izquierdo en el decúbito derecho), que no se agota	• Gufoni para cupulolitiasis
Superior o anterior	• Conductolitiasis • Cupulolitiasis	• Dix y Hallpike • Hiperextensión cefálica	• Puede aparecer en los dos decúbitos laterales y/o en la hiperextensión • Vertical hacia abajo, no siempre con componente rotatorio evidente • Se agota en pocos segundos • Si es más intenso en uno de los decúbitos laterales, está originado en el oído del lado contrario		• Yacovino • Epley inversa

12 horas); hipoacusia neurosensorial de frecuencias bajas a medias (documentada con audiometría en el oído afecto en al menos una ocasión, ya sea antes, durante o después de los episodios de vértigo); síntomas auditivos fluctuantes en el oído afecto (hipoacusia, acúfenos o plenitud); y ausencia de otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas. Si no se dispone de audiometría, solo se puede alcanzar el diagnóstico de una probable enfermedad de Ménière.

- **Migraña vestibular**. La presencia de vértigo en los pacientes con migraña es un hecho habitual. Sin embargo, la asunción de que la propia migraña puede producir vértigo y es, por tanto, una entidad en sí misma, es relativamente reciente. Los criterios diagnósticos de la migraña vestibular[26,27] establecen que, para hacer el diagnóstico de migraña vestibular, deben haberse producido al menos cinco episodios de síntomas vestibulares de intensidad moderada o grave (con una duración entre 5 minutos y 72 horas), en un paciente con historia actual o previa de migraña (con o sin aura) y al menos la mitad de estos episodios vestibulares deben asociarse a alguna característica propia de la migraña (cefalea unilateral, pulsátil, de intensidad moderada o grave y/o que empeora con la actividad física rutinaria; fotofobia y sonofobia; o presencia de aura visual). Además, estos síntomas no deben ser explicables por otra enfermedad vestibular o por otro tipo de cefalea. De esta manera se evita el sobrediagnóstico en el que probablemente se tiende a incurrir en la actualidad (por ejemplo, la clínica del paciente puede estar causada en realidad por la coexistencia de una migraña episódica con una enfermedad de Ménière).

- **Vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB)**. Constituye la causa más frecuente de vértigo de origen periférico[28], con una prevalencia a lo largo de la vida del 2,4 %[29]. Está provocado por el desplazamiento anormal de las otoconias (habitualmente adheridas a la mácula del utrículo) hacia el interior de uno o varios de los conductos semicirculares. Dentro de ellos, se pueden encontrar libres en la endolinfa (conductolitiasis) o adheridas a la cúpula (cupulolitiasis). En cualquiera de los dos casos, los cambios en la posición de la cabeza provocan el movimiento de estas otoconias y originan vértigo en el paciente (de comienzo súbito, duración breve y recuperación rápida, aunque con frecuencia persista una sensación de malestar durante largo tiempo).

Figura 14. Maniobra de Epley (tratamiento del oído izquierdo)



A) Sentamos al paciente en una camilla con la mirada al frente. B) Rotamos su cabeza 45º hacia el lado que se quiere tratar (en este caso, el izquierdo). C) Lo acostamos de forma brusca, manteniendo la rotación y dejando la cabeza péndula 20º por debajo de la horizontal. Mantenemos esta posición un mínimo de 30 segundos (o más, si es preciso, hasta que cese el nistagmo) (este paso es recurrente tras la ejecución de cada etapa de la maniobra). D) Giramos la cabeza 90º hacia la derecha, de tal modo que quede rotada 45º hacia ese lado. E) Giramos la cabeza y el tronco, en bloque, otros 90º hacia la derecha, de tal modo que la cabeza quede rotada 135º con respecto al decúbito supino. Este paso concreto precisa de un tiempo de reposo mayor (dos minutos), dado que coincide con el momento de mayor movilización de las otoconias. F) Incorporamos al paciente hasta una posición de sedestación con la mirada al frente. G) Finalizamos la maniobra con una flexión cervical de 20º. Tomada del Manual de urgencias neurológicas de la Sociedad Española de Neurología. Ilustración cortesía de Alejandro Pregue López.

El diagnóstico de VPPB se establece mediante la realización de maniobras posicionales de provocación, específicas, que estimulan de forma selectiva los diferentes conductos semicirculares y permiten identificar, mediante la observación del nistagmo producido, el conducto o conductos en los que se encuentran las otoconias (Tabla 6)[30]. Durante estas maniobras se recomienda el empleo de las gafas de Frenzel.

- **Paroxismia vestibular**. Se trata de un cuadro clínico caracterizado por la presencia de episodios estereotipados de vértigo de menos de un minuto de duración (en algunos casos atribuibles al contacto de un vaso sanguíneo con el nervio vestibular en el ángulo pontocerebeloso) y que típicamente responden a fármacos bloqueadores del canal de sodio como la carbamazepina[31]. Su diagnóstico es clínico, aunque se debe realizar una RM para excluir patología estructural. Desde el punto de vista fisiopatológico se asemeja a otras entidades como la neuralgia del trigémino, el espasmo hemifacial, la mioquimia del oblicuo superior o el acúfeno en máquina de escribir.

- **Mareo o vértigo hemodinámico ortostático**. Constituye una causa frecuente de SVR, fundamentalmente en ancianos polimedicados. Está causado por una hipoperfusión cerebral global transitoria. Se puede diagnosticar en aquellos pacientes que presenten episodios repetitivos de mareo, inestabilidad o vértigo que se presentan durante la bipedestación o al ponerse de pie. Además se requiere que el paciente presente hipotensión ortostática (caída de >20 mmHg en la TA sistólica o de >10 mmHg en la TA diastólica tras tres minutos de pie), síndrome de taquicardia postural ortostática (aumento de >30 latidos por minuto o frecuencia cardíaca >120 lpm durante los 10 primeros minutos de bipedestación) o síncopes documentados durante la bipedestación o la prueba de la mesa basculante[32].

- **Vestibulopatía bilateral crónica**. Se trata de un SVC caracterizado por una inestabilidad para permanecer de pie o para andar, asociado a oscilopsia o visión borrosa durante la marcha o los movimientos cefálicos, y que se agrava en la oscuridad o al caminar sobre un firme irregular[33]. La vestibulopatía bilateral crónica conlleva una pérdida bilateral del RVO, lo cual dificulta la fijación de los objetos móviles en la fóvea. De esta manera, el paciente tiene que detenerse para poder leer, por ejemplo, los carteles de las tiendas cuando camina por la calle.

  Las causas más frecuentes de vestibulopatía crónica bilateral son la exposición a fármacos vestibulotóxicos, seguido de las causas genéticas y la enfermedad de Ménière bilateral[34]. El síndrome de ataxia cerebelosa con neuropatía y arreflexia vestibular bilateral (CANVAS) ha cobrado especial protagonismo en los últimos años tras demostrarse su origen genético[35] y haberse comprobado que muchos de los pacientes no presentan la triada clásica que da nombre al síndrome. A pesar de ser de herencia autosómica recesiva, suele manifestarse entre los 50 y los 60 años de edad. Por ello, recomendamos sospechar de CANVAS ante cualquier caso de arreflexia vestibular e incluir la exploración del RVO en todo paciente adulto con ataxia cerebelosa o neuropatía sensitiva, tenga o no antecedentes familiares. Además, debe interrogarse sobre tos crónica y síntomas menores de disautonomía, dado que son hallazgos relativamente frecuentes en el CANVAS.

- **Mareo postural perceptivo persistente (MPPP)**. Probablemente se trate de la causa más frecuente de SVC. Se caracteriza por mareo o inestabilidad, que debe estar presente al menos quince días al mes durante un período de tres o más meses[36]. Se precipita a raíz de enfermedades que cursan habitualmente con síntomas vestibulares (Tablas 2, 3 y 4), pero también ante procesos médicos, traumatismos menores o problemas de salud mental (fundamentalmente trastornos de ansiedad). Los síntomas del MPPP son espontáneos y no tienen por qué estar presentes durante el día entero pero se agravan ante determinadas circunstancias como el movimiento, mantener la postura erecta o la exposición a estímulos visuales móviles o patrones visuales complejos (en este caso se plantea el diagnóstico diferencial con la tripofobia). Así, por ejemplo, el paciente puede comentar que se marea o se siente inestable al caminar entre la multitud («como encima de una nube»), al sentarse en un asiento sin respaldo, al leer el texto de una pantalla de gran tamaño o al contemplar las celosías de una vivienda. A veces se desarrollan conductas de evitación.

  Para su diagnóstico puede ser útil recurrir a la maniobra de hiperventilación. Durante la misma se le pide al paciente que respire de forma profunda y levemente acelerada durante 30 segundos. La maniobra se considera positiva si el paciente desarrolla clínica de mareo o inestabilidad que identifica inequívocamente como aquella que ha motivado la asistencia médica. No es recomendable realizarla en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular reciente, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de Moya-Moya o anemia de células falciformes. Si es positiva, se debe examinar al paciente en ese momento para ver que no asocie un nistagmo inducido por la hiperventilación, dado que en ese caso habría que considerar la presencia de un neurinoma del acústico o de una paroxismia vestibular (por transmisión efáptica favorecida por la hipocapnia).

8. TRATAMIENTO

- **Farmacológico**. En los pacientes con clínica vestibular aguda y persistente se puede recurrir, durante las primeras 24 a 48 horas, a tratamiento

sintomático con antihistamínicos (ej.: dimenhidrato), benzodiacepinas (ej.: diazepam), antieméticos (ej.: ondansetrón) o antidopaminérgicos (ej.: sulpirida). Sin embargo, no se recomienda prolongar el tratamiento con sedantes vestibulares más allá de ese tiempo, dado que podría dificultar la compensación central. Además, para cada entidad concreta existen pautas de tratamiento específicas:

- **Neuritis vestibular**: prednisona vía oral a dosis de 1 mg/kg/día durante 5 días (máximo de 60 mg/día), seguida de una pauta rápida de descenso en otros 5 días. En caso de intolerancia oral se puede usar metilprednisolona (1 mg de prednisona equivale a 0,8 de metilprednisolona). En caso de lesiones herpéticas, asociar aciclovir o valaciclovir vía oral.

- **Enfermedad de Ménière**: combinación de betahistina (ej.: 24 mg cada 12 horas) con un diurético (ej.: torasemida 5 mg cada 24 horas).

- **Migraña vestibular**: topiramato o flunarizina como preventivos. Los triptanes mejoran la crisis de cefalea pero no los síntomas vestibulares.

- **Paroxismia vestibular**: fármacos bloqueadores del canal del sodio a dosis bajas (ej.: carbamazepina, oxcarbazepina o eslicarbazepina).

- **Mareo postural perceptivo persistente**: ISRS a dosis bajas (ej.: sertralina 50 mg cada 24 horas), combinado o no con terapia cognitivo-conductual.

- **Maniobras de reposicionamiento**. Son el tratamiento de elección del VPPB. La Tabla 6 recoge las indicadas según el canal afecto. La más conocida es la de Epley (Figura 14), que permite tratar el VPPB del conducto semicircular posterior (el más comúnmente afecto).

- **Rehabilitación vestibular**. Consiste en la realización de una serie de ejercicios encaminados a favorecer la compensación central. Existe evidencia de su utilidad tanto en pacientes con hipofunción vestibular unilateral como bilateral[37]. Los resultados son superiores cuando se realiza bajo supervisión, dado que la adherencia al tratamiento es mayor. Existen ejercicios de rehabilitación vestibular sencillos y realizables en el domicilio (como los de Cawthorne-Cooksey), mientras que otros necesitan instrumental específico (como los basados en el estímulo optocinético o en la posturografía dinámica computarizada).

9. PUNTOS CLAVE

- Los síntomas vestibulares son un motivo de consulta muy frecuente en los servicios médicos.

- Una anamnesis y exploración física adecuadas nos permitirán ahorrar tiempo, dirigir las pruebas complementarias y optimizar la estrategia terapéutica.

- Los síntomas de disfunción vestibular se agrupan en tres entidades sindrómicas: el síndrome vestibular agudo, el síndrome vestibular recurrente y el síndrome vestibular crónico.

- La exploración debe incluir, al menos, la valoración del nistagmo y la motilidad ocular, la prueba del impulso cefálico y el estudio de la función vestíbulo-espinal, así como una exploración neurológica general.

- El nistagmo espontáneo propio de la patología periférica es en resorte, unidireccional, horizonto-rotatorio, con fase rápida hacia el lado sano, aumenta al mirar en la dirección de la fase rápida y disminuye con la fijación de la mirada.

- En las primeras 48 horas, algunos ictus isquémicos de circulación posterior pueden pasar inadvertidos en la RM cerebral.

- La causa más frecuente de vértigo recurrente es el VPPB. Su diagnóstico es clínico y no requiere de la realización de ninguna prueba de imagen. El tratamiento de elección son las maniobras de reposicionamiento, no los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. In: Furman JM, Lempert T, eds. Handbook of clinical neurology. Elsevier; 2016: 67-82.
2. Garrigues HP, Andres C, Arbaizar A, Cerdan C, Meneu V, Oltra JA, Santonja J, Pérez A. Epidemiological aspects of vertigo in the general population of the Autonomic Region of Valencia, Spain. Acta Otolaryngol. 2008;128:43-47.

3. Olsson Möller U, Midlöv P, Kristensson J, Ekdahl C, Berglund J, Jakobsson U. Prevalence and predictors of falls and dizziness in people younger and older than 80 years of age—A longitudinal cohort study. Arch Gerontol Geriatr. 2013;56:160-168.
4. Cutfield NJ, Seemungal BM, Millington H, Bronstein AM. Diagnosis of acute vertigo in the emergency department. Emerg Med J. 2011;28:538-539.
5. Lee CC, Su YC, Ho HC, Hung SK, Lee MS, Chou P, Huang YS. Risk of stroke in patients hospitalized for isolated vertigo: A four-year follow-up study. Stroke. 2011;42:48-52.
6. Strupp M, Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy. Neurol Clin. 2015;33:669-685.
7. Strupp M, Mandalà M, López-Escámez JA. Peripheral vestibular disorders: An update. Curr Opin Neurol. 2019;32:165-173.
8. Morales Angulo C, Gómez Castellanos R, García Mantilla J, Bezos Capelastegui JT, Carrera F. Epidemiología de la enfermedad de Ménière en Cantabria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2003;54:601-605.
9. González-Menacho J, Zarranz J. Mareo y vértigo. Sordera y acúfenos. In: Elsevier, ed. Neurología, 6th ed. Barcelona; 2018: 105-116.
10. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. J Vestib Res. 2009;19(1-2):1-13.
11. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The video head impulse test. Front Neurol. 2017;8:258.
12. Davies RA. Audiometry and other hearing tests. Handb Clin Neurol. 2016;137:157-76.
13. Shepard NT, Jacobson GP. The caloric irrigation test. Handb Clin Neurol. 2016;137:119-31.
14. Fife TD, Colebatch JG, Kerber KA, Brantberg K, Strupp M, Lee H, Walker MF, Ashman E, Fletcher J, Callaghan B, Gloss DS. Practice guideline: Cervical and ocular vestibular evoked myogenic potential testing. Neurology. 2017;89:2288-2296.
15. Mekki S. The role of videonystagmography (VNG) in assessment of dizzy patient. Egypt J Otolaryngol. 2014;30:69-72.
16. Allum JH., Bloem B., Carpenter M., Honegger F. Differential diagnosis of proprioceptive and vestibular deficits using dynamic support-surface posturography. Gait Posture. 2001;14:217-226.
17. Tarnutzer AA, Lee SH, Robinson KA, Wang Z, Edlow JA, Newman-Toker DE. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging. Neurology. 2017;88:1468-1477.
18. Newman-Toker DE, Cannon LM, Stofferahn ME, Rothman RE, Hsieh Y-H, Zee DS. Imprecision in Patient Reports of Dizziness Symptom Quality: A Cross-sectional Study Conducted in an Acute Care Setting. Mayo Clin Proc. 2007;82:1329-1340.
19. Newman-Toker DE, Edlow JA. TiTrATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. Neurol Clin. 2015;33:577-599.
20. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE. HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome. Stroke. 2009;40:3504-3510.
21. Edlow JA, Gurley KL, Newman-Toker DE. A New Diagnostic Approach to the Adult Patient with Acute Dizziness. J Emerg Med. 2018;54:469-483.
22. Kim H-A, Lee H. Recent Advances in Understanding Audiovestibular Loss of a Vascular Cause. J Stroke. 2017;19:61-66.
23. Choi WY, Gold DR. Vestibular disorders: Pearls and pitfalls. Semin Neurol. 2019;39:761-774.
24. Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I, Konte B, Herrling M, Himmelein S, Strupp M. Genome-Wide Association Study in Vestibular Neuritis: Involvement of the Host Factor for HSV-1 Replication. Front Neurol. 2018;9:591.
25. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Ménière's disease. J Vestib Res Equilib Orientat. 2015;25:1-7.
26. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S, Newman-Toker D. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. J Vestib Res Equilib Orientat. 2012;22:167-172.
27. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S, Kheradmand A, Newman-Toker D. Vestibular migraine: Diagnostic criteria (Update)1. J Vestib Res. 2022;32:1-6.
28. Lee S-H, Kim JS. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. J Clin Neurol. 2010;6:51.
29. Von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;78:710-715.
30. Von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, Newman-Toker D. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. J Vestib Res. 2015;25:105-117.
31. Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim J-S, Straumann D, Jen JC, Carey J, Bisdorff A, Brandt T. Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. J Vestib Res. 2017;26:409-415.
32. Kim HA, Bisdorff A, Bronstein AM, Lempert T, Rossi-Izquierdo M, Staab JP, Strupp M, Kim JS. Hemodynamic orthostatic dizziness/vertigo: Diagnostic crite-

ria: Consensus document of the Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. J Vestib Res Equilib Orientat. 2019;29:45-56.
33. Strupp M, Kim J-S, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, Della Santina CC, Kingma H. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. J Vestib Res. 2017;27:177-189.
34. Lucieer F, Vonk P, Guinand N, Stokroos R, Kingma H, van de Berg R. Bilateral Vestibular Hypofunction: Insights in Etiologies, Clinical Subtypes, and Diagnostics. Front Neurol. 2016;7:26.
35. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, Humphrey J, Jaunmuktane Z, Sivakumar P, Polke J, Ilyas M, Tribollet E, Tomaselli PJ, Devigili G, Callegari I, Versino M, Salpietro V, Efthymiou S, Kaski D, Wood NW, Andrade NS, Buglo E, Rebelo A, Rossor AM, Bronstein A, Fratta P, Marques WJ, Züchner S, Reilly MM, Houlden H. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet. 2019;51:649-658.
36. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. J Vestib Res. 2017;27(4):191-208.
37. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, Anson ER, Carender WJ, Hoppes CW, Cass SP, Christy JB, Cohen HS, Fife TD, Furman JM, Shepard NT, Clendaniel RA, Dishman JD, Goebel JA, Meldrum D, Ryan C, Wallace RL, Woodward NJ. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Updated Clinical Practice Guideline From the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. J Neurol Phys Ther. 2022;46(2):118-177.

CAPÍTULO 18

Alteración de la sensibilidad y pérdida de fuerza

Irene del Pilar Moreno Torres
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Aida Orviz García
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Soraya de la Fuente Batista
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

El control motor implica mecanismos neurológicos complejos y es interdependiente de la función sensitiva. En este capítulo abordaremos las alteraciones de la función motora y de la sensibilidad somática. La sensibilidad somática es el mecanismo nervioso por el que se recoge y se procesa toda la información sensitiva del exterior y de nuestro propio cuerpo con excepción de la información sensitiva especial que se recoge a través de los sentidos (vista, gusto, oído y olfato).

2. RECUERDO ANATÓMICO

2.1 Función motora voluntaria

La función motora voluntaria se lleva a cabo, en un primer lugar, gracias al sistema piramidal. La primera motoneurona de esta vía se localiza en la corteza motora primaria, el área premotora y el área motora suplementaria. Existe una representación somatotópica de las diferentes partes del cuerpo en la corteza motora primaria conocida como homúnculo. Dicha representación se ha actualizado recientemente gracias a la evidencia de zonas especializadas en el control y la planificación del movimiento alternadas con las regiones efectoras propiamente dichas (cara, mano, pierna)[1]. Las fibras motoras convergen en la sustancia blanca subcortical (corona radiada) y descienden hasta el bulbo raquídeo pasando por la parte anterior de la cápsula interna, los pedúnculos cerebrales y la protuberancia. A nivel del tronco, las fibras motoras se van separando para hacer sinapsis en los diferentes núcleos motores de los nervios craneales (tracto corticobulbar)[2-5]. Gracias a las interneuronas de la formación reticular, las fibras de los núcleos masticatorio, facial, ambiguo, espinal e hipogloso tienen una inervación bilateral. Sin embargo, la porción inferior del núcleo facial (que controla la musculatura inferior de la cara) solo recibe inervación contralateral. A nivel del bulbo, las fibras se dividen en dos fascículos, uno de ellos (el más importante) cruza la línea media (fascículo piramidal cruzado) y desciende por el cordón lateral de la médula[2,3,5]. A medida que desciende va disminuyendo su calibre ya que las neuronas van haciendo sinapsis con la segunda motoneurona situada en los diferentes niveles de la cabeza del asta anterior de la médula y cuya función es el control de la musculatura de las extremidades. El segundo fascículo (fascículo piramidal directo) no se cruza, desciende por el cordón anterior de la médula y atraviesa la línea media a nivel de la comisura blanca anterior medular para hacer sinapsis con su segunda motoneurona a nivel de los núcleos motores internos espinales que controlan la musculatura axial[1-5]. A nivel medular existe también una organización somatotópica donde las neuronas más ventrales de las astas anteriores inervan los músculos extensores y las más dorsales

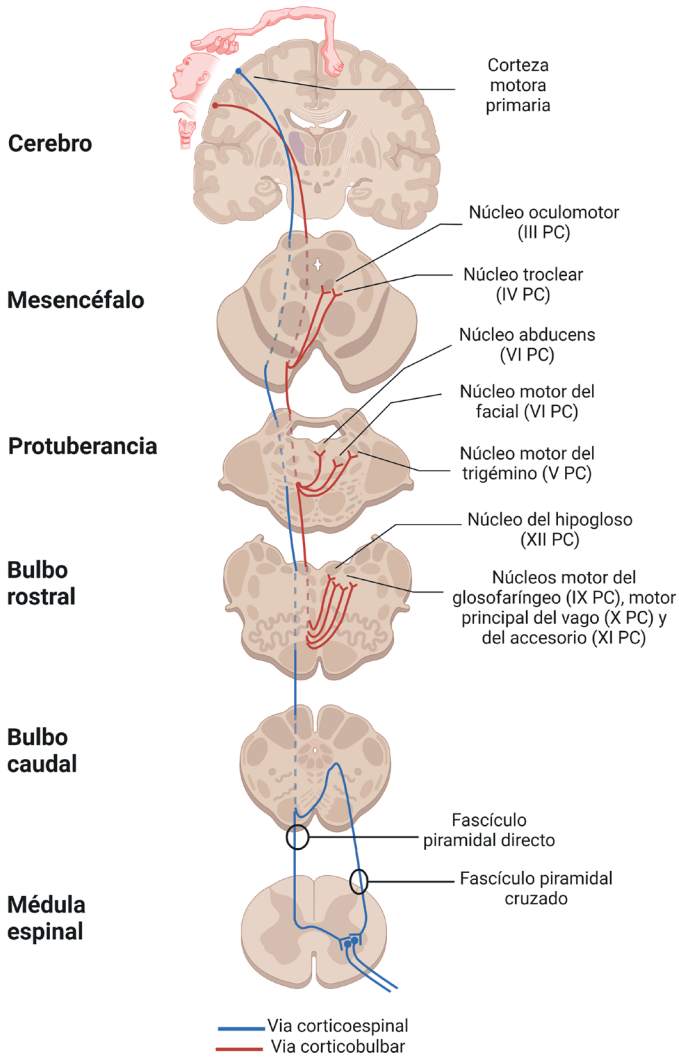
controlan los músculos flexores. Así mismo, las neuronas más mediales de las astas anteriores inervan los músculos más proximales de las extremidades y las más laterales los músculos más distales[4,5]. Un resumen de la vía piramidal se muestra en la Figura 1.

Una vez la segunda motoneurona emerge de la médula por la raíz ventral se incorporará a las raíces espinales para salir del espacio raquídeo. Tras la salida de las raíces espinales, se van formando a nivel cervical los troncos, fascículos y nervios que dan origen al plexo braquial y posteriormente dichos nervios controlarán la función motora de los miembros superiores. A nivel lumbosacro las raíces se organizan en divisiones que dan origen a los nervios que controlan la función motora de los miembros inferiores. A nivel del tronco la información motora viaja por los nervios intercostales[3,5].

2.2 Sensibilidad somática

La vía de la sensibilidad somática nos permite identificar las diferentes modalidades sensitivas (dolor, temperatura, presión, tacto, vibración)[6,7]. Dichas sensaciones se identifican a nivel distal gracias a diferentes receptores en la piel y los órganos que reaccionan de manera preferencial a una forma particular de estímulo[7]. Sin embargo, un mismo estímulo puede activar varios tipos de receptores y cada tipo de receptores puede ser activado por varios estímulos[8] como se aprecia en la Tabla 1.

Figura 1. Vía motora



Esquema de las vías descendentes motoras corticoespinales con los fascículos piramidales cruzado y directo y corticobulbar con la salida de las eferencias a los núcleos motores del tronco en su nivel correspondiente. Creado con BioRender.com.

Tabla 1

Tipos de sensibilidad, receptores y vías ascendentes

Sensibilidad	Estímulo	Receptores	Vía ascendente
Exteroceptiva (superficial: piel)	**Dolor y temperatura**	• Terminaciones nerviosas libres amielínicas C: dolor lento, temperatura, estímulos nocivos químicos • Terminaciones nerviosas libres mielínicas Aδ (tipo III): dolor rápido, temperatura • Corpúsculos de Krause: disminución de temperatura • Corpúsculos de Ruffini: aumentos de temperatura	Espinotalámico lateral
	Tacto y presión	**Protopático** • Terminaciones nerviosas libres mielínicas Aδ (tipo III): estímulos mecánicos intensos, tacto grueso • Discos de Merkel: tacto grueso	Espinotalámico anterior
		Epicrítico • Terminaciones nerviosas libres mielínicas Aβ (tipo II): tacto fino, presión • Corpúsculos de Meissner: tacto fino, roce • Corpúsculos de Pacini: presión • Discos de Merkel: cambios de presión y texturas	Cordones posteriores
Propioceptiva (profunda: receptores musculares, articulaciones)	**Propioceptiva consciente (artrocinética, (cinestesia)**	• Terminaciones nerviosas mielínicas Aα (tipo I) de los órganos tendinosos de Golgi: contracción músculo-esquelética • Terminaciones nerviosas mielínicas Aγ (tipo II) de los husos musculares: estiramiento muscular • Corpúsculos de Pacini: presión articular • Corpúsculos de Ruffini: estiramiento articular	Cordones posteriores
	Vibratoria (palestesia)	• Terminaciones nerviosas mielínicas Aα (tipo I) de las prominencias óseas • Corpúsculos de Meissner: vibración de baja frecuencia <50 Hz • Corpúsculos de Pacini: vibración de alta frecuencia	
	Propioceptiva inconsciente (batiestesia)	• Terminaciones nerviosas de husos musculares, corpúsculos tendinosos, cápsula articular y fascias	Haz espinocerebeloso anterior (cruzado) y posterior (directo)
Interoceptiva (visceral)	**Dolor visceral**	• Terminaciones nerviosas amielínicas C de las vísceras: distención, espasmos, isquemia, inflamación, dolor extenso • Discos de Merkel en vísceras huecas	Sustancia gris vegetativa peri-ependimaria y haz espinotalámico lateral
	Dolor parietal	• Terminaciones nerviosas mielínicas Aδ (tipo III) del peritoneo y tejido conectivo submesotelial: irritación peritoneal	

La información sensitiva percibida por los receptores distales viaja a través de nervios hasta el sistema nervioso central (SNC). Cada nervio de las extremidades lleva información de todas las modalidades sensitivas de la zona de la piel que le corresponde. A nivel del tronco la sensibilidad cutánea viaja por los nervios intercostales y llega también a su correspondiente raíz. La superficie cutánea inervada por los nervios sensitivos que provienen de una única raíz nerviosa espinal se conoce como dermatoma[9,10] y se esquematiza en la Figura 2. El nivel de entrada al espacio raquídeo de las raíces espinales no se corresponde estrictamente con el nivel medular ya que la extensión distal de la médula llega hasta el nivel de la vértebra L1 aproximadamente y las raíces espinales deben recorrer un trayecto intra-radicular hasta su entrada al nivel medular que les corresponde[9] como se observa en la Figura 2.

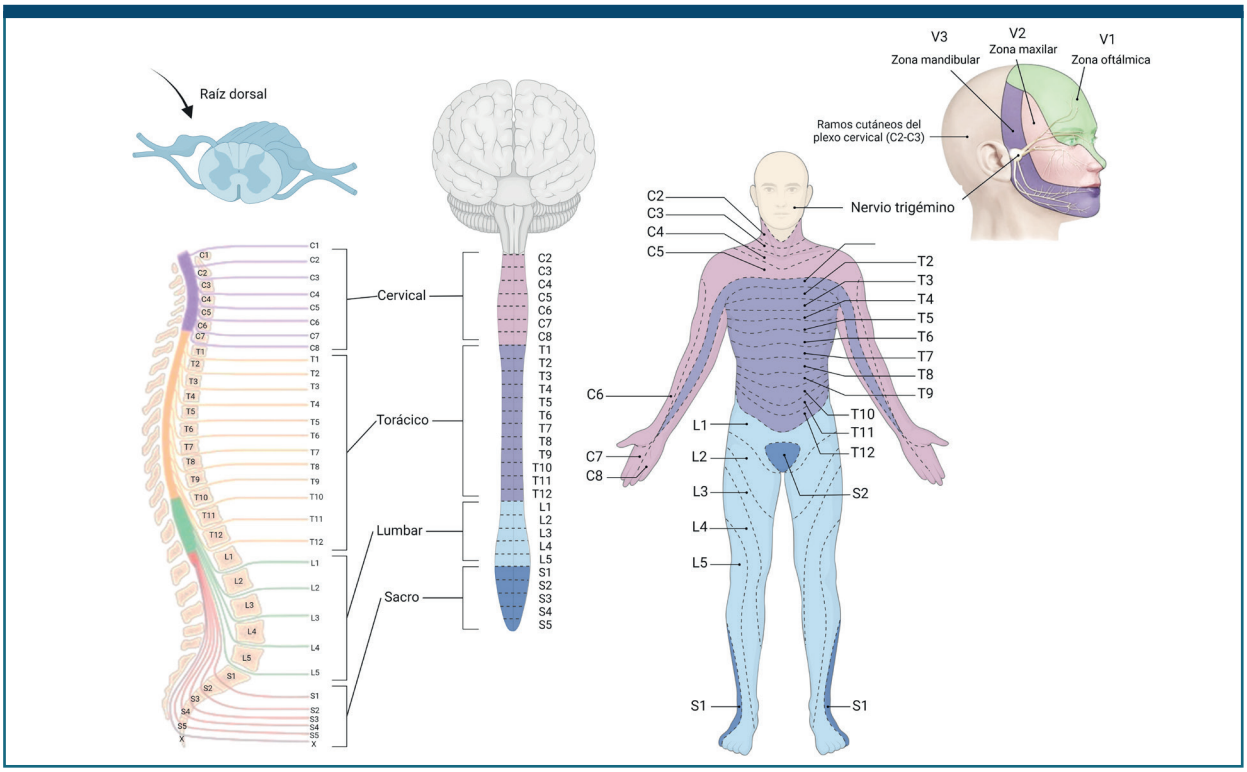
El cuerpo de la primera neurona sensitiva corporal se encuentra en los ganglios de la raíz dorsal (o ganglios espinales) y emite su prolongación central

para entrar a la médula espinal por el asta posterior. Las fibras que llevan la sensibilidad exteroceptiva de dolor y temperatura hacen sinapsis con la segunda neurona en la cabeza del asta posterior medular. La segunda neurona sensitiva atraviesa la comisura gris anterior y alcanza el cordón lateral de la hemimédula opuesta[11] y asciende por toda la médula, bulbo raquídeo y pedúnculo cerebral hasta llegar al núcleo ventral posterolateral del tálamo a través del fascículo espinotalámico lateral[12]. Las fibras que llevan la sensibilidad táctil protopática (tacto grueso) tienen un recorrido similar a las fibras nociceptivas hasta la corteza con la diferencia de que ascienden en una localización más anterior por el cordón lateral de la médula y más central en el bulbo y el puente configurando el fascículo espinotalámico anterior. Las fibras que llevan la sensibilidad táctil epicrítica (tacto fino), vibratoria y propioceptiva consciente no hacen sinapsis en la médula[11,13], sino que ascienden por los cordones posteriores para hacer sinapsis con su segunda neurona sensitiva localizada en los núcleos gracilis y cuneatus en el bulbo raquídeo[13]. La segunda neurona se decusa a este nivel dando lugar al lemnisco medial (cinta de Reil)[11] que asciende por el bulbo y protuberancia medial donde se fusiona con las fibras de los tractos espinotalámicos para subir juntas hasta el núcleo ventral posterolateral del tálamo[14]. En el tálamo todas las fibras sensitivas hacen sinapsis con la tercera neurona sensitiva que a su vez atraviesa el brazo posterior de la cápsula interna hasta llegar a la corteza sensitiva primaria[15] a nivel cerebral como se muestra en la Figura 3.

Las fibras de la sensibilidad propioceptiva inconsciente hacen sinapsis con la segunda neurona en el cuello del asta posterior medular y se generan dos fascículos, uno directo que sube por el cordón lateral formando el fascículo cerebeloso posterior hasta el cerebelo por el pedúnculo cerebeloso inferior y otro que cruza por la comisura gris anterior y sube por el cordón lateral contralateral formando el fascículo cerebeloso anterior (de Gowers) hasta el cerebelo por el pedúnculo cerebeloso superior[5,11].

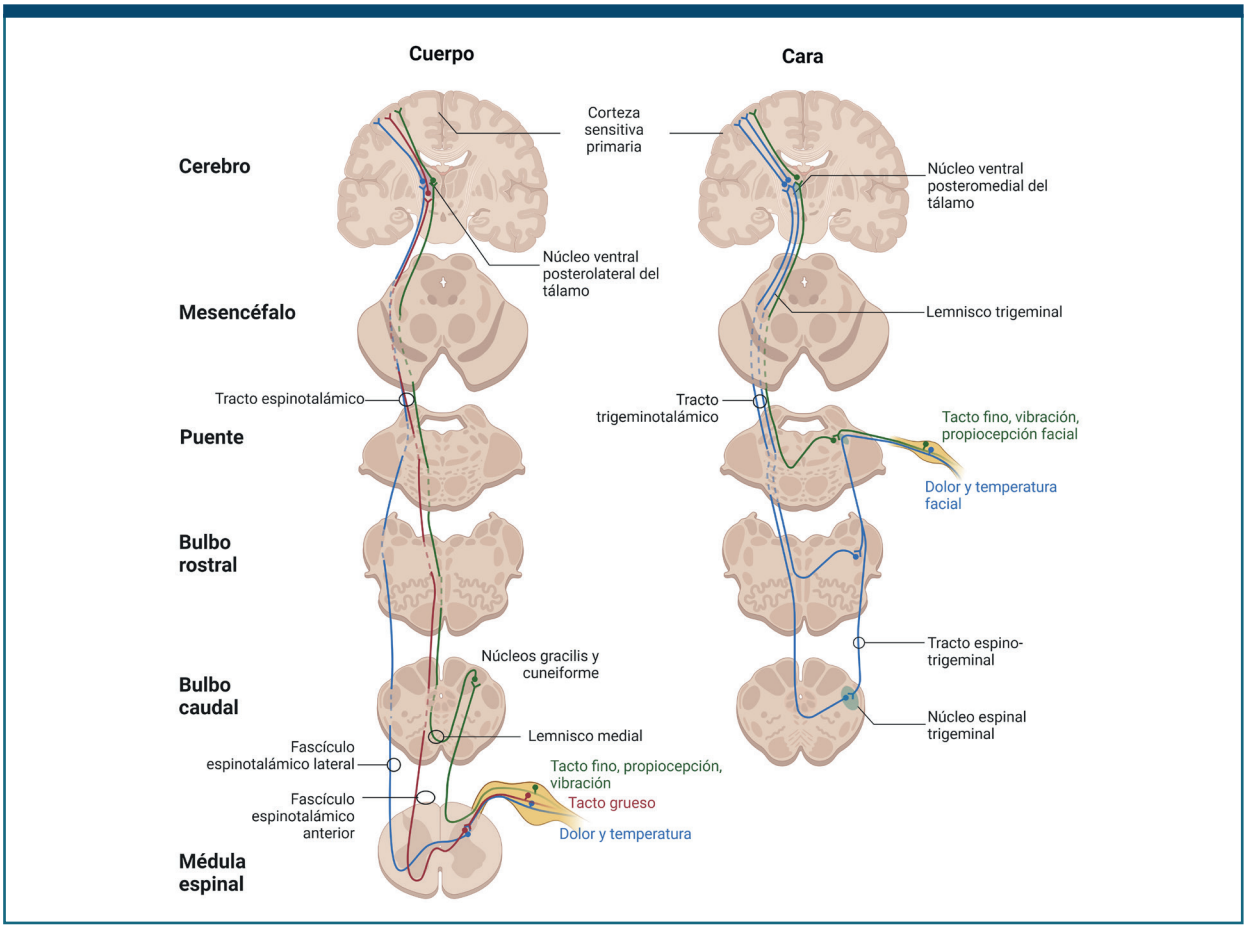
La sensibilidad facial se recoge a través de las tres ramas del trigémino (Figura 2) y la sensibilidad de la lengua, faringe y laringe viaja a través de los pares craneales IX y X hasta los ganglios de los nervios cra-

Figura 2. Raíces espinales y dermatomas



Izquierda: entrada de las raíces espinales por su nivel correspondiente vertebral, a nivel cervical por encima de la vértebra del mismo nombre y a nivel infracervical por debajo de la vértebra del mismo nombre. Dado que la longitud de la médula es inferior a la columna, la mayoría de las raíces recorren un trayecto intrarradicular antes de entrar a la médula en su nivel correspondiente por la raíz dorsal. Derecha: niveles medulares y dermatomas correspondientes a cada nivel medular. Derecha arriba: territorio cutáneo del nervio trigémino en la cara. Creado con BioRender.com.

Figura 3. Vías centrales sensitivas



Izquierda: vías ascendentes de sensibilidad corporal desde su entrada en el ganglio de la raíz dorsal hasta la corteza sensitiva primaria. Derecha: vías de la sensibilidad cutánea facial desde su entrada por el ganglio de Gasser hasta la corteza sensitiva primaria. Creado con BioRender.com.

neales correspondientes donde se encuentra el cuerpo de la primera neurona sensitiva[5]. Dicha neurona emite su prolongación central para entrar al tronco formando el tracto espinal del nervio trigémino hasta alcanzar la segunda neurona sensitiva situada en el tronco a diferentes niveles[5]. Las fibras que llevan la sensibilidad de dolor, temperatura y táctil protopática facial descienden por el tracto espinal (gelatinoso) y hacen sinapsis con la segunda neurona en el núcleo espinal trigeminal a lo largo de toda la extensión del bulbo. La segunda neurona sensitiva cruza al bulbo contralateral para subir por el tracto trigémino-talámico (equivalente al tracto espinotalámico) hasta el núcleo posteromedial del tálamo[16]. Las fibras de la sensibilidad táctil epicrítica, vibratoria y propioceptiva facial hacen sinapsis con su segunda neurona sensitiva localizada en el núcleo sensorial trigeminal a nivel de la protuberancia (equivalente a los núcleos gracilis y cuneatus). La segunda neurona se decusa a este nivel dando lugar al lemnisco trigeminal (equivalente del lemnisco medial) que asciende junto con el tracto trigémino-talámico para subir hasta el núcleo ventral posteromedial del tálamo[16].

Al igual que con las fibras de la sensibilidad corporal, en el tálamo todas las fibras sensitivas faciales hacen sinapsis con la tercera neurona sensitiva que a su vez atraviesa el brazo posterior de la cápsula interna hasta llegar a la corteza sensitiva primaria[15] a nivel cerebral como se muestra en la Figura 3. Las fibras de la sensibilidad propioceptiva inconsciente facial hacen sinapsis con la segunda neurona en el núcleo mesencefálico del trigémino, esta neurona asciende por el pedúnculo cerebeloso superior hasta el cerebelo homolateral[5].

3. CLÍNICA

En la mayoría de las ocasiones las manifestaciones clínicas sensitivo-motoras junto a una buena exploración neurológica nos permiten diferenciar

los síndromes básicos neurológicos y establecer un diagnóstico sindrómico de sospecha.

3.1 Patrones de alteración sensitivo-motora

En general, cualquier situación patológica a nivel cerebral que comprometa las vías corticoespinal, corticomedular, el haz espinotalámico y/o el haz trigémino-talámico puede acarrear alteraciones de la fuerza y/o de la sensibilidad. Las causas más frecuentes son las lesiones cerebrales vasculares (ictus isquémico o hemorrágico), los traumatismos cerebrales (contusiones o hemorragias intracerebrales), las neoplasias (primaria o metastásica), las infecciones del SNC (encefalitis, abscesos, infestaciones parasitarias, etc.) y las enfermedades desmielinizantes. Otras causas menos frecuentes pueden ser las parálisis post-críticas, el aura de migraña, la migraña hemipléjica, las alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas y las enfermedades de motoneurona. De acuerdo a la localización de la lesión a nivel cerebral, existen signos clínicos distintivos.

3.1.1 Alteraciones sensitivo-motoras cerebrales y de tronco

Semiológicamente, la afectación de la vía motora piramidal da lugar al síndrome de primera motoneurona (SPM) que se caracteriza por una pérdida de fuerza contralateral cuando la lesión se produce por encima de la decusación de las pirámides en el bulbo e ipsilateral cuando se produce por debajo de la decusación[17]. En el SPM la distribución de la debilidad abarca a grupos musculares amplios, con una mayor afectación de la musculatura distal con respecto a la proximal y con una mayor afectación de los músculos menos potentes: los antagonistas de la musculatura antigravitatoria. De esta forma, si se produce una lesión parcial de la vía piramidal, en los miembros superiores se alterarán predominantemente los músculos extensores y en los miembros inferiores los músculos flexores. Este patrón de daño muscular es lo que más nos ayuda a distinguir el nivel de la lesión, ya que algunos de los signos típicos asociados al SPM pueden ser opuestos en función de la cronología del daño. Así, en la fase aguda de la lesión pueden aparecer hipotonía y arreflexia (parálisis flácida), mientras que las lesiones crónicas se acompañan de hiperreflexia (por desinhibición del arco reflejo), reflejo cutáneo plantar extensor (signo de Babinski), signo de Hoffman (equivalente al Babinski en la extremidad superior) y espasticidad (parálisis espástica)[17,18]. La espasticidad será más evidente en los músculos más potentes (los antigravitatorios): los músculos flexores en los miembros superiores y los extensores en los miembros inferiores, lo que dará lugar a posturas anómalas en el brazo (flexión forzada del codo, muñeca y dedos) y en la pierna (extensión de rodilla y pie equino varo).

Las lesiones en la corteza motora o la sustancia blanca de la corona radiada suelen generar hemiparesia contralateral que puede ser completa o incompleta de acuerdo a la extensión del área afectada (facio-braquial, crural o facio-braquio-crural). Por cercanía anatómica pueden coexistir afasia, apraxias, heminegligencias, hemianopsia o déficit sensitivo del mismo lado de la paresia[19]. Lesiones profundas a nivel del brazo anterior de la cápsula interna o en el tronco del cerebro producen debilidad con un patrón facio-braquio-crural.

Con respecto a la afectación somatosensorial, la afectación de la vía espinotalámica a nivel supratentorino (protuberancia, mesencéfalo, tálamo y corteza sensitiva) producirá alteración sensitiva de todas las modalidades sensitivas contralaterales. A nivel del bulbo, las lesiones mediales supondrán un déficit de sensibilidad para el tacto fino, la vibración y propiocepción y lesiones laterales un déficit de sensibilidad termoalgésica.

Existen lesiones aisladas en la corteza somatosensorial que pueden no provocar anestesia o hipoestesia, pero sí déficits sensoriales superiores, como la agrafoestesia (incapacidad para reconocer un número o una letra dibujados en la superficie de la mano) o la extinción sensitiva (incapacidad para percibir la sensación en la extremidad contralateral cuando se realiza una estimulación simultánea bilateral y pese a detectarse la sensación cuando la extremidad se toca de manera aislada)[19].

Dado que la causa más frecuente es la afectación vascular cerebral en la Figura 4 se muestran los patrones cerebrales de afectación sensitivo-motora suprabulbares teniendo en cuenta la vascularización. Así, por ejemplo, lesiones distales de la arteria cerebral media (ACM) tendrían un predominio de alteración sensitivo-motora facio-braquial (representadas en la corteza dorsolateral), lesiones distales en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) tendrían un predominio de alteración sensitivo-motora cruro-genital (representadas en la corteza paramedial) y lesiones más profundas en territorio de

la ACM (en la cápsula interna) o en el de la arteria carótida interna (ACI) producirían una alteración sensitivo-motora contralateral facio-braquio-crural, aunque la fuerza de la cara podría estar preservada en algunas ocasiones[19,20].

A nivel troncoencefálico, dada la cercanía con otras estructuras y vías nerviosas, las alteraciones sensitivo-motoras no se presentan de manera aislada en la mayoría de los casos[21], salvo en infartos lacunares pequeños de tronco en los que únicamente se vean comprometidos el haz corticoespinal o espinotalámico. Las vías corticoespinales viajan en la porción anterior (ventral), mientras que las vías sensoriales son predominantemente dorsolaterales salvo el lemnisco medial, que comienza en la parte anteromedial del bulbo. Las lesiones unilaterales en el tallo cerebral causarán signos cruzados: debilidad o alteración sensorial en la parte ipsilateral de la cara y en las extremidades contralaterales. Como ya se ha mencionado, esto ocurre porque casi todos los pares craneales controlan funciones ipsilaterales de la cabeza, mientras que los tractos corticoespinales, que todavía no se decusaron, y los tractos sensoriales ascendentes, que ya se cruzaron, controlan funciones contralaterales del cuerpo[21,22].

En función de la localización y el nivel de la lesión se han descrito varios síndromes de tronco que se muestran en la Tabla 2.

La localización y la relación de las diferentes estructuras afectadas se muestra también en la Figura 5.

3.1.2 Patrones de alteración sensitivo-motora medulares

De acuerdo al recorrido de las vías motoras y sensitivas que se estudiaron en los apartados 2.1 y 2.2, las lesiones laterales de la médula producirán un síndrome de primera motoneurona similar al observado en el patrón cerebral o de tronco, pero del mismo lado de la lesión por encontrarse inferior a la decusación de las pirámides y los músculos afectados serán aquellos localizados por debajo del nivel de la lesión. Lesiones anteriores de la médula producirán alteración sensitiva termoalgésica contralateral por debajo del nivel de la lesión y lesiones posteriores de la médula producirán alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva del mismo lado de la lesión[23]. Las lesiones a nivel centro-medular producirán una alteración sensitiva termoalgésica con nivel suspendido por alteración de las fibras sensitivas que se cruzan en la comisura gris anterior[24].

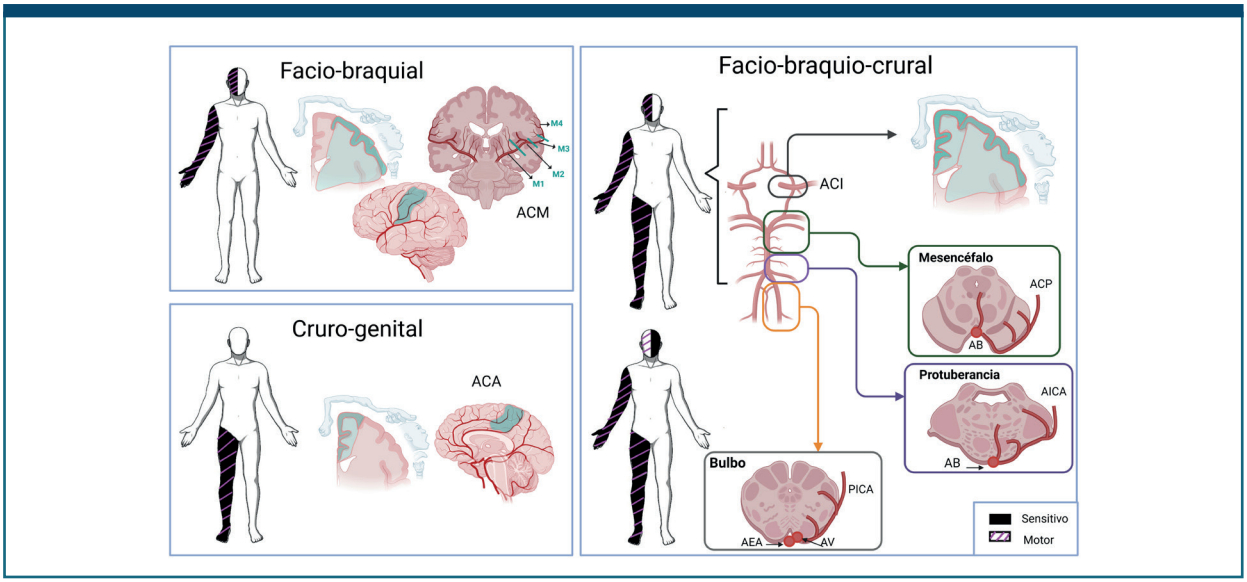
Por último, la afectación de las astas anteriores de la médula donde se encuentran los cuerpos neuronales de las segundas neuronas motoras da origen al síndrome de segunda motoneurona (SSM) o de neurona motora inferior, en el cual existe paresia restringida a la musculatura correspondiente al nivel de la lesión afectando a uno o varios grupos musculares y se acompaña de hipotonía, hiporreflexia, fasciculaciones y en fases avanzadas atrofia muscular marcada[25]. Dada la organización somatotópica de las neuronas en las astas anteriores de la médula, que se estudió en el apartado 2.1, una lesión centro-medular que se extienda anteriormente hasta las astas anteriores puede producir (además de la alteración sensitiva suspendida) una paresia proximal de predominio en los músculos flexores en el nivel correspondiente cervical o lumbar. Así mismo, una lesión en la porción más anterior de las astas anteriores producirá una de predominio distal en los músculos extensores[5].

Existen múltiples patologías con afectación medular y los diferentes patrones clínicos pueden orientar a la causa de la misma. Dichos patrones se esquematizan en la Figura 6.

La isquemia espinal representa solo el 1 % de los ictus y es difícil de diferenciar de otras etiologías (inflamatoria, infecciosa). La clínica puede ser de ayuda diferenciando los diferentes síndromes vasculares [23]. De acuerdo a la irrigación medular (ver Figura 6), el infarto de la arteria espinal anterior cursa con déficit motor bilateral, déficit de sensibilidad termoalgésica bilateral y alteración esfinteriana de tipo retención urinaria. El déficit motor en la fase crónica se acompañará de amiotrofia muscular por afectación de las astas anteriores medulares. El infarto de las arterias espinales posteriores cursa con déficit motor bilateral y compromiso de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva. En ocasiones también puede acompañarse de signo de Lhermitte, que es el reflejo de un marcado compromiso de cordones posteriores, y disfunción esfinteriana. Los infartos unilaterales, anterior o posterior, se presentan con afectación motora unilateral y menos severa y con afectación sensitiva termoalgésica, en el caso del infarto unilateral anterior y vibratoria-propioceptiva en el caso del infarto unilateral posterior[23,24].

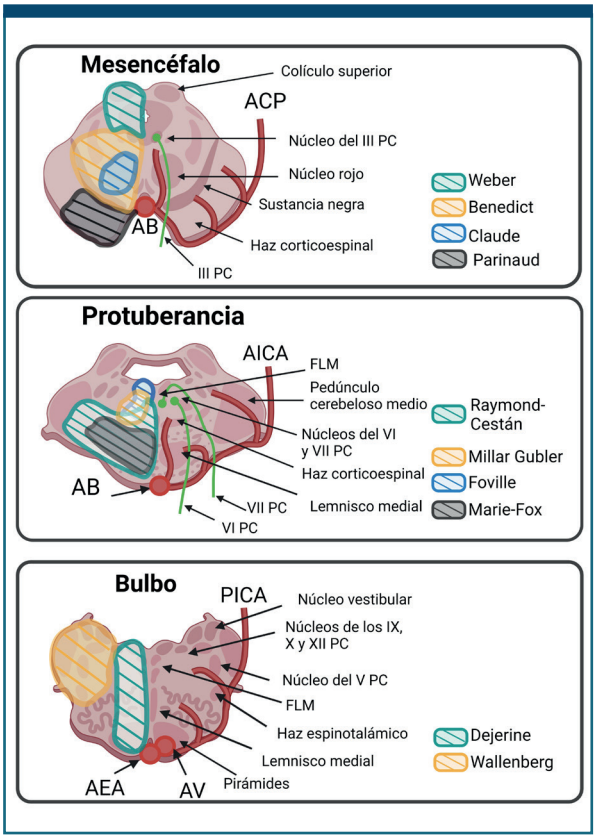
El síndrome del cono medular (SCM), por compromiso de la médula caudal a nivel de L1-L2, se caracteriza por alteración de la sensibilidad ter-

Figura 4. Patrones de afectación sensitivo-motora supramedular



Izquierda arriba: patrón facio-braquial típico de las lesiones corticales de las cortezas sensitiva y motora primarias laterales en infartos de la ACM distal. Izquierda abajo: patrón cruro-genital típico de las lesiones corticales de las cortezas sensitiva y motora primarias a nivel medial en infartos de la ACA. Derecha arriba: patrón facio-braquio-crural típico de lesiones profundas en territorio de la ACM o ACI o de lesiones tronculares. Derecha abajo: patrón facio-braquio-crural con alteración sensitiva facial cruzada por lesión bulbar, antes de que las fibras del trigémino se decusen. Creado con BioRender.com.

Figura 5. Síndromes de tronco



En las figuras de mesencéfalo, protuberancia y bulbo se muestran a la derecha señaladas las estructuras nerviosas y a la izquierda la localización de las lesiones que corresponderían a los diferentes síndromes con una clave de color. Creado con BioRender.com.

moalgésica en región perineal y glúteo central (en silla de montar), disfunción esfinteriana, disfunción sexual, dolor en muslos y periné y síntomas motores leves simétricos en los que pueden observarse datos de afectación de primera y segunda motoneurona. La causa más frecuente de SCM es el traumatismo y de manera menos frecuente la herniación discal, hematomas, neoplasias o las enfermedades inflamatorias como la enfermedad por anticuerpos anti-MOG (MOGAD)[24].

Por último, el síndrome de la cola de caballo o síndrome de cauda equina (SCE), por daño a nivel de las raíces nerviosas que emergen del cono medular, cursa con déficit motor de segunda motoneurona, dolor radicular, hipoestesia asimétrica en silla de montar y la alteración esfinteriana es menos constante o de aparición más tardía. Su principal causa es la herniación discal y de manera menos frecuente los hematomas epidurales, las infecciones y las neuroplasias[24].

3.1.3 Patrones de alteración sensitivo-motora radicular y plexopatías

Como se explicó anteriormente, las raíces espinales llevan la información sensitiva aferente de su correspondiente dermatoma (Figura 2) y la información motora eferente hacia los músculos inervados por los nervios dependientes de dicha raíz. Por lo

Tabla 2. Síndromes de tronco

Síndrome	Estructuras afectadas	Clínica
Síndromes mesencefálicos		
Weber	Fascículo del III NC y pedúnculo cerebral (haz corticoespinal y corticobulbar)	Paresia de los rectos superior, inferior y medial, del oblicuo inferior, midriasis (no siempre), hemiparesia contralateral (incluida la parte inferior de la cara)
Benedict	Núcleo del III NC, núcleo de Edinger Westphal, núcleo rojo y sustancia negra	Paresia de los rectos superior, inferior y medial y del oblicuo inferior, midriasis, hemicorea, hemiatetosis
Claude	Fascículo del III NC, núcleo rojo, decusación de fibras pedunculares cerebelosas	Paresia de los rectos superior, inferior y medial, del oblicuo inferior, midriasis (no siempre), hemicorea o hemiatetosis, ataxia contralateral
Parinaud	Colículo superior, área pretectal, comisura posterior y núcleo intersticial de Cajal	Incoordinación de movimientos oculocefálicos, anisocoria, limitación de la mirada vertical, alteraciones del parpadeo, parálisis de la supraversión de la mirada y nistagmo de convergencia
Síndromes protuberanciales		
Millard Gubler	Núcleo del VI NC, núcleo del VII NC y haz corticoespinal	Paresia del recto lateral ipsilateral, parálisis facial completa (superior e inferior) y hemiparesia contralateral con respeto facial
Foville	Fascículo longitudinal medial, formación reticular pontina, haz corticoespinal y núcleo del VII PC	Paresia de la mirada conjugada ipsilateral, oftalmoplejía internuclear, hemiparesia contralateral con respecto facial, parálisis facial completa ipsilateral
Raymond-Céstan	Lemnisco medial, haz espinotalámico, haz corticoespinal, pedúnculo cerebeloso medio, fascículo longitudinal medial, formación reticular pontina	Hipoestesia y hemiparesia contralaterales con respeto facial, ataxia y temblor rúbrico, paresia de la mirada conjugada ipsilateral u oftalmoplejía internuclear
Marie-Fox	Haz espinotalámico, haz corticoespinal y pedúnculo cerebeloso medio	Hipoestesia y hemiparesia contralaterales con respeto facial, ataxia y temblor rúbrico
Enclaustramiento	Ambos núcleos del VI NC, ambos núcleos del VII NC y haz corticoespinal bilateral	Paresia del recto lateral bilateral, parálisis facial completa y bilateral, anartria, afagia y tetraplejia
Síndromes bulbares		
Dejerine	Núcleo del hipogloso, fascículo longitudinal medial, lemnisco medial, pirámides (superior a la decusación), parte medial del núcleo olivar inferior	Desviación de la lengua al lado de la lesión, nistagmo *upbeat*, disminución de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva ipsilateral, hemiparesia/plejia contralateral con respeto facial, vértigo, náuseas
Wallenberg	Núcleo del trigémino, haz espinotalámico, núcleos vestibulares, tracto simpático, núcleos motores de los NC IX, X y XI	Hipoestesia o dolor facial ipsilateral, hipoestesia de tronco y extremidades contralaterales, vértigo central, síndrome de Horner ipsilateral, disartria, disfagia y parálisis de cuerdas vocales

tanto, cualquier patología que comprometa a una raíz espinal producirá un déficit sensitivo-motor congruente. Una característica muy típica de las radiculopatías es el dolor radicular que generalmente se localiza en el recorrido de los nervios correspondientes y se asocia también a cervicalgia o lumbalgia difusas[26]. Las raíces más frecuentemente afectadas a nivel cervical son las C7-C6[27] y a nivel lumbar las L4-L5 y L5-S128.

La principal causa de radiculopatía es la patología degenerativa de columna con herniación discal, pero puede haber también afectación radicular traumática, inflamatoria o tumoral y puede ser unirradicular multirradicular o polirradicular.

Durante su recorrido intramedular pueden afectarse por diversas patologías como tumores, herniaciones discales, desplazamientos vertebrales,

hematomas intradurales, fístulas arteriovenosas, entre otras[28]. De acuerdo con el nivel de la alteración y las raíces comprometidas la clínica sensitivo-motora puede variar afectando uno o varios grupos musculares y diferentes dermatomas[27,28]. Un resumen de las alteraciones motoras y sensitivas de cada raíz se resumen en la Tabla 3.

Se denomina plexopatía a la alteración parcial o completa del plexo braquial o lumbosacro[29]. No existe un patrón de plexopatía específico ya que la clínica va a variar en función de la zona del plexo y los troncos y nervios afectados. En la Figura 7 se esquematiza la organización de las raíces espinales dentro de los plexos braquial y lumbosacro. Existen tres grados de plexopatía en función de la severidad del daño, la neuroapraxia que se define como alteración en la conducción nerviosa con axones intactos, la axonotmesis con disrupción axonal (con diferentes grados de afectación del endoneuro, perineuro y epineuro) y la neurotmesis con una completa disrupción del nervio[30].

La causa más frecuente de plexopatía braquial es la traumática[29]. Los dos síndromes clínicos de plexopatía braquial traumática son la parálisis del plexo braquial superior o parálisis de Duchenne-Erb y la parálisis del plexo braquial inferior o parálisis de Klumpke[30]. Las raíces superiores son más susceptibles al daño en su zona postganglionar mientras que las raíces inferiores se afectan principalmente en la zona preganglionar. En la parálisis superior se afectan las raíces C5 y C6 cursando con paresia o plejía del brazo con o sin afectación del antebrazo y la mano. La posición característica es el brazo en aducción y pronación. En la parálisis inferior, la lesión se produce en las raíces C8 y T1 y suele cursar con parálisis de los músculos intrínsecos de la mano, flexores de la muñeca y los dedos (mano en garra) y en algunas ocasiones síndrome de Horner por compromiso de la fibras emergentes por las raíces C8 y T1 desde el centro cilioespinal de Budge-Waller en la médula[30].

Otra causa menos frecuente de plexopatía braquial es la inflamatoria aguda (síndrome de Parsonage-Turner)[31,32], típica de hombres jóvenes, de etiología desconocida y que en la mayoría de los casos se resuelve espontánea y completamente en meses. Cursa con braquialgia aguda seguida de debilidad y atrofia de la extremidad con afectación predominante de las raíces superiores.

De manera menos frecuente las plexopatías se deben a una lesión local adyacente al plexo como un hematoma, una compresión del sistema neuro-vascular (síndrome del opérculo torácico) o pueden ser secundarias a la radiación local.

La plexopatía lumbosacra es menos frecuente que la braquial y su causa más habitual no es traumática, destacando la causa neoplásica en un 50 % de los casos[29] (tumor primario o metastásico) y la amiotrofia diabética (síndrome de Bruns-Garland) probablemente debida a microvasculitis. Clínicamente cursa con debilidad, hipoestesia y dolor en la distribución de varias raíces lumbares.

3.1.4 Patrones de alteración sensitivo-motora neuropáticos

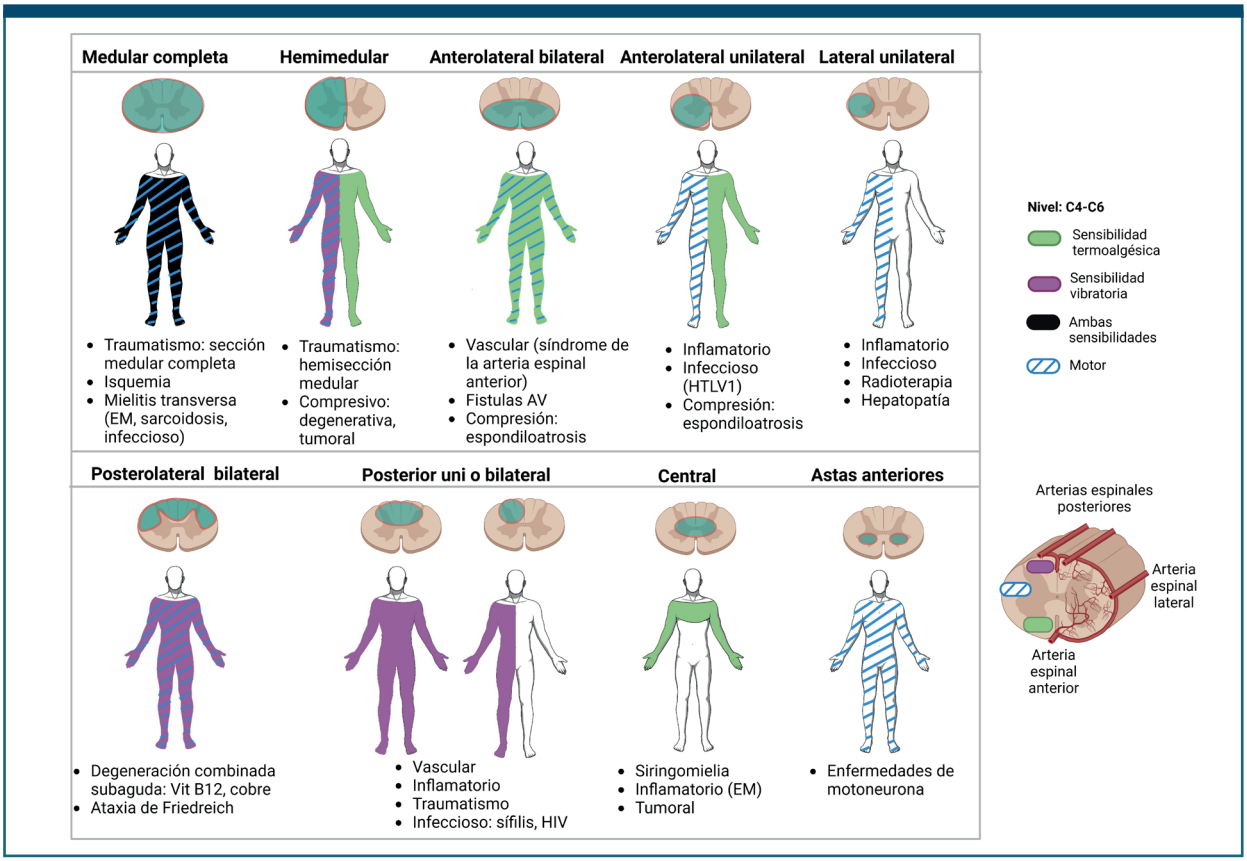
La neuropatía se define como la afectación de nervio periférico. Existen varios tipos de neuropatías en función de la afectación: mononeuropatía (afectación de un solo nervio periférico), polineuropatía (afectación simultánea de todos los nervios periféricos) y mononeuritis múltiple (afectación simultánea de varios nervios periféricos).

- **Mononeuropatías**

  En las mononeuropatías por regla general, cuanto más proximal es una lesión mayor afectación motora vamos a encontrar. La causa más frecuente de las mononeuropatías es la traumatológica seguida de la causa inflamatoria. El sitio más frecuente de afectación del nervio mediano es a nivel del túnel del carpo[33] y a este nivel en la mayoría de las ocasiones solo cursa con alteración sensitiva en el territorio cutáneo correspondiente asociado a disestesias nocturnas sin afectación motora salvo en ocasiones una alteración en la oposición del pulgar o en casos avanzados con debilidad y atrofia de los primeros lumbricales que son inervados por C8-T1, esto nos permite diferenciarlo clínicamente de una radiculopatía C6-C7. Son útiles los signos de Phalen y Tinel[33]. Lesiones proximales del mediano producen la mano del predicador[34].

  El sitio más frecuente de afectación del nervio cubital es a nivel del codo con alteración sensitiva del quinto dedo, la mitad cubital del cuarto dedo, la región hipotenar y la cara cubital del dorso de la mano y afectación motora consistente en debilidad para la flexión de las

Figura 6. Patrones sensitivo-motores medulares



Esquema de los diferentes sitios de afectación medular con la representación corporal de afectación motora y de las sensibilidades termoalgésica y vibratoria/propioceptiva en función de cada caso. El nivel que se ha tomado como ejemplo es C4-C6. Debajo de cada representación corporal se resumen las etiologías más frecuentes. A la derecha un esquema de la vascularización medular para orientar la causa vascular. Creado con BioRender.com.

interfalángicas de los dedos 4-5, las metacarpofalángicas de los dedos 2-4, la aducción de los dedos y la abducción del quinto dedo. También es frecuente observar el signo de Froment por debilidad del aductor del primer dedo. Lesiones graves y crónicas del nervio cubital producen mano en garra (semiflexión de los dedos 2-4 con extensión de las metacarpofalángicas de los dedos 4 y 5) con atrofia de interóseos y región hipotenar[35]. El signo de Tinel también puede estar presente. Lesiones distales del nervio cubital pueden producir cuadros similares salvo que se produzcan tras la salida de la rama cutáneo dorsal del nervio cubital cuya afectación produce afectación sensitiva en el territorio cubital de la mano sin compromiso motor[35].

Las lesiones del nervio cubital se pueden confundir con una radiculopatía C8 y en ese caso es útil la exploración de la flexión superficial de los dedos y de la flexión profunda del primer dedo que están inervadas por el nervio mediano y estarán presentes en la radiculopatía C8 pero no en la mononeuropatía cubital[27].

Los nervios axilar y radial se lesionan a nivel proximal con mayor frecuencia y su causa es generalmente traumática[36]. La lesión proximal del nervio radial produce mano caída por alteración de la musculatura extensora de la muñeca.

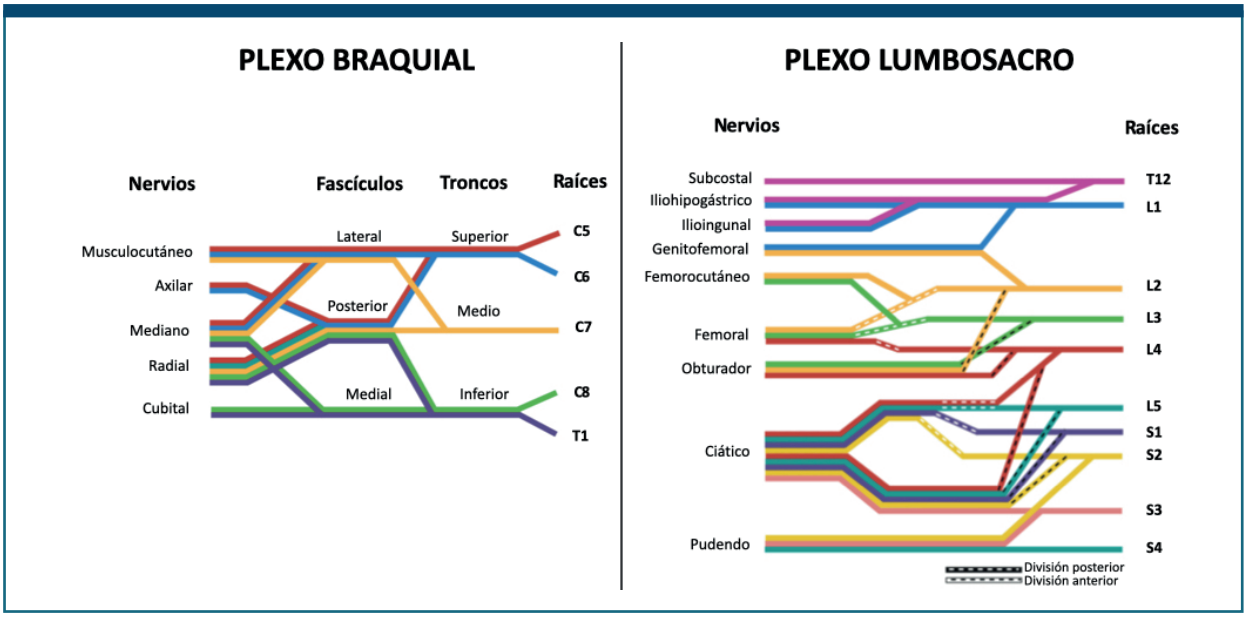
Las zonas sensitivas correspondientes a los nervios del miembro superior y las funciones motoras de dichos nervios se esquematizan en la Figura 8.

Las mononeuropatías más frecuentes del miembro inferior son la del nervio femorocutáneo y la del nervio peroneo común. El nervio femorocutáneo es un nervio exclusivamente sensitivo por lo que la única manifestación de su lesión es la hipoestesia de la cara antero-

Tabla 3

Radiculopatías		
Raíz (espacio)	**Músculos**	**Exploración**
C3 (C2-C3)	Trapecio, elevador de la escápula, esternocleidomastoideo, diafragma	• **Motor**: flexión lateral y anterior del cuello, elevación del hombro, elevación de la escápula y respiración diafragmática • **Sensibilidad**: zona supraclavicular, suboccipital y auricular posterior
C4 (C3-C4)	Trapecio, romboides, elevador de la escápula, diafragma	• **Motor**: elevación del hombro, elevación de la escápula y respiración diafragmática • **Sensibilidad**: zona infraclavicular, cervical posterior y hombro posterior
C5 (C4-C5)	Pectoral mayor, supra e infraespinosos, deltoides, bíceps, braquial anterior, braquiorradial, diafragma	• **Motor**: aducción, abducción y rotación interna del brazo; flexión de codo y respiración diafragmática • **Sensibilidad**: base del cuello, hombro anterior y región anterolateral del brazo • **Reflejo**: pectoral y bíceps
C6 (C5-C6)	Bíceps, braquial anterior, braquiorradial, extensor radial del carpo, supinador, pronador redondo, flexor radial del carpo	• **Motor**: flexión de codo; extensión y flexión de muñeca; supinación y pronación del antebrazo • **Sensibilidad**: cara lateral del brazo y antebrazo, primer y segundo dedo • **Reflejo**: bicipital y estilorradial
C7 C6-C7)	Tríceps, dorsal ancho, flexor radial del carpo, extensor cubital del carpo, extensor de los dedos, abductor largo del pulgar, extensores largo y corto del pulgar, extensor del índice	• **Motor**: extensión del codo; extensión y flexión de muñeca; extensión de los dedos, abducción del primer dedo. Reflejo tricipital • **Sensibilidad**: cara posterolateral del brazo y antebrazo, tercer dedo • **Reflejo**: tricipital
C8 C7-T1)	Flexor superficial de los dedos, flexor profundo de los dedos, flexor largo del pulgar, flexor cubital del carpo, lumbricales 3 y 4	• **Motor**: flexión de los dedos y la muñeca, flexión de las metacarpofalángicas de los dedos, flexión del primer dedo y extensión de las interfalángicas de los dedos 3 y 4 • **Sensibilidad**: cara medial del brazo y antebrazo, cuarto y quinto dedo
T1 (T1-T2)	Aductor del pulgar, abductor corto del pulgar, oponente del pulgar, flexor corto del pulgar, interóseos, lumbricales 1 y 2	• **Motor**: flexión lateral y anterior del cuello, elevación del hombro, elevación de la escápula y respiración diafragmática • **Sensibilidad**: zona supraclavicular, suboccipital y auricular posterior
L1 (L1-L2)	Ninguno	• **Sensibilidad**: región inguinal
L2 (L2-L3)	Psoas	• **Motor**: flexión de cadera • **Sensibilidad**: región anterolateral del muslo
L3 (L3-L4)	Cuádriceps, aductores de cadera, psoas	• **Motor**: flexión y aducción de cadera y extensión de rodilla • **Sensibilidad**: cara anteromedial del muslo y rodilla • **Reflejo**: rotuliano (variable)
L4 (L4-L5)	Cuádriceps, aductores de cadera, psoas Tibial anterior, cuádriceps, aductores de cadera	• **Motor**: extensión de rodilla, aducción de cadera y flexión dorsal del pie • **Sensibilidad**: cara anterior del muslo, rodilla, tercio superior de la pierna y dorso del pie • **Reflejo**: rotuliano
L5 (L5-S1)	Extensor largo del dedo gordo, extensores y flexores de los dedos de los pies, tibial anterior, abductores de la cadera	• **Motor**: flexión dorsal y eversión del pie, flexión dorsal de los dedos, extensión del primer dedo • **Sensibilidad**: cara posterolateral del muslo, anterolateral de la pierna y central del dorso del pie incluyendo el espacio entre el primer y segundo dedos del pie
S1 (S1-S2)	Glúteo mayor, gemelos, sóleo, flexor largo de los dedos	• **Motor**: flexión plantar del pie y flexión del primer dedo. Reflejo aquileo • **Sensibilidad**: cara posteroexterna del muslo, cara posterior de la pierna, cara lateral del pie y quinto dedo
S2-S4 (S2-S5)	Ninguno	• **Sensibilidad**: zona medial de los glúteos, región perineal y perianal • **Reflejo**: bulbocavernoso

Figura 7. Plexo braquial y lumbosacro



Izquierda: confluencia de los nervios del plexo braquial en fascículos (lateral, posterior y medial) y troncos (superior, medio, inferior) para terminar en las raíces C5-T1. Derecha: confluencia de los nervios del plexo lumbosacro para terminar en las raíces T12-S4).

lateral del muslo. La causa principal es la compresión a nivel inguinal[37]. La lesión del nervio peroneo común causa pie caído con hipoestesia de la cara lateral de la pierna y del pie e hiporreflexia rotuliana. La principal causa en la compresión a nivel del cuello del peroné[38]. La afectación de los nervios femoral y ciático es frecuente en traumatismos del miembro inferior. Las zonas sensitivas correspondientes a los nervios del miembro inferior y las funciones motoras de dichos nervios se esquematizan en la Figura 9.

- **Polineuropatías**

  La polineuropatía es la afectación difusa de los nervios periféricos. Según la modalidad afectada se pueden clasificar como sensitiva, motora, mixta o autonómica. Las polineuropatías sensitivas a su vez pueden clasificarse en polineuropatías de fibra gruesa (propiocepción/vibración) y de fibra fina (dolor/temperatura). Según el mecanismo de daño predominante en el nervio también pueden clasificarse en axonales o desmielinizantes.

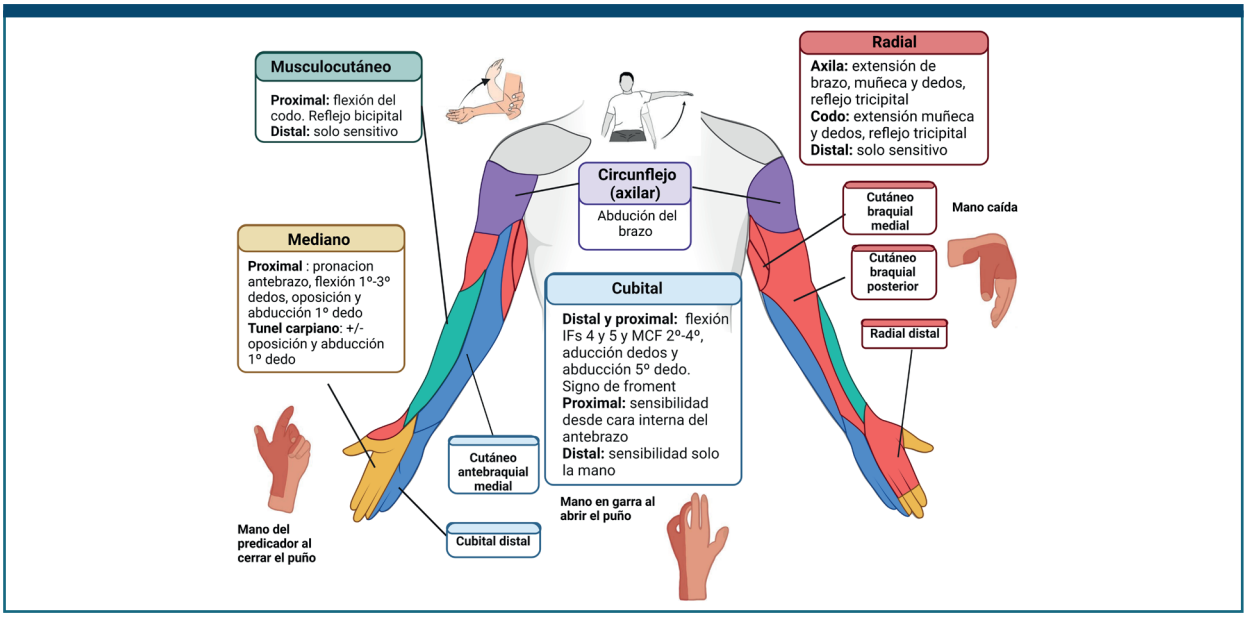
  La alteración sensitiva de las polineuropatías es generalmente simétrica en guante y calcetín y va progresando hacia proximal. Los síntomas sensitivos incluyen hipoestesia, parestesias, dolor neuropático y alteración de la propiocepción[39].

  La alteración motora es característicamente de segunda motoneurona (debilidad, atrofia, hipotonía e hiporreflexia) y comienza también generalmente distal bilateral y simétrica. Es muy frecuente la marcha en estepaje. En las polineuropatías de fibra gruesa existe ataxia sensitiva y signo de Romberg positivo mientras que en las polineuropatías de fibra fina es frecuente encontrar dolor[39]. Las causas de las polineuropatías son diversas: metabólicas (diabetes, déficit de vitamina B12), tóxicas (quimioterápicos, antirretrovirales, antibióticos, metales pesados, alcohol), infecciosas (VIH, lepra), hereditarias (p. ej., enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, porfirias), asociadas a procesos oncológicos (paraproteinemia, gamapatía monoclonal, amiloidosis, paraneoplásica) o inflamatorias. Dentro de la causa inflamatoria cabe destacar la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP o síndrome de Guillain-Barré), la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) o las asociadas a enfermedad inflamatoria sistémica (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico o sarcoidosis)[40].

- **Mononeuritis múltiple**

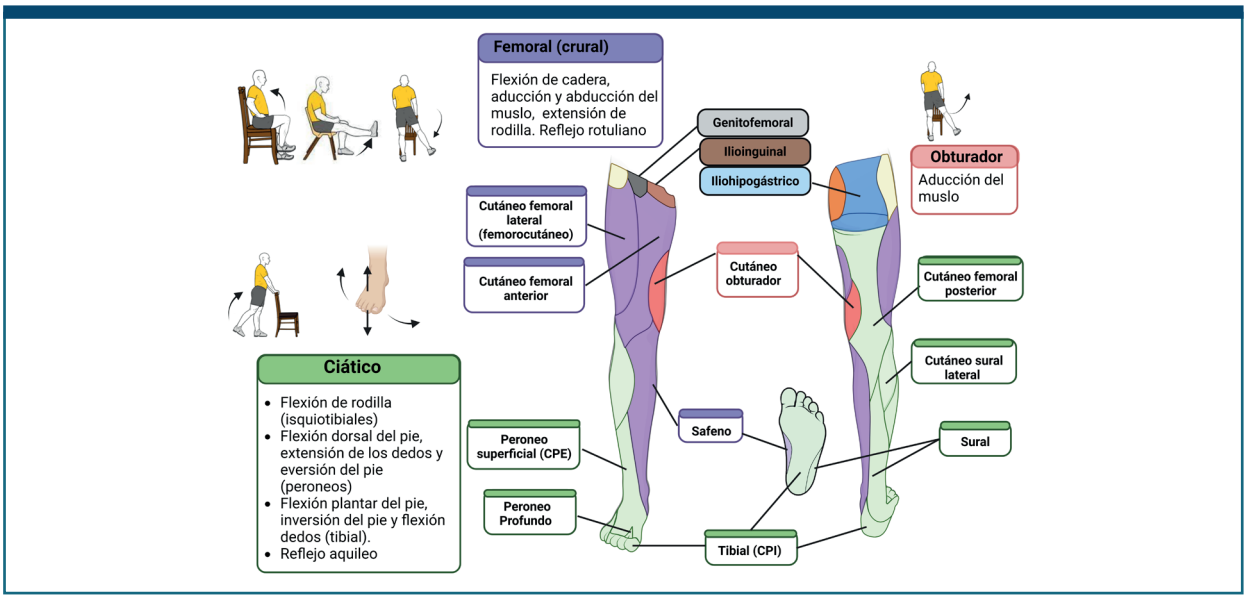
  La afectación simultánea o secuencial de varios nervios periféricos se conoce como mononeuritis múltiple (MNM). Los nervios más frecuen-

Figura 8. Nervios miembro superior



Las zonas de color rojo corresponden al territorio cutáneo inervado por el nervio radial, las zonas de color azul al territorio cubital, el color amarillo al territorio del nervio mediano, el color verde al territorio del nervio musculocutáneo y el morado al territorio del nervio circunflejo. En los recuadros se especifican las funciones motoras de cada nervio con la misma clave de color. IFs: interfalangilas; MCF: metacarpofalángicas. Creado con BioRender.com.

Figura 9. Nervios miembro inferior



Las zonas de color rojo corresponden al territorio cutáneo del nervio obturador, las zonas de color verde al territorio del nervio ciático, el morado al territorio del nervio femoral y los colores gris, marrón y azul a los territorios de los nervios genitofemoral, ilioinguinal e iliohipogástrico respectivamente. En los recuadros se especifican las funciones motoras de cada nervio con la misma clave de color. CPE: ciático poplíteo externo; CPI: ciático poplíteo interno. Creado con BioRender.com.

temente afectados en la MNM son el cubital, mediano, radial y ciático poplíteo externo. La clínica se caracteriza por debilidad motora de segunda motoneurona con importante atrofia y alteración de todas las modalidades sensitivas en el territorio de los nervios afectados. Cuando el cuadro está evolucionado y se afectan nervios confluentes la exploración puede

simular una polineuropatía. Su principal causa es inflamatoria o autoinmune y generalmente hace parte de enfermedades vasculíticas como la granulomatosis con poliangitis (antes llamada enfermedad de Wegener) o el síndrome de Churg-Strauss o de otras enfermedades inflamatorias sistémicas[41] como la panarteritis nodosa, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. Otras causas menos frecuentes son la diabetes mellitus, las infecciones (lepra, VIH, hepatitis C) o la causa paraneoplásica.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No existe una prueba específica para la confirmación de las alteraciones sensitivo-motoras y el uso de pruebas complementarias debe ir orientado a la búsqueda etiológica de la patología que se esté sospechando tras un minucioso examen físico y neurológico.

La resonancia magnética cerebral y medular es de gran ayuda cuando se sospechan alteraciones de las vías piramidales o de los tractos espinotalámicos, así como en la sospecha de radiculopatías o plexopatías[42]. El estudio neurofisiológico es útil en el diagnóstico de radiculopatías, plexopatías y polineuropatías[43,44]. Los potenciales evocados somato-sensitivos nos pueden ayudar en la confirmación de alteraciones medulares. La punción lumbar puede ser una herramienta de utilidad cuando se sospecha enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central o periférico.

5. TRATAMIENTO

Tampoco existe un tratamiento común para las alteraciones sensitivo-motoras y el tratamiento específico de las diferentes etiologías excede el objetivo de este capítulo. En términos generales la rehabilitación motora dirigida es una terapia útil para la recuperación de la fuerza y puede apoyarse con el uso de ortesis para suplir ciertos déficits. Existen también tratamientos antiespásticos que pueden mejorar la función motora en casos de piramidalismo severo. Con respecto a la función sensitiva, puede haber cierto grado de rehabilitación dirigida y para el manejo del dolor secundario a lesión neurológica se han usado con éxito diversos neuromoduladores.

6. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El conocimiento de las estructuras anatómicas implicadas en las funciones motora voluntaria y sensitiva somática es esencial en el diagnóstico sindrómico y la localización de la patología neurológica.
- Los diferentes patrones de afectación sensitivo-motora deben orientar la búsqueda etiológica de las alteraciones de la fuerza y la sensibilidad.
- El síndrome de motoneurona superior se caracteriza por paresia, hiperreflexia, reflejo cutáneo plantar extensor y en fases avanzadas hipertonía/espasticidad mientras que el síndrome de motoneurona inferior se caracteriza por paresia, flacidez, hipotonía, hiporreflexia y en fases avanzadas atrofia muscular y fasciculaciones.
- Las lesiones cerebrales y troncoencefálicas en la vía motora dan origen a síndromes específicos de hemiparesia (síndrome de primera motoneurona) e hemihipoestesia acompañados de diversos síntomas localizadores a nivel cortical o troncular.
- Para el aprendizaje de los síndromes medulares es importante recordar que, a nivel medular, la sensibilidad termoalgésica sube por la región anterior, la propioceptiva por la zona posterior y la función motora viaja por la región lateral.
- En función de la localización del daño medular, la alteración motora puede tener síntomas de motoneurona superior (por afectación de la vía corticoespinal) o inferior (por alteración de las astas anteriores de la médula).
- Las radiculopatías, plexopatías y neuropatías se caracterizan por presentar síntomas de segunda motoneurona acompañados de alteración de todas las modalidades sensitivas.
- No existen pruebas o tratamientos específicos para todas las alteraciones de la fuerza o sensibilidad y, por tanto, el diagnóstico y tratamiento deben ir dirigidos a la sospecha clínica tras haber realizado una correcta anamnesis y exploración neurológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon EM, Chauvin RJ, Van AN, et al. A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex. Nature. Published online April 19, 2023. doi:10.1038/s41586-023-05964-2
2. Welniarz Q, Dusart I, Roze E. The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders: Corticospinal Tract Human Disorders. Devel Neurobio. 2017;77(7):810-829. doi:10.1002/dneu.22455
3. Martin JH. The Corticospinal System: From Development to Motor Control. Neuroscientist. 2005;11(2):161-173. doi:10.1177/1073858404270843
4. Lemon RN. Descending Pathways in Motor Control. Annu Rev Neurosci. 2008;31(1):195-218. doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547
5. Delmas A. Vías y Centros Nerviosos. 7th ed. Masson.
6. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. J Clin Invest. 2010;120(11):3760-3772. doi:10.1172/JCI42843
7. Malinovský L. Sensory nerve formations in the skin and their classification. Microsc Res Tech. 1996;34(4):283-301. doi:10.1002/(SICI)1097-0029(19960701)34:4<283::AID-JEMT2>3.0.CO;2-Q
8. Paré M, Elde R, Mazurkiewicz JE, Smith AM, Rice FL. The Meissner Corpuscle Revised: A Multiafferented Mechanoreceptor with Nociceptor Immunochemical Properties. J Neurosci. 2001;21(18):7236-7246. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-18-07236.2001
9. Lee MWL, McPhee RW, Stringer MD. An evidence based approach to human dermatomes. Clin Anat. 2008;21(5):363-373. doi:10.1002/ca.20636
10. Whitman PA, Adigun OO. Anatomy, Skin, Dermatomes. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 22, 2023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535401/
11. Jang SH, Kwon HG. Anatomical location of the medial lemniscus and spinothalamic tract at the pons in the human brain: A diffusion tensor tractography study. Somatosensory & Motor Research. 2013;30(4):206-209. doi:10.3109/08990220.2013.796923
12. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain: Journal of Clinical Neurophysiology. 1997;14(1):2-31. doi:10.1097/00004691-199701000-00002
13. Navarro-Orozco D, Bollu PC. Neuroanatomy, Medial Lemniscus (Reils Band, Reils Ribbon). In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 22, 2023. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526040/
14. Herrero MT, Barcia C, Navarro J. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. Child's Nervous System. 2002;18(8):386-404. doi:10.1007/s00381-002-0604-1
15. Sun F, Zhang G, Ren L, et al. Functional organization of the human primary somatosensory cortex: A stereo-electroencephalography study. Clinical Neurophysiology. 2021;132(2):487-497. doi:10.1016/j.clinph.2020.11.032
16. Terrier LM, Hadjikhani N, Destrieux C. The trigeminal pathways. J Neurol. 2022;269(7):3443-3460. doi:10.1007/s00415-022-11002-4
17. Florman JE, Duffau H, Rughani AI. Lower Motor Neuron Findings after Upper Motor Neuron Injury: Insights from Postoperative Supplementary Motor Area Syndrome. Front Hum Neurosci. 2013;7. doi:10.3389/fnhum.2013.00085
18. Segal M. Muscle Overactivity in the Upper Motor Neuron Syndrome. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2018;29(3):427-436. doi:10.1016/j.pmr.2018.04.005
19. Dusenbury W, Alexandrov AW. Clinical Localization of Stroke. Critical Care Nursing Clinics of North America. 2020;32(1):1-19. doi:10.1016/j.cnc.2019.10.001
20. Balami JS, Chen RL, Buchan AM. Stroke syndromes and clinical management. QJM. 2013;106(7):607-615. doi:10.1093/qjmed/hct057
21. De Mendivil AO, Alcalá-Galiano A, Ochoa M, Salvador E, Millán JM. Brainstem Stroke: Anatomy, Clinical and Radiological Findings. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2013;34(2):131-141. doi:10.1053/j.sult.2013.01.004
22. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke—a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. Neurol Sci. 2019;40(10):1995-2006. doi:10.1007/s10072-019-03977-2
23. Novy J. Spinal cord syndromes. Frontiers in neurology and neurosciences. 2012;30:195-198. doi:10.1159/000333682
24. Diaz E, Morales H. Spinal Cord Anatomy and Clinical Syndromes. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2016;37(5):360-371. doi:10.1053/j.sult.2016.05.002
25. Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(6):474-483. doi:10.1136/jnnp-2016-313526
26. Patel E, Perloff M. Radicular Pain Syndromes: Cervical, Lumbar, and Spinal Stenosis. Semin Neurol. 2018;38(06):634-639. doi:10.1055/s-0038-1673680
27. Corey DL, Comeau D. Cervical Radiculopathy. Medical Clinics of North America. 2014;98(4):791-799. doi:10.1016/j.mcna.2014.04.001
28. Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral Radiculopathy. Neurologic Clinics. 2007;25(2):387-405. doi:10.1016/j.ncl.2007.01.008
29. Wilbourn AJ. Plexopathies. Neurologic Clinics. 2007;25(1):139-171. doi:10.1016/j.ncl.2006.11.005

30. Gilcrease-Garcia BM, Deshmukh SD, Parsons MS. Anatomy, Imaging, and Pathologic Conditions of the Brachial Plexus. RadioGraphics. 2020;40(6):1686-1714. doi:10.1148/rg.2020200012
31. Tharin BD, Kini JA, York GE, Ritter JL. Brachial Plexopathy: A Review of Traumatic and Nontraumatic Causes. American Journal of Roentgenology. 2014;202(1):W67-W75. doi:10.2214/AJR.12.9554
32. Smith CC, Bevelaqua AC. Challenging Pain Syndromes. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2014;25(2):265-277. doi:10.1016/j.pmr.2014.01.001
33. Wipperman J, Goerl K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2016;94(12):993-999.
34. Padua L, Coraci D, Erra C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. The Lancet Neurology. 2016;15(12):1273-1284. doi:10.1016/S1474-4422(16)30231-9
35. Cambon-Binder A. Ulnar neuropathy at the elbow. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2021;107(1):102754. doi:10.1016/j.otsr.2020.102754
36. Ljungquist KL, Martineau P, Allan C. Radial Nerve Injuries. The Journal of Hand Surgery. 2015;40(1):166-172. doi:10.1016/j.jhsa.2014.05.010
37. Solomons JNT, Sagir A, Yazdi C. Meralgia Paresthetica. Curr Pain Headache Rep. 2022;26(7):525-531. doi:10.1007/s11916-022-01053-7
38. Bregman PJ, Schuenke M. Current Diagnosis and Treatment of Superficial Fibular Nerve Injuries and Entrapment. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. 2016;33(2):243-254. doi:10.1016/j.cpm.2015.12.007
39. Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. BMJ. Published online May 8, 2019:l1108. doi:10.1136/bmj.l1108
40. Berkowitz AL. Neurología Clínica y Neuroanatomía. Un Enfoque Basado En La Localización. McGraw-Hill
41. Gwathmey KG, Satkowiak K. Peripheral nervous system manifestations of rheumatological diseases. Journal of the Neurological Sciences. 2021;424:117421. doi:10.1016/j.jns.2021.117421
42. Dillingham TR. Evaluating the Patient With Suspected Radiculopathy. PM&R. 2013;5:S41-S49. doi:10.1016/j.pmrj.2013.03.015
43. Dillingham TR, Annaswamy TM, Plastaras CT. Evaluation of persons with suspected lumbosacral and cervical radiculopathy: Electrodiagnostic assessment and implications for treatment and outcomes (Part I). Muscle Nerve. 2020;62(4):462-473. doi:10.1002/mus.26997.
44. Dillingham TR, Annaswamy TM, Plastaras CT. Evaluation of persons with suspected lumbosacral and cervical radiculopathy: Electrodiagnostic assessment and implications for treatment and outcomes (Part II). Muscle Nerve. 2020;62(4):474-484. doi:10.1002/mus.27008.

CAPÍTULO 19

Semiología del temblor

Javier Pagonabarraga Mora
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

El temblor es el trastorno del movimiento más frecuente y el principal motivo de consulta en las unidades especializadas de trastornos del movimiento. Dentro de todos los tipos de temblor, el temblor esencial y el temblor fisiológico exacerbado son los más comunes.

El diagnóstico diferencial de las diferentes formas de temblor es muy importante por los diferentes acercamientos pronósticos y terapéuticos que cada tipo de temblor conlleva.

Más allá de las pruebas de imagen y de su diagnóstico neurofisiológico, es fundamental realizar una buena historia clínica y una exploración física precisa, utilizando aquellas maniobras exploratorias que nos permitan detectar aquellas sutilezas que nos llevan a su clasificación fenomenológica correcta.

2. DEFINICIÓN DE TEMBLOR

Temblor es un movimiento involuntario, rítmico y oscilatorio en torno a un eje de una parte del cuerpo. Clínicamente se define y describe según la ubicación predominante donde se desarrolla (manos, pies, espalda, cuello, rostro, voz), así como por las situaciones, posturas o movimientos que lo desencadenan o intensifican. La frecuencia y amplitud observables en la exploración clínica también nos pueden orientar sobre su origen.

Clínicamente, tanto mediante anamnesis como por exploración neurológica, definimos dos grandes tipos de temblor: (1) el temblor de reposo, que está presente cuando no intentamos realizar ningún movimiento y la gravedad no ejerce ningún efecto sobre los grupos musculares que exploramos, y (2) el temblor de acción, que se desencadena cuando realizamos un movimiento. Dentro de la clasificación fenomenológica de los temblores también se incluyen el temblor isométrico y el temblor ortostático.

Electrofisiológicamente, el temblor se define por la frecuencia, amplitud y patrón de activación muscular que se detecta mediante acelerometría o electromiografía de superficie (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del temblor según frecuencia, amplitud y distribución anatómica

Frecuencia • Baja (<5 Hz): temblor cerebeloso, miorritmia • Baja-media (3-6 Hz): temblor de Holmes, temblor de reposo hipodopaminérgico • Media-alta (6-12 Hz): temblor esencial, temblor fisiológico exacerbado • Alta (>12 Hz): temblor ortostático primario
Amplitud • Baja: temblor fisológico exacerbado • Media: temblor esencial, temblor de reposo hipodopaminérgico • Grande: temblor de Holmes, temblor de reposo hipodopaminérgico
Distribución anatómica • Cefálico: temblor esencial, cerebeloso, distónico • Mandibular: temblor esencial, genioespasmo hereditario, E. Parkinson/parkinsonismo • Voz: temblor esencial, cerebeloso • Tronco: cerebeloso, funcional, ortostático primario • Piernas: E. Parkinson/parkinsonismo (distal, asimétrico), ortostático primario (proximal), hipertiroidismo (distal, bilateral y asociado a temblor en manos) • Bilateral/asimétrico

3. CLASIFICACIÓN FENOMENOLÓGICA (TABLA 2)

3.1 Temblor de reposo

El temblor de reposo es aquel que aparece o está presente en una parte del cuerpo que no está activada voluntariamente y que no está manteniendo ninguna postura contra la gravedad.

Característicamente, la amplitud del temblor de reposo disminuye durante los movimientos dirigidos hacia un objetivo determinado, lo que ayuda a diferenciarlo de los temblores de acción, ya sean posturales o intencionales.

El temblor de reposo aumenta con la distracción mental o con la distracción motora. A nivel de distracción mental es útil pedirle al paciente que diga los meses del año de diciembre a enero, cuente del 30 al 0 restando de 3 en 3, o bien diga nombres de flores o listas de objetos que requieran un esfuerzo mental. La tarea de distracción motora más útil para intensificar el temblor de reposo es pedirle al paciente que mueva el miembro contralateral de manera repetida.

El temblor de reposo indica disfunción de la vía dopaminérgica nigroestriatal, tanto de sus proyecciones eferentes como de las regiones de los ganglios basales inervadas por estas proyecciones. La enfermedad de Parkinson sería la enfermedad más representativa de este tipo de temblor, pero también se puede observar por afectación postsináptica de la misma vía, como sucede en pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos.

3.2 Temblor de acción

Cualquier temblor que aparece con la contracción voluntaria del músculo, e incluye el temblor postural, cinético, intencional e isométrico.

- **Temblor postural**: temblor que se desencadena cuando el paciente mantiene voluntariamente alguna postura contra gravedad (antigravitatorio). La manera más útil de explorar este temblor es pedirle al paciente que extienda los brazos, muñeca y dedos si el temblor es en extremidades superiores, o que extienda las rodillas y realice una flexión dorsal forzada de los pies cuando exploramos las extremidades inferiores.

- **Temblor cinético**: temblor que se desencadena cuando se realiza un movimiento voluntario y está presente en las diferentes fases del movimiento, pudiendo producirse tanto al inicio, como durante o al final del movimiento.

  Se diferencia el (1) **temblor cinético simple**, que se desencadena ante cualquier acción voluntaria, y por tanto está presente en diferentes tipos de movimientos, y el (2) **temblor asociado a una tarea específica** (*task-specific tremor*). El exponente más claro de esta entidad es el *primary writing tremor*, pero también hay temblores inducidos específicamente por el acto de beber, o temblores asociados a ciertas ocupaciones laborales.

- **Temblor intencional**: temblor que se desencadena cuando el movimiento se acerca a una diana específica, a un punto concreto en el espacio (*target*). Así, el temblor aparece en la fase final del movimiento. El temblor intencional se asocia de manera más específica con la disfunción del hemisferio cerebeloso o los pedúnculos cerebelosos. Las maniobras dedo-nariz con los ojos abiertos y cerrados, maniobra dedo-nariz utilizando el dedo del explorador, y talón-rodilla son las maniobras exploratorias más útiles para su detección y valoración.

- **Temblor isométrico**: temblor que se produce durante una contracción voluntaria y sostenida de un músculo que no está acompañada por ningún movimiento, como sucede por ejemplo al llevar un peso en la mano caminando («temblor de la bolsa»), sostener un libro pesado, o mantener el peso del cuerpo con los brazos extendidos y apoyados sobre la pared u otra superficie. También se define como un temblor que ocurre por la contracción muscular sostenida contra un objeto estático.

  Se observa fundamentalmente en pacientes con temblor esencial, si bien también puede observarse en pacientes con enfermedad de Parkinson, temblor inducido por fármacos, o de forma aislada sin ninguna causa identificable.

  El temblor isométrico se explora cogiendo y sosteniendo un peso con una mano (p. ej.: sostener una bolsa pesada o una mancuerna; *weight-holding tremor*), o pidiéndole al paciente que cierre fuerte los puños y los mantenga cerrados de manera forzada durante unos 10-20 segundos.

3.3 Temblor ortostático

Temblor de alta frecuencia (13-18 Hz) que se desencadena al adquirir y mantener la bipedestación, y desaparece al iniciar la marcha o sentarse. Si bien es un temblor que se origina en la musculatura paravertebral lumbar, se manifiesta clínicamente en forma de temblor en ambas piernas, tanto a nivel distal como proximal, y en muchas ocasiones el paciente lo describe más como una sensación de inestabilidad o «mareo» más que como un temblor.

Se explora observando al paciente en bipedestación y valorando tanto por inspección visual como mediante el tacto, la presencia de temblor en región lumbar, muslos y gemelos.

Se debe distinguir el temblor ortostático primario, de alta frecuencia, del temblor axial que se observa en pacientes con patología cerebelosa (de baja frecuencia, mayor amplitud, afectación más global de todo el axis, y presente tanto en reposo como durante la marcha), o del temblor axial ortostático de origen funcional (de frecuencia, amplitud y direccionalidad variable, presente tanto en bipedestación como a la marcha, y con mucha mayor inestabilidad).

Tabla 2. Clasificación fenomenológica del temblor

Temblor de reposo	Temblor que aparece o está presente en una parte del cuerpo que no está activada voluntariamente y que no está manteniendo ninguna postura contra la gravedad
Temblor de acción - Temblor postural - Temblor cinético - Temblor intencional - Temblor isométrico	Temblor que aparece con la contracción voluntaria de un músculo o grupo muscular • Temblor que se desencadena cuando el paciente mantiene voluntariamente alguna postura contra gravedad • Temblor que se desencadena cuando se realiza un movimiento voluntario, y está presente en las diferentes fases del movimiento, pudiendo producirse al principio, durante o al final del movimiento • Temblor que se desencadena cuando el movimiento se acerca a una diana específica, a un punto concreto en el espacio (*target*) • Temblor que se produce durante una contracción voluntaria y sostenida de un músculo que no está acompañada por ningún movimiento
Temblor ortostático	Temblor que se desencadena al adquirir y mantener la bipedestación y desaparece con la marcha o la sedestación

4. CLASIFICACIÓN SINDRÓMICA

El conjunto de características clínicas y neurofisiológicas de ciertos temblores nos permiten clasificarlos en entidades sindrómicas que nos ayudan a determinar los circuitos funcionales afectados en cada paciente, así como las enfermedades o lesiones focales que se asocian con cada una de estas entidades sindrómicas.

4.1 Temblor de reposo

Es el temblor de reposo provocado por la disfunción de la vía nigroestriatal, y se caracteriza por:

- Temblor de reposo unilateral o bilateral asimétrico. Para asegurar que estamos explorando las extremidades en reposo se recomienda:
  - Mantener una posición relajada de los brazos y las manos sobre los muslos del paciente, o para que el reposo sea más claro, explorar al paciente con los brazos estirados y relajados a ambos lados de la silla o la camilla.
  - La mejor maniobra para explorar las manos en reposo es valorar la presencia de temblor mientras el paciente está caminando.
  - Para explorar el temblor de reposo en piernas lo recomendable es explorar al paciente sentado en una camilla con las piernas colgando sin tocar el suelo.
- Aumenta con la distracción motora y mental.
- Es un temblor reemergente, que desaparece al cambiar la posición de las manos, y reaparece a los pocos segundos (5-6 segundos) de volver a mantener la extremidad en reposo.
- Es distal y afecta de manera predominante a los dedos más que a la muñeca, en forma de flexo-extensión de los dedos y flexo-extensión de la muñeca.
- El temblor de reposo hipodopaminérgico de extremidades superiores más característico es el de aducción-abducción del pulgar, así como el temblor de flexo-extensión de los tres primeros dedos, pero también pueden temblar los 4-5 dedos.

- En las extremidades inferiores, el temblor es característica o exclusivamente distal, en forma de flexo-extensión del tobillo. Solo en casos muy graves también se puede observar temblor en flexo-extensión de la cadera. En contraposición, el temblor postural en piernas se manifiesta con temblor proximal de abducción-aducción de ambos muslos.

- Como otros temblores, desaparece con el sueño.

- Neurofisiología: 3,5-6 Hz, con aumento de la amplitud con la distracción motora o mental, y disminución de la amplitud en la transición del reposo al mantenimiento de una postura, con reemergencia posterior del temblor.

4.2 Temblor esencial

El temblor esencial se produce por la disfunción del circuito cerebelo-ponto-rubro-talámico, que se conecta específicamente con el núcleo VIM del tálamo, fundamentalmente a través de la radiación prelemniscal. El temblor tipo esencial también puede manifestarse por disfunción del circuito del triángulo de Guillain-Mollaret, que une el cerebelo con el núcleo dentado y la oliva inferior bulbar.

El temblor esencial se caracteriza por:

- Temblor de acción, tanto postural como cinético e intencional, bilateral y de predominio en extremidades superiores.

- Desaparece con el reposo.

- Característicamente simétrico, puede ser asimétrico, y excepcionalmente (sobre todo en jóvenes) unilateral. En esos casos, siempre se debe descartar una lesión focal en los circuitos implicados en el temblor esencial.

- No presenta latencia de inicio. A diferencia del temblor hipodopaminérgico, el temblor esencial no es reemergente, por lo que el temblor se inicia al adquirir una nueva postura, sin observarse latencia de inicio del temblor.

- El temblor de acción en extremidades superiores se manifiesta en forma de temblor en flexo-extensión de muñeca y dedos. Cuando se explora disponiendo los brazos y manos encima de los muslos, el componente gravitacional del temblor puede desencadenar un temblor en prono-supinación del antebrazo, que es característico del temblor esencial, pero que puede confundirse con el temblor de reposo hipodopaminérgico.

- El temblor postural, cinético e intencional es de mayor amplitud que el temblor de prono-supinación del antebrazo.

- Característicamente, al explorar el temblor postural de brazos en diferentes posturas el temblor varía de amplitud y puede cambiar de lateralización (de predominio derecho en algunas posturas, a izquierdo con otras).

- La asociación del temblor de extremidades con temblor cefálico, de la voz o facial es muy indicativo de temblor esencial, y en algunos pacientes el temblor cefálico o de la voz es claramente predominante.

- En extremidades inferiores suele manifestarse como temblor proximal en aducción-abducción de los muslos.

- Como otros temblores, desaparece con el sueño.

- Neurofisiología: 4-12 Hz, cambios ≤1 Hz al aplicar un peso en la extremidad, (*weight load test*), no cambio de amplitud con la distracción mental o motora.

4.3 Temblor fisiológico exacerbado

Temblor de acción provocado por aumento de la actividad simpática fisiológica, que habitualmente sucede en situaciones de ansiedad, estrés mantenido, fatiga muscular, exceso de cafeína, bajas temperaturas o ciertas alteraciones metabólicas. Es el temblor más frecuente en la población general, y muchas veces se diagnostica erróneamente como temblor esencial. Se caracteriza por:

- Temblor bilateral y simétrico de predominio en extremidades superiores, pero también puede involucrar las extremidades inferiores, la voz y a nivel cefálico.

- Temblor típicamente postural y cinético, de predominio distal.

- Temblor fino distal, de baja amplitud y alta frecuencia.

- Condiciones médicas a descartar ante un paciente con temblor fisiológico exacerbado: hipertiroidismo, hipercorticismo, hipoglicemia (insulinoma), hiperparatiroidismo, hipomagnesemia, hipocalcemia, fallo hepático o renal, intoxicación por cocaína, anfetaminas o nicotina.

- Neurofisiología: 7-12 Hz, cambio de >1 Hz con un peso (*weight load test*), no se modifica la amplitud con la distracción.

4.4 Temblor cerebeloso

Temblor provocado por la disfunción directa de las estructuras cerebelosas, incluyendo los hemisferios y los pedúnculos cerebelosos.

- Excepto en el temblor cerebeloso secundario a una lesión focal, el temblor suele ser bilateral y simétrico.

- Temblor de acción, con claro predominio del componente intencional, que es de la misma frecuencia, pero mayor amplitud que el componente postural y cinético simple.

- De predominio distal, si bien cuando es de mayor gravedad afecta también al componente apendicular proximal.

- En casos de temblor cerebeloso grave también afecta a la musculatura axial y a las extremidades inferiores, provocando temblor a la bipedestación y a la marcha. Estando en bipedestación puede provocar un temblor de bamboleo axial que puede interpretarse como temblor funcional.

- Con frecuencia asocia otros signos de disfunción cerebelosa como disdiadococinesia, dismetría apendicular, nistagmus evocado por la mirada y disartria escándida.

- Entidades clínicas a tener en cuenta:

  - **Síndrome de ataxia-temblor asociado a la premutación del Cr. X frágil (FXTAS)**: temblor de predominio intencional, bilateral y simétrico, que asocia ataxia vermiana, sin nistagmus, y con deterioro cognitivo-conductual en el curso evolutivo de la enfermedad. En la RM cerebral, se puede observar hiperintensidad del pedúnculo cerebeloso medio (40-60 %).

  - **Temblor aleteante o *wing-beating tremor*** de la enfermedad de Wilson: temblor proximal, bilateral, de gran amplitud, en forma de abducción-aducción de la cintura escapular. Puede ser uno de los síntomas de presentación de la enfermedad de Wilson.

4.5 Temblor de Holmes (temblor rúbrico)

Temblor de características cerebelosas provocado por una lesión focal que afecta de manera combinada la función de los circuitos cerebelo-rubro-tálamo-cortical o dentato-rubro-olivar junto con la vía dopaminérgica nigroestriatal.

Se caracteriza clínicamente por:

- Temblor unilateral, contralateral a la lesión.

- Temblor de reposo, que es de menor amplitud que el temblor postural, y que a su vez es de menor amplitud que el temblor intencional, que es predominante.

- A nivel de grupos musculares el temblor de Holmes se caracteriza por:

- Rotación interna-externa del hombro, por activación de los músculos redondo mayor y redondo menor.

  - Flexo-extensión del codo, por activación de bíceps y el tríceps.

    Pronación del antebrazo, que usualmente es más intensa que la pronación de la muñeca.

  - Flexo-extensión de la muñeca y los dedos.

- La manifestación del temblor es heterogénea entre pacientes, pero suele ser predominantemente proximal y con la acción.

- Neurofisiología: temblor de baja frecuencia <4 Hz.

4.6 Temblor ortostático primario

Como ya se ha explicado previamente el temblor ortostático primario se caracteriza por ser un temblor de alta frecuencia (>12 Hz) que se desencadena tras mantenerse unos segundos-minutos en bipedestación, y desaparece al caminar o con la sedestación.

Esta característica semiológica lo diferencia de otros temblores que afectan el tronco y las piernas, como el temblor cerebeloso o el temblor axial funcional, que no desaparecen con la marcha.

Ocasionalmente, en pacientes con enfermedad de Parkinson, se pueden observar temblores en bipedestación que desaparecen con la sedestación y la marcha. En esos casos la frecuencia el temblor es menor a 12 Hz, habitualmente entre 4-9 Hz.

4.7 Temblor inducido por fármacos

Ante un paciente con temblor siempre se debe considerar una causa farmacológica. En función de si los fármacos que lo provocan son antidopaminérgicos, simpaticomiméticos, serotoninérgicos o afectan a la función cerebelosa, los temblores tendrán una fenomenología más parkinsoniana, fisiológica exacerbada, tipo temblor esencial o tipo cerebeloso.

Los fármacos que inducen temblor más frecuentemente son:

- Simpáticomiméticos (acción adrenérgica): cocaína, anfetaminas, beta-adrenérgicos, corticoides ➤ Temblor fisiológico exacerbado.
- Acción antidopaminérgica (neurolépticos, antieméticos, antagonistas del calcio) ➤ Temblor de reposo hipodopaminérgico.
- Litio, fármacos antiepilépticos ➤Temblor mioclónico o de características cerebelosas.
- Antidepresivos ➤ Temblor de acción postural e intencional. Ocasionalmente temblor mioclónico sobreañadido.
- Retirada brusca de benzodiacepinas ➤ Temblor fisiológico exacerbado.
- Ciclosporina A y tacrolimus ➤ Temblor mioclónico con características cerebelosas asociadas.
- Amiodarona ➤ Temblor de acción postural e intencional.

4.8 Temblor funcional

El temblor funcional es variable entre pacientes y puede manifestarse tanto en manos, brazos, pies, piernas y tronco como en la voz. Su característica más central es su variabilidad, tanto a nivel de localización, posturas desencadenantes, amplitudes e incluso frecuencia, lo que muestra que no se origina a nivel de los núcleos oscilatorios del sistema nervioso central.

Las características semiológicas que orientan el diagnóstico de temblor funcional son:

- Variabilidad de la fenomenología del temblor durante la exploración neurológica.
- Cambio de frecuencia >1,5 Hz durante el registro neurofisiológico.
- Supresión del temblor ante movimientos balísticos voluntarios y bruscos con el miembro contralateral, ante la distracción motora o mental, o al aplicar un peso en la extremidad.
- Fenómeno de *entrainment* durante la realización de movimientos contralaterales, detectable tanto durante la exploración neurológica como durante el registro neurofisiológico.
- Mediante registro neurofisiológico, coactivación tónica (descarga tónica) de los músculos antagonistas que originan el temblor, que aparece unos 300 mseg antes del inicio del temblor.

4.9 Temblor distónico

Temblor o movimientos pseudotremóricos que se originan durante la contracción voluntaria de segmentos corporales afectados de distonía. Los temblores distónicos más frecuentes son el temblor distónico cefálico o en extremidades, que se observa en pacientes con distonía focal del brazo o la pierna, o en pacientes con espasmo del escribiente.

- Temblor distónico cefálico: se caracteriza por mostrar su máxima amplitud cuando el paciente realiza un movimiento en oposición al músculo que provoca la postura distónica (p.

ej.: temblor sí-sí al realizar giro cefálico contra el ECM distónico). Es de menor amplitud o desaparece en la posición primaria de la cabeza.

- Temblor distónico apendicular: temblor en brazo, mano, pierna y pie que se desencadena al realizar un acto motor voluntario en contra del movimiento o postura distónica.
- Puede desaparecer ante «trucos sensitivos».
- Frecuencia <7 Hz.

4.10 Temblor neuropático

Temblor en extremidades superiores o inferiores que se desarrolla en pacientes ante patología del sistema nervioso periférico que afecta la propiocepción. Es un temblor por desaferentización. Se ha descrito fundamentalmente en paciente con CIDP.

Semiológicamente se caracteriza por:

- Temblor postural y de acción simple de predominio en extremidades superiores.
- Predominantemente distal, bilateral y simétrico.
- Frecuencia >9 Hz en musculatura proximal, y entre 5-9 Hz en musculatura distal. No se modifica con la aplicación de un peso.
- En casos más graves pueden verse movimientos atetósicos asociados.

4.11 Miorritmia

- Si bien la miorritmia no se incluye generalmente en las clasificaciones de temblor, se caracteriza por una actividad rítmica, oscilatoria e involuntaria de baja frecuencia (2-3 Hz) que afecta predominante la musculatura facial y cervical (musculatura branquial), pero también puede afectar a región pectoral y extremidades, tanto superiores como inferiores.
- La miorritmia puede ser intermitente o continua, síncrona o asíncrona, y desaparece durante el sueño.
- La importancia de su detección es que es un tipo de actividad muscular rítmica y oscilante que es indicativa de la enfermedad de Whipple o de alteración focal (especialmente hemorrágica, pero también isquémica o tumoral) en la protuberancia.
- La detección de miorritmia oculomasticatoria (movimientos oscilatorios y repetidos de convergencia ocular bilateral, junto con miorritmia masticatoria por contracción del masetero) es patognomónico de enfermedad de Whipple del sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deuschl G, Becktepe JS, Dirkx M, Haubenberger D, Hassan A, Helmich RC, et al. The clinical and electrophysiological investigation of tremor. Clin Neurophysiol. 2022;136:93-129.
2. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2018;33:75-87.
3. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13:378-386.
4. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. N Engl J Med. 2018;378:1802-1810.
5. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. J Clin Neurophysiol. 2004;21:446-50.
6. Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP, et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. Neurology. 2016;86:931-8.
7. Swinnen BEKS, de Waal H, Buijink AWG, de Bie RMA, van Rootselaar AF. The Phenomenology of Primary Orthostatic Tremor. Mov Disord Clin Pract. 2022;9:489-493.
8. Schwingenschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, Macerollo A, Koegl-Wallner M, Culea V, et al. Validation of "laboratory-supported" criteria for functional (psychogenic) tremor. Mov Disord. 2016;31:555-62.
9. Panyakaew P, Jinnah HA, Shaikh AG. Clinical features, pathophysiology, treatment, and controversies of tremor in dystonia. J Neurol Sci. 2022;435:120199.
10. Silsby M, Fois AF, Yiannikas C, Ng K, Kiernan MC, Fung VSC, Vucic S. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-associated tremor: Phenotype and pathogenesis. Eur J Neurol. 2023;30:1059-1068.

CAPÍTULO 20

Trastornos atáxicos

Francisco Javier Arpa Gutiérrez
Profesor honorario del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.
Miembro del Instituto de Investigaciones Sanitarias-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz-Universidad Autónoma de Madrid.

Samuel Ignacio Pascual Pascual
Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid.

Francisco Javier Rodríguez de Rivera
Coordinador Enfermedades Neuromusculares y CSUR de Ataxias y Paraplejias Hereditarias, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz - Hospital Carlos III, IDiPaz, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

El debut del mayor interés por las ataxias en España puede fecharse en el año 1984, cuando en el VI Congreso Nacional de Neurología (San Sebastián) se desarrolló la ponencia «Heredodegeneraciones espinocerebelosas». En 1983 se había publicado la «nueva clasificación clínico-genética» propuesta por la Dra. Harding[1], que constituye uno de los referentes históricos más destacados. Este tema se revisó nuevamente en una de las ponencias del IX Congreso Nacional de Neurología (Santander, 1992) con la dirección del Dr. José Berciano[2]. La evolución de las técnicas de neuroimagen y el progreso rotundo de la genética han permitido el extraordinario desarrollo de las correlaciones clínico-genéticas y la mayor precisión de la clasificación actual de las ataxias. No son pocos los neurólogos españoles que han dedicado una excelente atención a los trastornos atáxicos.

En 2003 se constituyó la Federación de Ataxias de España, asociación de enfermos y familiares, que ha venido propiciando un sistemático intercambio entre los enfermos y sus familiares con clínicos, neurólogos, personal sanitario en general e investigadores clínicos y básicos.

En 2007, se produce el auge de la implementación de la vía clínica de ataxias hereditarias (posteriormente, también de paraplejías hereditarias) con el doble objetivo de organizar la atención de los pacientes con ataxias y paraplejías hereditarias y promover la mejora continua de la calidad evaluando la vía clínica. La vía clínica se propone: 1) integrar los estándares de calidad en la atención de los enfermos con ataxias y paraplejías hereditarias, desarrollando una matriz temporal científico-técnica; 2) respetar la autonomía de los pacientes/familiares y capacitar en actividades de la vida diaria, facilitando los documentos de consentimiento informado y de información sobre pruebas diagnósticas; y 3) verificar el impacto de la vía clínica y promover la mejora continua, mediante la evaluación de la vía clínica y las encuestas de evaluación de la atención. La vía clínica de ataxias fue presentada en la LXI Reunión Anual de la SEN (Barcelona, noviembre de 2009) en el IV Curso de Actualización para el Neurólogo General (Arpa *et al*., 17/11/2009).

En 2010 se crearon los primeros Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud designados para ataxias y paraplejías hereditarias (Tabla 1). Las tablas se han situado al final del texto. Estos CSUR deben «dar cobertura a todo el territorio nacional y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones independientemente de su lugar de residencia», «proporcionar atención en equipo multidisciplinar», «garantizar la continuidad en la atención entre etapas de la vida del paciente (niño-adulto) y entre niveles asistenciales», «evaluar los resultados» y «dar formación a otros profesionales». (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm). En la actualidad existen 7 CSUR de ataxias y paraplejías

hereditarias en España; sin embargo, algunos pensamos que su número debería duplicarse.

Durante el primer cuarto del siglo XXI algunos grupos españoles han participado en diferentes ensayos clínicos relacionados con las ataxias hereditarias[3-14,278,279]. El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) viene funcionando durante este periodo para servir de referencia, coordinar y potenciar la investigación sobre las enfermedades raras en España, teniendo entre sus objetivos promover proyectos de investigación traslacional estratégicos en enfermedades raras.

En 2011 se creó la Comisión de Estudio de Ataxias y Paraparesias Espásticas Degenerativas (CEAPED) como subsección científica de la Sociedad Española de Neurología (SEN) cuya finalidad es profundizar en la investigación, asistencia y docencia en este campo de la neurología. La CEAPED viene aspirando a reunir los requisitos necesarios para constituirse en Grupo de Estudio de la SEN. Como consecuencia de su actividad la CEAPED ha logrado realizar, entre otras actividades: un «Mapa epidemiológico transversal de las ataxias y paraparesias espásticas hereditarias en España» (2021)[15] y una «Guía de Evaluación Diagnóstica y Discapacidad en Pacientes con Ataxias y Paraparesias Espásticas Hereditarias» (https://www.sen.es/attachments/article/3171/Protocolo_discapacidad_Ataxias_2022.pdf) (2022)[16].

En este texto abordamos un recorrido característico para el neurólogo: la presentación en el paciente de una ataxia progresiva o estable (no progresiva), que podría tener un origen hereditario, ser una ataxia primaria adquirida, o tratarse de una ataxia secundaria. La clasificación de los trastornos atáxicos cerebelosos ha sido abordada en múltiples artículos[1,17-27]. Nosotros seguiremos la desarrollada en el presente texto, basada en las anteriores.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ATAXIAS HEREDITARIAS

Las ataxias hereditarias (AH) son síndromes neurodegenerativos de causa genética altamente heterogénea. La prevalencia a nivel mundial se estima en unos 3-20 enfermos por cada 100 000 habitantes. Pueden afectar a cualquier sexo y edad, predominando, en su conjunto, en el adulto joven. Se ha publicado en España un mapa epidemiológico realizado durante los años 2018 y 2019 con la cifra de prevalencia estimada de las AH de 5,48 casos/100 000 habitantes[15]. Este dato pondera un total de 2583 casos en España, que puede considerarse una cifra subestimada, al compararlo con los 30 000 casos de Francia[28]. La AH dominante más frecuente en España es la SCA3, seguida de la SCA2. Las AH recesivas más frecuentes son la ataxia de Friedreich, y el Niemann-Pick C[15].

3. EVALUACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE LAS ATAXIAS

3.1 Anamnesis

En todos los pacientes con sospecha de ataxia, se debe realizar una anamnesis completa que debe incluir: historia familiar y consanguinidad o no; embarazo, parto y desarrollo psicomotor; trastornos de la marcha, del equilibrio o inestabilidad, alteraciones del habla (disartria) y/o de la deglución, trastornos oculomotores (diplopia, oscilopsia) y rigidez, debilidad o torpeza de las extremidades. También debemos especificar la forma de instauración (aguda, subaguda, o crónica) y el tipo de evolución (lenta progresiva, aguda o rápidamente progresiva, episódica, estable), así como los factores desencadenantes y agravantes, para poder diferenciar las ataxias adquiridas. Otras manifestaciones a tener en cuenta son: urgencia miccional-incontinencia urinaria, parestesias, espasmos musculares y dolor en miembros inferiores, alteraciones del sueño, ortostatismo, síncopes, y manifestaciones neuropsiquiátricas y sistémicas. Es importante considerar los antecedentes de consumo de alcohol, drogas y fármacos[16].

3.2 Exploración neurológica dirigida

En el contexto de la exploración clínica general, debe realizarse la exploración neurológica y dentro de esta la específica del cerebelo, y la valoración cognitivo-afectiva (Tabla 2)[29]. Para establecer la medida de la discapacidad, con base en la exploración clínica, es importante la aplicación de diferentes escalas[30-42] (Tabla 3). Todas son laboriosas y requieren un tiempo de realización mayor de 15 minutos. La más extendida en la práctica asistencial es la SARA, que debería figurar en la historia clínica[16].

3.3 Pruebas complementarias

Dentro de los exámenes complementarios comunes en estos pacientes, es recomendable que dis-

pongan de un estudio mínimo básico de pruebas, realizables en la mayoría de los centros sanitarios ambulatorios/hospitalarios como: resonancia magnética (RM) craneal y cervical, electroneuromiograma, potenciales evocados (visuales, somatosensoriales y auditivos), valoración oftalmológica, cardiológica y otoneurológica, y pruebas bioquímicas (Tabla 4)[16,28,43-51]. Es muy importante tener en cuenta que existen correlaciones características entre diversos resultados bioquímicos y determinadas enfermedades (Tabla 5).

3.4 Estudios genéticos

Con el avance de los procedimientos técnicos en genética, en los últimos 25 años ha habido un impresionante crecimiento con la descripción de muy numerosas entidades hereditarias, la mayoría recesivas. Se ha considerado que alrededor de 500 genes están relacionados con enfermedades neurológicas que integran en su fenotipo ataxia cerebelosa[52,53].

Los análisis genéticos son guiados por la historia familiar, la clínica y los exámenes complementarios. Mediante la elaboración del árbol genealógico podremos orientar hacia el tipo de herencia, autosómico dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y mitocondrial. Se debe tener en cuenta que la ausencia de historia familiar no excluye la posibilidad del origen genético, pues el pedigrí no siempre es estricto y también existen las mutaciones *de novo*. Las técnicas para el estudio genético son diversas y su aplicación adecuada depende de la sospecha clínica[24,25,28,43-51]. Como todos los laboratorios de genética no realizan el conjunto de todos los análisis genéticos de ataxia, se requiere con frecuencia la derivación de las muestras según la orientación de la consulta de genética (o neurogenética) de cada centro.

4. TRASTORNOS ATÁXICOS

4.1 Trastornos del desarrollo del cerebelo. Malformaciones del cerebelo

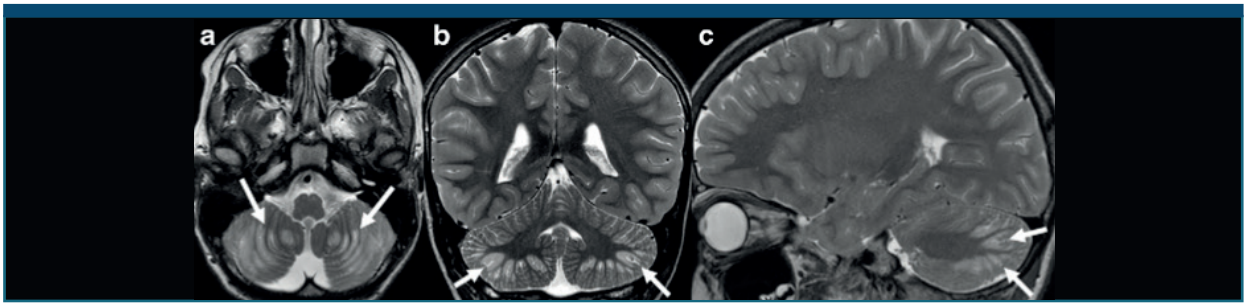
El cerebelo se caracteriza por tener una ontogénesis extendida. Al final de la cuarta semana de gestación, el tubo neural se divide en las tres vesículas primordiales: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo; este último, a su vez, se subdivide en metencéfalo y mielencéfalo. Del metencéfalo derivan el cerebelo y el puente o protuberancia. Del mielencéfalo se origina el bulbo raquídeo. Diferentes subtipos neuronales del cerebelo se desarrollan a partir de regiones germinales separadas[54]. La diferenciación de neuroblastos en las placas cerebelosas (labios rómbicos de His, LR) del futuro bulbo raquídeo dorsolateral y los recesos laterales del futuro cuarto ventrículo son reconocibles a los 32 días. Los precursores continúan emigrando, proliferando, diferenciándose y madurando posnatalmente. La migración de neuroblastos desde la capa granular externa no se completa hasta 1 año después del nacimiento[55].

Durante su largo periodo ontogenético, el cerebelo es susceptible de ser afectado por diferentes etiologías teratógenas, infecciones virales, fármacos y otras sustancias y procesos anoxo-isquémicos. La neuroembriología junto a la genética molecular aportan los elementos fundamentales que explican las malformaciones congénitas del sistema nervioso en general y específicamente del cerebelo. Las malformaciones del cerebelo pueden ocurrir solas o estar asociadas con otras displasias encefálicas. La neuroimagen juega un papel muy importante en el diagnóstico[56,57]. Para una extensa revisión consultar Poretti *et al*. (2016)[58] y Aldinger y Doherty (2016)[59].

4.1.1 Displasia cerebelosa focal

Las displasias focales y los hamartomas suelen ser clínicamente asintomáticos, por lo que a menudo son hallazgos incidentales de autopsia. Sin embargo, las lesiones más extensas pueden presentar hallazgos cerebelosos anormales (Figura 1). Se trata del trastorno de la migración neuronal que, aun pudiendo deberse a etiología genética, son más comúnmente defectos adquiridos (lesiones anoxo-isquémicas focales, por infección vírica y exposición a fármacos citotóxicos). Aunque las células granulosas mantienen una capacidad regenerativa, el patrón regenerativo de laminación puede ser deficiente. Por ello, las neuronas desplazadas a la sustancia blanca del cerebelo, o a láminas diferentes a las que pertenecen, como las células de Purkinje en la capa de células granulosas, pueden ser alteraciones de la migración de los neuroblastos. En realidad, las células de Purkinje desplazadas no están realmente tan «aisladas» como parecen histológicamente, porque las células gliales de Bergmann de la capa de células de Purkinje descienden para incluirlas y también están en contacto sináptico, al igual que otras neuronas de Purkinje[59].

Figura 1. Displasia cerebelosa focal



RM T2 a) axial, b) coronal y c) sagital de un paciente a la edad de 11 años y 3 meses que muestran un engrosamiento multifocal bilateral y una señal hiperintensa en T2 de la sustancia gris profunda de las cisuras cerebelosas inferiores (flechas), que están levemente ensanchadas. Tomada de Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Cerebellar and Brainstem Malformations. Neuroimaging Clin N Am. 2016 Aug;26(3):341-57.

La displasia cerebelosa focal forma parte a veces de síndromes complejos como el síndrome de Chudley-McCullough (GPSM2; 1p13.3: AR)[60].

4.1.2 Aplasia vermiana selectiva

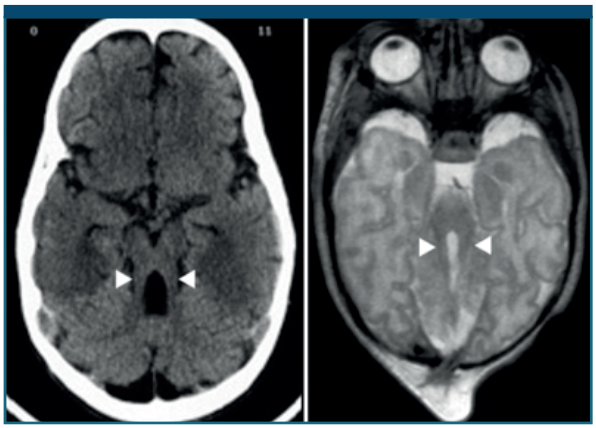
En algunos trastornos genéticos se asocia con otros defectos de la línea media que afectan al prosencéfalo, como en algunos casos de holoprosencefalia (HPE) y agenesia del cuerpo calloso[57].

Una ciliopatía, el síndrome de Joubert (Figura 2) abarca un grupo de trastornos clínica y genéticamente heterogéneos caracterizados por hipoplasia del vermis cerebeloso con el característico «signo del molar» neurorradiológico y síntomas neurológicos acompañantes, que incluyen desregulación del patrón de respiración (hiperpnea episódica), movimientos oculares anormales (apraxia, seguimiento lento anormal, nistagmo), ataxia, discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo; puede asociar distrofia retiniana, anomalías viscerales (anomalías renales) y polidactilia; su curso es variable, pero a menudo con empeoramiento progresivo, o con mejoría en algunos casos[61].

Otros síndromes también presentan hipoplasia vermiana: Dekaban-Arima (AR)[62,63], COACH (MKS3: TMEM67; 8q22.1; AR / COACH *syndrome* 2: CC2D2A; 4p15.32; AR / COACH *syndrome* 3: RPGRIP1L; 16q12.2; AR)[64], síndrome orofaciodigital VI (síndrome de Varadi-Papp) (CLPANE1; 5p13.2; AR)[65,66].

La displasia en capuchón tegmental pontino (*pontine tegmental cap dysplasia*, PTCD), de la que solo se describen casos aislados, asocia sordera neurosensorial, disfunción de los nervios craneales, retraso psicomotor variable y sustancial del desarrollo, y una malformación distintiva del encéfalo posterior:

Figura 2. Síndrome de Joubert



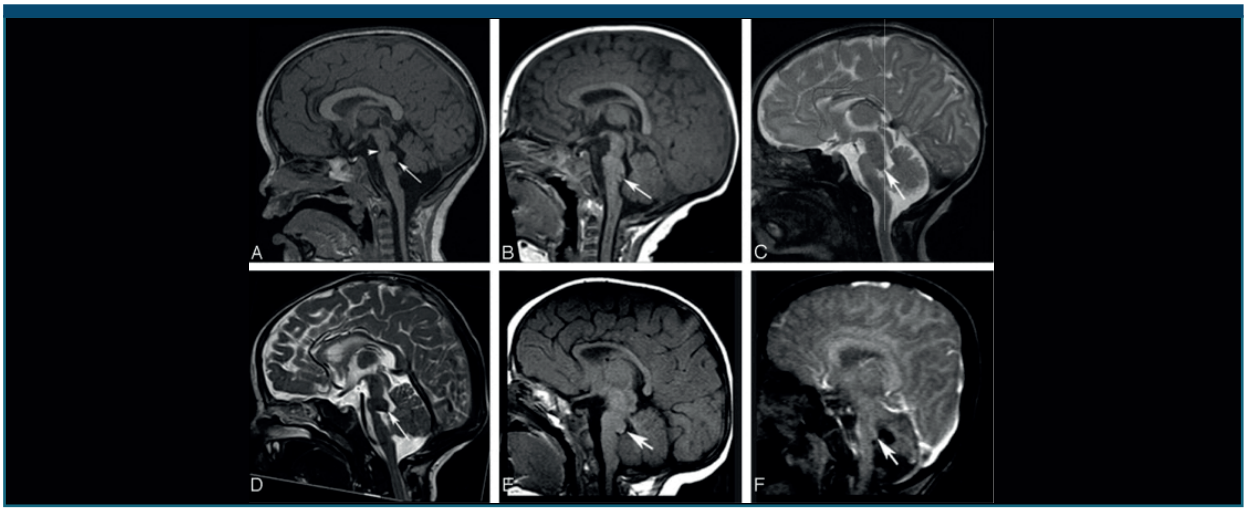
Imágenes de RM axial que muestran el signo del molar en los probandos de dos familias. Obsérvese el engrosamiento y la mala orientación de los pedúnculos cerebelosos superiores en ambos casos (puntas de flecha). Tomada de Brancati F, Travaglini L, Zablocka D, *et al*; International JSRD Study Group. RPGRIP1L mutations are mainly associated with the cerebello-renal phenotype of Joubert syndrome-related disorders. Clin Genet. 2008 Aug;74(2):164-70.

hipoplasia de la protuberancia, de los pedúnculos cerebelosos y del vermis cerebeloso, y una banda ectópica de sustancia blanca en la región dorsal de la protuberancia dentro del cuarto ventrículo (Figura 3). Otras características que se han asociado con PTCD incluyen (pero no se limitan a): discapacidad auditiva, ataxia, trastornos del habla, alteraciones en la alimentación y la deglución, anomalías vertebrales óseas, disminución de la sensibilidad de la córnea, parálisis facial y deficiencia del crecimiento[67].

4.1.3 Aplasia hemisférica cerebelosa selectiva

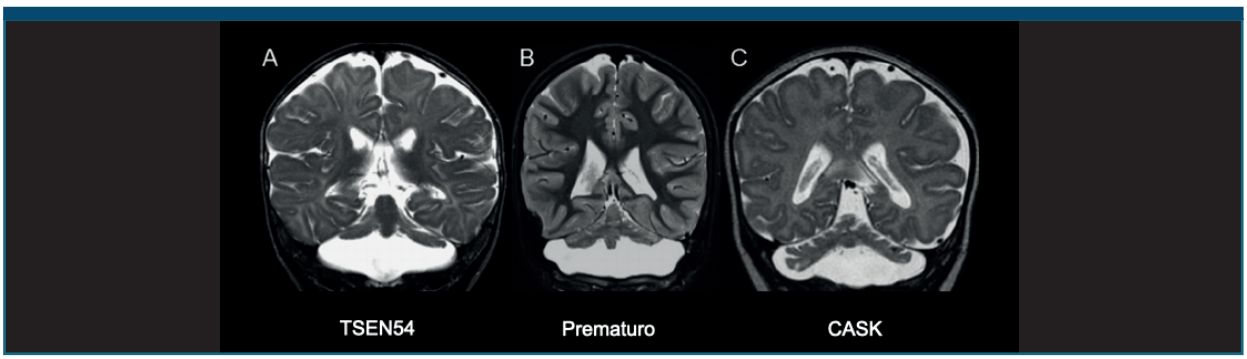
La agenesia selectiva de los hemisferios cerebelosos es mucho menos frecuente que la aplasia del

Figura 3. *Pontine tegmental cap dysplasia* (PTCD)



A,B) Imágenes ponderadas en T1 mediosagitales que muestran aplanamiento de la protuberancia ventral, adelgazamiento del istmo (punta de flecha, A), dismorfia de la protuberancia dorsal superior (abultada en forma de capuchón) (flechas largas), que protruye en el cuarto ventrículo (B). El vermis es hipoplásico en A. C,D) Las imágenes RM T2 mediosagitales muestran los mismos hallazgos que en A y B, con patrones ligeramente diferentes (forma de pico en D) (flecha larga). En ambos casos, el vermis es hipoplásico y displásico y el córtex cerebeloso (CC) es hipoplásico. El CC es dismórfico en la imagen B y delgado en la imagen D. E,F) RM medio-sagital T1 y T2 que muestran la cubierta tegmentaria con vermis hipoplásico (E y F) y displásico (E). F, El cuarto ventrículo está ligeramente agrandado. El CC es hipoplásico en E y dismórfico en F. Tomada de Jissendi-Tchofo P, Doherty D, McGillivray G, *et al*. Pontine tegmental cap dysplasia: MR imaging and diffusion tensor imaging features of impaired axonal navigation. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jan;30(1):113-9.

Figura 4. Tres ejemplos de atrofia más prominente de los hemisferios cerebelosos en comparación con el vermis



Tres ejemplos de atrofia más prominente de los hemisferios cerebelosos en comparación con el vermis: imágenes coronales ponderadas en T2 de (A) un niño de 2 años con hipoplasia pontocerebelosa tipo 2 debido a mutaciones TSEN54, (B) recién nacido prematuro a las 32 semanas de gestación, y (C) un niño con mutación CASK. La atrofia más pronunciada de los hemisferios cerebelosos en comparación con el vermis da como resultado una apariencia de libélula. Tomada de Poretti A, Boltshauser E. Terminology in morphological anomalies of the cerebellum does matter. Cerebellum Ataxias. 2015 Jul 7;2:8.

vermis sola (Figura 4). Otros componentes del sistema cerebeloso, como los núcleos olivares inferiores y dentados, también pueden ser displásicos. Los hemisferios laterales y los núcleos olivares inferiores y pontinos están más comúnmente involucrados selectivamente en ciertas enfermedades degenerativas de origen genético, como la atrofia olivopontocerebelosa (OPCA) y otras degeneraciones espinocerebelosas: hipoplasia pontocerebelosa tipo 2 (TSEN54; 17q25.1; AR)[68], trastorno del desarrollo intelectual y microcefalia con hipoplasia pontina y cerebelosa (CASK; Xp11.4; XLD)[69].

4.1.4 Hipoplasia cerebelosa global

Su neuropatología se caracteriza por foliación y fisuración anormales (fisuras defectuosas, agrandadas o verticales), globales del cerebelo, y la de-

pleción selectiva de las células granulosas o una pérdida de células de Purkinje y otros elementos neuronales, además de las células granulosas. Con la depleción selectiva de células granulosas, los axones y las dendritas de las células de Purkinje se deforman, mostrando engrosamientos similares a un cactus y pérdida de espinas ramificadas.

Clínicamente se observa retraso del desarrollo e hipotonía muscular generalizada, titubeo del tronco y ataxia, nistagmo y temblor intencional. Los reflejos osteo-tendinosos (ROT) son hipoactivos; pero pueden ser hiperactivos si también se asocia un déficit del tracto corticoespinal[57].

La etiología es frecuentemente desconocida (casos esporádicos). Las diversas causas conocidas suelen ser enfermedades cromosómicas y genéticamente determinadas, como la enfermedad de Tay-Sachs de comienzo tardío (HEXA; 15q23; AR)[70], enfermedad del cabello rizado (*kinky hair*) de Menkes (ATR7A; Xq21.1; XLR)[71], síndrome de Poretti-Boltshauser (LAMA1; 18p11.31; AR)[72], distrofia muscular-distroglicanopatía (congénita con anomalías cerebrales y oculares) tipo A4 (FKTN; 9q31.2; AR)[73,74], distrofia muscular-distroglicanopatía (congénita con alteración del desarrollo intelectual) tipo B2 (POMT2; 14q24.3; AR)[74], polimicrogiria frontoparietal bilateral (ADGRG1; 16q21;AR)[75], displasia cortical compleja con otras malformaciones cerebrales 7 (TUBB2B; 6p25.2; AD)[76], displasia cortical compleja con otras malformaciones cerebrales 6 (TUBB5; 6p21.33: AD)[77], o síndrome hipotonía, ataxia, y retraso del desarrollo (HADDS) (EBF3; 10q26.3; AD)[78].

4.1.5 Hipoplasia cerebelosa unilateral

Se trata de un síndrome raro, cuyo espectro abarca desde la aplasia completa hasta la hipoplasia asimétrica[79].

Algunas causas pueden incluir lesión cerebelosa prenatal (como hemorragia), malformaciones de la fosa posterior, hemangioma, anomalías arteriales, defectos cardíacos o coartación aórtica y etiologías genéticas (Figura 5). Entre estas últimas se encuentran casos de síndrome de Moebius (13q12.2-q13; AD; casos esporádicos)[80] y de osteogénesis imperfecta tipo XV (WNT1; 12q13.12; AR)[81]. También se ha relacionado ocasionalmente con la enfermedad de pequeños vasos cerebrales con o sin anomalía ocular (COL4A1; 13q34; AD) intrauterina o posnatal[82].

4.1.6 Rombencefalosinapsis (RES)

Malformación del rombencéfalo caracterizada por agenesia parcial o completa del vermis, fusión de los hemisferios cerebelosos, fusión de los núcleos dentados y los pedúnculos cerebelosos superiores. Se estima que tiene una prevalencia de 1/1 000 000. La presentación clínica y el pronóstico son variables, pero la mayoría de los casos muestra deficiencias en las funciones cognitivas y afectivas.

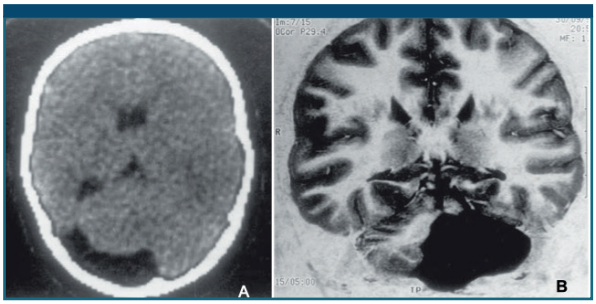
Desde el punto de vista neuropatológico se caracteriza por la fusión del cerebelo, observándose la continuidad de las folias y la sustancia blanca a través de la línea media sin una transición reconocible, como vermis e hipoplasia vermiana, o ausencia de la cisura cerebelosa posterior y de la vallécula (Figura 6). El vermis posterior está ausente en la RES completa; en la RES parcial está presente (aunque frecuentemente hipoplásico) en la localización de la úvula, exactamente caudal y dorsal al nódulo. El vermis anterior está ausente en la RES completa; en la RES parcial es variablemente deficiente, estando presente en su mayor parte aspectos del vermis craneal y ventral, exactamente posterior al pedúnculo cerebeloso superior a nivel de la unión del acueducto y el IV ventrículo. El nódulo muestra en la imagen coronal una proyección digitiforme desde el suelo del IV ventrículo, que en las imágenes axiales, se observa típicamente en el mismo plano que los flóculos, excepto cuando esta región está distorsionada por la ectopia superior. La RES asocia hipoplasia pontina[58,59].

Los pacientes con RES pueden presentar retraso del desarrollo motor, ataxia, hipotonía muscular, cuadriparesia espástica, movimientos oculares anormales, disfagia, y un característico movimiento de cabeza en forma de ocho. El estado cognitivo es variable, desde una discapacidad intelectual grave hasta una función intelectual normal.

La etiología de la RES se desconoce. Puede existir como un fenómeno aislado y asociada a otras anomalías del SNC y malformaciones extracerebelosas; y también se describe la presencia de RES en síndromes complejos, varios genéticos. Los pacientes pueden clasificarse en 4 grupos[83]:

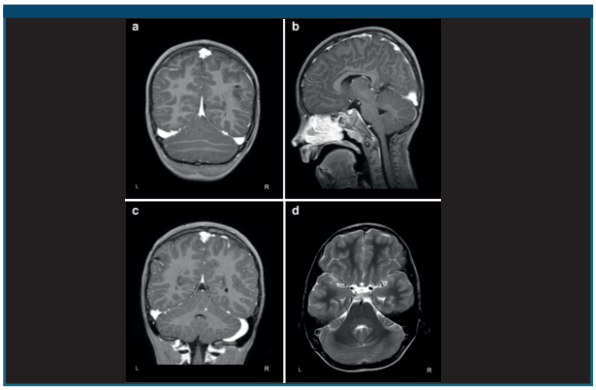
(i) GLH (*Gomez-Lopez-Hernandez syndrome*): RES y alopecia (generalmente parietal o parietooccipital) ± anestesia trigeminal, aspecto anormal de la cabeza, hipoplasia de la porción media de la cara, orejas

Figura 5. Hipoplasia cerebelosa unilateral



A) TC que muestra moderada hipoplasia de hemisferio cerebeloso derecho en un caso de hemangioma facial. B) RM en corte coronal, que muestra ausencia total del hemisferio cerebeloso izquierdo. Tomada de Granados-Alzamora V, Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Hipoplasia unilateral de hemisferio cerebeloso: ¿una alteración de origen vascular? Rev Neurol. 2003 May 1-15;36(9):841-5.

Figura 6. Romboencefalosinapsis



Paciente varón de 8 años con rombencefalosinapsis. Las imágenes coronal (a) y sagital (b) de la RM-T1 muestran los hemisferios cerebelosos fusionados y la estructura vermiana ausente. El nódulo (lóbulo X) se muestra en un corte sagital de la RM-T1 (c) y en un corte axial de la RM-T2 se muestra la sustancia blanca cerebelosa profunda (d). Tomada de Schutter DJLG, Paalman M, Henssen D, *et al*. A Case of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Rhombencephalosynapsis. Cerebellum. 2021 Aug;20(4):659-661.

de implantación baja y/o posteriormente rotadas, telecanto y/o hipertelorismo, y retraso mental[84].

(ii) RES + VACTERL (*vertebral anomalies, anal atresia, cardiovascular anomalies, trachea–oesophageal fistula, renal anomalies, limb defects*) (ZIC3; Xq26.3; XLR)[85,86]: RES plus, al menos una de las siguientes alteraciones estructurales vertebrales, cardíaca, extremidades o renales, sin alopecia; médula anclada, disrafia espinal y encefalocele occipital.

(iii) RES + HPE (holoprosencefalia 5) (ZIC2; 13q32.3, AD)[87]: RES plus focal o fusión interhemisférica cerebral difusa sin alopecia o anomalías estructurales vertebrales, cardíaca, de extremidades o renales, y retraso mental. (Controvertida).

(iv) RES aislada[83].

También se ha descrito la presencia de RES en los siguientes síndromes: CEBALID *syndrome* (MN1; 22q12; AD)[88], *neurodevelopmental disorder with ataxic gait, absent speech, and decreased cortical white matter* (NDAGSCW) (RAB11B; 19p13.2; AD)[89] y *structural brain anomalies with impaired intellectual development and craniosynostosis* (BAIDCS) (ZIC1; 3q24; AD)[90].

4.1.7 Macrocerebellum

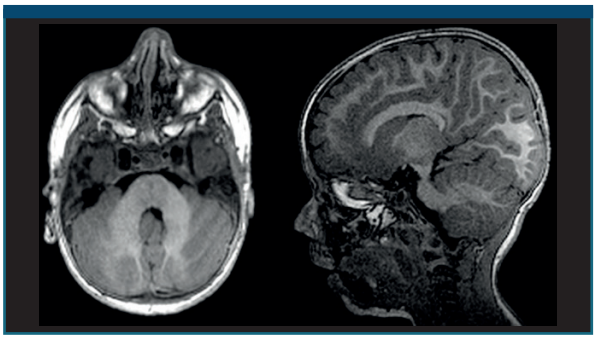
Se caracteriza por el agrandamiento cerebeloso global (Figura 7). Cursa con hipotonía, retraso en el desarrollo, movimientos oculares anormales (principalmente apraxia ocular) y discapacidad intelectual[91]. Varios síndromes pueden presentar macrocerebelo: enfermedad de Lhermitte-Duclos (PTEN; 10q23.31; AD)[92], síndrome de Sotos (NSD1, deleción; 5q35.3; AD)[93], síndrome de Costello (HRAS; 11p15.3; AD)[94], síndrome de Williams-Beuren (deleción hemicigótica 1.5 - 1.8 Mb en 7q11.2; AD)[95], síndrome de megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria (MCAP) (PIK3CA, mutación somática; 3q26.32)[96], enfermedad de Alexander (GFAP; 17q21.31; AD)[97], y fucosidosis (FUCA1; 1p36.11; AR)[98]. También se han referido pacientes con macrocerebelo aislado (no sindrómico)[91].

4.1.8 Malformación de Dandy-Walker (MDW)

Consiste en la dilatación quística de la mitad posterior del IV ventrículo, junto a agenesia completa o parcial del vermis cerebeloso y agrandamiento de la fosa posterior con elevación de la tórcula (Figura 8). A menudo, asocia la falta de permeabilidad del agujero de Magendie. Puede haber heterotopía de los núcleos olivares inferiores, paquigiria de la corteza cerebral y otras anomalías cerebrales (29-49 % de los individuos) y, a veces, viscerales. Frecuentemente existe hidrocefalia obstructiva, que, si se trata precozmente, mejora el pronóstico de manera importante. En 10-17 % existe agenesia o disgenesia del cuerpo calloso. Hay una mayor frecuencia de cardiopatías congénitas, labio hendido y/o paladar hendido y defectos del tubo neural[57-59,99].

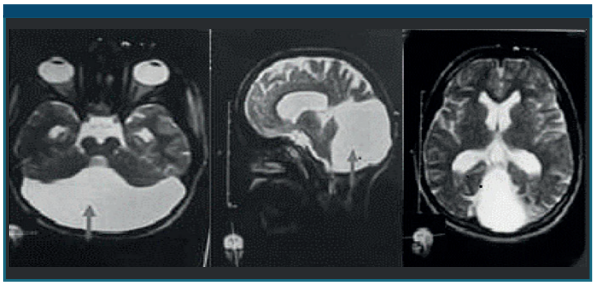
La MDW puede estar asociada con anomalías cromosómicas, exposiciones a teratógenos o relacionada con asociaciones esporádicas, como el síndrome

Figura 7. Macrocerenellum



Imágenes potenciadas en T1 3D en planos sagitales y axiales que muestran un marcado agrandamiento del cerebelo. Tomada de D'Arco F, Ugga L, Caranci F, *et al*. Isolated macrocerebellum: description of six cases and literature review. Quant Imaging Med Surg. 2016 Oct;6(5):496-503.

Figura 8. Síndrome de Dandy-Walker. RM cerebral



A) RM T2 axial, que muestra dilatación quística del cuarto ventrículo con agrandamiento de la fosa posterior. B) RM T2 sagital, evidencia de vermis cerebeloso hipoplásico con rotación cefálica del remanente vermiano. C) Imagen de RM T2 axial, que muestra hidrocefalia supratentorial leve. Tomada de Oria MS, Rasib AR, Pirzad AF, Wali Ibrahim Khel F, Ibrahim Khel MI, Wardak FR. A Rare Case of Dandy-Walker Syndrome. Int Med Case Rep J. 2022 Feb 15;15:55-59.

PHACE (malformación cerebral de la fosa posterior, hemangiomas de la cara, anomalías arteriales, defectos cardíacos, anomalías oculares)[100]. Se han descrito los siguientes síndromes de Dandy-Walker genéticos: ZIC1 y ZIC4 (3q24; AR o esporádico)[101], FOXC1 (6p25.3; AD o esporádico)[102] y c19orf61 o SMG9 (19q13.31; AR)[103].

Clínicamente se caracteriza en general por la presencia de signos de fosa posterior (ataxia, nistagmo, apnea, neuropatías craneales), junto a diplejía espástica, y discapacidad intelectual, que probablemente se relacionen más con las malformaciones cerebrales asociadas que con la hidrocefalia[101].

Se describen variantes del síndrome de Dandy-Walker, formas incompletas detectadas fundamentalmente por neuroimagen, pero se debate la clasificación de estas[57].

4.1.9 Quiste de la bolsa de Blake

¿Dentro del espectro de las malformaciones de Dandy-Walker? El quiste de la bolsa de Blake deriva del área membranosa posterior del techo del cuarto ventrículo. A las 26 semanas de gestación este se comunica normalmente con el espacio subaracnoideo, formando el agujero de Magendie. Si el foramen no se perfora se produce el quiste, desarrollándose una hidrocefalia obstructiva. El área membranosa anterior suele permanecer normal, por lo que el vermis y los hemisferios laterales del cerebelo se desarrollan adecuadamente[105].

El quiste de la bolsa de Blake es un síndrome fenotípico (Figuras 9) con múltiples genotipos, incluida la deleción del cromosoma 13q distal que causa haploinsuficiencia de los genes ZIC2 y ZIC5 (13q32.3; AD)[106], y el síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), un trastorno de sobrecrecimiento pediátrico que implica una predisposición al desarrollo de tumores, descrito originalmente por Beckwith (1969) y Wiedemann (1969)[107,108].

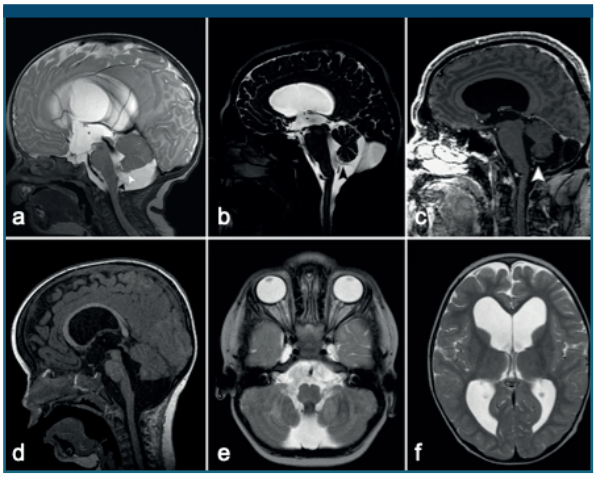
4.2 Ataxias congénitas hereditarias

Las ataxias hereditarias congénitas son un grupo heterogéneo de ataxias cerebelosas, que se definen clínicamente por la presencia de grados variables de retraso en el desarrollo motor, hipotonía y ataxia cerebelosa de inicio muy precoz. Son enfermedades raras, que representan alrededor del 10 % de las encefalopatías infantiles no progresivas. La mayoría de los casos tienen un curso no progresivo y los pacientes pueden incluso mejorar a lo largo de su evolución. Algunos de los tipos de hipoplasia pontocerebelosa, pueden tener un curso progresivo. Con frecuencia, las ataxias congénitas se diagnostican erróneamente como parálisis cerebral[22]. Las podemos clasificar en ataxias congénitas sindrómicas e hipoplasias cerebelosas congénitas hereditarias por un lado e hipoplasias pontocerebelosas (PCH) por otro[109].

4.2.1 Ataxias congénitas sindrómicas e hipoplasias cerebelosas congénitas hereditarias

La mayoría son de herencia autosómica recesiva, pero también hay trastornos ligados al cromosoma

Figura 9. Quiste de la bolsa de Blake



a) RM T2 sagital en un caso con quiste de la bolsa de Blake. Obsérvese la posición infracerebelosa del quiste con vermis cerebeloso comprimido no rotado, relativamente intacto. Continuidad del plexo coroideo del IV ventrículo con el quiste de la bolsa de Blake (punta de flecha blanca) y la membrana delgada que delimita el quiste del espacio subaracnoideo (punta de flecha negra). b,c) Imágenes de un caso similar. d-f) Otro caso similar. d) RM-T1 sagital preoperatoria que muestra hidrocefalia marcada, con suelo del tercer ventrículo abultado, cuerpos mamilares doblados hacia abajo y el acueducto abierto. El cerebelo no está rotado. e) RM-T2 axial preoperatoria que muestra una muesca bilateral en la superficie caudomedial del cerebelo. f) RM-T2 axial preoperatoria que muestra ventrículos laterales agrandados sin hiperintensidades periventriculares. Tomada de Azab WA, Shohoud SA, Elmansoury TM, *et al*. Blake's pouch cyst. Surg Neurol Int. 2014 Jul 24;5:112.

X y autosómicos dominantes. En general, muestran hipoplasia/aplasia vermiana o cerebelosa global. Algunos se asocian a aspectos más específicos como distrofia muscular congénita (Santavuori, Walker-Warburg)[110,111], aniridia (Gillespie)[112], «signo del molar» (Joubert)[113], lisencefalia (lisencefalia familiar con hipoplasia cerebelosa, lisencefalia 9 con malformación troncoencefálica compleja)[114], microcefalia (MICPCH, microcefalia con polimicrogiria y agenesia del cuerpo calloso, MCHCCD, GAMOS)[69,115,116], locomoción cuadrúpeda (CAMRQ) (Figuras 10 y 11)[117,118], déficit cognitivo (Joubert, COACH, Gillespie)[64,112,113], o características dismórficas específicas (síndrome de Pitt-Hopkins, síndrome de Ritscher-Schinzel) (Figuras 12 y 13)[119-123], etc. (Tabla 6 y 7) (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#congenital).

Varios genes codifican proteínas involucradas en diferentes mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo del cerebelo. Estos mecanismos incluyen el metabolismo del glutamato (gen GRM1)[124], disfunción de los canales iónicos (genes ITPR1 y CA8)[122,126] y migración neuronal (gen VLDLR)[127].

4.2.2 Hipoplasias pontocerebelosas (PCH)

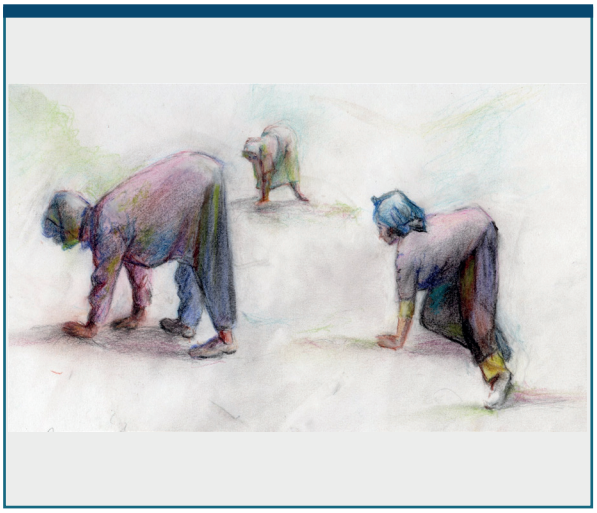
Las PCH son un grupo heterogéneo de ataxias congénitas caracterizadas por hipoplasia cerebelosa y del tronco encefálico. Se caracterizan por un retraso general del desarrollo. Los pacientes pueden mostrar grados variables de características dismórficas, microcefalia, atrofia óptica, espasticidad, epilepsia, trastornos del movimiento (discinesia grave) y rabdomiolisis (solo PCH2A)[128]. Unos 18 tipos no parecen tener un curso progresivo. Los 15 restantes, aunque con un comienzo muy precoz, podrían tener un curso progresivo. Los mecanismos fisiopatológicos resultan de una combinación de defectos primarios del desarrollo y atrofia progresiva. Las características de la RM cerebral son clave para el diagnóstico, y los hallazgos típicos incluyen hipoplasia pontocerebelosa, pancerebelosa y de protuberancia ventral, y atrofia cerebral; frecuentemente asocia el signo de la «libélula» (Tabla 8; Figura 14).

Su neuropatología incluye los siguientes hallazgos: pérdida de neuronas en el sistema olivopontoneocerebeloso, folias cerebelosas cortas con poca ramificación (hipoplasia), respetando el vermis, áreas bien delimitadas de pérdida total del espesor de la corteza cerebelosa, pérdida segmentaria de núcleos dentados con zonas aisladas preservadas y cambios reactivos, pérdidas segmentarias en el núcleo olivar inferior con cambios reactivos y pérdida de núcleos pontinos ventrales con casi ausencia de fibras pontinas transversas[126]. (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#pch).

4.3 Ataxias metabólicas

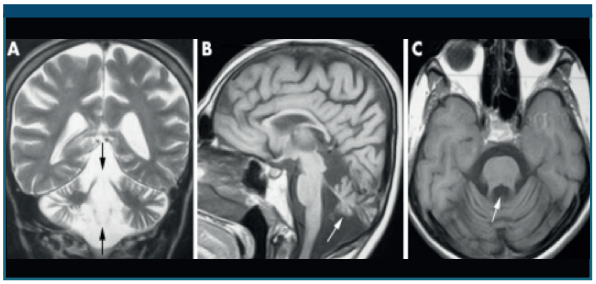
Los trastornos metabólicos hereditarios son individualmente raros, pero su prevalencia colectiva es de aproximadamente 1 en 1000 nacidos vivos. La base de datos sobre errores innatos del metabolismo describe más de 150 trastornos metabólicos hereditarios que se presentan con ataxia. Las enfermedades metabólicas y genéticas asociadas con las ataxias agudas se observan con mayor frecuencia en niños y casi nunca se presentan en adultos. Relacionadas con errores innatos del metabolismo pueden ser intermitentes o progresivas. Excepción es la aciduria 3-metilglutacónica, no progresiva, que asocia ataxia y miocardiopatía dilatada[19-21,23,130,131].

Figura 10. Locomoción cuadrúpeda (*Quadrupedal locomotion*)



Los síndromes con ataxia cerebelosa, retraso mental y desequilibrio (*cerebellar ataxia, mental retardation, and dysequilibrium syndromes*, CAMRQ) son 4 entidades caracterizadas por ataxia cerebelosa congénita, retraso mental e incapacidad para caminar bípedamente. En la imagen pacientes afectados por hipoplasia cerebelosa, retraso mental y locomoción cuadrúpeda (CAMRQ2) (gen WDR81; 17p13.3l), descrita en una familia turca consanguínea de origen kurdo, que muestra en adición cifosis torácica, baja estatura, facies tosca, hirsutismo, pene pequeño, hipogenesia cerebelosa y hendidura media del vermis, atrofia cerebral e hipoplasia leve del cuerpo calloso. (Gulsuner S, Tekinay AB, Doerschner K, *et al*. Homozygosity mapping and targeted genomic sequencing reveal the gene responsible for cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in a consanguineous kindred. Genome Res. 2011 Dec;21(12):1995-2003). Imágenes reinterpretadas de Türkmen S, Demirhan O, Hoffmann K, *et al*. Cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in humans as a recessive trait mapping to chromosome 17p. J Med Genet. 2006 May;43(5):461-4.

Figura 11. Imágenes de RM de un paciente con CAMRQ2



Secciones coronal (A), sagital (B) y transversal (C). Obsérvese la hipoplasia cerebelosa y la hipogénesis y hendidura en la línea media del vermis cerebeloso (flechas A, B), agrandamiento del cuarto ventrículo (C, flecha) e hipoplasia del cuerpo calloso (B). Tomado de Türkmen S, Demirhan O, Hoffmann K, *et al*. Cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in humans as a recessive trait mapping to chromosome 17p. J Med Genet. 2006 May;43(5):461-4.

Son intermitentes las que se manifiestan con hiperamoniemia (acidemia argininosuccínica, carbamoil-fosfato sintetasa I, citrullinemia e hiperornitinemia), aminoacidurias (enfermedad de Hartnup, acidemia isovalérica, acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, síndrome de la orina con olor a jarabe de arce, D-2,L-2-acidemia hidroxiglutárica y L-2-acidemia hidroxiglutárica) y las alteraciones del metabolismo del lactato y del piruvato (deficiencia de piruvato dehidrogenasa, deficiencia de piruvato carboxilasa, deficiencia de carnitina acetiltransferasa, múltiples déficits de carboxilasa, síndrome de Leigh, deficiencia múltiple de carboxilasa). Por ejemplo, los pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce presentan eventos intermitentes de ataxia aguda, somnolencia y crisis. En la enfermedad de Hartnup los pacientes pueden tener dermatitis lumínica, inestabilidad emocional, síntomas psicóticos, crisis y episodios intermitentes de ataxia[130,131].

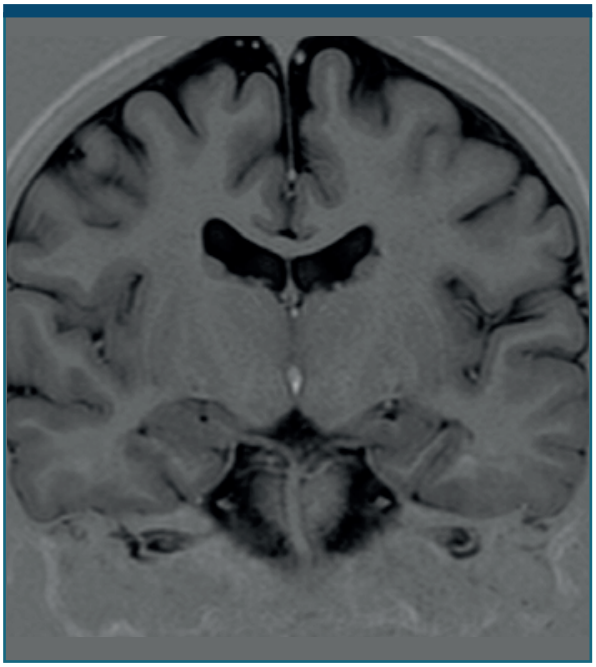
Como ataxias metabólicas progresivas pueden considerarse el Tay Sachs tardío (deficiencia de hexosaminidasa A y deficiencia de hexosaminidas AB), la enfermedad de Sandhoff (deficiencia de hexosaminidasa B), Niemann-Pick tipo C (enfermedad por depósito de esfingomielina), Gaucher tipo III (*ataxia with central hypomielination,* por depósito de glucocerebrósidos), colestanolosis (xantomatosis cerebrotendinosa) (Figura 15)[132], leucodistrofias (metacromática, de células globoides, adrenoleucomielodistrofia, síndrome de Pelizaeus-Merzbacher y CACH o *childhood ataxia with central hypomielination*), deficiencia de neuraminidasa o sialidosis, abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, enfermedad de Refsum + pipecólicoacidemia, deficiencia de biotinidasa, deficiencia de gamma-glutamil-cisteína-sintetasa (GCLC), deficiencia de alfa-tocoferol-proteína, déficit parcial de HGPRT o hypoxantina-guanina fosforibosiltransferasa, enfermedad de Wilson (Figuras 16), ceroidolipofuscinosis, déficit de adenilosuccinasa o AICAR/SAICAR, síndrome de hipoglicosilación de las proteínas o *carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome* (CDG), deficiencia de arilsulfatasa C (XLR) y leucoencefalopatía debida a mutaciones bialélicas de la hidroximetilbilano-sintasa. Por ejemplo, la deficiencia de biotinidasa está asociada a crisis, hipotonía, problemas respiratorios, pérdida de audición, atrofia óptica, erupción cutánea, pérdida de cabello y conjuntivitis. Los pacientes con deficiencia de biotinidasa de inicio tardío pueden presentar ataxia cerebelosa aguda, especialmente después de un factor estresante agudo, como una infección prolongada (Tablas 9)[131].

Figura 12. Imágenes de dos pacientes con síndrome de Ritscher-Schinzel



Muestran fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ojos muy separados, filtrum corto, lengua protruyente y cuello ancho. Anomalías en la mano de pacientes con este síndrome. Obsérvese la camptodactilia, los pliegues distales reducidos del segundo al quinto dedo, la clinodactilia del quinto dedo y las uñas hipoplásicas del segundo al quinto dedo. Pie de un paciente que muestra un hallux ancho y un quinto dedo sobresaliente. Reinterpretado de Kolanczyk M, Krawitz P, Hecht J, *et al*. Missense variant in CCDC22 causes X-linked recessive intellectual disability with features of Ritscher-Schinzel/3C syndrome. Eur J Hum Genet. 2015 May;23(5):633- 8.

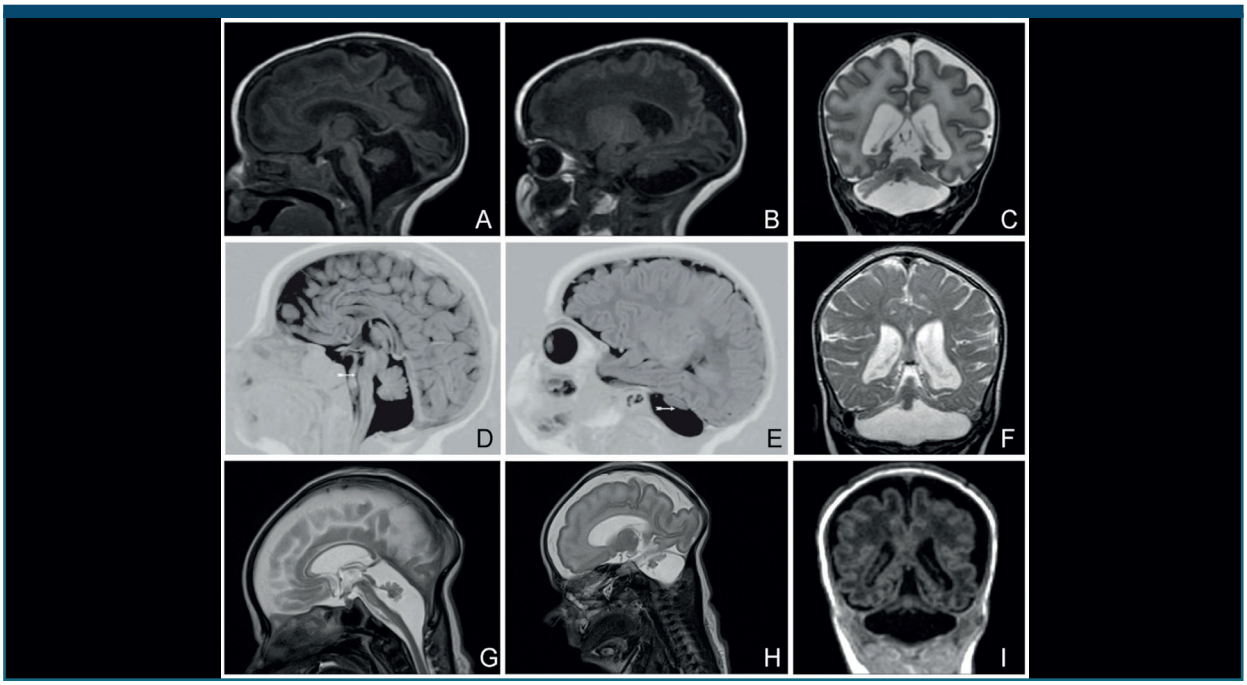
Figura 13. Síndrome de Ritscher-Schinzel (displasia cráneo-cerebelo-cardíaca o síndrome 3C)



RM-T1: se observan heterotopías periventriculares e hipoplasia del vermis cerebeloso. Tomado de Pira-Paredes SM, Montoya-Villada JH, Franco-Restrepo JL, *et al*. Descripción fenotípica de 26 pacientes con síndrome de Ritscher-Schinzel (displasia craneo-cerebelo-cardíaca o síndrome 3C). Rev Neurol. 2017 Jun 1;64(11):481-488.

A continuación resumimos los estudios para trastornos metabólicos hereditarios que causan ataxia. Se pueden investigar en sangre: amonio y perfil de acilcarnitina (acidemia metilmalónica), lactato (trastornos mitocondriales), aminoácidos plasmáticos (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, hiperglicinemia no cetósica, síndrome hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria, deficiencia de glutaminasa), actividad de biotinidasa (deficiencia de biotinidasa), homocisteína (deficiencia de cobalamina C, deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa), glucosa (junto con glucosa en el LCR) (deficiencia del transportador de glucosa 1 [GLUT1]), piruvato (deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa, trastornos mitocondriales), ensayos enzimáticos para trastornos de almacenamiento lisosomal en leucocitos (mediciones de actividad enzimática específica de la enfermedad), VLCFA (trastornos del espectro del Zellweger, X-ALD), enfoque isoeléctrico de transferrina (fosfomanomutasa [PMM2-CDG]), cobre (enfermedad de Menkes), ceruloplasmina (aceruloplasminemia, enfermedad de Menkes), ácido fitánico (enfermedad de Refsum), vitamina E (ataxia con deficiencia de vitamina E), colesterol LDL + triglicéridos + apolipoproteína (apo) B (abetalipoproteinemia), actividad galactosa-1-fos-

Figura 14. Hipoplasia pontocerebelosa (PCH)



RM de casos con hipoplasia pontocerebelosa (PCH) tipo 1, tipo 2 y tipo 4. A-C) Imágenes de un neonato de 2 semanas con PCH1. 1A) Corte sagital medio (T1) que muestra hipoplasia vermiana y marcada hipoplasia cerebelosa. B) Corte sagital lateral (T1) que muestra hipoplasia grave de los hemisferios cerebelosos. C) Corte coronal (T2) que muestra hemisferios cerebelosos aplanados que también presentan cierta atrofia. El vermis está relativamente preservado. D,E) Imágenes de un bebé de 2 meses con PCH2. D) Corte sagital medio (T1-IR) que muestra una protuberancia ventral plana e hipoplasia vermiana. E) Corte sagital lateral (T1-IR) que muestra hemisferios cerebelosos gravemente hipoplásicos (flecha) que dejan la mayor parte de la fosa posterior vacía. F) Corte coronal (T2) de un bebé de 9 meses con PCH2 que muestra hemisferios cerebelosos planos e hipoplasia vermiana leve (signo de la libélula). La atrofia cortical cerebral también está presente. G-I) Imágenes de un neonato de 31+5 semanas con PCH4. G) Corte sagital medio (T2) que muestra hipoplasia vermiana grave y aplanamiento pontino ventral. H) Corte sagital lateral (T2) que muestra hipoplasia grave de los hemisferios cerebelosos. Por encima de la tienda del cerebelo hay un aumento de la distancia entre la superficie cortical y el cráneo visible, lo que probablemente se deba a la disminución del crecimiento del cerebro en el útero. I) Corte coronal (T1) que muestra hemisferios cerebelosos extremadamente pequeños y aplanados e hipoplasia vermiana grave. También son visibles la inmadurez de la corteza cerebral y los ventrículos agrandados. Tomado de Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, *et al*. Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jul 12;6:50.

fato uridil transferasa (galactosemia). En la orina se pueden determinar: aminoácidos (enfermedad de Hartnup), ácidos orgánicos (acidemia metilmalónica, deficiencia de semialdehído succínico deshidrogenasa, deficiencia de mevalonato quinasa), sulfocisteína (disfunción del esfínter de Oddi), oligosacáridos (alfa-manosidosis), glicosaminoglicano (mucopolisacaridosis), ácido siálico libre y total (enfermedad de Salla), guanidinoacetato (deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa, deficiencia de arginina: glicina amidinotransferasa), relación creatina/creatinina (deficiencia del transportador de creatina). Y, finalmente, en LCR: glucosa (deficiencia de GLUT1), lactato (deficiencia de GLUT1, deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa, trastornos mitocondriales), aminoácidos (hiperglicinemia no cetósica), neurotransmisores (trastornos hereditarios de los neurotransmisores)[130,131].

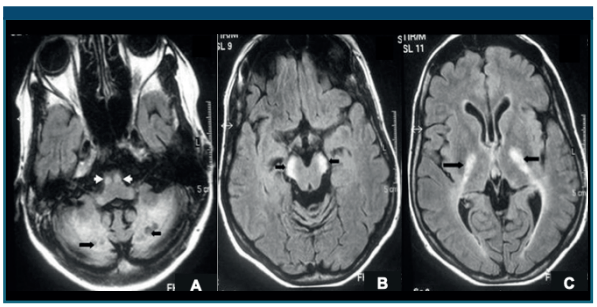
Generalmente son enfermedades autosómicas recesivas y cursan con afectación multisistémica. En muchas entidades los tratamientos dietéticos suelen ser eficaces[131] (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/metatax.html).

4.4 Ataxias mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales primarias (EMP) son los trastornos metabólicos más frecuentes en humanos, con una prevalencia de aproximadamente 1 en 4300 casos[133].

Las EMP son un grupo de enfermedades heterogéneas, tradicionalmente asociadas con defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, sitio de fosforilación oxidativa (OXPHOS); sin embargo, están rela-

Figura 15. Xantomatosis cerebrotendinosa



Varón de 34 años con historia de diez años de deterioro progresivo de las funciones cognitivas, ataxia cerebelosa, piramidalismo y cirugía de cataratas bilaterales a los 21 años. Colesterol sérico 120,7 mmol/litro y la ratio colestanol/colesterol de 2,52; alcoholes biliares en orina 23,25-pentol: 2,2665 mg/mmol de creatinina, 24,25-pentol: 1,3226 mg/mmol de creatinina y 27-nor-24,25-pentol: 0,7363 mg/mmol de creatinina. Electroneurografía compatible con una neuropatía mixta desmielinizante y axonal. Sistema nervioso autónomo con deficiencia colinérgica posganglionar. Potenciales evocados auditivos del tronco encefálico de amplitud muy reducida, ondas mal definidas y latencia I - V ligeramente alargada. A) Lesiones nodulares, bilaterales, simétricas, compatibles con calcificaciones, en la sustancia blanca del cerebelo (flechas) e hiperintensidades de los núcleos dentados y tractos corticoespinales. B) Atrofia del vermis cerebeloso e hiperintensidades en los pedúnculos cerebrales. C) Hiperintensidades en cápsulas internas. Tomado de Arpa J, Sánchez C, Vega A, *et al*. Cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed after traumatic subdural haematoma. Revista de Neurología 1995; 23: 675-6782).

cionadas con defectos en cualquiera de las múltiples vías metabólicas mitocondriales. Las EMP pueden estar causadas por mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) (Figuras 17, 18, 19 y 20) o del ADN nuclear (ADNn) (Figura 21), con patrones de herencia materna y mendeliana respectivamente. Tanto para el ADNmt como para el ADNn, las variantes patogénicas también pueden ocurrir *de novo*[19,25,133,134].

Las EMP muestran una gran variedad fenotípica y genética. Desde el punto de vista clínico pueden manifestar los siguientes síntomas y signos: SNC: epilepsia, ataxia, mioclonía, ictus, ictus-*like*, mielopatía, ceguera cortical, cefalea similar a la migraña, retraso/regresión psicomotora, encefalopatía/coma, distonía, parkinsonismo, deterioro cognitivo/demencia y trastornos psiquiátricos; SNP: neuropatía sensitivo-motora periférica; músculo: miopatía e intolerancia al ejercicio; ojo: oftalmoplejía externa progresiva, ptosis, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica y cataratas; ORL: hipoacusia neurosensorial; sangre: anemia sideroblástica e insuficiencia de la médula ósea; sistema endocrino/reproductivo: diabetes mellitus, baja estatura, hipoparatiroidismo, endocrinopatía múltiple, infertilidad y aborto; corazón: miocardiopatía, defectos de conducción cardíaca y síndrome de Wolff-Parkinson-White; hígado y gastrointestinal: hepatopatía, insuficiencia hepática precipitada por ácido valproico, disfunción del páncreas exocrino, pseudoobstrucción intestinal y dismotilidad gastrointestinal; riñón: síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, insuficiencia renal y mioglobinuria; y metabolismo: acidosis metabólica, acidosis láctica[133] (Tablas 10, 11 y 12). En la Figura 22 se muestra un algoritmo para el diagnóstico de la EMP (https://neuromuscular.wustl.edu/mitosyn.html#leukodystrophy).

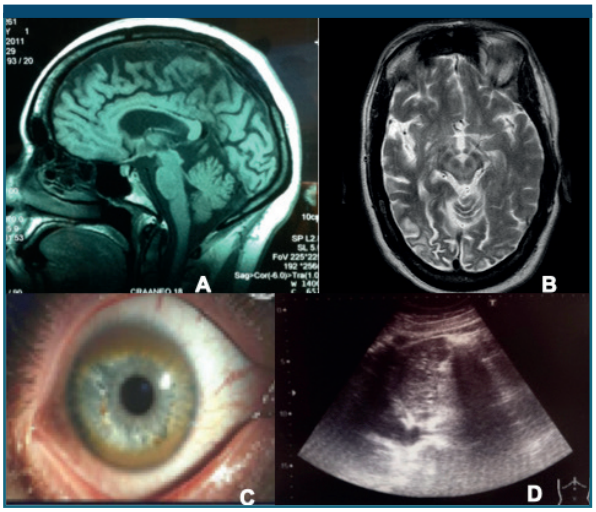
4.5 Ataxia por defectos en la reparación del ADN

Los trastornos de reparación del ADN son un grupo heterogéneo de enfermedades monogénicas en las que se interrumpe una de las vías de reparación del ADN (p. ej., MMR, HR o NHEJ) (Figura 23). Dependiendo del sistema de reparación deteriorado, el individuo puede ser propenso a la susceptibilidad al cáncer, trastornos neurológicos o envejecimiento prematuro debido a una acumulación de daño en el ADN[19,135-138]. Se describen en las Tabla 13 (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/dnarep.html).

4.6 Ataxias recesivas relacionadas con otras vías biológicas

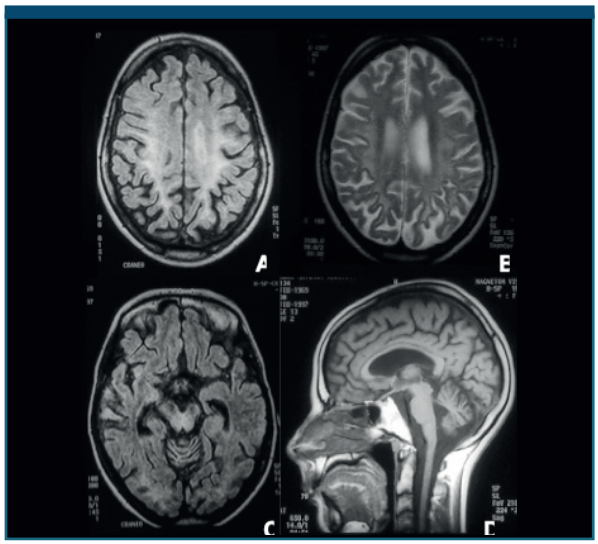
Además de las vías biológicas relacionadas con el ensamblaje y la señalización mitocondrial (las más frecuentes), otras vías también se relacionan con la homeostasis y el control de calidad de las proteínas. Se observa una alta prevalencia de mutaciones en genes que codifican canales iónicos o sus subunidades. Por el contrario, las mutaciones en los genes implicados en la transducción de señales, el desarrollo celular, el mantenimiento del ADN y el ARN, el metabolismo de los lípidos complejos, las proteínas de transporte, el transporte intracelular y el transporte de electrones parecen menos frecuentes. Las ataxias por defectos de reparación del ADN se han considerado anteriormente. En parte, los tipos de ataxia incluidos aquí se relacionan con las siguientes vías biológicas: lípidos: GBA2, MTTP, PNPLA6 y TTPA; transducción de señal: ABHD12, ANO10, ATCAY, GRID2, PIK3R5, SPTBN2 y WWOX; lisosoma: SNX14 y TPP1; tráfico de vesículas: KIAA0226 y SYT14; y control de calidad de las proteínas: RNF216, SIL1, STUB1 y UBA5[19,137-146].

Figura 16. Enfermedad de Wilson



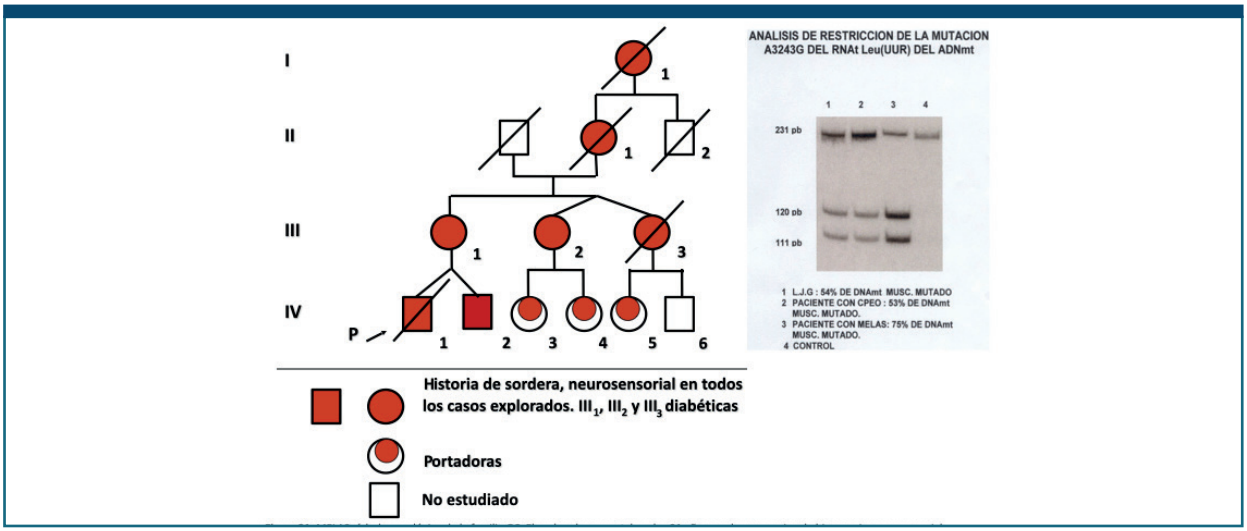
Mujer de 28 años con inestabilidad y disartia progresivas desde los 25 años; síndrome cerebeloso apendicular y gran dificultad para la marcha, requiriendo soporte bilateral; seguimiento sacádico vertical y nistagmo de reojo; palabra escandida; temblor de manos, cinético y de actitud; hipertonía de extremidades superiores, reflejos vivos y plantares extensores; presentaba ceruloplasmina sérica baja, cobre sérico no unido a ceruloplasmina y cobre urinario elevados. Diagnosticada de enfermedad de Wilson. A,B) Atrofia cerebelosa y atrofia córtico-subcortical fronto-parieto-occipital bilateral de predominio derecho. Alteración de la señal del tracto corticoespinal en mesencéfalo y pedúnculos cerebrales. C) Anillo de Kayser-Fleischer. D) Ecografía abdominal: hepatopatía crónica evolucionada y esplenomegalia homogénea.

Figura 17. Síndrome de Kearns-Sayre



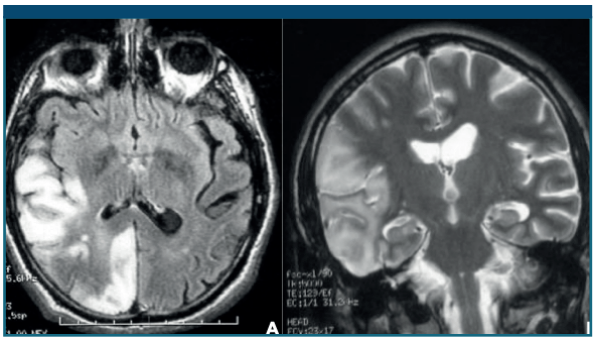
Mujer de 30 años, que al menos desde los 19 años de edad venía desarrollando oftalmoparesia con ptosis palpebral y paresia de la mirada horizontal y vertical, hipoacusia, hipotonía, ataxia y miopatía proximal. En la exploración se le observó oftalmoparesia, seguimiento abolido (grandes sacadas) y nistagmo optocinético horizontal bolido, retinopatía pigmentaria, síndromes cerebeloso y piramidal, deterioro cognitivo leve, miopatía proximal con atrofia (CK 231) y neuropatía motora, miocardiopatía hipertrófica con bloqueos de rama, QRS ancho y taquicardia, y baja estatura. Biopsia muscular con fibras *ragged-red*. Presentaba una deleción simple del ADNmt y deficiencia de los complejos II + III + IV de la cadena respiratoria mitocondrial. Nueuroimagen: A,B) Hiperseñal de sustancia blanca. C,D) Atrofia cerebral córtico-subcortical y cerebelosa.

Figura 18. MELAS



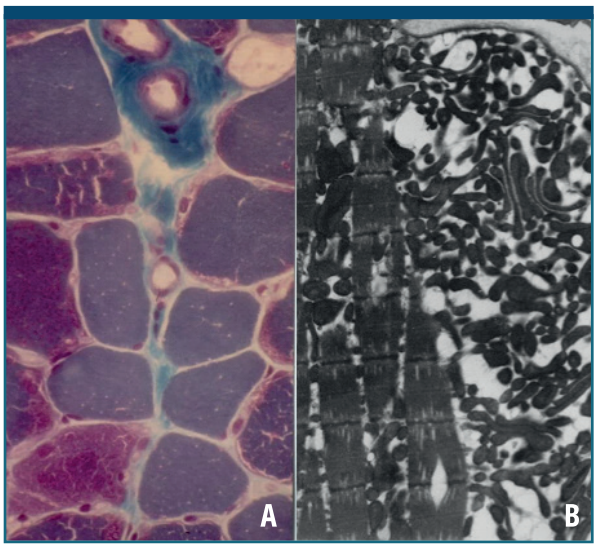
Árbol genealógico de la familia GC. El probando presentaba a los 21 años cuadro progresivo de hipoacusia neurosensorial, intolerancia al ejercicio, fatigabilidad, crisis epilépticas y episodios ictus-*like*. CK 542 y neuroimagen con atrofia vermiana. Mostraba una miocardiopatía hipertrófica con bloqueo de rama derecha y síndrome de Wolff-Parkinson-White. Biopsia muscular con ligera variabilidad del tamaño de las fibras, fibras *ragged-red* y COX-. Análisis de restricción de la mutación A3243G del RNAt Leu(UUR) del ADNmt, madre del paciente cofosis y dos tías maternas síndrome cerebeloso global e hipoacusia neurosensorial.

Figura 19. MELAS



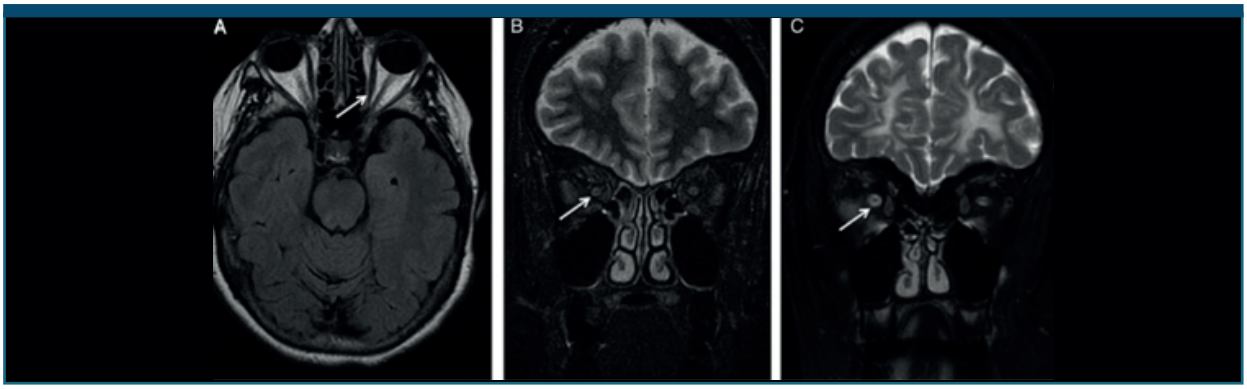
Paciente de 31 años de edad que comenzó a sufrir crisis epilépticas a los 16 años, desarrollando posteriormente frecuentes episodios ictus-*like*, ataxia, hipoacusia y deterioro cognitivo. Mostraba elevación de lactato en sangre y LCR. Biopsia muscular con ligera variabilidad del tamaño de las fibras y presencia de fibras *ragged-red*. Mutación A3243G del RNAt Leu(UUR) del ADNmt y deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. A,B) En la RM se observaron múltiples infartos que no respetaban territorios.

Figura 20. MELAS



Misma paciente de la Figura 19. A) Fibras *ragged-red* (tricrómico de Gomori). B) Acúmulo subsarcolémico de mitocondrias morfológicamente muy anómalas.

Figura 21. OPA1



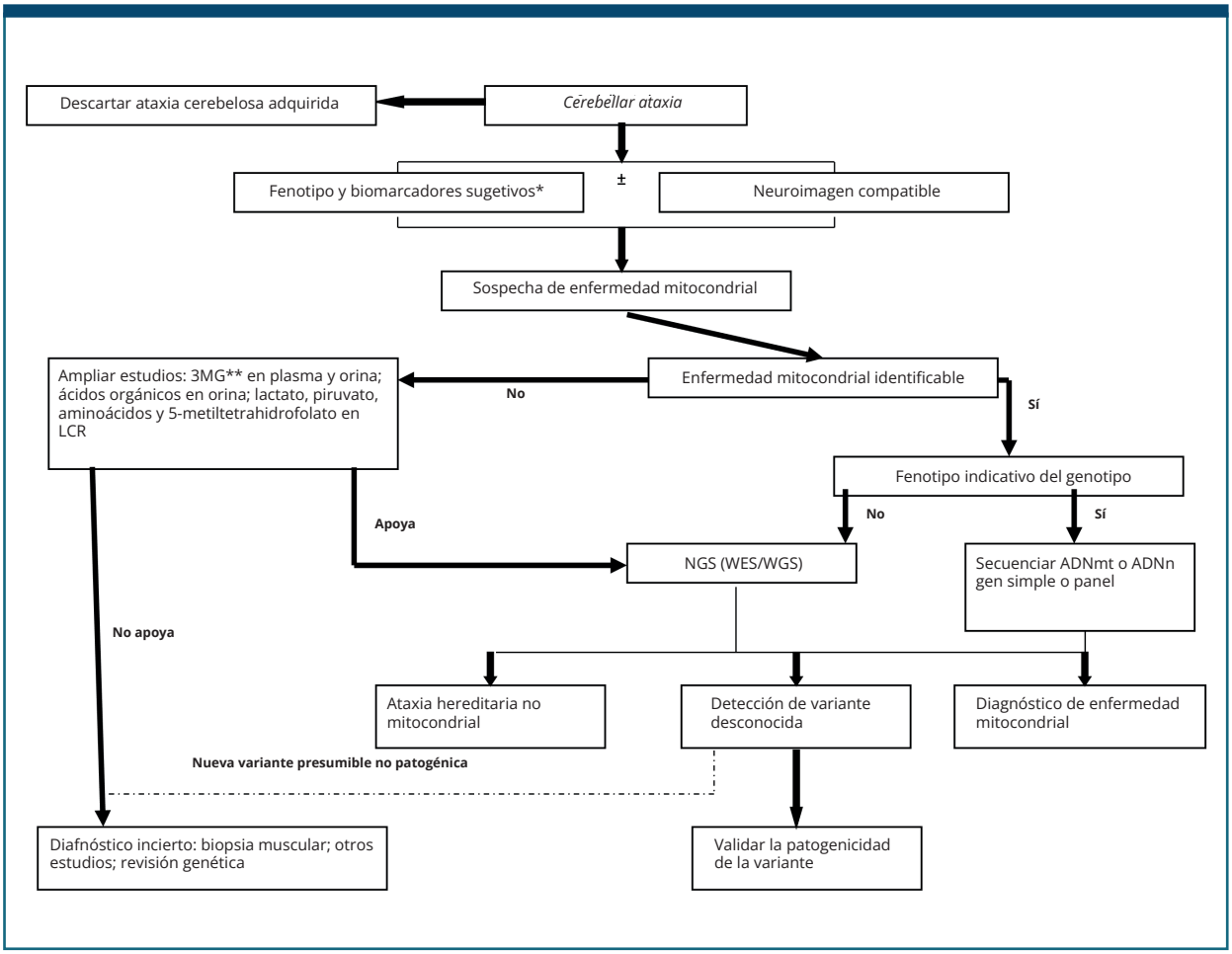
Enfermo con pérdida progresiva de visión bilateral, simétrica desde los 40 años de edad, diagnosticado de atrofia óptica. Desde la edad de 49 años presentaba además temblor de cabeza «no-no» que precedía a dolor y rigidez en el cuello, con espasmos involuntarios que conducían a una postura anormal de la cabeza. El estudio genético demostró heterocigosidad para la sustitución del par de bases en el exón 22 (c.2060 T > A), lo que provoca el cambio de aminoácido (p.Val687Glu) en OPA1. En la imagen RM FLAIR axial (A) y coronal STIR (*Short TI Inversion Recovery*) (B), que muestra atrofia de los nervios ópticos con intensidad de señal normal y sin realce apreciable. En la imagen (C) se muestran los nervios ópticos normales de un sujeto de control. Tomado de Ortega-Suero G, Fernández-Matarrubia M, López-Valdés E, *et al*. A Novel Missense OPA1 Mutation in a Patient with Dominant Optic Atrophy and Cervical Dystonia. Mov Disord Clin Pract. 2018 Nov 12;6(2):171-173.

Los fenotipos de las ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ACAR) son muy polimorfos. La edad de comienzo de estas ACAR es generalmente precoz, infantil, aunque existe amplia variedad, al igual que la gravedad de los distintos tipos[23,137-146] (Tablas 14 a 19) (Figuras 24 y 25) (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html). La mayoría de las ataxias con hipogonadismo son autosómicas recesivas (Tabla 19) (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#hypogonad).

4.7 Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ACAD)

Generalmente son ataxias de la edad adulta que también muestran gran heterogeneidad clínica intra e interfamiliar. Están causadas por mutaciones que originan las siguientes subclases de ACAD: expansiones citosina-adenosina-guanina (CAG) en regiones codificantes (que producen repeticiones anormales de glutamina —poliglutaminas— o po-

Figura 22. Algoritmo diagnóstico de las ataxias mitocondriales



*Hemograma completo, creatina fosfoquinasa, transaminasas, albúmina, lactato y piruvato, aminoácidos y acilcarnitinas, junto con ácidos orgánicos urinarios cuantitativos o cualitativos. **3MG: *3-methylglutaconic acid and 3-methylglutaric acid*.

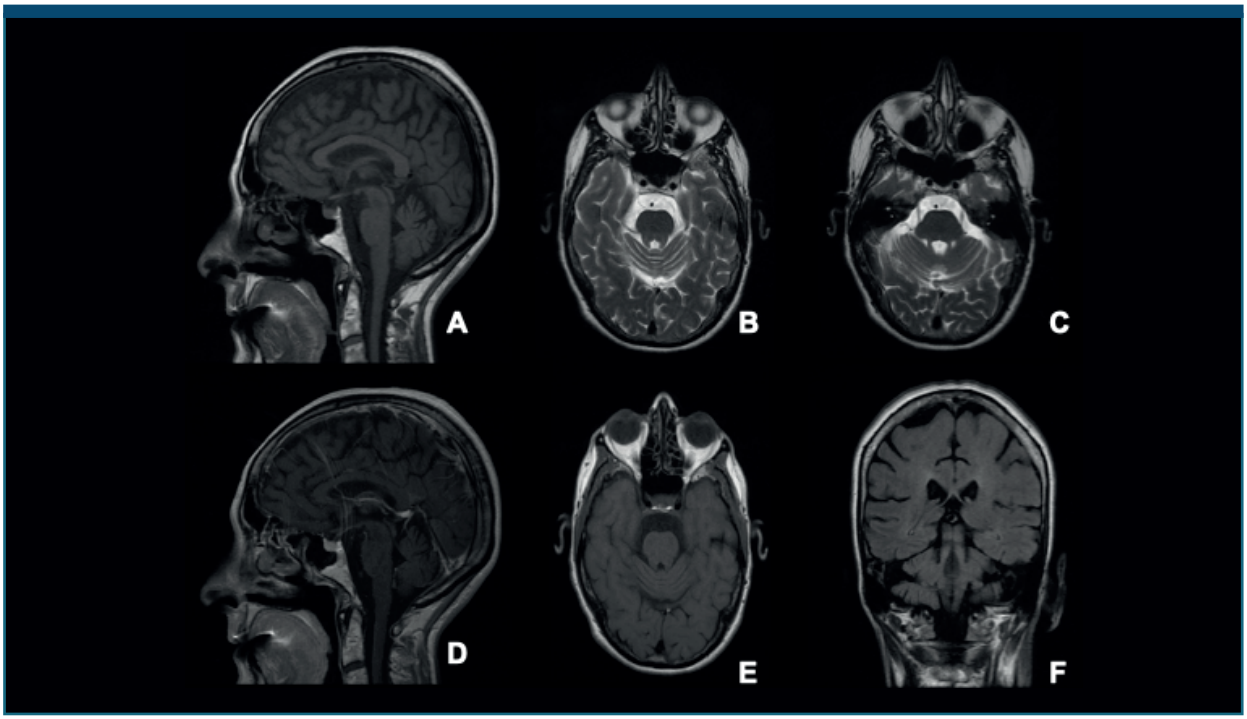
liQ), expansiones en regiones no codificantes y mutaciones puntuales[20,23,28,146-149]. Al objeto de su estudio clínico consideraremos tres grupos de ACAD: ataxias espinocerebelosas (*spinal cerebellar ataxias*, SCA), ataxias episódicas y otras ataxias autosómicas dominantes.

4.7.1 Ataxias espinocerebelosas (SCA)

Las SCA se numeran de 1 a 51 en el momento actual. La SCA9 fue descrita por Higgins *et al.* (1997) en una gran familia estadounidense de origen británico con ataxia espinocerebelosa autosómica dominante de inicio en la edad adulta con desequilibrio y ataxia, seguidos en algunos casos por oftalmoplejía, disartria, signos de afectación piramidal, debilidad, signos extrapiramidales y signos cordonales posteriores. La RM cerebral de 3 pacientes mostraba atrofia cerebelosa. Dos miembros de la familia tenían parkinsonismo y un tercero presentaba un fenotipo parecido a la esclerosis múltiple, incluyendo lesiones desmielinizantes en la RM cerebral. El fenotipo fue similar al descrito para la familia Drew de Walworth (SCA3)[150]. Las SCA 15, 16 y 29 son el mismo tipo y la clasificación salta SCA24 y 33, SCA27 se subdivide en SCA27A (FGF14; 13q33.1; mutación Phe145Ser; AD o *de novo*) y SCA27B (FGF14; 13q33.1; expansión de repeticiones GAA en el intrón 1; AD). Se asocian a este grupo la atrofia dentato-rubro-pálido luysiana (DRPLA) por tratarse de un tipo con mutación con expansión CAG, como SCA1, 2, 3, 6, 7 y 17, y la variante con mutación SLC1A3 (5p13) de ataxia de inicio en la edad adulta (30 años) descrita en una familia[147,151-154] (Tabla 20) (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html).

En el grupo SCA, caracterizado por las expansiones CAG, se da una manifestación neuropatológica particular, las inclusiones neuronales que contienen la

Figura 23. Ataxia-telangiectasia, variante del adulto



Paciente de 70 años, que desde los 25 años viene presentando distonia cervical, con lateralización izquierda, desde entonces persiste actitud distónica y temblor distónico añadido. Desde hacía 4 años comenzó con debilidad progresiva distal de miembros inferiores, ascendente, acorchamiento de la planta de los pies, contracturas musculares y calambres, junto a importante inestabilidad. En la exploración mostraba nistagmo horizontal bilateral, atrofia muscular generalizada, con hiporreflexia o arreflexia, hipoestesia táctil y vibratoria en las 4 extremidades, disartria escandida, dismetría leve en prueba dedo-nariz, disdiadococinesia, ataxia de la marcha y de la bipedestación, temblor distónico, distonia cervical con laterocollis, temblor cefálico y de la voz. Escala SARA 10. EMG: polineuropatía sensitiva grave de predominio axonal. RMN cerebral: A,D) Cortes sagitales que evidencian atrofia de vermis cerebeloso. B,C) RM-T2, y E) RM-T1 cortes axiales, que ponen de manifiesto la atrofia del vermis y los hemisferios cerebelosos. F) RM-T1, corte coronal con marcada atrofia de los hemisferios cerebelosos. Estudio genético: portadora bialélica en el gen ATM de la variante p.Cys2464Metfs*2, considerada posiblemente patogénica.

proteína patológica que resulta de una anomalía ligada a la presencia de glutamina. Estas SCA suelen mostrar un incremento del tamaño de las expansiones CAG con cada generación (anticipación), sobre todo cuando la transmisión es por vía paterna. Con ello la edad de comienzo es más precoz y el fenotipo más grave (Figuras 26, 27, 28, 29 y 30) (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html#scaddx).

4.7.2 Ataxias episódicas

Las ataxias episódicas (EA) constituyen un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos que se caracterizan por episodios recurrentes de ataxia troncal y falta de coordinación que duran de minutos a horas en relación con diversos factores desencadenantes; al menos EA2, EA3, EA6 y EA8 suelen asociar migraña[151-157] (Tablas 21 y 22) (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html#epatax).

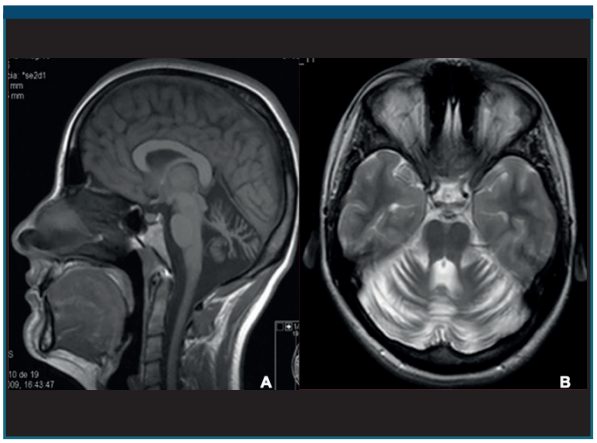
4.7.3 Otras ataxias autosómicas dominantes

Finalmente, en la Tabla 23 se recopilan las restantes ACAD (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html).

4.8 Ataxias cerebelosas ligadas al cromosoma X (XL)

Son raras, estando representadas principalmente por el síndrome ataxia y temblor ligado al X frágil (*fragile tremor ataxia síndrome*, FXTAS). El síndrome X frágil es la causa más frecuente de retraso mental en el niño. Está causado por una mutación completa que corresponde a una expansión superior a 200 tripletes CTG. La premutación comprende entre 50 y 200 CTG y es causante de insuficiencia ovárica prematura y de FXTAS[158-161]. En la Tabla 24 se recopilan las ataxias cerebelosas XL (https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#xatax).

Figura 24. ARCA1/SCAR8



Mujer de 72 años, hija de padres consanguíneos, que venía desarrollando desde los 35 años un cuadro cerebeloso, con disartria mixta, parálisis de la mirada vertical supranuclear, nistagmo en la mirada horizontal bidireccional, sacadas horizontales hipométricas, dismetría y disdiadococinesia bilaterales, espasticidad moderada e hiperreflexia de miembros inferiores con clonus aquíleo y signo de Babinski bilateral. En el momento de ser evaluada no era capaz de mantener bipedestación ni caminar, y precisaba silla de ruedas. El estudio genético detectó en el gen SYNE1 una variante patogénica en homocigosis previamente descrita (c.16177-2A>G), localizada en el intrón 84, que afecta a un sitio aceptor de splicing, que previsiblemente ocasionará la pérdida del exón 85 y perturbará la maduración normal del ARNm. Se detectó asimismo una variante *missense* de significado incierto c.9736C>G; p.Q3246E, registrada en la base de datos dbSNP151 como rs149901087, con una frecuencia poblacional entre el 0,02-0,06 %. Tres de 7 sistemas de análisis bioinformático predicen que podría tratarse de una variante deletérea. Neuroimagen: A) Estudio de RM-T1 (sagital) y B) T2 (axial): se observa atrofia difusa del cerebelo con morfología normal del tronco cerebral y sin lesiones de sustancia blanca. Tomado de Arias M, Mir P, Fernández-Matarrubia M, *et al*. Autosomal recessive spinocerebellar ataxia SCAR8/ARCA1: first families detected in Spain. Neurologia (Engl Ed). 2022 May;37(4):257-262.

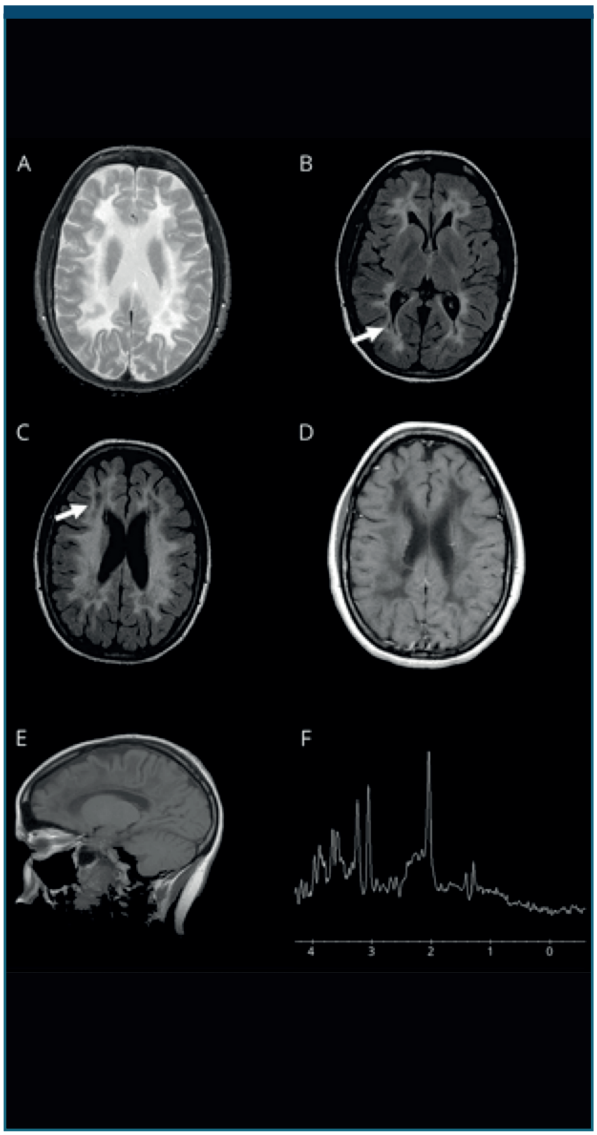
4.9 Ataxias cerebelosas tardías primarias y esporádicas

Son característicamente la atrofia multisistémica y las atrofias cerebelosas tardías idiopáticas.

4.9.1 Atrofia multisistémica

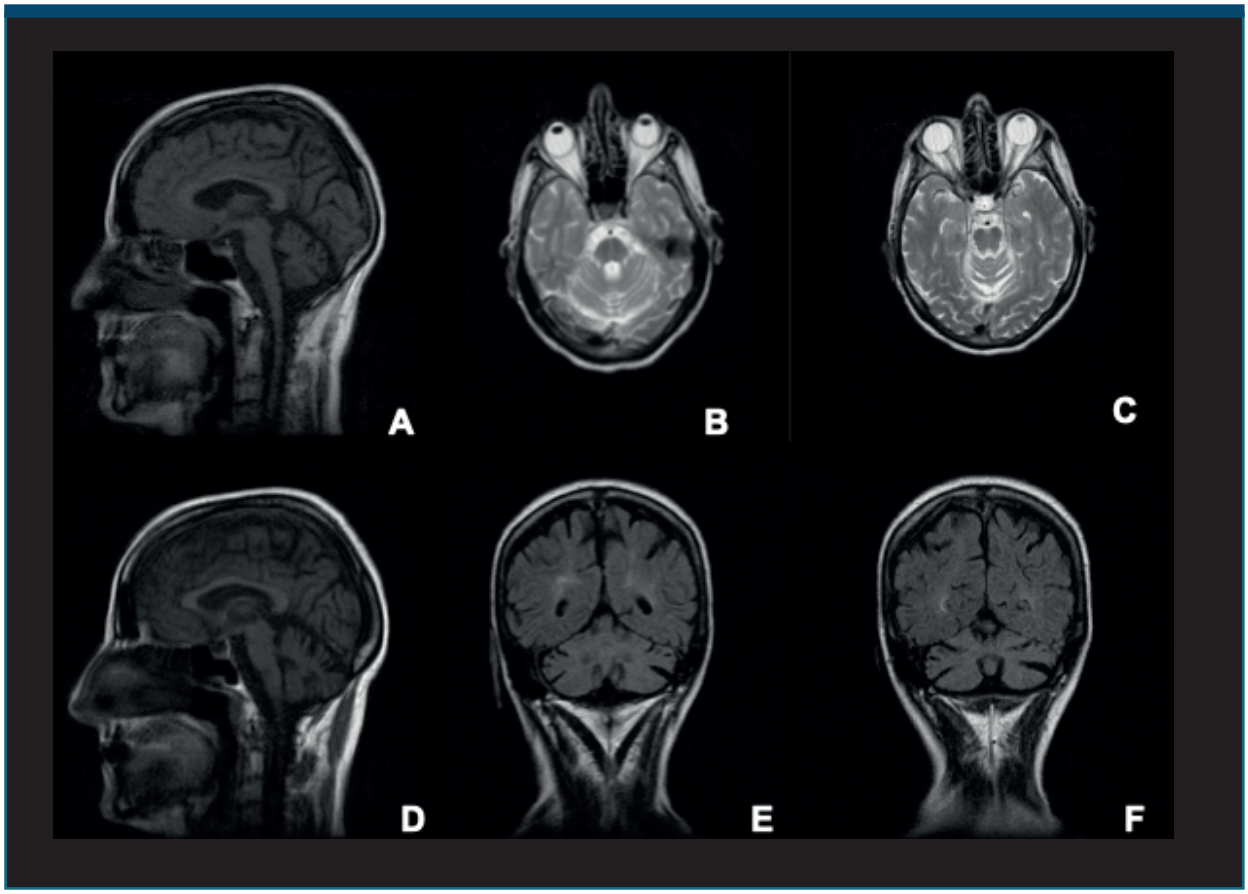
Se trata de una enfermedad neurodegenerativa rara, esporádica, de mal pronóstico, que se presenta hacia la 6ª década de la vida, caracterizándose por un cuadro clínico que asocia en grado variable un síndrome parkinsoniano, un síndrome cerebeloso y una disautonomía. Anteriormente se consideraban

Figura 25. Enfermedad de la sustancia blanca evanescente (VWM, *vanishing white matter disease*)



Mujer de 18 años con insuficiencia ovárica prematura que presentó crisis motoras focales con generalización secundaria y cefalea 2 semanas después de una infección viral. También tenía antecedentes recientes de estrés psicológico. A la exploración solo se objetivó hiperreflexia generalizada. Las pruebas genéticas mostraron homocigosidad para una mutación *missense* p.Arg113His en el gen EIF2B5, lo que confirma el diagnóstico de VWM. A) RM cerebral T2 axial: leucoencefalopatía extensa. B,C) T2 FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*): anormalidad difusa de la sustancia blanca cerebral con evidencia de degeneración quística parcial (flechas). D) RM cerebral axial T1 + gadolinio: sin captación de contraste. E) RM cerebral sagital T1: señal anormal de la sustancia blanca y adelgazamiento del cuerpo calloso. F) Espectroscopia de resonancia magnética: pico de lactato levemente elevado. Tomado de Villar-Quiless RN, Delgado-Suárez C, Jorquera-Moya M, *et al*. Teaching NeuroImages: Adult-onset vanishing white matter disease. Neurology. 2018 Mar 20;90(12):e1091-e1092.

Figura 26. SCA2



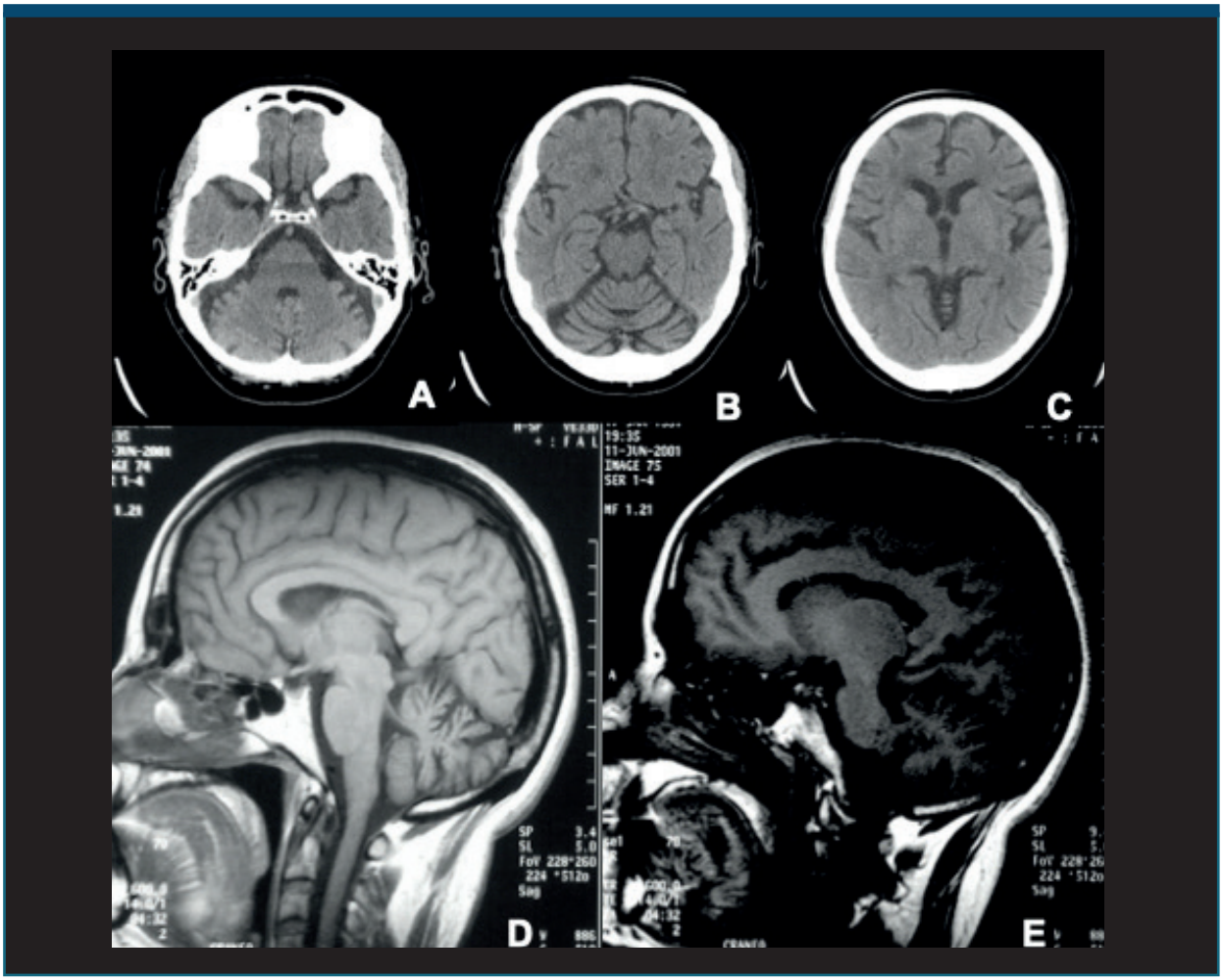
Paciente fallecida a los 72 años, diagnosticada de SCA2 en 2019 (69 años). Presentado cuadro de disartrofonía, inestabilidad progresiva de la marcha, necesitando andador, y dificultad para la manipulación de objetos. En la exploración de 2019 mostraba alteración del seguimiento ocular, síndrome cerebeloso axial y apendicular e hiperreflexia (escala SARA 23 puntos). Desarrolló deterioro cognitivo, con alteraciones del comportamiento, disfagia y disartria graves, falleciendo en centro de cuidados paliativos. En la neuroimagen se aprecia: A,D) Atrofia importante del cerebelo y tronco, en correspondencia con el patrón neuroanatómico de atrofia olivopontocerebelosa. B,C) RM-T2 axial evidenciando igualmente atrofia generalizada del cerebelo y del tronco del encéfalo. E,F) RM-T1 coronal evidenciando la atrofia importante del cerebelo.

Figura 27. SCA3



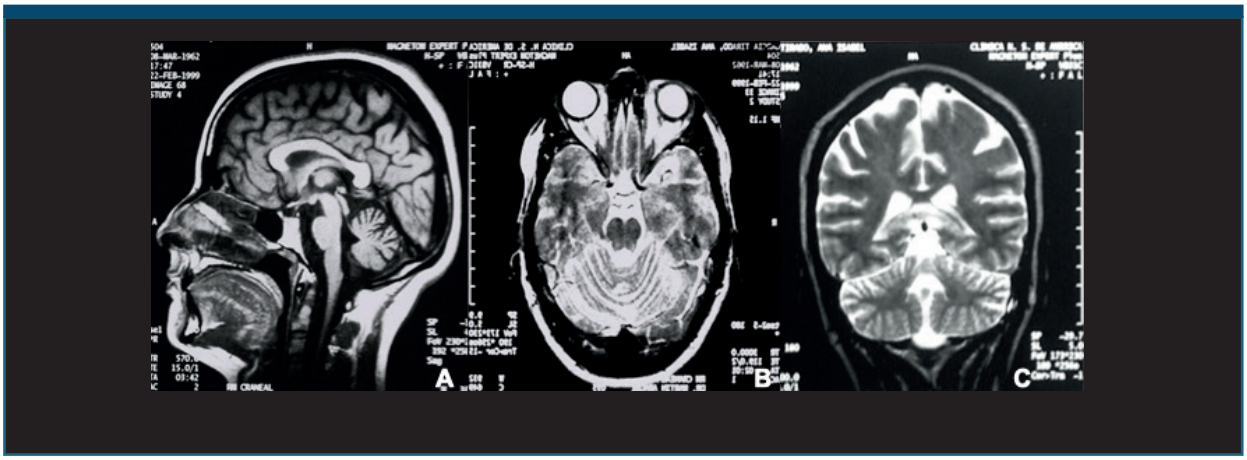
Mujer de 70 años de edad, diagnosticada de SCA3, con síndrome cerebeloso de al menos 9 años de evolución, y piramidalismo (plantares extensores). A-C) RM con atrofia cerebelosa de grado moderado. (Obsérvese que aún no destaca una atrofia importante del tronco del encéfalo, ni cerebral debido a su inicio tardío).

Figura 28. SCA6



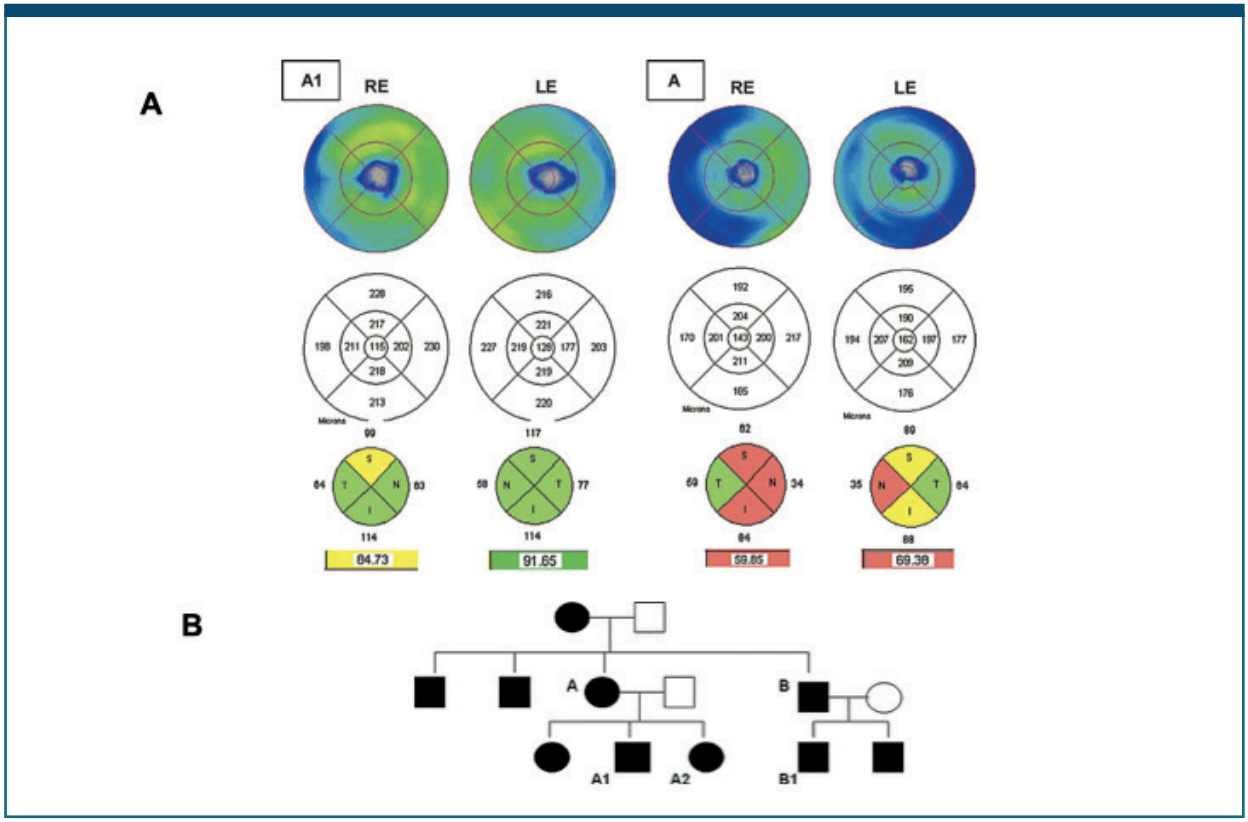
Mujer de 56 años de edad diagnosticada de SCA6, que había presentado ataxia cerebelosa progresiva desde los 45 años. A-C) TAC craneal que muestra atrofia cerebelosa generalizada de grado moderado-grave. D,E) RM con atrofia caerebelosa pura en la misma paciente, como corresponde a este tipo de ataxia.

Figura 29. SCA7



Mujer de 46 años de edad diagnosticada de SCA7, que hacia los 46 años de edad comenzó a presentar ataxia cerebelosa, síndrome piramidal y disminución de visión por retinopatía pigmentaria. RM: A) Imagen sagital en T1 que muestra atrofia cerebelosa de grado moderado a grave. B) Imagen axial en T2 que muestra atrofia cerebelosa y ligera del troncoencéfalo. C) Imagen coronal FLAIR evidenciando el importante grado de atrofia cerebelosa. Comentario: la SCA7 se caracteriza por un patrón neuroanatómico de atrofia olivopontocerebelosa.

Figura 30. SCA7



A) SCA7: tomografía de coherencia óptica (OCT) que muestra compromiso leve (caso A, izquierda) y compromiso grave (caso A1, derecha). Los mapas de colores del grosor macular están en la parte superior, los valores del grosor de la retina de cada sección están en el medio, y los mapas de colores y valores del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina están en la parte inferior. B) Árbol genealógico de una familia con ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7). Las personas afectadas se indican en negro. Las letras identifican a los sujetos que formaron parte de este estudio. Tomado de Manrique RK, Noval S, Aguilar-Amat MJ, *et al*. Ophthalmic features of spinocerebellar ataxia type 7. J Neuroophthalmol. 2009 Sep;29(3):174-9.

tres variantes: degeneración estrionígrica de Adams (síndrome parkinsoniano), OPCA (Déjerine-Thomas) y síndrome de Shy-Drager (disautonomía primaria). Actualmente se clasifica clínicamente como AMS-C (cuando predominan los síntomas cerebelosos y disautonomia) o AMS-P (cuando predominan los síntomas parkinsonianos asociados a disautonomía) (Figura 31). Los hallazgos neuropatológicos característicos consisten en amplias y abundantes inclusiones citoplásmicas gliales positivas para α-sinucleína en el SNC en asociación con cambios neurodegenerativos en las estructuras estrionígricas (SND) u olivopontocerebelosas (OPCA)[162-164]. (https://neuromuscular.wustl.edu/autonomic.html#sd).

4.9.2 Atrofias cerebelosas tardías idiopáticas

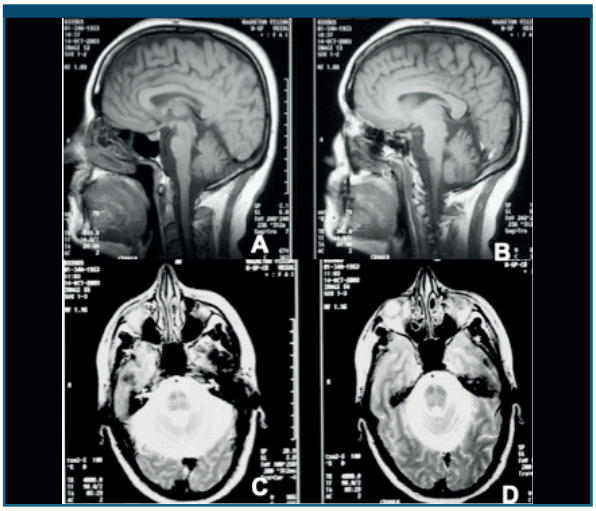
Ante un cuadro de ataxia cerebelosa tardía idiopática y esporádica (ILOCA, *idiopathic late onset cerebellar ataxia*)[165-168] es importante descartar que no se trate de una forma tardía de ataxia de Friedreich, de un FXTAS, o de un CANVAS[169,170].

Actualmente preferimos referirnos a estos casos como ILOCA-pura cuando manifiestan un fenotipo exclusivamente cerebeloso y como ILOCA-plus, cuando asocian al síndrome cerebeloso otras manifestaciones neurológicas o sistémicas. Su principal diagnóstico diferencial se plantea con la AMS; frecuentemente, el tipo OPCA a edades superiores a los 50 años suele asociarse a una AMS[168]. Con el desarrollo de las técnicas genéticas es probable que muchas ataxias esporádicas se puedan identificar genéticamente.

4.10 Ataxias adquiridas

Las ataxias cerebelosas adquiridas constituyen un extenso grupo de enfermedades con afectación cerebelosa progresiva, sin evidencia de una cau-

Figura 31. Atrofia multisistémica



Mujer de 53 años de edad, que a partir de los 48 años comenzó a desarrollar un cuadro de disautonomía grave, síndrome cerebeloso, parkinsonismo y piramidalismo. RM: A y B: atrofia moderada-grave del cerebelo y menos marcada del tronco del encéfalo. C y D: además de lo anterior se aprecia el típico *hot cross bun sign*.

sa genética, y que frecuentemente representan el diagnóstico diferencial con respecto a las ataxias cerebelosas hereditarias. Según la etiología pueden clasificarse en tóxicas, carenciales, infecciosas, metabólicas, autoinmunes y paraneoplásicas. No abordamos aquí las ataxias de etiología vascular isquémica o hemorrágica ni las ataxias de causa tumoral, que se descartan tras una prueba de neuroimagen. El cuadro cerebeloso se puede manifestar aislado o asociado a otros síntomas y se puede desarrollar de forma aguda, subaguda o crónica[171,172].

4.10.1 Ataxias de causa tóxica

Las células de Purkinje del cerebelo son metabólicamente muy exigentes y especialmente vulnerables a las sustancias tóxicas[173,174]. Múltiples fármacos de forma aguda/subaguda/crónica pueden causar cerebelopatía tóxica[175-182] (Tabla 25) (Figura 32), al igual que variedad de tóxicos (metales, drogas de abuso, y agentes industriales, químicos y físicos[178-186] (Tabla 26). El alcohol es el principal agente tóxico causante de ataxia y suele asociar un déficit de vitamina B1 y otros trastornos metabólicos, sobre todo hepatopatía[187-189].

4.10.2 Ataxias carenciales

Se presentan en pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o malnutrición o en el contexto de otras enfermedades como cáncer, VIH, insuficiencia renal crónica, en gastrectomizados, síndromes de malabsorción, anorexia nerviosa, etc. (Tabla 27), dando origen a cuadros de ataxia subaguda/crónica[189-192].

4.10.3 Ataxias de causa infecciosa

Pueden dar origen a ataxia aguda, por meningoencefalitis (Figura 33) o cerebelitis postinfecciosa, y a ataxia subaguda/crónica[193-201] (Tabla 28). La cerebelitis postinfecciosa suele tener buen pronóstico, remitiendo espontáneamente. Rara vez es necesario el tratamiento inmunoterápico (corticosteroides, inmunoglobulinas endovenosas o plasmaféresis)[193,202].

4.10.4 Ataxias metabólicas adquiridas

Las alteraciones funcionales del tiroides[203,204], el hipoparatiroidismo (Figura 34)[205], la hipomagnasemia[206], la siderosis superficial (Figura 35)[207-212] y la degeneración hepatocerebral adquirida y encefalopatía portosistémica[213] son causas de ataxia subaguda/crónica (Tabla 29).

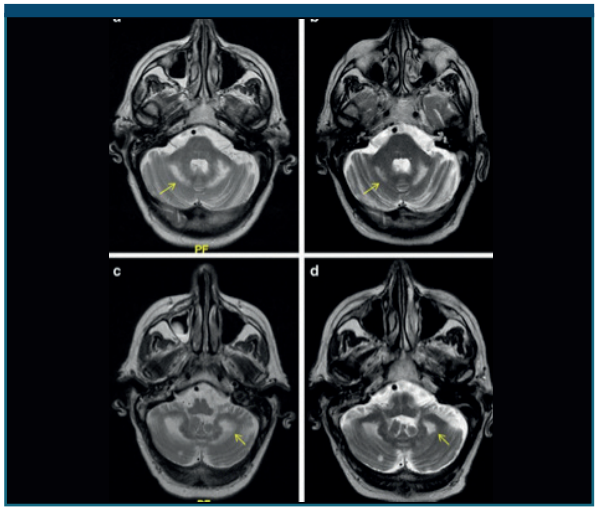
4.10.5 Ataxia cerebelosa por enfermedades autoinmunes

Pueden afectar al cerebelo y a otras estructuras del sistema nervioso central (esclerosis múltiple[214,215], encefalomielitis aguda diseminada —ADEM—[214], CLIPPERS216, conectivopatías, sarcoidosis)[217,218]. También pueden estar relacionadas con autoinmunidad desencadenada por enfermedades conocidas (ataxia por gluten[219-221], ataxia cerebelosa paraneoplásica[222-227], encefalopatía de Hashimoto) (Figura 36),[228,229] o por autoinmunidad de origen no conocido (síndrome de Miller-Fisher[230], encefalitis de Bickerstaff[231], ataxia por anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico (GAD)[218,230,232-237], o la ataxia cerebelosa en asociación con autoinmunidad contra canales iónicos y proteínas relacionadas, proteínas organizadoras/de adhesión sináptica, receptores transmisores, células gliales, así como antígenos del tronco encefálico[238,239] (Tabla 30).

4.10.6 Degeneración cerebelosa paraneoplásica

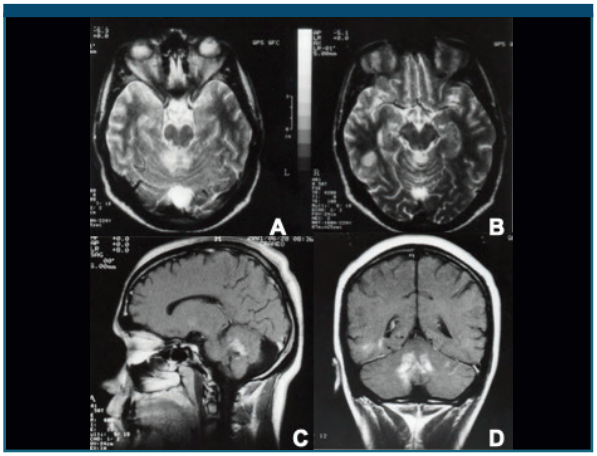
Suelen ser cuadros subagudos caracterizados por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales coexpresados por un tumor[240]. Estos anticuerpos están dirigidos contra antígenos intracelulares o contra proteínas de superficie neuronal o sináptica (receptores)[241]. Estos anticuerpos pueden ser también inducidos por la terapia con anticuerpos monoclonales o muestran una asocia-

Figura 32. Ataxia por metrotexato



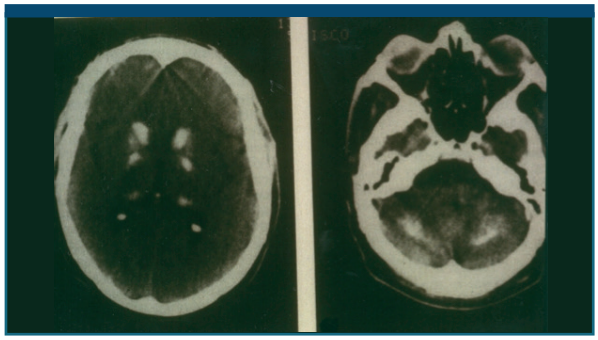
Varón de 68 años diagnosticado de artritis reumatoide, en tratamiento con MTX oral 25 mg semanales desde hacía 4 años. El paciente comenzó con disartria progresiva, ataxia y disfunción cognitiva.
Las pruebas complementarias fueron normales. a-d) La RM mostró lesiones hiperintensas en ambos hemisferios cerebelosos en imágenes potenciadas en T2 y FLAIR con restricción de difusión en imágenes potenciadas en difusión (DWI) y en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC). En las imágenes ponderadas en T1 posteriores al gadolinio, hubo leves realces. La espectroscopia mostró un patrón desmielinizante. Tomado de González-Suárez I, Aguilar-Amat MJ, Trigueros M, *et al*. Leukoencephalopathy due to oral methotrexate. Cerebellum. 2014 Feb;13(1):178-83.

Figura 33. Enfermedad de Wipple



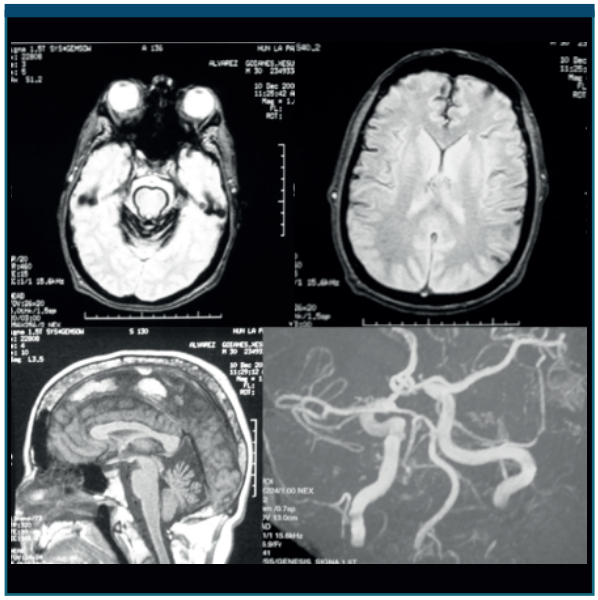
Varón de 27 años de edad diagnosticado de enfermedad de Whipple en remisión, que presentó un curso remitente-recurrente con manifestaciones neurológicas diversas (confusión, crisis, tetraparesia, inestabilidad y somnolencia) durante 2 años. Comenzó a desarrollar de forma subaguda ataxia cerebelosa y tetraparesia. Neuroimagen: A,B) La RM cerebral ponderada en T2 mostró en el plano axial nuevas lesiones hiperintensas, principalmente a nivel del cerebelo. C,D) En los planos sagital y coronal se observa que estas lesiones captan gadolinio. Tomado de Benito-León J, Arpa J, *et al*. Isolated CNS Whipple disease: acute onset and relapsing-remitting course. Scand J Infect Dis. 2007;39(6-7):623-5.

Figura 34. Síndrome de Fahr



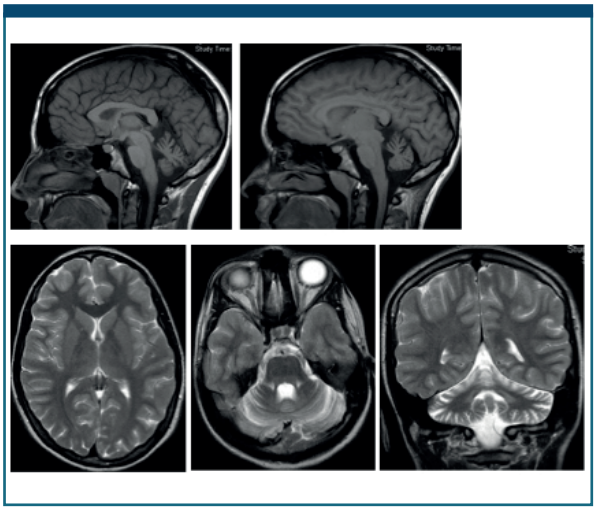
Ataxia cerebelosa en el contexto de hipoparatiroidismo idiopático. (Arpa Gutiérrez J, Hita Pérez J, Gómez Mampaso E, *et al*. Hipoparatiroidismo idiopático. Complicaciones neurológicas (a propósito de un caso. Rev Clin Esp. 1972 Jun 30;125(6):551-8).

Figura 35. Síndrome de Marfan



Varón de 30 años, diagnosticado a los 13 años de Síndrome de Marfan. Antecedentes de varios episodios de angor y uno de *amaurosis fugax*. Escoliosis, intervenido de *pectum excavatum* y aneurisma aórtico con implantación de válvula metálica. En tratamiento por HTA y anticoagulado con sintrom. Presentaba ataxia cerebelosa, pérdida de audición bilateral de tipo neurosensorial con acúfenos y cefaleas pulsátiles. Portador en heterozigosis de una mutación en el gen FBN1 (15q21.1; AD). Neuroimagen: A,B) RM en T1, T2 y ecogradiente que ponen de manifiesto hemosiderosis intracraneal localizada en el espacio subaracnoideo que rodea el tronco encefálico, las folias cerebelosas, cisternas y surcos; engrosamiento diploico. C) RM sagital que muestra atrofia cerebelosa moderada. D) Marcada disminución de calibre de la arteria vertebral izquierda, dependiendo el flujo de la basilar casi en su totalidad de arteria vertebral derecha. La angio-TAC de troncos supraaórticos: puso de manifiesto una elongación difusa de todos los vasos con acodamientos dobles en ambas carótidas internas y también acodamientos múltiples en la vertebral izquierda, un aneurisma fusiforme proximal en arteria vertebral derecha y cifosis cérvico-dorsal.

Figura 36. Ataxia por gluten



Niña de 11 años con atrofia cerebelosa tanto de vermis como bihemisférica y de pedúnculos cerebelosos (superiores, medios e inferiores).

ción clara con el uso de inhibidores del punto de control inmunitario (ICI)[242-244] (Tabla 31).

4.10.7 Síndrome opsoclono-mioclono-ataxia (OMA)

Se caracteriza por movimientos oculares conjugados involuntarios, rápidos, continuos, caóticos, multidireccionales, sin intervalo intersacádico, presentes durante la fijación, seguimiento lento y convergencia, que persisten durante el sueño y el cierre palpebral. Se asocian a mioclonías generalizadas. Este síndrome se puede presentar con o sin mioclonias y/o ataxia, e incluir temblor postural, encefalopatía, alteraciones conductuales y neuropsicológicas[245-257].

El síndrome OMA en niños es predominantemente paraneoplásico asociado a un neuroblastoma[240,243,252]. También puede ser postinfeccioso de etiología viral (herpes, sarampión, gripe, VIH, dengue, virus del Nilo occidental, SARS-CoV-2 y postvacunación)[245,248,249,251-257]. En adultos, el síndrome OMA es poco frecuente, puede ser idiopático o de etiología variada (encefalitis parainfecciosa y paraneoplásica, esta última generalmente asociada a cáncer de pulmón y de mama[246,247,249], linfoma digestivo[247], otros cánceres[250], esclerosis múltiple, meningitis, tumores intracraneales, hidrocefalia, hemorragia talámica, sida, enfermedad celiaca, virus de la hepatitis, sarcoidosis, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, coma hiperosmolar y algunas toxinas)[254-257].

4.11 Ataxia en la enfermedad priónica

Las diferentes enfermedades priónicas pueden presentar ataxia cerebelosa. No solo las hereditarias (Gerstmann-Straüssler-Scheinker y el Creutzfeldt-Jakob familiar), sino también Creutzfeldt-Jakob esporádico, Creutzfeldt-Jakob variante y el kuru[258-262].

5. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los principales diagnósticos diferenciales de las ataxias hereditarias deben realizarse con las ataxias secundarias. Edad de comienzo, forma de presentación, evolución, antecedentes familiares y personales y asociación con otros trastornos neurológicos y/o sistémicos son pilares básicos para el diagnóstico diferencial[23,24,28,51]. En el diagnóstico diferencial tienen máxima importancia los estudios bioquímicos[23,28], la determinación del repertorio de anticuerpos[263-266] y la neuroimagen[189]. Existen algoritmos muy útiles que permiten orientar el diagnóstico diferencial, tanto en el caso de las ataxias secundarias[27,261,262] (Figura 37) como de las ataxias hereditarias[28,262] (Figura 38).

6. DIAGNÓSTICO GENÉTICO

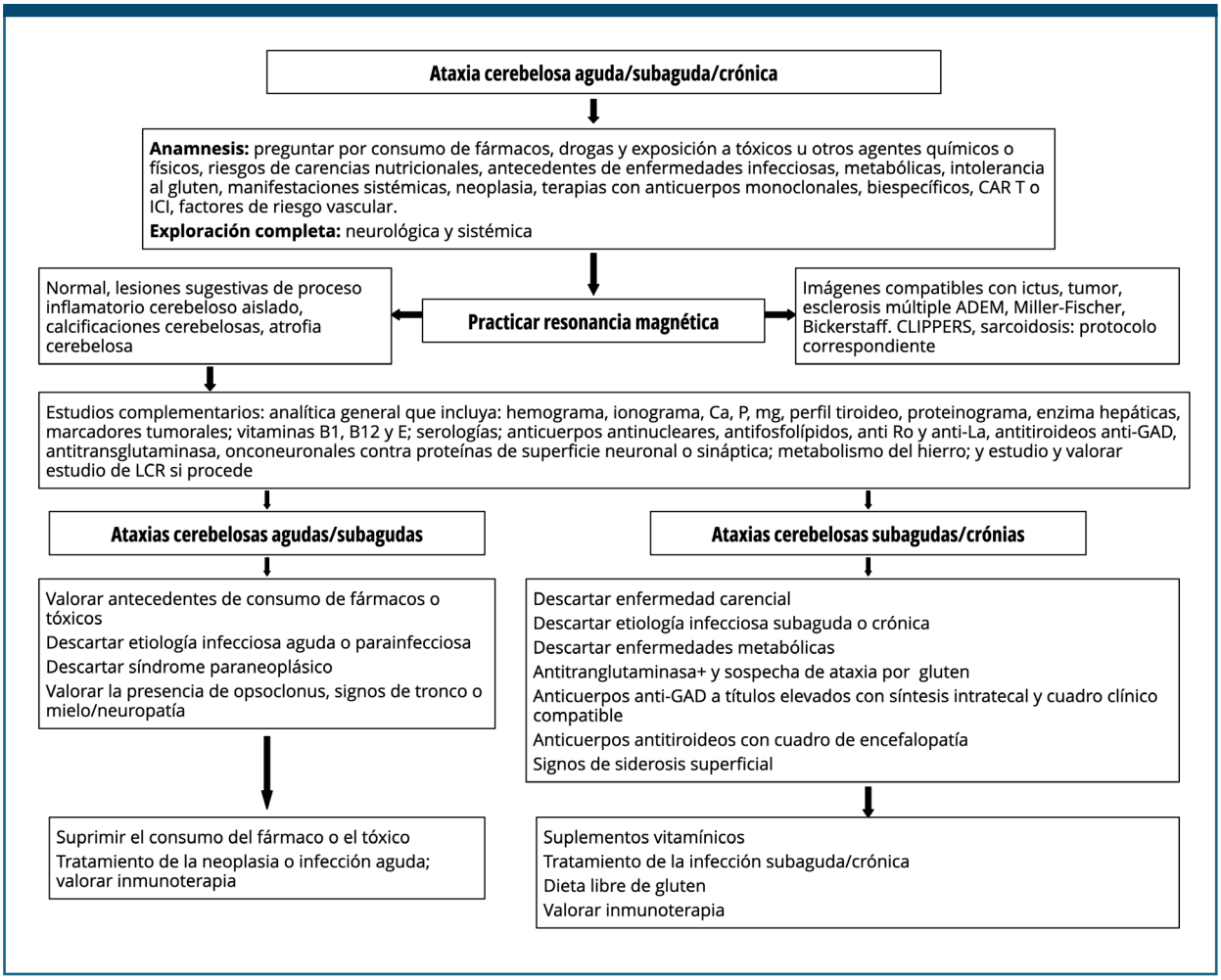
Las AH tienen formas hereditarias autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al X, y mitocondriales[23,24,28,267]. En la Tabla 32 se resumen las principales técnicas empleadas en el diagnóstico genético. Los diferentes tipos de mutaciones se recogen en la Tabla 33.

En la actualidad son posibles el diagnóstico genético prenatal (Tabla 34), el diagnóstico genético preimplantacional y el diagnóstico genético presintomático[23,24,51,267-273]. Los neuropediatras son esenciales para formular un plan de diagnóstico prenatal. No todos los laboratorios de genética realizan el conjunto de análisis de las causas genéticas de ataxia, requiriéndose con frecuencia la derivación orientada por la consulta de genética (o neurogenética) de cada centro.

7. PRONÓSTICO

El pronóstico de las ataxias secundarias va a depender fundamentalmente de la etiología. En el caso de las ataxias hereditarias la evolución se caracteriza en general por una progresiva discapacidad de grado

Figura 37. Algoritmo para el abordaje diagnóstico y de las indicaciones terapéuticas de las ataxias adquiridas



CAR-T: terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos; GAD: decarboxilasa del ácido glutámico; ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario; LCR: liquido cefalorraquideo.

variable dependiendo de la causa genética, del riesgo de anticipación en las causadas por mutaciones dinámicas fundamentalmente, o de que sea susceptible de algún tratamiento fisiopatológico[23,28,51,267,268].

8. TRATAMIENTOS

8.1 Tratamiento de las ataxias secundarias

Causas tóxicas o farmacológicas: se procederá a la retirada del agente causante.

Causas infecciosas víricas, bacterianas o parasitarias: se tratarán igualmente con los antivíricos, antibióticos o antiparasitarios pertinentes.

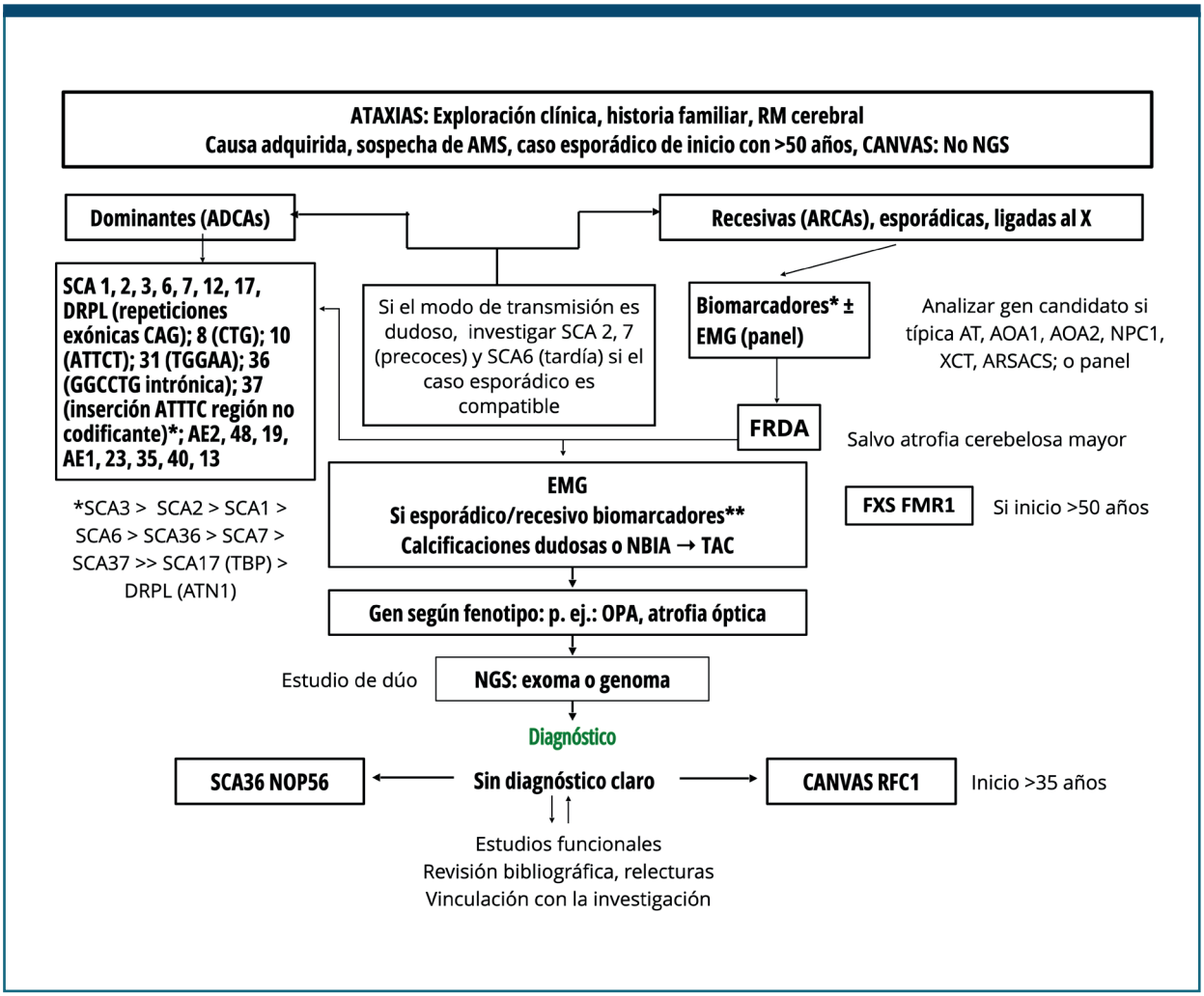
Ataxias debidas a estados carenciales: se procurará la administración intravenosa, por ejemplo, de vitamina B1 en el caso de encefalopatía de Wernicke, nutrición adecuada y suplementos vitamínicos en las deficiencias específicas de vitamina B12, vitamina E, etc.[51,266,267].

Sobrecarga de hierro, plomo o cobre: se procederá a la administración de quelantes.

Algunas **enfermedades metabólicas** pueden beneficiarse de dietas específicas[51,267,268].

Enfermedades autoinmunes y paraneoplásicas: ataxia por gluten: dieta libre de gluten. Otras autoinmunes o paraneolplásicas: corticoides[274], plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas o inmunosupresores como la azatioprina, anti-CD-20 (EM y sarcoidosis) y anti-VLA-4, anti-CD-52, y trasplante de células madre hematopoyéticas (EM)[51,266,268,272-277].

Figura 38. Estrategia de diagnóstico simplificada para la ataxia hereditaria basada en los antecedentes familiares observados



* biomarcadores 1: vitamina E, cobre y ceruloplasmina, alfa-fetoproteína, albúmina, hexosaminidasas, ácido fitánico, pristánico, ácidos grasos de cadena muy larga, homocisteína, colesterol, colestanol, Lyso SM509, creatina fosfoquinasa, gonadotropinas; acantocitos; Glut1-metaglut. ** biomarcadores 2: en ayunas, lactatos, piruvatos, cromatografía de aminoácidos plasmáticos (CAAp), cromatografía de ácidos orgánicos urinarios (UAC), coenzima Q10, ubiquinona. RM: resonancia magnética; AMS: atrofia multisistémica; CANVAS: ataxia cerebelosa, neuropatía, síndrome de arreflexia vestibular; NGS: secuenciación masiva; CAG: citosina-adenina-guanina; DRPLA: atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana; SCA: ataxia espinocerebelosa; NOP56: proteína nucleolar 56 (SCA36); ATN1: atrofina 1; TBP: *TATA box-binding protein* (SCA17); EMG: electromiograma; ARSACS: ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay; AT: ataxia-telangiectasia; AOA1: ataxia con apraxia oculomotora tipo 1; AOA2: ataxia con apraxia oculomotora tipo 2; FRDA: ataxia de Friedreich; NPC1: Niemann-Pick tipo C1; RMF1: retraso mental por cromosoma X frágil 1 (FXS); OPA: atrofia óptica; NBIA: neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro; TC: tomografía computarizada; RFC1: subunidad C del factor de replicación (CANVAS); XCT: xantomatosis cerebrotendinosa.

8.2 Tratamiento de las ataxias hereditarias

Algunas ataxias hereditarias son tratables, por lo que es muy importante establecer su diagnóstico lo más precozmente posible[23,51,263,264]. En la Tabla 35 se recogen las indicaciones farmacológicas de las ataxias tratables. Omaveloxolona, potente activador de la vía Nrf2, que se considera generalmente segura y bien tolerada, y parece mostrar un efecto beneficioso persistente en el curso de la enfermedad de Friedreich, tiene aún en trámite su disponibilidad en España[280,281]. Contando con la autorización del paciente o de su tutor, debe realizarse el consejo genético, de acuerdo con las normas publicadas en el BOE-A-2014-11444.

8.3 Tratamientos farmacológicos sintomáticos

Algunos tratamientos farmacológicos sintomáticos actúan sobre aspectos comórbidos del

proceso cerebeloso primario. Están en general enfocados a tratar la espasticidad y favorecer la deambulación y la corrección de posturas (infiltraciones de toxina botulínica, tratamientos orales o intratecales con baclofeno, tizanidina), oxibutinina o tolterodina para la urgencia miccional y aminopiridinas (4-AP, fampridina o dalfampridina) para el *downbeat nystagmus*, acetazolamida para la EA1 y acetazolamida y 4-AP para la EA2[23,51,263,264,267,268].

8.4 Tratamientos de rehabilitación

Consisten fundamentalmente en la práctica regular de fisioterapia (cineciterapia), terapias ocupacionales y ortofonía, e indicación de ortesis y dispositivos para ayudar a la deambulación[23,51,263,264,267,268].

9. RESUMEN

El debut del mayor interés por las ataxias cerebelosas en España puede fecharse en el año 1984, cuando en el VI Congreso Nacional de Neurología (San Sebastián) se desarrolló la ponencia «Heredodegeneraciones espinocerebelosas». Desde entonces los avances científicos han sido considerables en este campo del conocimiento y, como definen algunos, «en cómo llevar a cabo la reintegración social de la ciencia...». En este texto abordamos un recorrido característico para el neurólogo: la presentación en el paciente de una ataxia progresiva o estable (no progresiva), que podría tener un origen hereditario, ser una ataxia primaria adquirida, o tratarse de una ataxia secundaria. La prevalencia de las ataxias cerebelosas hereditarias a nivel mundial se estima en unos 3-20 enfermos por cada 100 000 habitantes, es decir, son enfermedades raras, aunque sus entidades son muy numerosas. La anamnesis detallada, orientada hacia los antecedentes significativos y la exploración neurológica solvente, permiten indicar las exploraciones complementarias hacia las causas más frecuentes y, sobre todo, las tratables. Si la historia familiar es horizontal, es decir, si la enfermedad está presente en dos o más hermanos, la probable etiología genética puede ser autosómica recesiva, y se debe considerar en principio la ataxia de Friedreich. Otras ataxias recesivas deben investigarse, sobre todo las tratables. Si la transmisión es vertical, se debe sospechar una ataxia autosómica dominante y, en primer lugar, se deben sospechar las ataxias relacionadas con la expansión de tripletes de citosina-adenina-guanina (CAG) en genes conocidos, pues este resultado es positivo en alrededor del 60 % de los casos de herencia autosómica dominante. En los casos negativos, se debe considerar una búsqueda de variantes patogénicas mediante secuenciación del exoma y el estudio del ADN mitocondrial. Finalmente, se debe considerar una búsqueda de variantes patogénicas mediante técnicas avanzadas, incluyendo estudios de nuevas expansiones (FGF14) o estrategias complementarias como las secuencias del genoma completo, secuenciación de cuarta generación, mediante *long-read sequencing* (LRS) para estudio de regiones altamente repetitivas, regiones de baja complejidad y detección de variantes estructurales. Las ataxias cerebelosa ligadas al X (XL) son raras, estando representadas principalmente por el síndrome ataxia-temblor ligado al X frágil. Las enfermedades mitocondriales primarias (EMP) son los trastornos metabólicos más frecuentes en humanos, con una prevalencia de aproximadamente 1 en 4300 casos. Las EMP pueden estar causadas por mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) o del ADN nuclear (ADNn), con patrones de herencia materna y mendeliana respectivamente. Ante un caso de presentación esporádica de ataxia, sobre todo si es tardía, se debe considerar en primer lugar la ataxia de Friedreich tardía, las causas secundarias, la atrofia multisistémica y el síndrome CANVAS. Al principio del texto, también hemos realizado un amplio repaso de los trastornos del desarrollo de cerebelo y, al final, de las ataxias secundarias. Se ha insistido en la trascendencia del diagnóstico clínico y genético y del consejo genético. Finalmente se ha abordado el tema del tratamiento de las ataxias cerebelosas, remarcando las diferentes orientaciones: tratamiento fisiopatológico, tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador.

ANEXO 1. TABLAS

Tabla 1. Centros, servicios y unidades de referencia de ataxias y paraplejías hereditarias

	Comunidad autónoma	Fecha / orden	Tipo designación
Hospital U. y Politécnico La Fe	Comunidad Valenciana	28-12-2010	Niños y adultos
Hospital U. La Paz	Madrid	28-12-2010	Niños y adultos
Hospital U. Marqués de Valdecilla	Cantabria	28-12-2010	Niños y adultos
Hospital Clínic de Barcelona	Cataluña	28-12-2010	Adultos
Hospital de Sant Joan de Déu	Cataluña	28-12-2010	Niños
Hospital U. Vall D'Hebron	Cataluña	01-09-2015	Niños y adultos
Hospital U. Ramón y Cajal	Madrid	01-09-2015	Niños y adultos

CSUR: centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.

Tabla 2. Manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con trastornos cerebelosos, organizados según los principales dominios, cada uno con síntomas positivos y negativos[18]

	Síntomas positivos (exagerados)	**Síntomas negativos** (disminuidos)
Control atencional	Rumiación, pensamientos obsesivos y perseveración	Inatención
	Hiperactividad	Distractibilidad
	Comportamientos compulsivo y ritualista	Dificultad para cambiar de foco de atención
Control emocional	Impulsividad, desinhibición	Anergia, anhedonia
	Labilidad, impredecibilidad	Tristeza, desesperanza
	Sentimientos congruentes, risa/llanto patológico	Depresión
	Ansiedad, agitación, pánico	Disforia
Espectro autista	Conductas estereotipadas	Conductas evitativas, defensividad táctil
	Conductas de autoestimulación	Sobrecarga sensorial fácil
Espectro de psicosis	Pensamiento ilógico	Falta de empatía
	Paranoia	Afecto silenciado, embotamiento emocional
	Alucinaciones	Apatía
Conjunto de habilidades sociales	Enfado, agresión	Pasividad, inmadurez, puerilidad
	Irritabilidad	Dificultad con las señales e interacciones sociales
	Excesiva territorialidad	Desconocimiento de los límites sociales
	Comportamiento de oposición	Demasiado crédulo y confiado

Tabla 3. Escalas estándar para valorar la discapacidad

Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)
Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS) *Functional Stage*
Fenotipado sistemático utilizando el *Inventory of Non-Ataxia Signs* (INAS) con modificaciones particulares (p. ej., bradicinesia, ptosis o la prueba de impulso cefálico HIT)
Activities of Daily Living (ADL)
Cuestionarios sobre el estado de salud y la depresión (EQ-5D/EQ5D-Y y PHQ-9)
Índice de gravedad de la enfermedad ARSACS: medida de resultado específica de la enfermedad

Tabla 4. Estudios bioquímicos a realizar ante una ataxia cerebelosa

Pruebas básicas de laboratorio
Hemograma completo, frotis de sangre periférica y búsqueda de acantocitos; ionograma, CPK, albúmina, CBC con frotis de sangre, ALAT, GGT, fosfatasa alcalina
TSH, T3 + T4 (dependiendo de los resultados que se completarán mediante la prueba de anticuerpos anti-TG y anti-TPO)
Vitaminas A, B1, B12, D, E y K, alfa-fetoproteína, inmunoglobulinas, enzima convertidora de angiotensina, homocisteína, cobre, ceruloplasmina, lactato/piruvato, amoniemia
Anticuerpos antinucleares, antineuronales, antifosfolípidos, anti-GAD (en suero y LCR), anti-transglutaminasa (anti-TG2 y anti-TG6), antigliadina, antiendomisio (EMA), antigangliósidos
Pruebas especiales de laboratorio
Lipidograma electroforético, lipoproteínas (quilomicrones, VLDL, LDL y HDL), b-lipoproteínas, triglicéridos, ácidos grasos de cadena muy larga, ácido fitánico, ácido pristánico, ácidos di y tri-dihidroprististánicos (DHCA y THCA), intermediarios de ácido biliar C27, colestanol
Enzimas lisosomales (beta-galactosidasa, hexosaminidasa A/B, arilsulfatasa, betagalactocerebrosidasa, alfamanosidasa), Glut1-metaglut, biotinidasa
Quitotrioxidasa, oxiesteroles plasmáticos (colestano 3β, 5α, 6β triol [C-triol], 7-cetocolesterol [7-KC], lisosfingomielina-509 [LSM-509])
Cromatografía de aminoácidos plasmáticos (CAAp), cromatografía de ácidos orgánicos urinarios (UAC), ácido orótico, oligosacáridos en orina, ácidos biliares en orina

Tabla 5. Datos específicos de laboratorio según la entidad sospechada (ataxias)

I	Acantocitos	ABL
II	Albúmina baja	AOA1, SCAN1, APTX
III	α-fetoproteína alta	AT
IV	α-fetoproteína alta + CPK alta	AOA2
V	Colestanol alto	CTX
VI	Colesterol alto	AOA1, AOA2, SCAN1, CTX
VII	Quitotriosidasa (oxiesteroles) alta	NPC1
VIII	Oxiesteroles plasmáticos (colestano 3β, 5α, 6β triol [C-triol], 7-cetocolesterol [7-KC], lisosfingomielina-509 [LSM-509]) elevados	NPC1
IX	Ácido fitánico elevado	Refsum
X	Coenzima Q10 (músculo) baja	AOA1, SCAR9, APTX
XI	Inmunoglobulinas bajas	AT, ATLD1
XII	Hexosaminidasa A baja	LOTS
XIII	Lactato alto	SCAR9
XIV	Radiosensibilidad	AT, ATLD1
XV	Gonadotropinas bajas	PNPLA6, RNF216, SCAR 16
XVI	Ácidos grasos de cadena muy larga (peroxisomal)	AMACR, PEX, Refsum
XVII	Vitamina E baja	ABL, AVED

ABL: abetalipoproteinemia; AMACR: deficiencia de alfa-metilacil-CoA racemasa; AOA: *ataxia-oculomotor apraxia*; APTX: ataxia, de inicio temprano, con apraxia oculomotora e hipoalbuminemia; AT: ataxia-telangiectasia; ATLD: *ataxia-telangiectasia-like disorder* 1; AVED: *ataxia with vitamin e deficiency*; CTX: *cerebrotendinous xanthomatosis*; LOTS: *late-onset Tay-Sachs*; NPC: Niemann-Pick tipo C; SCAR9: deficiencia de coenzima Q10, primaria, 4; PNPLA6: síndrome de Laurence-Moon; LNMS y síndrome de Oliver-Mcfarlane; OMCS; RNF216: ataxia cerebelosa e hipogonadismo hipogonadotrópico; PEX: trastorno de biogénesis de peroxisomas 6B; SCAN1: *spinocerebellar ataxia, autosomal recessive*, *with axonal neuropathy 1*.

Tabla 6. Ataxias congénitas sindrómicas e hipoplasias cerebelosas congénitas hereditarias

Autosómicas dominantes	Autosómicas recesivas	Ligadas al cromosoma X
Ataxia cerebelosa no progresiva con retraso mental (CANPMR): CAMTA1; 1p36.31-p36.23	Aprosencefalia y disgenesia cerebelosa	Retraso mental ligado al cromosoma X, con hipoplasia cerebelosa y aspecto facial característico: OPHN1; Xq12; XLR
Ataxia espinocerebelosa 29, congénita no progresiva: ITPR1; 3p26.1	Atrofia cerebelosa, retraso del desarrollo y crisis (CADEDS): KCNMA1; 10q22.3	Ataxia congénita con retraso mental grave: Xq24-q27.3; XLR
Lisencefalia 9 con malformación troncoencefálica compleja: MACF1; 1p34.3	Agenesia del cuerpo calloso con anomalías faciales y ataxia cerebelosa (CCAFCA): FRMD4A; 10p13	Trastorno del desarrollo intelectual y microcefalia con hipoplasia pontina y cerebelosa (MICPCH): CASK; Xp11.4; XLD
Ataxia congénita, Retraso mental, Discinesia, Coma recurrente: CACNA1A; 19p13.2	Trastorno congénito de la glicosilación, tipo Ia: PMM2; 16p13.2	Cataratas, ataxia, estatura baja y retraso mental (CASM): Xpter-q13.1; semi-D
Síndrome Esqueleto-Piel-Cerebro: FGFR3; 4p16.3	Ataxia epinocerebelosa autosómica recesiva 2 (SCAR2, Norman): PMPCA; 9q34.3	Ataxia congénita ligada al cromosoma X: Xq23
Síndrome de Joubert 11: TTC21B; 2q24.3	Agenesia pancreática y cerebelosa: PTF1A; 10p12.2	Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson: DKC1; Xq28; XLR
Retraso mental con hiperventilación intermitente (síndrome de Pitt-Hopkins): TCF4; 18q21.2	Síndrome de Joubert (AOA) 1 – 9 y 12 – 40, EXOC8 (1q42.2), C2CD3 (11q13.4)	Retraso mental ligado al cromosoma X con baja estatura, testículos pequeños, atrofia muscular y temblor: CUL4B; Xq24; XLR
Lipodistrofia con ataxia espástica y cataratas congénitas (LCCNS): CAV1; 7q31.2	Displasia dérmica cerebelotrigeminal (GLHS)	Ataxia congénita ligada al cromosoma X (SCAX1): ATP2B3; Xq28; XLR
x 4 (RTSC4): DPYSL5; 2p23.3	Parálisis cerebral atáxica: 9p12-q12	Ataxia congénita con afectación extrapiramidal (SCAX2): XLR
Síndrome CEBALID: MN1; 22q12.1	Hipoplasia/atrofia cerebelosa, epilepsia y retraso global del desarrollo (CHEGDD): OXR1; 8q23	Síndrome ataxia-sordera (SCAX3): XLR
NDAGSCW: RAB11B; 19p13.2	Hipoplasia cerebelosa, cataratas, deterioro del desarrollo intelectual, microcefalia, distonía, anemia (diseritropoyética), retraso del crecimiento (CIMDAG): VPS4A; 16q22.1	Ataxia congénita ligada al cromosoma X (SCAX5): Xq25-q27.1; XLR
BAIDCS: ZIC1; 3q24	DM congénita con atrofia cerebelosa: AR?	Variante del síndrome TARP: RBM10; Xp11.23; XLR
Síndrome de Gillespie: ITPR1 (3p26.1) y PAX6 (11p13)	Enfermedad músculo-ojo-cerebro (distrofia muscular congénita de Santavuori, finlandesa, MEB) (MDDGA3): POMGNT1; 1p34.1	Síndrome de Joubert 10: OFD1; Xp22.2; XLR
	Walker-Warburg (MDDGA8): POMGNT2; 3p22.1	Anemia sideroblástica y ataxia espinocerebelosa (ASAT): ABCB7; Xq13.3; XLR
	Síndrome de Dandy-Walker: ZIC1 y ZIC4 (3q24), FOXC1 (6p25.3) y c19orf61 o SMG9 (19q13.31)	*Ritscher-Schinzel syndrome* 2 (RTSC2): CCDC22; Xp11.23; XLR
	ENDOVESLB: EN1; 2q14.2	
	Síndrome de Gillespie: ITPR1 (3p26.1) y PAX6 (11p13)	

Tabla 7. Restantes ataxias congénitas sindrómicas e hipoplasias cerebelosas congénitas hereditarias autosómicas recesivas

Autosómicas recesivas		
Hipoplasia cerebelosa y retraso mental con o sin locomoción cuadrúpeda 1 (CAMRQ1): VLDLR; 9p24.2	Microcefalia, hipoplasia cerebelosa y defectos de conducción cardíaca (MCHCCD; Zaki-Gleeson):	Hipoplasia pontocerebelosa con atrofia cerebral progresiva (PCH2A, PCH2B, PCH2C, PCH2D, PCH2E, PCH2F)
Hipoplasia cerebelosa, retraso mental y locomoción cuadrúpeda (CAMRQ2): WDR81; 17p13.3	Trastorno del neurodesarrollo con ataxia, hipotonía y microcefalia (NEDAHM): SVBP; 1p34.2	PCH3, PCH5, PCH6, PCH10, PCH15, Atrofia PC + discapacidad intelectual (SPTAN; 9q34.11)
Ataxia cerebelosa y retraso mental con o sin locomoción cuadrúpeda 3 (CAMRQ3): CA8; 8q12.1	Trastorno del neurodesarrollo con facies dismórfica e hipoplasia cerebelosa (NEDFACH): EXOC2; 6p25.3	Ataxia espástica, congénita, con retraso mental y vasos cutáneos osmiófilos (CAMOS1; SCAR5; *Galloway-Mowat syndrome* 1): WDR73; 15q25.2
Ataxia + retraso mental y locomoción cuadrúpeda (CAMRQ4): ATP8A2; 13q12.13	Trastorno del neurodesarrollo con hipotonía y atrofia cerebelosa (NEDHCA): VPS41; 7p14.1	Ataxia cerebelosa 3 (CLA3, SCAR6): 20q11-q13
Lisencefalia familiar con paladar hendido e hipoplasia cerebelosa	Trastorno del neurodesarrollo con hipotonía y atrofia cerebelosa, con o sin crisis (NEDHCAS): PIGK; 1p31.1	Ataxia cerebelosa congénita recesiva (ARCA, SCAR13): GRM1; 6q24.3
Lisencefalia familiar con hipoplasia cerebelosa: RELN; 7q22.1	Trastorno del neurodesarrollo con espasticidad, cataratas e hipoplasia cerebelosa (NEDSCAC): MED27; 9q34.13	Ataxia congénita con retraso mental (SCAR17): CWF19L1; 10q24.31
Neuronas multinucleadas, anhidramnios, displasia renal, hipoplasia cerebelosa, hidranencefalia (MARCH): CEP55; 10q23.33	Hipoplasia pontocerebelosa con atrofia muscular espinal (PCH1B): EXOSC3; 9p13.2	Ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva 25 (SCAR25): ATG5; 6q21
Síndrome de megacuerpo calloso con hipoplasia cerebelosa y malformaciones corticales: MAST1; 19p13.13	Hipoplasia pontocerebelosa congénita letal y PCH1E: SLC25A46; 5q22.1	*Ritscher-Schinzel syndrome 1* (RTSC1): WASHC5; 8q24.13
Microcefalia con polimicrogiria y agenesia del cuerpo calloso: EOMES; 3p24.1	Hipoplasia pontocerebelosa + atrofia motora espinal y artrogriposis: KIF26B; 1q24	*Ritscher-Schinzel syndrome 3* (RTSC3): VPS36L; 16p12.3

Tabla 8. Hipoplasia pontocerebelosa (*ponto-cerebellar hypoplasia*, PCH) (AR, XR)

Tipo	Edad de comienzo
PCH1 + Atrofia muscular espinal:	
PCH1A: VRK1; 14q32	Prenatal a 1ª década
PCH1B (AOA): EXOSC3; 9p13	Congénita
PCH1C: EXOSC8; 13q13	2-4 meses
PCH1D: EXOSC9; 4q27	Prenatal o congénita
PCH1E: SLC25A46; 5q22	4-8 meses
PCH1F: EXOSC1; 10q24	Neonatal
Hipoplasia congénita letal (PCH): SLC25A46; 5q22.1	Congénita
PCH2: Atrofia cerebral progresiva:	
PCH2A: TSEN54; 17q25	Congénita
PCH2B: TSEN2; 3p25	Congénita
PCH2C: TSEN34; 19q13 PCH2D: SEPSECS; 4p15	Congénita
PCH2D: SEPSECS; 4p15.2	Congénita
PCH2E: VPS53; 17p13	Congénita
PCH2F: TSEN15; 1q25	Congénita
PCH3: Microcefalia progresiva (CLAM); PCLO; 7q21	Congénita

Tabla 8. Hipoplasia pontocerebelosa (*ponto-cerebellar hypoplasia*, PCH) (AR, XR) (Continuación)

Tipo	Edad de comienzo
PCH4: Infantil fatal: TSEN54; 17q25	Neonatal
PCH5: Comienzo fetal	Fetal
PCH6: Hipoplasia pontocerebelosa; RARS2; 6q15	Congénita
PCH7: PCH + Hipogonadismo	Neonatal
PCH8: PCH + Microcefalia; CHMP1A; 16q24	Neonatal
PCH 9: PCH + Mega cisterna magna; AMPD2; 1p13	Neonatal - 1 año
PCH10: PCH + Epilepsia; CLP1; 11p12	Congénita
PCH11: TBC1D23; 3q1	Infancia
PCH12: COASY; 17q21	Fetal
PCH13: VPS51; 11q1	<1 año
PCH14: PPIL1; 6p21	Neonatal
PCH15: CDC40; 6q21	Congénita
PCH16: MINPP1; 10q23	Infancia
PCH + Epilepsia: HEATR5B; 2p22	Neonatal
PCH + Epilepsia + Atrofia cerebral: MED17; 11q21	Neonatal
MICPCH: CASK; Xp11; XLD	Congénita
Atrofia PC + Discapacidad intelectual: SPTAN1; 9q34	Congénita
PHRINL: ATAD3A; 1p36	Prenatal
GEMIN5: 5q33	<2 años

Tabla 9. Ataxias metabólicas hereditarias

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo precoz (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Deficiencia de biotinidasa: BTD; 3p25.1; AR	Deficiencia de carnitina acetiltransferasa: CRAT; 9q34.1; AR	A-β-lipoproteinemia (ABL): MTP; 4q23; AR	Hipobetalipoproteinemia: APOB; 2p24.1; AR
Hartnup: SLC6A19; 5p15.33; AR	Deficiencia de alfa-metilacil-CoA racemasa: AMACR: 5p13.2; AR >100		Gamma-glutamil cisteína sontetasa: GCLC; 6p12.1; AR
Deficiencia de glutaminasa: GLS; 2q32.2; AR		Xantomatosis cerebrotendinosa (CTX): CYP27A1; 2q35; AR	Aceruloplasminemia: CP; 3q24-q25.1
Aciduria hidroxiglutárica combinada D-2 y L-2 (D,L-2-HGA): SLC25A1; 22q11.21; AR	Leucoencefalopatía con ataxia, signos de motoneurona superior y polineuropatía: RPIA; 2p11.2; AR	Enfermedad de Wilson: ATP7B; 13q14.3; AR	
Trastornos de la biogénesis del peroxisoma 4B: PEX6; 6p21.1; AD, AR; y 8B: PEX-16; 11p11.2; AR	Enfermedad de Refsum, forma clásica: PHYH; 10p13; AR		
Aciduria 3-metilglutacónica tipo V: DNAJC19 (*Dilated Cardiomyopathy with Ataxia*); 3q26.33; AR		Enfermedad de Refsum: adolescente o adulto joven (ARD) (Forma típica). PEX7; 6q23.3; AR	

Tabla 9. Ataxias metabólicas hereditarias (Continuación)

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo precoz (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
	Ataxia con deficiencia selectiva de vitamina E (AVED): ATTP; 8q12.3; AR		
Aciduria argininosuccínica: ASL; 7q11.21; AR	Hexosaminidasa A: GM2 Gangliosidosis, Tay-Sachs, inicio tardío: HEXA; 15q23; AR		
Hiperornitinemia-Hiperamoniemia-Homocitrulinuria (HHH *syndrome*): SLC25A15; 13q14.11; AR			
Deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa I; CPS1; 2q34; AR			
Citrulinemia: ASS1; 9q34.11; AR			
Niemann-Pick, Tipo C: NPC1; 18q11-q12; AR y NPC2; 14q24.3; AR			
Galactosialidosis: CTSA; 20q13.12			
Leucodistrofia metacromática (MLD): ARSA; 22q13.33; AR			
Aciduria L-2-hidroxiglutárica: L2HGDH; 14q21.3; AR	Variante de HMBS: leucoencefalopatía de inicio en la niñez (ataxia espástica): HMBS; 11q23.3; AR		
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa; OTC; Xp11.4			
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa E1-alfa: PDHA1; Xp22.12; XLR o pseudoD			
α-Manosidosis: MAN2B1; 19p13.13; AR			
Aciduria 3-metilglutacónica, tipo III: OPA3; 19q13.32; AR			
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce tipo II: DBT; 1p21.2; AR	Ataxia + Neuropatía motora PEX10; 1p36.32; AR		
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce tipo Ib: BCKDHB; 6q14.1; AR			
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce tipo Ia: BCKDHA; 19q13.2; AR			
Síndrome de Jaeken (CDG1A): PMM2; 16p13.2; AR			

Tabla 10. Ataxias mitocondriales de herencia materna

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo precoz (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
ADN mitocondrial: herencia materna			
	Síndrome variante de MTATP6: retraso mental + ataxia	Leucodistrofia con ataxia progresiva y parálisis bulbar: deleción grande de ADNmt	
	Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, ictus (MELAS): MTTL1, MTTL2, MTCO3, mtRNA-VAL, mtRNA-SER, mtRNA-PHE, mtRNA-CYS, mtRNA-LYS, mtRNA-HIS, mtRNA-GLU, mtRNA, MTND1, MTND3,, MTND5, MTND6, MTCYB, MTCO1		
	Epilepsia mioclónica, fibras rojas rasgadas (MERRF): mtRNA-SER, MTTL1 mtRNA-PHE, mtRNA-HIS, mtRNA-ILE, mtRNA-PRO		
	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP): MTATP6		
	Miopatía, sordera y trastornos del SNC: MTTS1	Síndrome variante de MTATP6: Leigh juvenil con ataxia e insuficiencia respiratoria	Ataxia, cataratas y diabetes mellitus: tRNA Serine 2 (MTTS2)
	Sordera sindrómica esporádica, cataratas, miopatía, ataxia, epilepsia mioclónica y atrofia óptica: MTCO1		Ataxia; debilidad distal; retinopatía y atrofia óptica: MTCO2

Tabla 11. Ataxias mitocondriales recesivas

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Ataxia, mielopatía y enfermedad de la piel (PEBEL): NAXE; 1q22	Síndrome variante de SPG7: ataxia + espasticidad y PEO, inicio en la edad adulta: PGN; 16q24.3		
Degeneración cerebeloso-retiniana infantil (ICRD): 22q13.2	Ataxia cerebelosa con deficiencia de coenzima Q10 muscular (EAOH): APTX; 9p21.1		
Charlevoix-Saguenay - Ataxia espástica (ARSACS; SPAX 6): SACS; 13q12.12			
SCAR9: ataxia cerebelosa, crisis y deficiencia de ubiquinona (ARCA2; COQ10D4): ADCK3; 1q42.13		Aciduria hidroxiglutárica L-2: L2HGDH; 14q21.3	
Ataxia, síndrome piramidal y deficiencia de citocromo oxidasa (MC4DN3): COX10; 17p12	Ataxia de Friedreich: FXN: 9q21.11		
Ataxia, síndrome piramidal y deficiencia de citocromo oxidasa (MC4DN11): COX20; 1q44	Leucoencefalopatía con afectación del tronco encefálico y de la médula espinal y elevación del lactato (LBSL): DARS2; 1q25.1		
Ataxia espástica de Portneuf con leucoencefalopatía (ARSAL; SPAX3): MARS2; 2q33.1			
Miocardiopatía dilatada con ataxia (DCMA; MGCA5): DNAJC19; 3q26.33			
Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (IOSCA): TWNK; 10q24.31	Ataxia espástica con atrofia óptica (SPAX4): MTPAP; 10p11.23		
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce tipo Ib (forma intermitente): BCKDHB; 6q14.1	SCAR30: ataxia y retraso mental: PITRM1; 10p15.2		
Miopatía + ataxia (MMYAT): MSTO1; 1q22	RRM2B: síndrome variante: RRM2B; 8q22.3		
Ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal 3 (SCAN3): COA7; 1p32.3			
Encefalomiopatía (MC1DN21): NUBPL; 14q12	MIRAS: POLG1; 15q26.1		
Atrofia óptica 11 (OPA11): YME1L1; 10p12.1	Síndrome variante POLG1: SCA + epilepsia (MSCAE): POLG1; 15q26.1		
SCAR2: ataxia cerebelosa 1 (CLA1; Norman; CPD III): PMPCA; 9q34.3	Neuropatía sensitiva hereditaria + oftalmoplejía (SANDO): POLG1; 15q26.1		
Deficiencia de semialdehído deshidrogenasa succínica (SSADHD): ALDH5A1; 6p22.3			
Enfermedad neurológica, endocrina y pancreática multisis-témica de inicio infantil (IMNEPD): PTRH2; 17q23.1	Ataxia y encefalopatía (MC3DN2) (Complex III): TTC19; 17p12		
Encefalopatía, ataxia, retraso y distonía, progresiva con acidosis láctica: TPK1; 7q35			
Encefalopatía con depleción de ADNmt (MTDPS7) (tipo he-patocerebral): TWNK; 10q24.31	Síndrome Twinkle variante: Perrault 5: TWNK; 10q24.31		
Síndrome del neurodesarrollo de Yoon-Bellen (YOBELN): OGDHL; 10q11.23			
Variante LONP1: deficiencia de piruvato deshidrogenasa + neurodegeneración progresiva y atrofia cerebelosa: LONP1; 19p13.3			
Ataxia espástica, atrofia óptica e hipopigmentación cutánea (ASOASH): SUV3-LIKE 1; 10q22.1			
Variante PTCD3: Ataxia espástica con ceguera: PTCD3; 2p11.2			
Síndrome hepatocerebral: MICOS10; 1p36.13			

Tabla 12. Ataxias mitocondriales dominantes y ligadas al cromosoma X

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Autosómicas dominantes			
		SCA 28: SCA con oftalmoparesia e hiperreflexia (ADCA I): AFG3L2; 18p11.21	
	Ataxia cerebelosa, sordera y narcolepsia (ADCA-DN): DNMT1; 19p13.2		
	Atrofia óptica 1 (OPA1): OPA1; 3q29		
		Oftalmoplejía externa progresiva con deleciones del ADN mitocondrial, autosómica dominante 3 (PEOA3; PEO 1): TWNK; 10q24.31	
	PEO, autosómica dominante (PEOA5): RRM2B; 8q22.3		
Ligadas al cromosoma X			
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa E1-alfa: PDHA1; Xp22.12; XLD			
Anemia sideroblástica y ataxia espinocerebelosa (ASAT; XLSA/A): ABCB7; Xq13.3; XLR			

Tabla 13. Ataxias por defectos de reparación del ADN

Nomenclatura	Datos genéticos	Características clínicas y complementarias	Epidemiología
Ataxia telangiectasia	ATM; 11q22.3; AR	Inicio: 1-2 años. Ataxia cerebelosa; distonía; facies de máscara; coreoatetosis; mioclonus o temblores (25 %); crisis; apraxia oculomotora; neuropatía sensitiva; atrofia muscular espinal; telangiectasias, manchas café con leche; piel progérica, alteraciones de los cabellos; alteraciones esclerodérmicas; predisposición a neoplasias (35 %); hipogonadismo; baja estatura infecciones respiratorias recurrentes. Deficiencia de inmunoglobulinas. α-fetoproteína elevada. RM: cerebelo pequeño	Europa, Arabia Saudí, Canadá, Pakistán y Japón
ATLD1	MRE11A; 11q21; AR	Inicio: primera infancia. Ataxia de la marcha, corea, distonía, espasticidad de extremidades inferiores; apraxia oculomotora. Atrofia cerebelosa	Europa, Arabia Saudí, Canadá, Pakistán y Japón
ATLD2	PCNA; 20p13-p12; AR	Inicio: infancia. Cognitivo: desarrollo tardío, dificultades de aprendizaje, deterioro; ataxia con inestabilidad para la marcha, disartria; disfagia. Sordera neurosensorial, displasia laberíntica, vestíbulos levemente dilatados. Ojo: fotofobia; fotosensibilidad, neoplasia inducida por el sol (1 paciente). Baja estatura; deformidad de los pies; contracturas articulares; microcefalia (algunos. Pérdida del estirón puberal. Envejecimiento prematuro. Telangiectasias de piel y conjuntivas. RM: atrofia cerebelosa, vermis y hemisferios	2 familias amish de Ohio, 4 pacientes
Ataxia oculomotora con apraxia 4 (AOA4)	PNKP; 19q13.33; AR	Edad de inicio: 1 a 9 años (media 4,3 años). Distonía, ataxia. Apraxia oculomotora. Polineuropatía distal: pérdida de sensibilidad, vibración. Déficit motor. Deterioro cognitivo (50 %). Obesidad (40 %). Curso: progresivo a silla de ruedas en 2ª o 3ª década. RM cerebral: atrofia cerebelosa ± atrofia del tronco encefálico. Hipoalbuminemia	8 familias portuguesas y 1 noruega
SCAR1: Ataxia oculomotora con apraxia 2 (AOA2)	SETX; 9q34.13; AR	Comienzo: 2 a 22 años (media 15 años). Ataxia: trastorno de la marcha grave, extremidades y tronco leve. Extrapiramidal: coreoatetosis, posturas distónicas al caminar, cara de máscara con enfermedad grave. Oftalmología: apraxia oculomotora presente de forma variable (47 %), afectación del seguimiento lento, nistagmo optocinético ausente, parálisis de las sacadas, sacadas lentas con giro de la cabeza primero y luego de los ojos (distribución: global, vertical > horizontal). La anatomía de los movimientos sacádicos verticales se originan cerca del núcleo intersticial rostral. Neuropatía periférica (93 %) con pérdida sensorial: vibratoria (100 %), posicional (74 %), tacto suave (57 %). Motor: inicio 3ra década con debilidad y atrofia distales. Electrodiagnóstico: pérdida de axones,	Común en franco-canadienses

Tabla 13. Ataxias por defectos de reparación del ADN (continuación)

Nomenclatura	Datos genéticos	Características clínicas y complementarias	Epidemiología
		SNAP con amplitudes ausentes o reducidas; motor con amplitudes del CMAP levemente reducidas. EMG: denervación distal. Reflejos tendinosos ausentes en piernas. Plantar extensor. Cortical: inteligencia normal. Sistémicas: insuficiencia ovárica (pocas pacientes). Progresión a principios de los 20, luego estable; discapacitado del trabajo. TC: atrofia cerebelosa en algunos pacientes leve. Conducción nerviosa: potenciales sensitivos ausentes. α-fetoproteína: elevada. CK sérica: alta en algunos pacientes	
SCAN1	TDP1; 14q32.11; AR	Inicio: 2-22 años. Ataxia cerebelosa: ataxia de la marcha, disartria. Neuropatía axonal sensitivomotora. RMN: atrofia cerebelosa, atrofia cerebral leve. Albúmina sérica: ligeramente reducida. Colesterol sérico: levemente alto	Familia de Arabia Saudí
CANVAS	RFC1; 4p14; AR	Inicio: 33-71 años. Ataxia cerebelosa: desequilibrio para la marcha, apendicular, disartria. Arreflexia vestibular (bilateral). Seguimiento lento sacádico Nistagmus de reojo horizontal o *down beat*. Neuronopatía sensitiva panmodal (100 %). Disautonomía. Tos (algunos pacientes). RM: atrofia cerebelosa, especialmente vermis anterior y dorsal y hemisférica crus I	> 200 pacientes. Norteamérica: 3 % de las ataxias no diagnosticadas. Porcentaje de las ataxias de inicio tardío: 22 %; 62 % de las ataxia + neuronopatía
Ataxia, miopatía, pérdida de audición y retraso del desarrollo	RFC4; 3q27.3; AR	Inicio: neonatal a 30 años. Ataxia: disartria, marcha. Motor: debilidad: general y respiratoria, incoordinación, retraso del desarrollo, hipotonía. Pérdida de audición. Baja estatura. Peso corporal disminuido. Neuropatía periférica (pacientes de edad avanzada). RM: atrofia cerebelosa con el aumento de la edad. Curso: muerte en la infancia en algunos pacientes de inicio temprano	9 pacientes, 8 familias
Síndrome RIDDLE	RNF168; 3q29; AR	Inicio: Infancia. SNC: dificultades de aprendizaje, deterioro leve del control motor, ataxia. Dismorfismo facial. Telangiectasias oculares. Microcefalia. Baja estatura. Fibrosis pulmonar, telangiectasia bronquial, neumonía intersticial, insuficiencia respiratoria. Inmunodeficiencia. Reducción variable de IgA, IgG e IgM en suero. Sensibilidad celular aumentada a la radiación ionizante. Reparación defectuosa del ADN de doble cadena. α-fetoproteína: aumentada	2 pacientes: caucásico y turco
Síndrome de Cockayne A (CSA)	ERCC8; 5q12.1; AR	Inicio: neonatal. Deterioro mental progresivo. Aspecto progérico (piel fotosensible y pigmentada). Trastorno de la marcha, disartria. Crisis. Temblor. Atrofia óptica; estrabismo; hiperopia; opacidad corneal; cataratas; pigmentación retiniana en «sal y pimienta»; degeneración pigmentaria retiniana; ojos «hundidos»; disminución de lacrimación. Hipoacusia neurosensorial. Nistagmus. Neuropatía periférica desmielinizante y axonal. Retraso del crecimiento intrauterino. Dismorfismo. Enanismo caquéctico. Dientes ausentes/hipoplásicos. Cardiarritmia; hipertensión; ateroesclerosis precoz. Incidencia incrementada de enfermedad renal. Esplenomegalia. Hipogonadismo, criptorquidia, micropenis, ciclos menstruales irregulares: RM: hidrocefalia, leucodistrofia, calcificaciones	25 % del síndrome de Cockayne
Síndrome de Cockayne B (CSB)	ERCC6; 10q11.23; AR	Inicio: neonatal. Fracaso del desarrollo. Retraso mental con incapacidad para el lenguaje; no se sienta ni camina de forma independiente. Retinopatía pigmentaria. Cataratas congénitas. Pérdida auditiva neurosensorial. Neuropatía periférica desmielinizante. Pérdida de tejido adiposo. Contracturas articulares. Cara: ojos pequeños, hundidos, puente nasal prominente, triangular. Apariencia senil. cifosis. Enanismo caquéctico. Microcefalia. Leucodistrofia, atrofia de la corteza y el cerebelo, calcificaciones. Fallecimiento: 5-10 años	2/3 de los síndromes de Cockayne con NER defectuoso
Síndrome cerebro-oculo-facio-esquelético-4 (COFS4)	ERCC1; 19q13.32; AR	Inicio: neonatal. Hipertonía: reflejos tendinosos hiperactivos. Nistagmus. Microcefalia. Micrognatia; ojos hundidos. Contracturas de rodillas, codos, muñecas. camptodactilia, pulgares aducidos, extremidades rígidas, acetábulos inclinados de manera muy pronunciada, huesos largos y delgados con metáfisis ligeramente acampanadas, cifoescoliosis. Fallecimiento: 2,5 años	1 paciente
Xeroderma Pigmentosum	Genotipos XP Grupo A: XPA 9q22.33 XP Grupo B + Cockayne: ERCC3;	Inicio: <8 años. Ataxia con disartria y trastorno de la marcha. Coreoatetosis. Espasticidad (comienzo 3ª década). Deterioro progresivo mental y cognitivo. Sordera neurosensorial. Fotofobia; conjuntivitis; queratitis; ect y entropion. Neuropatía periférica sensitivomotora. Piel: fotosensibilidad; cánceres de comienzo precoz; atrofia; telangectasias; sequedad; pecas.	Prevalencia variable. 1 por millón en los Estados Unidos, 2,3 por millón en Europa Occidental y 45 por millón en Japón.

Tabla 13. Ataxias por defectos de reparación del ADN (continuación)

Nomenclatura	Datos genéticos	Características clínicas y complementarias	Epidemiología
Xeroderma Pigmentosum	2q14.3 XP Grupo C: XPC; 3p25.1 XP Grupo D + Cockayne ERCC2; 19q13.32 XP Grupo E: DDB2; 11p11.2 XP Grupo F ± Cockayne y anemia de Fanconi: ERCC4; 16p13.12 XP Grupo G + Cockayne; AR	RM: Atrofia cerebral; hiperintensidades en T2 de la sustancia blanca	También se han descrito poblaciones afectadas en el norte de África y Oriente Medio, con una frecuencia menos conocida
CANVAS	RFC1; 4p14; AR	Inicio: 33-71 años. Ataxia cerebelosa: desequilibrio para la marcha, apendicular, disartria. Arreflexia vestibular (bilateral) Seguimiento lento sacádico Nistagmus de reojo horizontal o *down beat*. Neuronopatía sensitiva panmodal (100 %). Disautonomía. Tos (algunos pacientes). RM: atrofia cerebelosa, especialmente vermis anterior y dorsal y hemisférica crus I	>200 pacientes. Norteamérica: 3 % de las ataxias no diagnosticadas. Porcentaje de las ataxias de inicio tardío: 22 %; 62 % de las ataxia + neuronopatía.
SCAR23: Ataxia con epilepsia y retraso mental: TDP2; 6p22.3	TDP2; 6p22.3; AR	Edad de inicio: 2 meses a 12 años. Encefalopatía epiléptica, epilepsia generalizada sintomática, crisis frecuentes (1 a 4 por día); refractarias a los fármacos antiepilépticos. Ataxia progresiva (silla de ruedas). Discapacidad intelectual: CI 30 a 40. Microcefalia. Afectación sistémica: arritmia cardíaca, dismotilidad GI. EEG: actividad epileptiforme	6 pacientes (familias irlandesas y egipcias)
SCAR26: Ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva 26: XRCC1; 19q13.31	XRCC1; 19q13.31; AR	Edad de inicio: 28 años. Ataxia (trastorno de la marcha, dismetría de las extremidades); disfagia. Ojos: apraxia oculomotora, nistagmo, movimientos sacádicos hipermétricos. Polineuropatía distal: debilidad y pérdida sensorial. Reflejos tendinosos: reducidos. Curso progresivo a la pérdida de la deambulación. Estudios de conducción nerviosa: pérdida de axones, motores y sensoriales. Imágenes cerebrales: atrofia cerebelosa, progresiva	

Tabla 14. Otras ataxias cerebelosas progresivas autosómicas recesivas

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
SCAR20: Ataxia con retraso mental: SNX14; 6q14.3	Síndrome acalasia-addisonianismo-alacrimia (AAA) (Allgrove): AAAS; 12q13.13	SCAR8: Ataxia cerebelosa pura (ARCA1; Beauce ataxia): SYNE1; 6q25.2	
Síndrome de ataxia, temblor intencional e hipotonía con inicio en la niñez (ATITHS): POU4F1; 13q31.1		Ataxia cerebelosa pura con mutaciones en homocigosis en el gen PNPLA6: PNPLA6; 19p13.2	SCAR11: Ataxia cerebelosa con retraso psicomotor (ARCA): SYT14; 1q32.2
Ataxia cerebelosa, anomalías cerebrales y defectos de conducción cardíaca (CABAC): EXOSC5; 19q13.2	SCAR24: Ataxia + cataratas, inicio en la niñez: UBA5; 3q22.1	Ceroidolipofuscinosis neuronal, 11 (CLN11): GRN; 17q21.31	SCAR22: Ataxia con retraso mental y manifestaciones piramidales: VWA3B; 2q11.2
Atrofia cerebelosa, discapacidad visual y retraso psicomotor (CAVIPMR): EMC1; 1p36.13	Ataxia con distrofia macular en ojo de buey	SCAR32: PRDX3; 10q26.11	Disinergia cerebelosa mioclónica de Hunt (CPDV)
Ataxia Cayman: ATCAY; 19p13.3			Ataxia cerebelosa con deficiencia de coenzima Q10 muscular (EAOH): Ataxia + hipogonadismo hipergonadotrópico: APTX; 9p21.1
Cataratas congénitas, hipoacusia y neurodegeneración (CCHLND): SLC33A1; 3q25.31	Ataxia espinocerebelosa con ceguera y sordera 1 (SCABD1); PEX6; 6p21.1	SCAR4: Ataxia espinocerebelosa con intrusiones sacádicas (SCASI; SCA24): VPS13D; 1p36.22-p36.21	

Tabla 14. Otras ataxias cerebelosas progresivas autosómicas recesivas (continuación)

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
SCAR2: Ataxia cerebelosa 1 (CLA1; Norman; CPD III): PMPCA; 9q34.3	SCAR30: Ataxia y retraso mental: PITRM1; 10p15.2		SCAR27: Ataxia + espasticidad y demencia: GDAP2; 1p12
Charlevoix-Saguenay - Ataxia espástica (ARSACS; SPAX6): SACS; 13q12.12			Ataxia: Inicio en la edad adulta con lesiones talámicas: POLG; 15q26.1
SCAR7: Ataxia cerebelosa, inicio en la niñez: TPP1; 11p15.4	Síndrome variante de SPG7: ataxia + espasticidad y oftalmoparesia externa progresiva (PEO), inicio en la edad adulta: PGN; 16q24.3		
Síndromes de Galloway-Mowat (Nefro-SNC) (GAMOS) 1: WDR73; 15q25; 3: OSGEP; 14q11; y 4: TP53RK; 20q13			
SCAR14: Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil y retraso psicomotor (SPARCA1): SPTBN2; 11q13.2			
SCAR28: Atrofia cerebelosa, retraso en el desarrollo y espasticidad: THG1L; 5q33.3			
Síndrome Karak (NBIA2B): PLA2G6; 22q13.1			
Ataxia de la columna posterior y retinosis pigmentaria (AXPC1; PCARP): FLVCR1; 1q32.3			
Enfermedad de Salla: SLC17A5; 6p13			
Degeneración espinocerebelosa con distrofia corneal macular, cataratas congénitas y miopía: AR			
Leucodistrofia con tembloratáxia e hipomielinización central (TACH): POLR3A; 10q22.3			
SCAR31: ATG7; 3p25.3			

Tabla 15. Otras ataxias cerebelosas progresivas autosómicas recesivas: ataxia + epilepsia y ataxia + neuropatía motora

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Ataxia + Epilepsia			
SCAR9: Ataxia cerebelosa, crisis y deficiencia de ubiquinona (ARCA2; COQ10D4): ADCK3; 1q42.13		Epilepsia mioclónica progresiva y polineuropatía desmielinizante (EPM4) con o sin insuficiencia renal: SCARB2; 4q21.1	Síndrome de Knobloch, tipo 1: COL18A1; 21q22.3
Síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos: tipo 1c (CDG1C): ALG6; 1p13.3			
Síndrome de Dravet con neuropatía motora: SCN1A; 2q24.3	Síndrome ataxiaepilepsia mioclónica progresiva (EPM1B): PRICKLE1; 12q12		
SCAR12: Ataxia con epilepsia y retraso mental; WWOX; 16q23.1-q23.2	Epilepsia mioclónica progresiva 1A (Unverricht and Lundborg): CSTB; 21q22.3		
SCAR15: Ataxia con epilepsia y retraso mental (Salih): RUBCN; 3q29			
Ataxia + epilepsia mioclónica progresiva (North Sea; EPM6): GOSR2; 17q21.32			

Tabla 15. Otras ataxias cerebelosas progresivas autosómicas recesivas: ataxia + epilepsia y ataxia + neuropatía motora (continuación)

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Opsoclono-Mioclono-Ataxia: KCTD7; 7q11.21	Ataxia con parálisis de la mirada hacia arriba		
LGMD R18: Distrofias de la cinturas con trastorno del movimiento y discapacidad intelectual: TRAPPC11; 4q35.1			
SCAR33: RNU12; 22q13.12	SeSAME: crisis, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental, desequilibrio electrolítico: KCNJ10; 1q23.2		
Ataxia + neuropatía motora			
Neurodegeneración, inicio en la niñez con atrofia cerebelosa (CONDCA): AGTPBP1; 9q21.33	Ataxia + neuropatía motora: PEX10; 1p36.32		Ataxia con parálisis abductora de la laringe y neuropatía motora
SPAX9: ataxia espástica + neuropatía motora: CHP1; 15q15.1		SCAR10: ataxia + neuropatía motora 2 (CoenzymeQ10 deficiency): ANO10; 3p12.1-p21.33	

Tabla 16. Otras ataxias cerebelosas progresivas autosómicas recesivas: ataxia + neuropatía y AOA

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Ataxia + neuropatía			
SCAR21: neuropatía hepatocerebelosa: SCYL1; 11q13.1	Ataxia de Friedreich 1 (FRDA1): FXN; 9q21.11		
Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (IOSCA): TWNK (c10orf2); 10q24.31	Ataxia de Friedreich 2 (FRDA2): FXN; 9p23-p11		
Variante SH3TC2: neuropatía + síndrome cerebeloso: SH3TC2: 5q32		Ataxia, tos + neuropatía sensorial	
Neurodegeneración con retraso del desarrollo, ataxia y neuropatía axonal (CONDSIAS): ADPRHL; 1p34.3			
Síndrome de Marinesco-Sjögren: SIL1; 5q31.2	Ataxia cerebelosa de inicio precoz con re-flejos tendinosos retenidos (EOCA): 13q11-12 + *Other loci*		
	Síndrome de ataxia mitocondrial recesiva (MIRAS): POLG1; 15q26.1		
	Polineuropatía, hipoacusia, ataxia, retinitis pigmentosa y cataratas (PHARC, Refsum-*like* disorder): ABHD12; 20p11.21		
	Ataxia espinocerebelosa con movimientos oculares lentos (SDSEM)	Neuropatía sensitiva hereditaria + oftalmoplejía (SANDO): POLG1; 15q26.1	
Ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal 3 (SCAN3): COA7; 1p32.3			
Ataxia- apraxia oculomotora (AOA)			
Ataxia de inicio precoz con apraxia oculomotora e hipoalbuminemia (AOA1): APTX; 9p21.1			
SCAR18: Ataxia, apraxia oculomotora + atrofia cerebelosa: GRID2; 4q22.1-q22.2	SCAR1: Ataxia con apraxia oculomotora 2 (AOA2; SCAN2): SETX; 9q34.13		
Ataxia con apraxia oculomotora 4 (AOA4): PNKP; 19q13.33		Ataxia con apraxia oculomotora 3 (AOA3): PIK3R5; 17p13.1	
Síndrome de deficiencia de coenzima Q10: Ataxia + (COQ10D9): COQ5; 12q24.31			
Displasia y quistes cerebelosos (CDC):LAMA1; 18p11.31			
Síndrome cerebro-renal: SLC30A9; 4p13			

Tabla 17. Otras ataxias cerebelosas progresivas autosómicas recesivas: ataxia + sordera y ataxia + degeneración de retina.

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Ataxia + sordera			
SCAR19: ataxia-sordera (síndrome de Lichtenstein-Knorr): SLC9A1; 1p36.11	SCAR3: ataxia espinocerebelosa con ceguera y sordera (SCABD2): SLC52A2; 8q24.3		
Síndrome de Chudley McCullough (CMCS): GPSM2; 1p13.3	Leucodistrofia + ataxia y sordera (AR-LAD): RNF220; 1p34.1		
Leucoencefalopatías			
Leucoencefalopatía progresiva con insuficiencia ovárica (LKENP): AARS2; 6p21.1	Leucoencefalopatía con afectación del tronco encefálico y de la médula espinal y elevación del lactato (LBSL): DARS2; 1q25.1		
Leucoencefalopatía con ataxia, signos de motoneurona superior y polineuropatía (RPIAD): RPIA; 2p11.2			
Leucoencefalopatía con ataxia (LKPAT): CLCN2; 3q27.1			
Ataxia espástica de Portneuf con leucoencefalopatía (ARSAL; SPAX3): MARS2; 2q33.1			
Leucoencefalopatías con sustancia blanca evanescente: EIF2B1; 12q24.31 - EIF2B2; 14q24.3 - EIF2B2; 1p34.1 – EIF2B4; 2p23.3 - EIF2B5; 3q27.1			
Ataxia + degeneración de la retina			
Degeneración cerebelosa-retiniana infantil (ICRD): ACO2; 22q13.2	Ataxia cerebelosa, degeneración retiniana y deterioro cognitivo: CTSD; 11p15.5		

Tabla 18. Otras ataxias progresivas autosómicas recesivas: neurodesarrollo

Infancia <10 años
Neurodesarrollo
Trastorno del neurodesarrollo, microcefalia + ataxia (NED): TPR; 1q31.1
Ataxia + neurodegeneración y epilepsia (NEDAMSS): IRF2BPL; 14q24.3
Trastorno del neurodesarrollo + Ataxia (NEDCAM): GEMIN5; 5q32.2
Trastorno del neurodesarrollo con atrofia cerebelosa ± crisis (NEDCAS): BRAT1; 7p22.3
Trastorno del neurodesarrollo con deterioro del desarrollo intelectual, hipotonía y ataxia (NEDIDHA): DOCK3; 3p21.2
Trastorno del neurodesarrollo con microcefalia, ataxia y crisis (NEDMAS): SARS1; 1p13.3
Trastorno del neurodesarrollo: ATP2B2; 3p25.3
Trastornos del neurodesarrollo, del movimiento y ataxia: trastorno del desarrollo intelectual, autosómico recesivo 69: ZBTB11; 3q12.3

Tabla 19. Ataxia + hipogonadismo

Entidad	Entidad
Oftalmoplejía externa progresiva, autosómica dominante 1	POLG1; 15q26.1; AD
Atrofia óptica (OPA1)	OPA1; 3q29; AD
SCA 17: ataxia con deterioro intelectual	TBP; 6q27; AD
Ataxia cerebelosa con deficiencia de coenzima Q10 muscular (EAOH)	APTX; 9p21.1; AR

Tabla 19. Ataxia + hipogonadismo (continuación)

Entidad	Entidad
Cataratas congénitas, dimorfismo facial y síndrome neuropático (CCFDN)	CTDP1; 18q23; AR
SPG46: variante ataxia espástica	GBA2; 9p13.3; AR
Ataxia, hipogonadismo y polineuropatía (síndrome de Parrault 1)	HSD17B4; 5q23.1; AR
Hipogonadismo hipergonadotrópico, ataxia y SNC	MMACHC; 1p34.1; AR
SPG39: variante ataxia e hipogonadismo	PNPLA6; 19p13.2; AR
Ataxia con leucodistrofia (síndrome 4H, HLD11)	POLR1C; 6p21.1
Temblor-ataxia con hipomielinización central (TACH), leucodistrofia (síndrome 4H; HLD7)	POLR3A; 10q22.3; AR
Hipomielinización, hipodoncia, hipogonadismo hipogonadotrópico (síndrome 4H; HLD8)	POLR3B; 12q23.3; AR
Leucodistrofia hipomielinizante 21 (síndrome 4H, HLD21)	POLR3K; 16p13.3; AR
Ataxia e hipogonadismo hipogonadotrófico	PRDM13; 6q16.2; AR
Hipogonadismo hipogonadotrópico (CAHH; Gordon Holmes; GDHS)	RNF216; 7p22.1; AR
Marinesco-Sjögren	SIL1; 5q31.2; AR
Ataxia ± Hipogonadismo o espasticidad (SCAR 16)	STUB1; 16p13.3; AR
Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (IOSCA)	C10orf2 (*Twinkle*); 10q24.31; AR
PCH7: Atrofia pontocerebelosa + hipogonadismo	TOE1; 1p34.1; AR
Ataxia cerebelosa e hipogonadismo hipergonadotrópico	HSD17B4; 5q23.1; AR (adulto)
Retraso mental, ligado al cromosoma X, sindrómico 15 (tipo Cabezas)	CUL4B; Xq24; XLR
Síndrome de Kearns-Sayre	Deleción grande simple de ADNmt

Tabla 20. Ataxias espinocerebelosas (SCA) autosómicas dominantes

Tipos de mutaciones		
Repeticiones CAG	Codificantes	SCA1 (ATXN1, 6p22.3); SCA2 (ATXN2, 12q24.12); SCA3 (ATXN3, 14q32.12); SCA6 (CACNA1A, 19p13.13); SCA7 (ARXN7, 3p14.1); SCA17 (TBP, 6q27); SCA51 (THAP11, 16q22.1); DRPLA (ATN1, 12p13.31)
Repeticiones CAG	No codificantes	SCA12 (PPP2R2B, 5q32)
Repeticiones CAA	No codificantes	SCA27B (FGF14, 13q33.1)
Otras repeticiones	CTG/CAG ATTCT TGGAA GGCCTG (intrónica) ATTTC (inserción) (no codificante)	SCA8 (ATXN8OS, 13q21.33/ATXN8, 13q21) SCA10 (ATXN10, 22q13.31) SCA31 (BEAN, 16q21) SCA36 (NOP56, 20p13) SCA37 (DAB1, 1p32.2-p32.1)
Otras mutaciones	Puntuales	SCA5 (SPTBN2, 11q13.2); SCA11 (TTBK2, 15q15.2); SCA13 (KCNC3, 19q13.33); (SCA14 (PRKCG, 19q13.42); SCA15-16 y 29 (ITPR1, 3p26.1); SCA19 (KCND3, 1p13.2); (SCA21 (TMEM240, 1p36.33); SCA23 (PDYN, 20p13); SCA25 (PNPT1, 2p16); SCA26 (EEF2, 19p13.3); SCA27A (FGF14, 13q33.1); SCA28 (AFG3L2, 18q11.21), SCA34 (ELOVL4, 6q14.1); SCA35 (TGM6, 20p13); SCA38 (ELOVL5, 6p12.1); SCA40 (CCDC88C, 14q32.11-q32.12); SCA41 (TRPC3, 4q27); SCA42 (CACNA1G, 17q21.33); SCA43 (MME, 3q25.2); SCA44 (GRM1, 6q24.3); SCA45 (FAT2, 5q33.1); SCA46 (PLD3, 19q13.2); SCA47 (PUM1, 1p35.2); SCA48 (STUB1, 16p13.3); SCA49 (SAM9DL) ; SCA50 (17q25.3); SLC1A3 (5p13.2)
	Duplicación Deleción	SCA20 (11q22) SCA22 (KCND3, 1p13.2)
Locus		SCA18 (7q22-q32); SCA25 (2p21-p13); SCA30 (4q34.3-q35.1); SCA32 (7q32-q33); SCA39 (11q21-q22.3)

Tabla 20. Ataxias espinocerebelosas (SCA) autosómicas dominantes (continuación)

Fenotipos clínicos		
Edad de comienzo	Tardío (≥25 años)	SCA1; SCA3; SCA4; SCA5; SCA6; SCA8; SCA9; SCA11; SCA12; SCA14; SCA15; SCA16; SCA19; SCA20; SCA22; SCA23; SCA26; SCA27; SCA30; SCA31; SCA32; SCA34; SCA35; SCA36; SCA37; SCA38; SCA40; SCA41; SCA42; SCA43; SCA44;SCA45; SCA46; SCA47; SCA48; SCA49; SLC1A3; SLC1A3; SCA50; SCA51; DRPLA
	Adulto joven	SCA2; SCA7; SCA10; SCA17; SCA18; SCA19; SCA21; SCA22; SCA27; SCA28; SCA42 ; SCA49; SCA51; DRPLA
	Infancia	SCA13; SCA19; SCA21; SCA25; SCA27; SCA39; SCA42; SCA47; SCA51; DRPLA
Anticipación		SCA1; SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA8; SCA10; SCA12; SCA17; SCA20; SCA22; SCA31; SCA51; DRPLA
Polineuropatía		SCA1; SCA2; SCA3; SCA4; SCA6; SCA8; SCA12; SCA14; SCA18; SCA25; SCA27A; SCA27B; SCA38; SCA43; SCA46; SCA49
Motoneurona inferior, fasciculaciones		SCA3, SCA36
Signos de motoneurona superior		SCA1; SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA8; SCA9; SCA12; SCA17; SCA23; SCA28; SCA35; SCA39; SCA40; SCA42; SCA44 (±); SCA47; SCA51; (20 %)
Parkinsonismo		SCA2; SCA3; SCA8; SCA9; SCA12; SCA17; SCA19; SCA20; SCA21; SCA48
Corea		SCA2 (rara); SCA17; SCA27; SCA47; SCA48; DRPLA
Distonía		SCA3; SCA12 (axial); SCA17; SCA19; SCA35 (tortíco-lis); SCA48
Discinesia		SCA27
Temblor		SCA2; SCA8; SCA12; SCA15-16 y 29, SCA19; SCA20 (palatino); SCA27A; SCA27B; NPTX1 (50 %)
Mioclono		SCA1; SCA2; SCA3; SCA5; SCA6; SCA7; SCA10; SCA11; SCA14; SCA19; NPTX1 (algunos)
Disfonía		SCA20
Deterior cognitivo		SCA1; SCA2; SCA3; SCA8; SCA12; SCA13; SCA16; SCA19; SCA21; SCA22; SCA27A; SCA29; SCA47; SCA48; NPTX1 (leve); DRPLA
Retraso mental		SCA13; SCA21; SCA27
Crisis epilépticas		SCA7; SCA10; SCA13; SCA17; SCA47; DRPLA
Ataxia episódica		SCA27B
Sacadas lentas		SCA1, SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA28; SCA46; SCA51
Nistagmus	***Downbeat***	SCA6; SCA27B; SCA45
Tipos de mutaciones		
Nistagmus	**De reojo**	SCA1; SCA3; SCA6; SCA26; SCA27B; SCA46; SCA49; NPTX1
	Head-Shaking	SCA6
Apraxia oculomotora		NPTX1
Pseudoexoftalmos		SCA1; SCA2; SCA3
Oftalmoparesias		SCA1; SCA2; SCA3; SCA7; SCA8; SCA9; SCA28
Ptosis		SCA7; SCA28; SCA47
Movimientos verticales anormales		SCA6; SCA26; SCA30; SCA37
Retinopatía/maculopatía/pérdida de visión)		SCA7, SCA47
Hipoacusia		SCA19; SCA25 (algunos)
Vértigo		SCA27B
Atrofia troncoencefálica		SCA1; SCA2; SCA3; SCA6 (leve); SCA7; SCA13; SCA34; SCA40
Alteraciones gastrointestinales		SCA25

Tabla 21. Ataxias episódicas

Tipo	Edad de inicio (años)	Duración del episodio	Síntomas	Datos intericales	Desencadenantes	Genética
EA1	Infancia-2ª década (<20)	Segundos a minutos	Ataxia, mareo, disartria, inestabilidad, visión borrosa, clic cefálico, debilidad, mioquimias, CK↑ ± coreoatetosis ± vértigo ± cefalea	Neuromiotonía, calambres, marcha espástica ± ataxia ± crisis ± anomalías esqueléticas ± hipoacusia ± hipertermia	Ejercicio; cambios posturales bruscos, estrés; sobresalto	KCNA1; 12p13.32; AD >25 mutaciones
EA2	Infancia-adolescencia (<20)	(>10) ½ a 6 horas	Ataxia, vértigo (50 %), inestabilidad truncal, disartria, debilidad (50%), cefalea ± hemiplejia episódica	Ataxia, nistagmus (*downbeat nystagmus*), diplopia, debilidad ± disfunción vestibular ± distonía ± crisis	Ejercicio; estrés; calor; alcohol	CACNA1A; 19p13.13; AD; penetrancia incompleta
EA3	1-42 años	1 minuto a 6 horas	Vértigo, tinnitus, cefalea, doplopia, debilidad	Mioquimia interictal (50 %)	Cinesigénica	1q42; AD
EA4	3ª-6ª décadas	Horas	Vértigo, tinnitus, diplopia, ataxia	Nistagmus, seguimiento lento alterado, espasticidad	Movimientos bruscos, estrés, ejercicio, fatiga	AD
EA5	3ª-4ª décadas	Horas-semanas	Vértigo, ataxia	Nistagmus, ataxia	*Downbeat nystagmus*, disartria, ataxia de tronco	CACNB4; 2q23.3; AD; penetrancia incompleta
EA6	Infancia (<10)	Horas	Hipotonía, ataxia, migraña, fotofobia, fonofobia, hemiplejía alternante, hemianopsia, vértigo, coma, crisis (raras)	Diplopia, retraso del desarrollo motor, retraso mental leve, hiperreflexia, ataxia	Fiebre, enfermedad, alimentación, estrés, ejercicio	SLC1A3; 5p13.2; AD
EA7	< 20	Horas a días/ mensual - anual	Ataxia, debilidad ± vértigo	No	Ejercicio; excitación	AD
EA8	1-2 años	Minutos a horas/2 al día - mensuales	Ataxia, disartria, debilidad ± nistagmus ± mioquimias (+++perioculares) ± migraña	Temblor intencional	Cansancio; estrés	1p36.13-p34.3; AD
EA9	2-8 años	Segundos – 7 días	Ataxia ± vértigo	Temblor, nistagmus	Fiebre	FGF14; 13q33.1; AD
CAPOS	3 meses a 5 años	Días - semanas	Ataxia, disminución del nivel de consciencia, hipotonía, tetraparesia	Ataxia **C**erebelosa (100 %), **A**rreflexia (100 %), **P**ie cavo (40 %), atrofia **Ó**ptica (100 %), hipoacusia neuro**S**ensorial (100 %), déficit cognitivo leve	Fiebre	ATP1A3; 19q13.2; AD

Tabla 22. Otras ataxias episódicas

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Ataxia episódica + Epilepsia y mioclonías / crisis neonatales-infantiles familiares benignas: SCN2A; 2q24.3; AD	Ataxia episódica + coreoatetosis paroxística y espasticidad (Distonía -9; DYT9; CSE) / GLUT1*Deficiency Syndrome*: SLC2A1; 1p34.2; AD		Ataxia episódica: CEP290; 11q21.32
Degeneración neuroaxonal infantil con dismorfismo facial (INNFD) / hipotonía infantil con retraso psicomotor y facies característica (IHPRF): NALCN: 13q33.1; AR	Discinesia cinesigénica episódica: Crisis, Discinesias, Ataxia, Migraña episódica y hemipléjica; PRRT2; 16p11.2; AD		SCA35: TGM6; 20p13; AD
Hemiplejia alternante de la niñez 2 (AHC2): ATP1A3; 19q13.2; AD	Leucoencefalopatía con afectación del tronco encefálico y de la médula espinal y elevación del lactato (LBSL): DARS2; 1q25.1; AR		

Tabla 22. Otras ataxias episódicas (continuación)

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Hemiplejia alternante de la niñez 1 (AHC1): ATP1A2; 1q23.2; AD	Deficiencia de piruvato deshidrogenasa E1-alfa: PDHA1; Xp22.12; XLD		
Encefalopatía episódica tipo 5 / *Thiamine metabolism dysfunction syndrome* 5 (THMD5): TPK1; 7q35; AR	SCA27: FGF14; 13q33.1; AD		
Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 32 / Encefalopatía epiléptica infantil precoz 32 (EIEE32): KCNA2; 1p13.3; AD	Ataxia episódica + Diplopia: SCN8A; 12q13.13; AD (*de novo*)		
Citrulinemia tipo 1: ASS1; 9q34.11; AR	Episodic ataxia + Paroxysmal choreoathetosis & Spasticity: GLUT1; 1p34.2; AD		
Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers: PACS1; 11q13.1-q13.2; AD			
Leber congenital amaurosis 10; *Joubert syndrome* 5; *Meckel syndrome* 4; *¿Bardet-Biedl syndrome* 14?; *Senior-Loken syndrome* 6: CEP290; 12q21.32; AR			
SCA 19/22: Ataxia cerebelosa + deterioro cognitivo: KCND3; 1p13.2; AD o *de novo*			

Tabla 23. Otras ataxias cerebelosas autosómicas dominantes

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Leucodistrofia			
Leucoencefalopatía: hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC; HLD6): TUBB4; 19p13.3			Leucodistrofia de inicio en la edad adulta (ADLD): LMNB1; 5q23.2
Crisis			
Síndrome de Dravet con neuropatía motora: SCN1A; 2q24.3			
Síndrome de deficiencia del transportador 1 de glucosa 2 (GLUT1DS2): SLC2A1; 1p34.2			
Retraso mental autosómico dominante 55 con crisis (MRD55): NUS1; 6p22.1			
Síndrome variante de KCNA2: ataxia + epilepsia: KCNA2; 1p13.3			
Epilepsia mioclónica			
Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 32: KCNA2; 1p13.3	Epilepsia mioclónica progresiva + ataxia (EPM7; MEAK): KCNC1; 11p15.1		
Mioclono			
		Mioclono cortical familiar: NOL3; 16q22.1	
		Mioclono branquial con paraparesia espástica y ataxia cerebelosa: GFAP; 17q21.31	

Tabla 23. Otras ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (continuación)

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Neuropatía periférica			
Ataxia, *early onset* + *neurodevelopmental disorder & neuropathy*: CAPRIN1; 11p13	CMT 1F: NEFL; 8p21.2		
			Ataxia espinocerebelosa con rigidez y neuropatía periférica
		Ataxia con movimientos sacádicos oculares lentos, neuropatía y ortostatismo	
		Neuropatía sensitiva hereditaria + oftalmoplejía (SANDO): POLG1; 15q26.1	
		Neuropatía sensitiva atáxica 2: 16q22.1	
		Neuropatía hereditaria sensitivomotora con ataxia (SMNA): IFRD1; 7q31.1	
			Ataxia hereditaria con termoanalgesia y pérdida de papilas fungiformes: ¿AD?
Miscelánea			
CMS18: miastenia, hiperexcitabilidad cortical, ataxia y discapacidad intelectual: SNAP25; 20p12.2	Enfermedad de inclusión neuronal intranuclear (hialina) (NIID): NOTCH2NLC; 1q21.2	Síndrome de hamartomas múltiples (Cowden; Lhermitte-Duclos; CWS1): PTEN; 10q23.31	
Trastorno mielocerebeloso (ataxiapancitopenia; ATXPC): SAMD9L; 7q21.2			
Trastorno del neurodesarrollo + lenguaje deteriorado y ataxia ± crisis (NEDLAS)	Ataxia cerebelosa, sordera y narcolepsia (ADCA-DN): DNMT1; 19p13.2		
SPG: paraparesia espástica, complicada (ataxia espástica): KCNA2; 1p13.3			
Ataxia espástica hereditaria (SPAX7)		Paraplejía espástica, ataxia ± retraso mental (SPAR)	
Hipotonía, ataxia y retraso del desarrollo (HADDS): EBF3; 10q26.3	Parálisis cerebral atáxica: KCNC3; 19q13.33		Degeneración cerebeloparenquimarosa (CPD I)
Hipotonía, ataxia, retraso en el desarrollo, defectos del esmalte dental (HAD-DTS): CTBP1; 4p16.3	Parálisis cerebral atáxica: ITPR1; 3p26.1		Ataxia con tos espasmódica
	Parálisis cerebral atáxica: SPTBN2; 11q13.2		Demencia familiar con angiopatía amiloide y ataxia espástica: ITM2B; 13q14.2
	Ataxia espástica 1, hereditaria (SPAX1): VAMP1; 12p13.31		Leucoencefalopatía similar a la sustancia blanca evanescente: AD
	Variante SPTAN1: Ataxia ± espasticidad: SPTAN1; 9q34.11		
	Deterioro cognitivo con o sin ataxia cerebelosa: SCN8A; 12q13.13		Síndrome de Von Hippel-Lindau: VHL; 3p25.3
	Distonía 28 (DYT28): KMT2B; 19q13.12		Ataxia - NPTX1: NPTX1; 17q25.3
	Síndrome variante GRID2: paraplejía espástica complicada: GRID2; 4q22.1-q22.2 (deleción)		

Tabla 24. Ataxias cerebelosas progresivas ligadas al cromosoma X

Infancia <2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil (<25 años)	Comienzo tardío (≥25 años)
Miscelánea			
Retraso mental con epilepsia, agrandamiento ventricular rostral: OPHN1; Xq12; XLR	Variante de AIFM1: ataxia cerebelosa + polineuropatía, hipoacusia y discapacidad intelectual: AIFM1; Xq26.1; XLR		Síndrome de temblor/ataxia del cromo-soma X frágil (FXTAS): FMR1; Xq27.3
Retraso mental, microcefalia, epilepsia y ataxia (MRXSCH): SLC9A6; Xq26.3; XLR	Síndrome Arts: PRPS1; Xq22.3; XLR		
Pelizaeus-Merzbacher connatal: PLP1; Xq22.2; XLR	Ataxia-demencia: XLR		
Ataxia congénita ligada al cromosoma X: (SCAX1; OPCAX)ATP2B3: Xq28; XLR			
Ataxia congénita con afectación extrapiramidal (SCAX2): XLR			
Síndrome de Rett: MECP2: Xq28; XLD			

Tabla 25. Ataxias por fármacos: ataxia aguda/subaguda/crónica

Antiepilépticos: Fenitoína: Aguda Neuropatía sensitiva + atrofia cerebelosa Otros antiepilépticos: carbamazepina (CBZ), oxcarbamazepina, lamotrigina, valproato, gabapentina: signos cerebelosos transitorios
Quimioterápicos: 5-fluoracilo: síndrome cerebeloso de evolución aguda o subaguda Arabinósido de citarabina (Ara-C): síndrome cerebeloso crónico Carboplatino: ataxia sensitiva Oxaliplatino: ataxia sensitiva Capecitabina, procarbacina y vincristina: ataxia aguda Metotrexato
Podofilino: ataxia sensitiva
Antibióticos: ataxia cerebelosa Metronidazol (+ neuropatía axonal, + cardiomiopatía) Isoniacida (+ neuropatía sensitiva ± motora, + ataxia, + encefalopatía con crisis, + alteraciones mentales, + neuropatía óptica, + rabdomiolisis) Polimixinas (colistina) Betalactámicos (cefepima, piperacilina/tazobactam, ertapenem) Gatifloxacino Penicilinas semisintéticas
Antiarrítmicos: Amiodarona: ataxia (rara vez), temblor, encefalopatía, neuropatía axonal motora y sensitiva, neuropatía óptica, miopatía Propafenona: ataxia (rara vez)
Litio: ataxia aguda, neuropatía, miopatía, miastenia gravis, síndrome neuroléptico maligno
Barbitúricos
Benzodiacepinas
Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus, sirolimus (inmunomoduladores selectivos)
Glucocorticoides en altas dosis
Piperazina: antihelmíntico, activo frente a ascaris lumbricoides y enterobius vermicularis
Zidovudina: antiviral (ITI) frente a retrovirus
Fenciclidina (fenilciclohexilpiperidina): droga usada como agente anestésico, que posee efectos disociativos, alucinógenos y neurotóxicos. (Polvo de ángel, píldora de la paz y mojado o hierba mala, cuando es consumida en combinación con la marihuana)
Blinatumomab (*bispecific antibody*): indicado para la leucemia linfoblástica aguda podría producir acontecimientos adversos neurológicos, como temblores, encefalopatía, alteración cerebelosa o convulsiones

Tabla 26. Ataxias por tóxicos: ataxias agudas/subagudas/crónicas

Miscelánea:
Tolueno (disolvente, pinturas en aerosol, colas): ataxia y disartria acompañadas de déficit cognitivos y piramidalismo
Triortocresilfosfato (éster organofosforado suavizante del plástico): respuesta colinérgica, neuropatía motora > sensitiva, mielopatía, ataxia
Metil bromuro (fumigante, extintores, refrigeradores): neuropatía sensitivomotora axonal, atrofia óptica, piramidalismo, ataxia, síntomas neuropsiquiátricos, encefalopatía
Cianuro (cassava, yuca): neuropatía sensitivomotora, ataxia sensitiva, mielopatía, atrofia óptica, pérdida de audición (konzo)
Espino cerval (*buckthorn fruit*) (laxante): neuropatía sensitivomotora desmielinizante segmentaria ± axonal (¿ataxia sensitiva?)
Metales:
Mercurio [fungicidas, vapor de mercurio metálico, contaminación aérea, ingestión de pescado (enfermedad de Minamata, 1953-1968)]: células granulares cerebelosas y córtex visual
Subagudas: reducción de campo visual, disminución auditiva, encefalopatía subaguda con eretismo, neuropatía motora subaguda
Crónicas: neuropatía sensitivo-motora, ataxia, encefalopatía, psicosis, temblor
Manganeso (soldaduras, pinturas, insecticidas): temblor de intención, vértigo, ataxia
Bismuto: ataxia, desorientación, mioclonías
Plomo (absorción por ingestión, inhalación y contacto): saturnismo
Manifestaciones agudas: encefalopatía plúmbica (letargia); ataxia y disartria
Neuropatía motora (subaguda), neuropatía sensitiva (crónica), deterioro cognitivo
Talio (raticida, insecticida y dermatofitosis): neuropatía de predominio sensitivo, agitación, temblor, alucinaciones, ataxia, coreoatetosis, convulsiones
Drogas de abuso:
Alcohol
Cocaína: crisis, somnolencia, delirio, ataxia; infarto cerebeloso
Heroína (leucoencefalopatía espongiforme tóxica): ataxia cerebelosa
Hierbas (uso ceremonial):
Kava kava (islas del Pacífico): ataxia postural, temblor
Extracto de semillas de *Peganum Harmala*: agitación psicomotriz, alucinaciones, temblor postural y cinético, dismetría, ataxia y vómitos
Metadona (ingestión accidental): encefalopatía tóxica aguda con descenso del nivel de consciencia; hidrocefalia obstructiva por edema cerebeloso grave
Otros agentes químicos y físicos:
Insecticidas/herbicidas/pesticidas (ingestión deliberada, Sri Lanka): crisis colinérgica → manifestaciones neurológicas y psiquiátricas → signos cerebelosos (a la semana o a las 5-6 semanas)
Armas químicas:
Ácido difenil arsínico: ataxia, diplopia, mioclonus
Saxitoxina (alga → molusco): síntomas GI y neurológicos, síndrome cerebeloso de curso benigno y parestesias
Veneno de escorpión: mioclonus, ataxia cerebelosa; ictus cerebeloso
Hipertermia (>40,5°C, síndrome neuroléptico maligno): ataxia incapacitante → atrofia cerebelosa

Tabla 27. Ataxias cerebelosas carenciales: ataxias subagudas/crónicas

Deficiencia de B1 (alcoholismo, malnutrición, malabsorción, dieta rica en tiaminasas, trastornos hereditarios del metabolismo de la tiamina): encefalopatía de Wernicke (ataxia + paresias oculomotoras + delirio: síndrome de Korsakoff)
Deficiencia de B12 (malabsorción, dieta inadecuada, trastornos congénitos y hereditarios): polineuropatía sensitiva, motora y autonómica, degeneración combinada de la médula, ataxia de la marcha, reducción del olfato y el gusto)
Deficiencia de vitamina E (AVED, ABL, colestasis, colangitis, fibrosis quística, *by-pass* gástrico, síndrome del intestino corto, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal): fenotipo FRDA, polineuropatía sensitivo-motora, amiotrofia distal, distonía, sordera, retinopatía pigmentaria

Tabla 28. Ataxias cerebelosas relacionadas con enfermedades infecciosas

***Agudas*:** **Meningoencefalitis:** varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, echovirus tipo 9, coxsakie B, meningococo, neumococo, borrelia, listeria, micoplasma, tuberculosis, hongos, malaria y SARS-Cov2 **Cerebelitis postinfecciosa:** varicela-zóster, rotavirus, virus de Epstein-Barr, parotiditis, *influenzae* A y B, herpes virus tipo 1, coxsakie A, coxsakie B, echovirus tipo 6 y 9, parvovirus B19, sarampión, hepatitis A, chikungunya, SARS-Cov2, *mycoplasma pneumoniae*, *legionella pneumophilia* **50 % de agentes identificados** **Virus >>> Vacunas**
Subagudas/crónicas: **VIH** **Dengue** **Agentes infecciosos atípicos:** **Enfermedad de Whipple** **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)**
Otros agentes infecciosos: **Panencefalitis rubeólica congénita** **Panencefalitis esclerosante subaguda (sarampión, rubeola)** **Sífilis** **Neurocisticercosis** **Toxoplasmosis**

Tabla 29. Ataxias cerebelosas metabólicas adquiridas: ataxias subagudas/crónicas

Hipotiroidismo (primario, central congénito): deterioro cognitivo, síntomas psicóticos, neuropatías, polineuropatías, epilepsia y ataxia cerebelosa
Hipertiroidismo: temblor fisiológico con un componente cinético (cerebeloso), crisis y piramidalismo
Hipoparatiroidismo: tetania y espasmos, miopatía proximal, deterioro cognitivo, psicosis, calcificaciones encefálica y ataxia cerebelosa
Hipomagnesemia (ingesta inadecuada, vómitos y diarrea, malabsorción, trastornos genéticos, determiados fármacos): ataxia subaguda e hiperintensidades cerebelosas en T2
Siderosis superficial (MAV, cavernomas, ependimomas, Marfan): hipoacusia neurosensorial, ataxia cerebelosa, piramidalismo, demencia, polirradiculopatía motora axonal, anosmia
Degeneración hepatocerebral adquirida y encefalopatía portosistémica (cirrosis): ataxia, parkinsonismo, deterioro cognitivo

Tabla 30. Ataxias cerebelosas por enfermedades autoinmunes: ataxias subagudas

Esclerosis múltiple: SCI, EMRR; triada de Charcot
Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM)
Síndrome de Miller-Fisher
Encefalitis de Bickerstaff
CLIPPERS (*Chronic Lymphocitic Inflammation with Pontine Perivascular Enhacement Responsive to Steroids*)
Degeneración cerebelosa subaguda idiopática con anticuerpos anti-GAD: ataxia cerebelosa, síndrome de la persona rígida, epilepsia y mioclonías (+ diabetes mellitus, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, síndrome poliendocrino)
Ataxia por gluten: neuropatía axonal de predominio sensitivo, crisis parciales complejas, hemeralopia, ataxia cerebelosa
Degeneración cerebelosa paraneoplásica
Ataxia cerebelosa en asociación con autoinmunidad contra canales iónicos y proteínas relacionadas, proteínas organizadoras/de adhesión sináptica, receptores transmisores, células gliales, así como antígenos del tronco encefálico
Síndrome Opsoclonus/Mioclonus: síndrome Ri (ANNA-2)
Sarcoidosis
Pueden cursar con ataxia ocasionalmente como síntoma predominante: **Lupus eritematoso sistémico** **Enfermedad de Behçet** **Síndrome de Sjögren y otras vasculitis sistémicas (PAN, arteritis de la temporal)** **Encefalopatía de Hashimoto**

Tabla 31. Degeneración cerebelosa paraneoplásica: ataxias subagudas

Asociada a tumores: **Pulmón (*small cell*), próstata, neuroblastoma:** anti-Hu o anti-canales del Ca++ (CCVD), CV2, anti-Ri (ANNA2), VGCC, PCA-2, SOX/anti-AGNA, ZIC, amfifisina, GAD65, ANNA3, anti-Ma1 y antiMa2, AMPAR **Mama:** anti-Yo, anti-ITPR1, anti-Ri, anti-Ma1 y antiMa2, amfifisina, AMPAR **Linfomas (Hodgkin):** Anti-DNER (anti-Tr), mGluR1 **Ovario (epitelial), endometrio, trompas de Falopio:** anti-Yo, anti-Ri **Timoma: CV2, GAD65, Caspr2, AMPAR**
Terapias con anticuerpos monoclonales, biespecíficos, CAR T, ICI: **BAB (*bispecific antibodies*)** **CAR T-*cell*** **Inducción de un síndrome neurológico paraneoplásico asociado al anticuerpo anti-Ma2 (Ma2-PNS), (nivolumab por cáncer renal)** **Asociación clara entre el uso de inhibidores del punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*, ICI) y un mayor diagnóstico de Ma2-PNS**

Tabla 32. Técnicas genéticas

Next Generation Sequencing **(NGS) (secuenciación masiva):** **Secuenciación de panel de genes** **Secuenciación completa del exoma (*Whole Exome*, WES)** **Secuenciación completa del genoma (*Whole Genoma*, WGS)**
Técnicas de secuenciación de cadena larga o de cuarta generación (*long read sequencing*)
Amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples o MLPA, hibridación fluorescente in situ (FISH) o *arrays* de hibridación genómica comparativa

Tabla 33. Tipos de mutaciones

Muchas ataxias y paraparesias espásticas son causadas por mutaciones puntuales de la secuencia del ADN en el gen correspondiente: **Variantes *indels*:** tales mutaciones pueden insertar un nuevo nucleótido o eliminar un nucleótido en la secuencia **Sustitución:** cambio de un nucleótido por otro diferente **Mutación *missense*:** reemplazo de un aminoácido de la proteína por otro **Mutación *nonsense*:** se introduce un codón de parada prematuro **Mutación *frameshift*:** el cambio de la pauta de lectura en un gen se refiere a la inserción o deleción de una cantidad de bases nitrogenadas que no es múltiplo de tres **Mutación *splice site*:** inserta, elimina o cambia varios nucleótidos en el sitio específico en el que tiene lugar el corte y empalme durante el procesamiento del ARN mensajero precursor del ARN mensajero maduro **Mutaciones que involucran al promotor u otra secuencia reguladora que actúe en cis**
Mutaciones de expansión dinámica: se caracterizan por la repetición en tándem de, a menudo, un trinucleótido, como en varias ADCA causadas por la expansión de una repetición del triplete CAG dentro de un exón de varios genes, la repetición del trinucleótido GAA dentro del primer intrón en el gen FXN (ataxia de Friedreich), la expansión bialélica de repeticiones del pentanucleótido AAGGG en RFC1 (CANVAS), o el trinucleótido CGG en la región 5'-UTR del gen FMR1, asociado con FXTAS

Tabla 34. Diagnóstico prenatal

Ecografía obstétrica (vr. g.: translucidez nucal)
Screening de α-fetoproteína, hCG, Papp A, uE3, DIA en suero materno
RM fetal
Pruebas genéticas: genotipado de las células fetales (*gold-standard* del diagnóstico genético fetal): **Muestra de vellosidades coriónicas** **Amniocentesis (amniocitos)**

Tabla 35. Tratamientos fisiopatológicos de algunas ataxias hereditarias

Algunas ataxias hereditarias son tratables fisiopatológicamente	
Ataxias cerebelosas asociadas a déficit de CoQ10 (SCAR9, COQ2, PDSS2, COQ4, COQ5, COQ9, SCAR10); AOA1	Dosis altas de coenzima Q10
Xantomatosis cerebrotendinosa	Ácido quenodeoxicólico y estatinas
Deficiencia de vitamina E (ABL, hipo-betalipoproteinemia, AVED)	Altas dosis de vitamina E
Deficiencia de GLUT1	Dieta cetogénica
Deficiencia de biotinidasa	Dosis sustitutivas de biotina
Enfermedad de Hartnup	Dieta rica en nicotinamida o triptófano, y rica en proteínas, protección solar y evitar los medicamentos fotosensibilizadores
Deficiencia de piruvato	Tiamina, carnitina o ácido lipoico y dieta cetogénica
Hiperamoniemia y trastornos del ciclo de la urea	Dieta baja en proteínas y arginina; ornitina y citrulina, fenilbutirato sódico
Maple syrup urine disease	Restricción de proteínas, tiamina
Enfermedad de Refsum	Dieta baja en ácido fitánico, plasmaféresis
Niemann Pick tipo C (NPC1)	Miglustat
Enfermedad de Wilson	Penicilamina y otros quelantes, zinc
EA1	Acetazolamida
EA2	Acetazolamida; 4-aminopiridina

BIBLIOGRAFÍA

1. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet. 1983 May 21;1(8334):1151-5.
2. Berciano J. Introducción: En Ataxias y paraplejías hereditarias. Aspectos clínicos y genéticos. IX Congreso Nacional de Neurología, Santander, 26-29 de mayo, 1993. Ediciones ERGON, S.A., Madrid, 1993.
3. Artuch R, Aracil A, Mas A, et al. Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. Neuropediatrics. 2002 Aug;33(4):190-3.
4. Artuch R, Brea-Calvo G, Briones P, et al. Cerebellar ataxia with coenzyme Q10 deficiency: diagnosis and follow-up after coenzyme Q10 supplementation. J Neurol Sci. 2006 Jul 15;246(1-2):153-8.
5. Pineda M, Arpa J, Montero R, et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. Eur J Paediatr Neurol. 2008 Nov;12(6):470-5.
6. Velasco-Sánchez D, Aracil A, Montero R, et al. Combined therapy with idebenone and deferiprone in patients with Friedreich's ataxia. Cerebellum. 2011 Mar;10(1):1-8.
7. Arpa J, Sanz-Gallego I, Medina-Báez J, et al. Subcutaneous insulin-like growth factor-1 treatment in spinocerebellar ataxias: an open label clinical trial. Mov Disord. 2011 Feb 1;26(2):358-9.
8. Saute JA, da Silva AC, Muller AP, et al. Serum insulin-like system alterations in patients with spinocerebellar ataxia type 3. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):731-5.
9. Arpa J, Sanz-Gallego I, Rodríguez-de-Rivera FJ, et al. Triple therapy with darbepoetin alfa, idebenone, and riboflavin in Friedreich's ataxia: an open-label trial. Cerebellum. 2013 Oct;12(5):713-20.
10. Pandolfo M, Arpa J, Delatycki MB, et al. Deferiprone in Friedreich ataxia: a 6-month randomized controlled trial. Ann Neurol. 2014 Oct;76(4):509-21.
11. Sanz-Gallego I, Rodríguez-de-Rivera FJ, Pulido I, et al. IGF-1 in autosomal dominant cerebellar ataxia - open-label trial. Cerebellum Ataxias. 2014 Oct 2;1:13.
12. Sanz-Gallego I, Torres-Aleman I, Arpa J. IGF-1 in Friedreich's Ataxia - proof-of-concept trial. Cerebellum Ataxias. 2014 Jul 4;1:10.
13. Arpa J, Sanz-Gallego I, Rodríguez-de-Rivera FJ, et al. Triple therapy with deferiprone, idebenone and riboflavin in Friedreich's ataxia - open-label trial. Acta Neurol Scand. 2014 Jan;129(1):32-40.
14. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 15;13(1):140.
15. Ortega Suero G, Abenza Abildúa MJ, Serrano Munuera C, et al. Epidemiology of ataxia and hereditary spastic paraplegia in Spain: a cross-sectional study. Neurologia (Engl Ed). 2021 Mar 25:S0213-4853(21)00021-9. English, Spanish.
16. Arpa Gutiérrez FJ, Abenza Abildúa MJ, Rouco Axpe I, et al. Practical recommendations for the clinical evaluation of patients with hereditary ataxia and hereditary spastic paraplegia. Neurologia (Engl Ed). 2022 Nov 14:S2173-5808(22)00174-2.
17. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. Adv Neurol. 1993;61:1-14.
18. Rossi M, Anheim M, Durr A, Klein C, Koenig M, Synofzik M, et al.; International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Classification and Nomenclature of Genetic Movement Disorders. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. Mov Disord. 2018;33(7):1056-76.
19. Beaudin M, Matilla-Dueñas A, Soong BW, Pedroso JL, Barsottini OG, Mitoma H, et al. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. Cerebellum. 2019;18(6):1098-125.
20. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. Curr Opin Neurol. 2020;33(1):150-60.
21. Witek N, Hawkins J, Hall D. Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21(3):13.
22. Raslan IR, Barsottini OG, Pedroso JL. A Proposed Clinical Classification and a Diagnostic Approach for Congenital Ataxias. Neurol Clin Pract. 2021 Jun;11(3):e328-e336.
23. Arpa Gutiérrez FJ, Abildúa MJ. Ataxias hereditarias: clasificación y diagnóstico. Kranion. 2022;17:81-96.
24. Palau F, Arpa J. Genetics and Differential Diagnosis of Cerebellar Ataxias. En: Gruol DL, Koibuchi N, Manto M, Molinari M,Schmahmann JD, Shen Y, editors. "Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders". Switzerland: Springer International Publishing AG, 2023. (en prensa).
25. Perlman S. Hereditary Ataxia Overview. 1998 Oct 28 [updated 2022 Jun 16]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301317.
26. Nachbauer W, Eigentler A, Boesch S. Acquired ataxias: the clinical spectrum, diagnosis and management. J Neurol. 2015 May;262(5):1385-93.
27. Adarmes Gómez AD. Ataxias adquiridas: clasificación y enfoque diagnóstico. Kranion 2022;17:97-104.
28. Angelini C, Meissner W, Goizet C. Ataxies cérébelleuses héréditaires. EMC-Neurologie 2021;44(3):1-15.
29. Argyropoulos GPD, van Dun K, Adamaszek M, et al. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann

Syndrome: a Task Force Paper. Cerebellum. 2020 Feb;19(1):102-125.
30. Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Cooperative Ataxia Group. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1261-2.
31. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, BoeschS, Depondt Cet al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology 2006;66:1717-20.
32. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. Med Clin(Barc). 1999;112(Suppl 1):79-85.
33. Devlin NJ, Brooks R, EQ-5D and the EuroQol Group. Past, Present and Future. Appl Health Econ Health Policy. 2017;15:127-37.
34. Gagnon C, Brais B, Lessard I, Lavoie C, Côté I, Mathieu J. Development and validation of a disease severity index for ataxia of Charlevoix-Saguenay. Neurology. 2019;93:e1543-9.
35. Graf C. Hartford Institute for Geriatric Nursing. The Lawton instrumental activities of daily living (IADL) scale. Medsurg Nurs.2008;17:343-4.
36. Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. Self-rated version. Incorporated in the Philadelphia Geriatric Center. Multilevel Assessment Instrument (MAI). Psychopharmacol Bull 1988; 24(4):789-91.
37. Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles Pet al. Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument. Cerebellum. 2013;12:418-28.
38. Kreimeier S, Greiner W. EQ-5D-Y as a health related quality of life instrument for children and adolescents: the instrument' characteristics, development, current use, and challenges of developing its value set. Value Health. 2019;22:31-7.
39. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry. 2010;32:345-59.
40. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist 1969;9:179-86.
41. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA. 1999 Nov 10;282(18):1737-44.
42. Perez-Lloret S, van de Warrenburg B, Rossi M, et al; members of the MDS Rating Scales Review Committee. Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations. Mov Disord. 2021 Feb;36(2):283-297.
43. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. Genet Med. 2013 Sep;15(9):673-83.
44. Ruano L, Melo C, Silva MC, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. Neuroepidemiology. 2014;42(3):174-83.
45. Didonna A, Opal P. Advances in Sequencing Technologies for Understanding Hereditary Ataxias: A Review. JAMA Neurol. 2016 Dec 1;73(12):1485-1490.25.
46. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;155:73-89.
47. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018 Mar 6;90(10):464-471.
48. Coarelli G, Stevanin G, Brice A, et al. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. Curr Opin Neurol. 2018;31(4):462-71.
49. Sullivan R, Yan Yau W, O´connor E, et al. Spinocerebellarataxia: an update. J Neurol. 2019;266:533-44.
50. Brandsma R, Verschuuren-Bemelmans CC, Amrom D, et al. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. Eur J Paediatr Neurol. 2019 Sep;23(5):692-706. 22.
51. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 20;14(1):51.
52. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. Mov Disord. 2016 Apr;31(4):436-57.
53. Rossi M, Anheim M, Durr A, et al; International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Classification and Nomenclature of Genetic Movement Disorders. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. Mov Disord. 2018 Jul;33(7):1056-1076.
54. Haldipur P, Dang D, Millen KJ. Embryology. Handb Clin Neurol. 2018;154:29-44.
55. Prekop H-T, Wingate RJT. Cerebellar Nucleus Development. In "Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders - A primer For Graduate Students". Gruol DL, Koibuchi N, Manto M, Molinari M, Schmahmann JD, Shen Y, Editors, Springer International Publishing AG, Switzerland, 2016: Chap 16, pp 149-154.
56. Sarnat HB. Cerebellar networks and neuropathology of cerebellar developmental disorders. Handb Clin Neurol. 2018;154:109-128.
57. Sarnat HB, Laura Flores-Sarnat L. Developmental Di-

sorders of the Nervous System. In "Bradley and Daroff. Neurology in Clinical Practice", Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy S, Newman NJ Eds., Eigth Edition, Elsevier, 2022; Chap 89; pp: 1345-65.
58. Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Cerebellar and Brainstem Malformations. Neuroimaging Clin N Am. 2016 Aug;26(3):341-57.
59. Aldinger KA, Doherty D. The genetics of cerebellar malformations. Semin Fetal Neonatal Med. 2016 Oct;21(5):321-32.
60. Alrashdi I, Barker R, Patton MA. Chudley-McCullough syndrome: another report and a brief review of the literature. Clin Dysmorphol. 2011 Apr;20(2):107-110.
61. Doherty D. Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology, and complex disease. Semin Pediatr Neurol. 2009 Sep;16(3):143-54.
62. Matsuzaka T, Sakuragawa N, Nakayama H, et al. Cerebro-oculo-hepato-renal syndrome (Arima' syndrome): a distinct clinicopathological entity. J Child Neurol. 1986 Oct;1(4):338-46.
63. Kumada S, Hayashi M, Arima K, et al. Renal disease in Arima syndrome is nephronophthisis as in other Joubert-related Cerebello-oculo-renal syndromes. Am J Med Genet A. 2004 Nov 15;131(1):71-6.
64. Doherty D, Parisi MA, Finn LS, et al. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). J Med Genet. 2010 Jan;47(1):8-21.
65. Doss BJ, Jolly S, Qureshi F, et al. Neuropathologic findings in a case of OFDS type VI (Váradi syndrome). Am J Med Genet. 1998 Apr 28;77(1):38-42.
66. Lopez E, Thauvin-Robinet C, Reversade B, et al. C5orf42 is the major gene responsible for OFD syndrome type VI. Hum Genet. 2014 Mar;133(3):367-77.
67. Barth PG, Majoie CB, Caan MW, et al. Pontine tegmental cap dysplasia: a novel brain malformation with a defect in axonal guidance. Brain. 2007 Sep;130(Pt 9):2258-66.
68. Barth PG. Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. Brain Dev. 1993 Nov-Dec;15(6):411-22.
69. Moog U, Kutsche K, Kortüm F, et al. Phenotypic spectrum associated with CASK loss-of-function mutations. J Med Genet. 2011 Nov;48(11):741-51.
70. Neufeld EF. Natural history and inherited disorders of a lysosomal enzyme, beta-hexosaminidase. J Biol Chem. 1989 Jul 5;264(19):10927-30.
71. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, et al. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J Med Genet. 2007 Nov;44(11):673-88.
72. Aldinger KA, Mosca SJ, Tétreault M, et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy. Am J Hum Genet. 2014 Aug 7;95(2):227-34.
73. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. Brain. 2007 Oct;130(Pt 10):2725-35.
74. Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular dystrophies due to glycosylation defects. Neurotherapeutics. 2008 Oct;5(4):627-32.
75. Chang BS, Piao X, Bodell A, et al. Bilateral frontoparietal polymicrogyria: clinical and radiological features in 10 families with linkage to chromosome 16. Ann Neurol. 2003 May;53(5):596-606.
76. Fallet-Bianco C, Laquerrière A, Poirier K, et al. Mutations in tubulin genes are frequent causes of various foetal malformations of cortical development including microlissencephaly. Acta Neuropathol Commun. 2014 Jul 25;2:69.
77. Breuss M, Heng JI, Poirier K, et al. Mutations in the β-tubulin gene TUBB5 cause microcephaly with structural brain abnormalities. Cell Rep. 2012 Dec 27;2(6):1554-62.
78. Sleven H, Welsh SJ, Yu J, et al. De Novo Mutations in EBF3 Cause a Neurodevelopmental Syndrome. Am J Hum Genet. 2017 Jan 5;100(1):138-150.
79. Benbir G, Kara S, Yalcinkaya BC, et al. Unilateral cerebellar hypoplasia with different clinical features. Cerebellum. 2011 Mar;10(1):49-60.
80. Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, et al. Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. Neurology. 2003 Aug 12;61(3):327-33.
81. Pyott SM, Tran TT, Leistritz DF, et al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2013 Apr 4;92(4):590-7.
82. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. Lancet Neurol. 2019 Jul;18(7):684-696.
83. Naik S, Bhoi SK, Kumar M. Rhombencephalosynapsis: a rare congenital malformation. Acta Neurol Belg. 2022 Sep 6.
84. Sukhudyan B, Jaladyan V, Melikyan G, et al. Gómez-López-Hernández syndrome: reappraisal of the diagnostic criteria. Eur J Pediatr. 2010 Dec;169(12):1523-8.
85. Briard ML, le Merrer M, Plauchu H, et al. Association VACTERL et hydrocéphalie: une nouvelle entité familiale [Association of VACTERL and hydrocephalus: a new familial entity]. Ann Genet. 1984;27(4):220-3. French.
86. Wessels MW, Kuchinka B, Heydanus R, et al. Polyala-

nine expansion in the ZIC3 gene leading to X-linked heterotaxy with VACTERL association: a new polyalanine disorder? J Med Genet. 2010 May;47(5):351-5.
87. Brown LY, Odent S, David V, et al. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2: alanine tract expansion mutations may be caused by parental somatic recombination. Hum Mol Genet. 2001 Apr 1;10(8):791-6.
88. Mak CCY, Doherty D, Lin AE, et al. MN1 C-terminal truncation syndrome is a novel neurodevelopmental and craniofacial disorder with partial rhombencephalosynapsis. Brain. 2020 Jan 1;143(1):55-68.
89. Lamers IJC, Reijnders MRF, Venselaar H, et al. Recurrent De Novo Mutations Disturbing the GTP/GDP Binding Pocket of RAB11B Cause Intellectual Disability and a Distinctive Brain Phenotype. Am J Hum Genet. 2017 Nov 2;101(5):824-832.
90. Vandervore LV, Schot R, Hoogeboom AJM, et al. Mutated zinc finger protein of the cerebellum 1 leads to microcephaly, cortical malformation, callosal agenesis, cerebellar dysplasia, tethered cord and scoliosis. Eur J Med Genet. 2018 Dec;61(12):783-789.
91. D'Arco F, Ugga L, Caranci F, et al. Isolated macrocerebellum: description of six cases and literature review. Quant Imaging Med Surg. 2016 Oct;6(5):496-503.
92. Huang S, Zhang G, Zhang J. Similar MR imaging characteristics but different pathological changes: a misdiagnosis for Lhermitte-Duclos disease and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jun 1;8(6):7583-7.
93. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. Nat Genet. 2002 Apr;30(4):365-6.
94. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. Am J Med Genet A. 2019 Sep;179(9):1725-1744.
95. Van der Aa N, Rooms L, Vandeweyer G, et al. Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. Eur J Med Genet. 2009 Mar-Jun;52(2-3):94-100.
96. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW, et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. Am J Med Genet A. 2012 Feb;158A(2):269-91.
97. van der Knaap MS, Salomons GS, Li R, et al. Unusual variants of Alexander's disease. Ann Neurol. 2005 Mar;57(3):327-38.
98. Galluzzi P, Rufa A, Balestri P, Cerase A, Federico A. MR brain imaging of fucosidosis type I. AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Apr;22(4):777-80.
99. Correa GG, Amaral LF, Vedolin LM. Neuroimaging of Dandy-Walker malformation: new concepts. Top Magn Reson Imaging. 2011 Dec;22(6):303-12.
100. Sepulveda W, Sepulveda F. Fetal neuroimaging findings in PHACE syndrome: case report and review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Jul;35(14):2751-2758.
101. Grinberg I, Northrup H, Ardinger H, Prasad C, Dobyns WB, Millen KJ. Heterozygous deletion of the linked genes ZIC1 and ZIC4 is involved in Dandy-Walker malformation. Nat Genet. 2004 Oct;36(10):1053-5.
102. Aldinger KA, Lehmann OJ, Hudgins L, et al. FOXC1 is required for normal cerebellar development and is a major contributor to chromosome 6p25.3 Dandy-Walker malformation. Nat Genet. 2009 Sep;41(9):1037-42.
103. Shaheen R, Anazi S, Ben-Omran T, et al. Mutations in SMG9, Encoding an Essential Component of Nonsense-Mediated Decay Machinery, Cause a Multiple Congenital Anomaly Syndrome in Humans and Mice. Am J Hum Genet. 2016 Apr 7;98(4):643-52.
104. Behram M, Oğlak SC, Ölmez F, et al. Blake's pouch cyst: Prenatal diagnosis and management. Turk J Obstet Gynecol. 2021 Mar 12;18(1):44-49.
105. Azab WA, Shohoud SA, Elmansoury TM, et al. Blake's pouch cyst. Surg Neurol Int. 2014 Jul 24;5:112.
106. Myers KA, Wallis MJ, Fitt GJ, et al. Blake's pouch cyst in 13q deletion syndrome: Posterior fossa malformations may occur due to disruption of multiple genes. Am J Med Genet A. 2017 Sep;173(9):2442-2445.
107. Gardiner K, Chitayat D, Choufani S, et al. Brain abnormalities in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet A. 2012 Jun;158A(6):1388-94.
108. Mussa A, Russo S, Larizza L, et al. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. Clin Genet. 2016 Apr;89(4):403-415.
109. Raslan IR, Barsottini OG, Pedroso JL. A Proposed Clinical Classification and a Diagnostic Approach for Congenital Ataxias. Neurol Clin Pract. 2021 Jun;11(3):e328-e336.
110. Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. Dev Cell. 2001 Nov;1(5):717-24.
111. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet. 1989 Feb;32(2):195-210.
112. Keehan L, Jiang MM, Li X, et al. A novel de novo intronic variant in ITPR1 causes Gillespie syndrome. Am J Med Genet A. 2021 Aug;185(8):2315-2324.
113. Gana S, Serpieri V, Valente EM. Genotype-phenotype correlates in Joubert syndrome: A review. Am J Med

Genet C Semin Med Genet. 2022 Mar;190(1):72-88.
114. Dobyns WB, Aldinger KA, Ishak GE, et al; University of Washington Center for Mendelian Genomics; Center for Mendelian Genomics at the Broad Institute of MIT and Harvard; Engle EC, Verheijen FW, Doherty D, Mancini GMS. MACF1 Mutations Encoding Highly Conserved Zinc-Binding Residues of the GAR Domain Cause Defects in Neuronal Migration and Axon Guidance. Am J Hum Genet. 2018 Dec 6;103(6):1009-1021.
115. Zaki MS, Salam GM, Saleem SN, et al. New recessive syndrome of microcephaly, cerebellar hypoplasia, and congenital heart conduction defect. Am J Med Genet A. 2011 Dec;155A(12):3035-41.
116. Domingo-Gallego A, Furlano M, Pybus M, et al. Novel homozygous OSGEP gene pathogenic variants in two unrelated patients with Galloway-Mowat syndrome: case report and review of the literature. BMC Nephrol. 2019 Apr 11;20(1):126.
117. Tan U, Karaca S, Tan M, et al. Unertan syndrome: a case series demonstrating human devolution. Int J Neurosci. 2008 Jan;118(1):1-25.
118. Gulsuner S, Tekinay AB, Doerschner K, et al. Homozygosity mapping and targeted genomic sequencing reveal the gene responsible for cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in a consanguineous kindred. Genome Res. 2011 Dec;21(12):1995-2003.
119. Zollino M, Zweier C, Van Balkom ID, et al. Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. Clin Genet. 2019 Apr;95(4):462-478.
120. Elliott AM, Simard LR, Coghlan G, et al. A novel mutation in KIAA0196: identification of a gene involved in Ritscher-Schinzel/3C syndrome in a First Nations cohort. J Med Genet. 2013 Dec;50(12):819-22.
121. Kolanczyk M, Krawitz P, Hecht J, et al. Missense variant in CCDC22 causes X-linked recessive intellectual disability with features of Ritscher-Schinzel/3C syndrome. Eur J Hum Genet. 2015 May;23(5):633-8.
122. Kato K, Oka Y, Muramatsu H, et al. Biallelic VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Schinzel-like syndrome through dysfunction of retriever complex. J Med Genet. 2020 Apr;57(4):245-253.
123. Jeanne M, Demory H, Moutal A, et al. Missense variants in DPYSL5 cause a neurodevelopmental disorder with corpus callosum agenesis and cerebellar abnormalities. Am J Hum Genet. 2021 May 6;108(5):951-961.
124. Makoff AJ, Phillips T, Pilling C, Emson P. Expression of a novel splice variant of human mGluR1 in the cerebellum. Neuroreport. 1997 Sep 8;8(13):2943-7.
125. Hirota J, Ando H, Hamada K, et al. Carbonic anhydrase-related protein is a novel binding protein for inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1. Biochem J. 2003 Jun 1;372(Pt 2):435-41.
126. Kato K. Sequence of a novel carbonic anhydrase-related polypeptide and its exclusive presence in Purkinje cells. FEBS Lett. 1990 Oct 1;271(1-2):137-40.
127. Sentürk A, Pfennig S, Weiss A, et al. Ephrin Bs are essential components of the Reelin pathway to regulate neuronal migration. Nature. 2011 Apr 21;472(7343):356-60.
128. van Dijk T, Baas F, Barth PG, et al. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. Orphanet J Rare Dis. 2018 Jun 15;13(1):92.
129. Rudnik-Schöneborn S, Barth PG, Zerres K. Pontocerebellar hypoplasia. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Jun;166C(2):173-83.
130. Silver G, Mercimek-Andrews S. Inherited Metabolic Disorders Presenting with Ataxia. Int J Mol Sci. 2020 Aug 1;21(15):5519.
131. Kaminiów K, Ryguła I, Paprocka J. Ataxia in Neurometabolic Disorders. Metabolites. 2022 Dec 28;13(1):47.
132. Arpa J, Sánchez C, Vega A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed after traumatic subdural haematoma. Rev Neurol. 1995 May-Jun;23(121):675-8.
133. Lopriore P, Ricciarini V, Siciliano G, et al. Mitochondrial Ataxias: Molecular Classification and Clinical Heterogeneity. Neurol Int. 2022 Apr 2;14(2):337-356.
134. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med. 2003 Jun 26;348(26):2656-68.
135. Gilmore EC. DNA repair abnormalities leading to ataxia: shared neurological phenotypes and risk factors. Neurogenetics. 2014 Oct;15(4):217-28.
136. Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. Neurol Clin. 2015 Feb;33(1):225-48.
137. Synofzik M, Puccio H, Mochel F, Schöls L. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. Neuron. 2019 Feb 20;101(4):560-583.
138. Incecik F, Herguner OM, Mungan NO. Clinical Features and Molecular Genetics of Autosomal Recessive Ataxia in the Turkish Population. J Pediatr Neurosci. 2020 Apr-Jun;15(2):86-89.
139. Vermeer S, van de Warrenburg BP, Willemsen MA, et al. Autosomal recessive cerebellar ataxias: the current state of affairs. J Med Genet. 2011 Oct;48(10):651-9.
140. Mallaret M, Renaud M, Redin C, et al. Validation of a clinical practice-based algorithm for the diagnosis of autosomal recessive cerebellar ataxias based on NGS identified cases. J Neurol. 2016 Jul;263(7):1314-22.

141. Galatolo D, De Michele G, Silvestri G, et al. NGS in Hereditary Ataxia: When Rare Becomes Frequent. Int J Mol Sci. 2021 Aug 6;22(16):8490.
142. Arias M, Mir P, Fernández-Matarrubia M, Arpa J, García-Ramos R, Blanco-Arias P, Quintans B, Sobrido MJ. Autosomal recessive spinocerebellar ataxia SCAR8/ARCA1: first families detected in Spain. Neurologia (Engl Ed). 2022 May;37(4):257-262.
143. Beaudin M, Manto M, Schmahmann JD, et al. Recessive cerebellar and afferent ataxias - clinical challenges and future directions. Nat Rev Neurol. 2022 May;18(5):257-272.
144. Traschütz A, Cortese A, Reich S, et al; RFC1 Study Group. Natural History, Phenotypic Spectrum, and Discriminative Features of Multisystemic RFC1 Disease. Neurology. 2021 Mar 2;96(9):e1369-e1382.
145. Kong F, Zheng H, Liu X, et al. Association Between Late-Onset Leukoencephalopathy With Vanishing White Matter and Compound Heterozygous EIF2B5 Gene Mutations: A Case Report and Review of the Literature. Front Neurol. 2022 Jun 16;13:813032.
146. Coarelli G, Wirth T, Tranchant C, et al. The inherited cerebellar ataxias: an update. J Neurol. 2023 Jan;270(1):208-222.
147. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. Eur J Neurol. 2014 Apr;21(4):607-15.
148. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, et al. Spinocerebellar ataxia: an update. J Neurol. 2019 Feb;266(2):533-544.
149. Diallo A, Jacobi H, Tezenas du Montcel S, et al. Natural history of most common spinocerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2021 Aug;268(8):2749-2756.
150. Higgins JJ, Pho LT, Ide SE, et al. Evidence for a new spinocerebellar ataxia locus. Mov Disord. 1997 May;12(3):412-7.
151. Arpa J, García-Planells J, Soler R, et al. Spanish family with Machado-Joseph disease: neurophysiological features and neuropathy study. Neurologia. 2000 Jun-Jul;15(6):213-21.
152. Arpa J, Cuesta A, Cruz-Martínez A, Santiago S, Sarriá J, Palau F. Clinical features and genetic analysis of a Spanish family with spinocerebellar ataxia 6. Acta Neurol Scand. 1999 Jan;99(1):43-7.
153. Wilkinson PA, Crosby AH, Turner C, et al. A clinical, genetic and biochemical study of SPG7 mutations in hereditary spastic paraplegia. Brain. 2004 May;127(Pt 5):973-80.
154. Pfeffer G, Pyle A, Griffin H, et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. Neurology. 2015 Mar 17;84(11):1174-6.
155. Choi KD, Choi JH. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. J Mov Disord. 2016 Sep;9(3):129-35.
156. Giunti P, Mantuano E, Frontali M. Episodic Ataxias: Faux or Real? Int J Mol Sci. 2020 Sep 5;21(18):6472.
157. Filippopulos FM, Schnabel L, Dunker K, Strobl R, Huppert D. Episodic ataxias in children and adolescents: Clinical findings and suggested diagnostic criteria. Front Neurol. 2022 Oct 24;13:1016856.
158. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet. 2003 Apr;72(4):869-78.
159. Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martinez-Cerdeno V. Sindrome de temblor y ataxia asociado al X fragil: presentacion clinica, patologia y tratamiento [Fragile X associated tremor/ataxia syndrome: its clinical presentation, pathology, and treatment]. Rev Neurol. 2019 Mar 1;68(5):199-206.
160. Tosin MHS, Stebbins GT, Goetz CG, et al. Fragile X-associated tremor ataxia syndrome rating scale: Revision and content validity using a mixed method approach. Front Neurol. 2022 Sep 14;13:977380.
161. Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A, et al. Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan. Cerebellum. 2022 Oct;21(5):851-860.
162. Quinn N. Multiple system atrophy--the nature of the beast. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989 Jun;Suppl(Suppl):78-89.
163. Zheng Y, Wang X, Zhao H, et al. The "Black Straight-Line Sign" in the Putamen in Diffusion-Weighted Imaging: A Potential Diagnostic MRI Marker for Multiple System Atrophy. Front Neurol. 2022 May 19;13:890168.
164. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2022 Jun;37(6):1131-1148.
165. Klockgether T. Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology. Handb Clin Neurol. 2012;103:253-62.
166. Teive HA, Arruda WO, Moro A, et al. Differential diagnosis of sporadic adult-onset ataxia: The role of REM sleep behavior disorder. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Jun;21(6):640-3.
167. Lieto M, Roca A, Santorelli FM, et al. Degenerative and acquired sporadic adult onset ataxia. Neurol Sci. 2019 Jul;40(7):1335-1342.
168. Oender D, Faber J, Wilke C, et al. Evolution of Clinical Outcome Measures and Biomarkers in Sporadic Adult-Onset Degenerative Ataxia. Mov Disord. 2023 Apr;38(4):654-664.
169. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic re-

peat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet 2019; 51: pp. 649-658.
170. Divya KP, Kishore A. Treatable cerebellar ataxias. Clin Park Relat Disord. 2020 Apr 4;3:100053.
171. Stezin A, Pal PK. Treatable Ataxias: How to Find the Needle in the Haystack? J Mov Disord. 2022 Sep;15(3):206-226.
172. Manto M. Toxic agents causing cerebellar ataxias. Handb Clin Neurol. 2012;103:201-13.
173. Manto M, Perrotta G. Toxic-induced cerebellar syndrome: from the fetal period to the elderly. Handb Clin Neurol. 2018;155:333-352.
174. Zhou DJ, Pavuluri S, Snehal I, Schmidt CM, Situ-Kcomt M, Taraschenko O. Movement disorders associated with antiseizure medications: A systematic review. Epilepsy Behav. 2022 Jun;131(Pt A):108693.
175. Sainz de la Maza Cantero S, Jiménez Martín A, de Felipe Mimbrera A, Corral Corral Í. Cerebellar toxicity due to cytarabine: A series of 4 cases. Neurologia. 2016 Sep;31(7):491-2. English, Spanish.
176. González-Suárez I, Aguilar-Amat MJ, Trigueros M, Borobia AM, Cruz A, Arpa J. Leukoencephalopathy due to oral methotrexate. Cerebellum. 2014 Feb;13(1):178-83.
177. Gomez-Porro P, Vinagre-Aragon A, Zabala-Goiburu JA. Antibioticos y trastornos de la marcha [Antibiotics and gait disorders]. Rev Neurol. 2016 Dec 1;63(11):501-509.
178. Woodruff BK, Wijdicks EF, Marshall WF. Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. N Engl J Med. 2002 Jan 3;346(1):68-9.
179. Briongos-Figuero LS, Bachiller-Luque P, Pastor-Mancisidor L, et al. Síndrome cerebeloso inducido por metronidazol: un efecto adverso infrecuente [Cerebellar syndrome induced by metronidazole: a rare side effect]. Rev Neurol. 2016 Apr 1;62(7):333-4.
180. Pardina-Vilella L, Garcia-Gorostiaga I, Azkune-Calle I, et al. Alteraciones reversibles en los nucleos dentados y atrofia cerebral de rapida instauracion debido a neurotoxicidad por litio [Reversible alterations in the dentate nuclei and rapid-onset cerebral atrophy due to neurotoxicity caused by lithium]. Rev Neurol. 2017 Sep 1;65(5):223-225.
181. Odeh M, Seligmann H, Oliven A. Propafenone-induced ataxia: report of three cases. Am J Med Sci. 2000 Aug;320(2):151-3.
182. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. N Engl J Med. 2003 Oct 30;349(18):1731-7.
183. Jackson AC. Chronic Neurological Disease Due to Methylmercury Poisoning. Can J Neurol Sci. 2018 Nov;45(6):620-623.
184. King MD. Neurological sequelae of toluene abuse. Hum Toxicol. 1982 Jul;1(3):281-7.
185. Laxe S, Zúniga-Inestroza L, Bernabeu-Guitart M. Manifestaciones neurologicas y su impacto funcional en sujetos que han padecido un golpe de calor. Rev Neurol. 2013 Jan 1;56(1):19-24.
186. Méndez Guerrero A, Gata Mayaa D, Domingo Santos A, et al. Patología neurológica en intoxicaciones y consumo de drogas. Manifestaciones neurológicas de las formas agudas y crónicas del alcoholismo. Medicine. 2015;11(76):4572-9.
187. Mitoma H, Manto M, Shaikh AG. Mechanisms of Ethanol-Induced Cerebellar Ataxia: Underpinnings of Neuronal Death in the Cerebellum. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 18;18(16):8678.
188. Pedroso JL, Vale TC, Braga-Neto Pet al. Acute cerebellar ataxia: differential diagnosis and clinical approach. Arq Neuropsiquiatr. 2019 Mar;77(3):184-193.
189. Kuo SH. Ataxia. Continuum (Minneap Minn). 2019 Aug;25(4):1036-1054.
190. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013 May 23;368(21):2041-2.
191. Kayden HJ. The neurologic syndrome of vitamin E deficiency: a significant cause of ataxia. Neurology. 1993 Nov;43(11):2167-9.
192. Ryan MM, Engle EC. Acute ataxia in childhood. J Child Neurol. 2003 May;18(5):309-16.
193. Davis LE. Acute Bacterial Meningitis. Continuum (Minneap Minn). 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1264-1283.
194. Betrián P, Cuadrado-Martín M, Boldova MC, et al. Sordera y ataxia como inicio de meningitis meningocócica. Rev Neurol. 2002 Jun 16-30;34(12):1195-6.
195. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurologicas asociadas a la infeccion por el virus del dengue [Neurological complications associated with dengue virus infection]. Rev Neurol. 2019 Aug 1;69(3):113-122.
196. Rosés-Noguer F, Raspall-Chaure M, Macaya-Ruiz A, et al. Atrofia cerebelosa secundaria a cerebelitis aguda por Mycoplasma pneumoniae [Cerebellar atrophy following acute Mycoplasma pneumoniae cerebellitis]. Rev Neurol. 2006 Apr 16-30;42(8):466-70.
197. Govea-Camacho LH, Pérez-Ramírez R, Cornejo-Suárez A, et al. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las complicaciones de la otitis media en el adulto. Serie de casos y revisión de la literatura. Cir Cir. 2016 Sep-Oct;84(5):398-404.
198. Matthews BR, Jones LK, Saad DA, et al. Cerebellar ataxia and central nervous system whipple disease. Arch Neurol. 2005 Apr;62(4):618-20.
199. Benito-León J, Arpa J, Louis ED, et al. Isolated CNS Whipple disease: acute onset and relapsing-remit-

ting course. Scand J Infect Dis. 2007;39(6-7):623-5.
200. Compain C, Sacre K, Puéchal X, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. Medicine (Baltimore). 2013 Nov;92(6):324-330.
201. Nussinovitch M, Prais D, Volovitz B, et al. Post-infectious acute cerebellar ataxia in children. Clin Pediatr (Phila). 2003 Sep;42(7):581-4.
202. Manto M, Hampe CS. Endocrine disorders and the cerebellum: from neurodevelopmental injury to late-onset ataxia. Handb Clin Neurol. 2018;155:353-368.
203. Ercoli T, Defazio G, Muroni A. Cerebellar Syndrome Associated with Thyroid Disorders. Cerebellum. 2019 Oct;18(5):932-940.
204. Arruda ACG, Guerra ACDZ, Pessoa CH, et al. Hypoparathyroidism and Fahr's syndrome: case series. J Bras Nefrol. 2022 Oct-Dec;44(4):592-596.
205. Huntington GR. Hypomagnesaemia Induced Reversible Cerebellar Syndrome. Acute Med. 2022;21(4):203-204.
206. Kumar N, Eggers SD, Milone M, et al. Acquired progressive ataxia and palatal tremor: importance of MRI evidence of hemosiderin deposition and vascular malformations. Parkinsonism Relat Disord. 2011 Aug;17(7):565-8.
207. Levy M, Llinas RH. Update on a patient with superficial siderosis on deferiprone. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Jun;33(6):E99-100.
208. Cummins G, Crundwell G, Baguley D, Lennox G. Treatment of superficial siderosis with iron chelation therapy. BMJ Case Rep. 2013 Jul 9;2013:bcr2013009916.210.
209. Meshkat S, Ebrahimi P, Tafakhori A, et al. Idiopathic superficial siderosis of the central nervous system. Cerebellum Ataxias. 2021 Feb 25;8(1):9.
210. Kharytaniuk N, Cowley P, Sayal P, et al. Classical infratentorial superficial siderosis of the central nervous system: pathophysiology, clinical features and management. Pract Neurol. 2022 Jul 11:practneurol-2021-003324.
211. Meissner W, Tison F. Acquired hepatocerebral degeneration. Handb Clin Neurol. 2011;100:193-7.
212. Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. Semin Pediatr Neurol. 2000 Jun;7(2):66-90.
213. Edwards EM, Fritz NE, Therrien AS. Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis: Considerations for Research and Rehabilitation Therapy. Neurorehabil Neural Repair. 2022 Feb;36(2):103-106.
214. Al-Chalabi M, DelCimmuto NR, Beran A, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of CLIPPERS: A comprehensive systematic review of 140 patients from 100 studies. Mult Scler Relat Disord. 2022 Dec;68:104112.
215. Naqi R, Azeemuddin M. Neurosarcoidosis. J Pak Med Assoc. 2012 Mar;62(3):293-4.
216. Joubert B, Rostásy K, Honnorat J. Immune-mediated ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;155:313-332.
217. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. Neurology. 2006 Feb 14;66(3):373-7.
218. Nanri K, Okita M, Takeguchi M, et al Intravenous immunoglobulin therapy for autoantibody-positive cerebellar ataxia. Intern Med. 2009;48(10):783-90.
219. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019 Jul 23;17(1):142.
220. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, et al. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. Neurology. 1998 Oct;51(4):1146-50.
221. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. Brain. 2003 Jun;126(Pt 6):1409-18.
222. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology. 2003 Jan 28;60(2):230-4.
223. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. Neurology. 2018 May 29;90(22):e1964-e1972.
224. Greenlee JE, Carlson NG, Abbatemarco JR, Herdlevær I, Clardy SL, Vedeler CA. Paraneoplastic and Other Autoimmune Encephalitides: Antineuronal Antibodies, T Lymphocytes, and Questions of Pathogenesis. Front Neurol. 2022 Jan 17;12:744653.
225. Peter E, Do LD, Hannoun S, Muñiz-Castrillo S, et al. Cerebellar Ataxia With Anti-DNER Antibodies: Outcomes and Immunologic Features. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Aug 8;9(5):e200018.
226. Wei C, Shen Y, Zhai W, et al. Hashimoto's encephalopathy with cerebellar ataxia as the main symptom: A case report and literature review. Front Neurol. 2022 Aug 23;13:970141.
227. Viscasillas Sancho M, Moreno Loscertales C, García Rubio S, Sagarra Mur D. Encefalopatía De Hashimoto Post-Vacuna Frente A SARS-COV-2. Neurologia. 2022 Oct 12.
228. Liu M, Ren H, Zhu Y, Fan S, Bai L, Wang J, Cui L, Guan H. Autoimmune Cerebellar Ataxia: Etiology and Clinical Characteristics of a Case Series from China. Cerebellum. 2022 May 26.
229. Santoro JD, Lazzareschi DV, Campen CJ, et al. Pediatric Bickerstaff brainstem encephalitis: a systematic

review of literature and case series. J Neurol. 2018 Jan;265(1):141-150.
230. Saiz A, Arpa J, Sagasta A, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus, and polyendocrine autoimmunity. Neurology. 1997 Oct;49(4):1026-30.
231. Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. JAMA Neurol. 2014 Aug;71(8):1009-16.
232. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. Arch Neurol. 2001 Feb;58(2):225-30.
233. Planche V, Marques A, Ulla M, et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab for cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. Cerebellum. 2014 Jun;13(3):318-22.
234. Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M. Cerebellar disease associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: review. J Neural Transm (Vienna). 2017 Oct;124(10):1171-1182.
235. Baizabal-Carvallo JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. J Autoimmun. 2019 Jul;101:35-47.
236. Hadjivassiliou M, Manto M, Mitoma H. Rare Etiologies in Immune-Mediated Cerebellar Ataxias: Diagnostic Challenges. Brain Sci. 2022 Aug 30;12(9):1165.
237. Mitoma H, Manto M. Advances in the Pathogenesis of Auto-antibody-Induced Cerebellar Synaptopathies. Cerebellum. 2023 Feb;22(1):129-147.
238. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 18;8(4):e1014.
239. Garza M, Piquet AL. Update in Autoimmune Movement Disorders: Newly Described Antigen Targets in Autoimmune and Paraneoplastic Cerebellar Ataxia. Front Neurol. 2021 Aug 18;12:683048.
240. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al; Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. Crit Care. 2017 Apr 14;21(1):89.
241. Duong SL, Prüss H. Paraneoplastic Autoimmune Neurological Syndromes and the Role of Immune Checkpoint Inhibitors. Neurotherapeutics. 2022 Apr;19(3):848-863.
242. Sebbag E, Psimaras D, Baloglu S, et al. Immune-Related Cerebellar Ataxia: A Rare Adverse Effect of Checkpoint Inhibitor Therapy. J Neuroimmune Pharmacol. 2022 Dec;17(3-4):377-379.
243. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1962 Aug;25(3):271-6.
244. Bataller L, Graus F, Saiz A, et al; Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain. 2001 Feb;124(Pt 2):437-43.
245. Gabaldon-Torres L, Fernandez-Dominguez J, Salas-Felipe J, et al. Sindrome opsoclono-mioclono-ataxia: dos casos anatomoclinicos. Rev Neurol. 2009 Feb 1-15;48(3):137-40.
246. Desai J, Mitchell WG. Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome. J Child Neurol. 2012 Nov;27(11):1482-8.
247. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. Arch Neurol. 2012 Dec;69(12):1598-607.
248. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. JAMA Neurol. 2016 Apr;73(4):417-24.
249. Vale TC, Silva RA, Cunningham MC, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in an AIDS patient. Einstein (Sao Paulo). 2013 Dec;11(4):533-4.
250. Mendoza-Olivas L, Niembro-Ortega MD, Sierra-Madero J, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome associated with central nervous system HIV-1 escape phenomenon. Rev Neurol. 2020 Nov 1;71(9):335-339.
251. Finsterer J, Scorza FA. Opsoclonus Myoclonus Ataxia Syndrome Due to SARS-CoV-2. Neuroophthalmology. 2022 Dec 15;47(1):1-6.
252. Bhatia P, Heim J, Cornejo P, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. J Neurol. 2022 Feb;269(2):750-757.
253. Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, et al; OMS Study Group. Diagnosis and Management of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome in Children: An International Perspective. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Mar 8;9(3):e1153.
254. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. J Neurol. 2019 Jun;266(6):1541-1548.
255. Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Aguilera-Albesa S, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome: Clinical characteristics, therapeutic considerations, and prognostic factors in a Spanish paediatric cohort. Neurologia (Engl Ed). 2022 Nov 15:S2173-5808(22)00169-9.
256. Reñé R, Campdelacreu J, Ferrer I, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation presenting with neurosensorial hypoacusis. BMJ Case Rep. 2009;2009:bcr06.2009.2006.

257. Araújo AQ. Prionic diseases. Arq Neuropsiquiatr. 2013 Sep;71(9B):731-7.
258. de Villemeur TB. Creutzfeldt-Jakob disease. Handb Clin Neurol. 2013;112:1191-3.
259. Valente AP, Pinho PDC, Lucato LT. Magnetic ressonance imaging in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Report of two cases. Dement Neuropsychol. 2015 Oct-Dec;9(4):424-427.
260. Salehi P, Clark M, Pinzon J, Patil A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Am J Emerg Med. 2022 Feb;52:267.e1-267.e3.
261. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. Brain. 2018 Jan 1;141(1):13-36.
262. Sturchio A, Dwivedi AK, Gastaldi M, Grimberg MB, Businaro P, Duque KR, Vizcarra JA, Abdelghany E, Balint B, Marsili L, Espay AJ. Movement disorders associated with neuronal antibodies: a data-driven approach. J Neurol. 2022 Jul;269(7):3511-3521.
263. Dash D, Pandey S. Movement disorders associated with neuronal antibodies. Acta Neurol Scand. 2019 Feb;139(2):106-117.
264. Hsieh PC, Wu YR. Diagnosis and Clinical Features in Autoimmune-Mediated Movement Disorders. J Mov Disord. 2022 May;15(2):95-105.
265. de Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, et al. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. Pract Neurol. 2019 Jun;19(3):196-207.
266. Lacorte E, Piscopo P, Sagliocca L, et al; Ataxia Guideline Development Working Group (GDWG). The National Italian Guidelines on the diagnosis and treatment of children with pediatric ataxias. Front Neurol. 2022 Oct 4;13:971781.
267. Pyle A, Smertenko T, Bargiela D, et al. Exome sequencing in undiagnosed inherited and sporadic ataxias. Brain. 2015 Feb;138(Pt 2):276-83.
268. Browne A, Gil-Martinez AL; Genomics England Research Consortium Nick Wood; Hardy JA, Smedley D, Houlden H, Botía J, Ryten M. Functional genomics provide key insights to improve the diagnostic yield of hereditary ataxia. Brain. 2023 Jan 10:awad009.
269. Chen Z, Tucci A, Cipriani V, et al. Functional genomics provide key insights to improve the diagnostic yield of hereditary ataxia. Brain. 2023 Jan 10:awad009.
270. Infante-Ceberio J, Adarmes-Gómez A-D, Rouco-Axpe I. Estudios genéticos en ataxias. En: "Recomendaciones para el Abordaje de Estudios Genéticos en Trastornos del Movimiento, Ataxias y Paraparesias". Jesús-Maestre S, Santos-García D, Eds, Ediciones SEN, San Sebastián de los Reyes (Madrid), 2023; Cap. 8: pp 164-184.
271. Erdmann H, Schöberl F, Giurgiu M, et al. Parallel in-depth analysis of repeat expansions in ataxia patients by long-read sequencing. Brain. 2023 May 2;146(5):1831-1843.
272. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol. 2006 Feb;63(2):197-202.
273. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. Cerebellum Ataxias. 2015 Nov 10;2:14.
274. Mitoma H, Manto M, Hadjivassiliou M. Immune-Mediated Cerebellar Ataxias: Clinical Diagnosis and Treatment Based on Immunological and Physiological Mechanisms. J Mov Disord. 2021 Jan;14(1):10-28.
275. Collongues N, Felten R, De Seze J, et al. Gestion des biothérapies à l'usage des neurologues. EMC - Neurologie 2023;46(1):1-19 [Article 17-066-B-15].
276. Pandolfo M, Reetz K, Darling A, Rodriguez de Rivera FJ, Henry PG, Joers J, et al. Efficacy and Safety of Leriglitazone in Patients With Friedreich Ataxia: A Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial (FRAMES). Neurol Genet. 2022 Nov 1;8(6):e200034.
277. Alemany-Perna B, Tamarit J, Cabiscol E, Delaspre F, Miguela A, Huertas-Pons JM, et al. Calcitriol Treatment Is Safe and Increases Frataxin Levels in Friedreich Ataxia Patients. Mov Disord. 2024 Jul;39(7):1099-1108.
278. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol. 2021 Feb;89(2):212-225.
279. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. Mov Disord. 2023 Feb;38(2):313-320.

CAPÍTULO 21

Trastornos de la marcha

Laura Muñoz Delgado
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Pablo Mir Rivera
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.

1. INTRODUCCIÓN

La marcha en bipedestación es una habilidad que diferencia a los humanos de sus antecesores. Caminar parece una habilidad innata y simple que ejecutamos a diario aparentemente sin esfuerzo. Sin embargo, la marcha es una conducta motora única y extraordinariamente compleja. La marcha está estrictamente guiada y regulada por la integración de distintos sistemas interrelacionados entre ellos[1,2]. En ella, intervienen sistemas sensoriales, motores y cognitivos que permiten una locomoción fina, el mantenimiento del equilibrio y la capacidad de adaptación al entorno. Alteraciones en cualquiera de estos sistemas pueden conllevar trastornos de la marcha, como se desarrollará a lo largo del capítulo. Las consecuencias de estos trastornos son variables, pero en una gran mayoría de pacientes producen una reducción de su actividad, una pérdida de la autonomía y/o aislamiento social. En conjunto, los trastornos de la marcha predicen una peor calidad de vida y un aumento de la morbilidad y mortalidad.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de la marcha, tanto de etiología neurológica como no neurológica, son comunes en la población general, y especialmente en el adulto y anciano[3]. Un estudio poblacional transversal basado en una cohorte de 488 personas entre 70 y 97 años, que se sometieron a una exploración neurológica y de la marcha, mostró que el 35 % presentaban un trastorno de la marcha, incluyendo causas neurológicas, no-neurológicas y una combinación de ambas[4]. Además, la prevalencia de estos trastornos aumenta con la edad, siendo superior al 60 % en mayores de 80 años[5]. En estos sujetos, la depresión y la disfunción cognitiva se mostraron como factores que incrementaban el riesgo de trastornos de la marcha. Además, la presencia de trastornos de la marcha se asoció con un mayor riesgo de institucionalización y muerte, que a su vez se correlacionaba con la severidad del trastorno.

3. FISIOPATOLOGÍA

La marcha es una conducta motora compleja que presenta dos componentes separados e interrelacionados: el equilibrio y la locomoción[1].

Para mantener una marcha normal, en primer lugar, el cuerpo debe mantenerse en una postura erguida y debe ser capaz de mantener el equilibrio. Para empezar a andar, tiene que haber un mecanismo para iniciar la marcha y el centro de gravedad del cuerpo tiene que desplazarse lateralmente a un pie para permitir al otro levantarse y avanzar un paso. A continuación, es necesario activar un generador de pasos para producir movimientos alternantes rítmicos de las piernas e impulsar el cuerpo en la dirección de desplazamiento prevista. Un requerimiento adicional para la locomoción normal es la habilidad para adaptar el cuerpo a cambios en velocidad, giro, diferencias en la superficie de soporte, y desplazamientos del cuerpo inesperados[1,5].

Por lo expuesto previamente, la producción de una marcha estable requiere un control coordinado del equilibrio y la locomoción implicando una precisa interacción entre distintos sistemas: tres sistemas aferentes sensoriales (visual, vestibular y propioceptivo), un sistema central integrador (que incluye corteza frontal y parietal, ganglios basales, tronco del encéfalo y cerebelo) que interpreta la información recibida y selecciona qué programas motores son necesarios para la marcha, y un sistema eferente motor que ejecuta el movimiento (que incluye tracto piramidal, nervios periféricos, unión neuromuscular y músculos)[1,2,5]. Además del sistema nervioso, la marcha también involucra al sistema cardiovascular y al sistema músculo-esquelético. Por último, es necesario destacar el rol y los efectos de la cognición en la marcha. Las funciones frontales ejecutivas, la percepción visuoespacial y la atención contribuyen a una marcha estable y segura. El papel de la cognición en la marcha se pone de manifiesto en el paradigma multitarea, en el que se pide a las personas que realicen tareas mentales mientras caminan. Múltiples estudios muestran que personas mayores que paran de caminar mientras hablan tienen un mayor riesgo de caídas[3,5]. Esto ocurre como estrategia protectora cuando hay afectación de la cognición, con el objetivo de priorizar el mantenimiento del equilibrio frente a otras tareas y en el caso de que no parasen de caminar para hablar probablemente padecerían un mayor número de caídas.

4. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN DE LA MARCHA

La aproximación clínica a los trastornos de la marcha implica una anamnesis exhaustiva y una exploración física y neurológica meticulosa, que incluya la observación de la marcha. La evaluación cognitiva y del riesgo de caídas también son partes esenciales de la evaluación de los pacientes[1,2,5].

En cuanto a la historia clínica, los pacientes con dificultades para caminar pueden tener problemas para describir lo que les ocurre. Los términos habitualmente empleados por los pacientes suelen ser: debilidad, inestabilidad al caminar, lentitud, arrastre de pies, rigidez, pesadez, tropiezos, entumecimiento, fatigabilidad y/o dolor, entre otros[1]. Es imprescindible conocer el inicio y la progresión del trastorno de la marcha (si ha sido agudo o insidioso, o si ha sido escalonado), así como la naturaleza temporal (si es continuo o episódico). Es de utilidad conocer qué factores precipitan y/o exacerban el trastorno de la marcha, por ejemplo, si empeoran al caminar a oscuras. Debe recogerse la presencia de caídas, así como las casi-caídas, dado que estas preceden el inicio de las caídas y pueden contribuir al miedo a caer y a la inmovilización secundaria. La historia clínica debe incluir una revisión meticulosa de los fármacos, dado que los trastornos de la marcha y del equilibrio pueden ser un efecto adverso de distintos fármacos o bien ser empeorados por ellos.

En segundo lugar, debe realizarse la exploración neurológica, incluyendo siempre una evaluación de la marcha. Además, todos los componentes de la exploración neurológica (por ejemplo, la fuerza y el tono muscular de las piernas, la sensibilidad y/o los reflejos, entre otros) pueden proporcionar más pistas sobre la etiología de un trastorno subyacente de la marcha.

La exploración clínica de la marcha proporciona una visión rápida e integrativa de la función de las estructuras implicadas en caminar. La exploración comienza desde que el paciente entra a la consulta. El escenario ideal para explorar la marcha es un pasillo con distancia suficiente para alcanzar una velocidad de la marcha cómoda. Las manos deben estar libres, excepto si son imprescindibles dispositivos de asistencia. Es importante observar al paciente de forma completa. Debemos fijarnos en el patrón de movimiento de todo el cuerpo cuando el paciente camina en línea recta, pero también cuando se levanta de la silla, inicia la marcha o se da la vuelta. El examinador debe fijarse en la postura del paciente, la asimetría en la marcha, y el braceo acompañante en la dirección opuesta al movimiento de cada pierna.

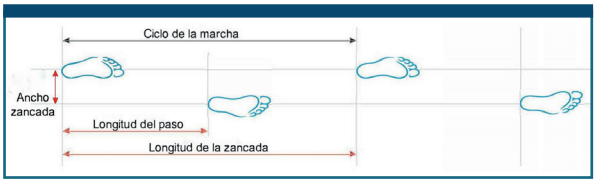
El ciclo de la marcha comienza cuando el pie contacta con el suelo y termina con el siguiente contacto del mismo pie con el suelo. Específicamente, los parámetros que deben examinarse en ella incluyen la velocidad (distancia recorrida en un tiempo determinado o longitud del paso por cadencia) y la cadencia (número de pasos por unidad de tiempo) de la marcha. Asimismo, se debe prestar atención a la longitud de la zancada (distancia recorrida por ciclo de la marcha, es decir, entre dos puntos sucesivos de contacto del talón del pie), la longitud del paso (mide la distancia recorrida durante la fase de balanceo de una sola pierna) y la anchura de la zancada o de la base de

sustentación (distancia entre el punto medio de ambos talones)[5]. Todos estos parámetros están representados en la Figura 1.

Si bien se describirá en detalle en el siguiente apartado, en la Figura 2 se describen los patrones más frecuentes de alteración de estos parámetros de la marcha.

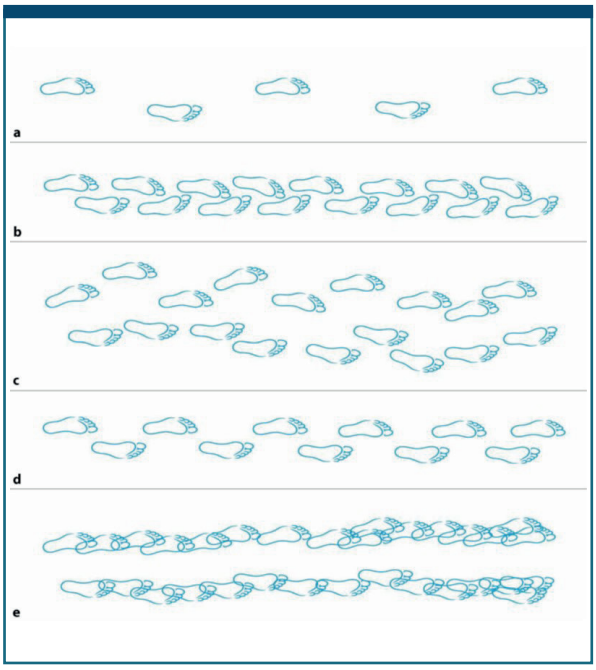
Asimismo, debe explorarse la marcha realizando tareas de distracción y/o tareas cognitivas[3]. Es útil pedir al paciente que camine mientras realiza otra tarea como hablar, ya que permite desenmascarar o exacerbar síntomas sutiles. El signo «para de caminar mientras habla» es un hallazgo típico cuando la interacción entre la marcha y la cognición está alterada. Este signo indicaría afectación córtico-subcortical o de los ganglios basales[1].

Figura 1



Terminología básica que describe el ciclo de la marcha. Adaptada de Pirker y colaboradores.

Figura 2



Representación gráfica de los trastornos de la marcha clásicos. a. Marcha normal; b. Marcha espástica paraparética, con disminución de la anchura y rotación interna de los pasos; c. Marcha atáxica cerebelosa, con aumento de la anchura y marcada irregularidad del paso; d. Marcha parkinsoniana, con disminución de la anchura y de la longitud del paso; e. Marcha frontal, con aumento del ancho, a pasos cortos e irregular. Adaptada de Pirker y colaboradores.

Igualmente, la presencia de inestabilidad postural debe examinarse mediante la prueba del empujón y la prueba de Romberg[3]. La prueba del empujón consiste en que el examinador se coloca detrás del paciente y ejerce un tirón brusco y breve hacia atrás desde los hombros; si el paciente tiene una alteración de los reflejos posturales, precisará más de 3 pasos para recuperarse o caerá. Esta prueba es un índice útil del riesgo de caídas. La prueba de Romberg permite evaluar la integridad del sistema propioceptivo. Se solicita al paciente que se ponga de pie con los ojos abiertos y luego se le pide que los cierre; la prueba es positiva cuando aparece inestabilidad y pérdida de equilibrio al cerrar los ojos.

Por último, se debe explorar la marcha en tándem, pidiendo al paciente que dé al menos 10 pasos tocando de talón a punta, como si caminara sobre una cuerda floja. También es de utilidad pedir al paciente que camine de puntillas y de talones, ya que puede desenmascarar una sutil debilidad distal que podría pasarse por alto mediante pruebas de balance muscular.

Actualmente, disponemos de métodos cuantitativos que ayudan a cuantificar el trastorno de la marcha con fines diagnósticos o para evaluar tratamientos. Un ejemplo de ellos es la prueba *timed up and go* (TUG, por sus siglas en inglés), y se mide como el tiempo que el paciente requiere para levantarse de una silla, caminar tres metros, darse la vuelta, volver y sentarse de nuevo[5].

5. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA MARCHA SEGÚN FENOMENOLOGÍA CLÍNICA Y APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y ETIOLÓGICA

Se han propuesto distintos esquemas para clasificar los trastornos de la marcha[1-3,5,6].

1) Según su fenomenología clínica (atáxica, parkinsoniana, etcétera); 2) Según el nivel de complejidad del sistema nervioso: nivel inferior, medio y superior; 3) Según la localización anatómica de las lesiones; 4) Según la etiología (enfermedad vascular, parkinsonismo degenerativo...) y 5) Según el patrón

temporal: continuos, aparecen siempre que el paciente camina; o episódicos, como la festinación y la congelación.

Con fines didácticos, este capítulo se centrará en la clasificación basada en la fenomenología clínica. Según la fenomenología clínica, los trastornos de la marcha pueden clasificarse en distintas categorías. Esta clasificación se basa tanto en la observación clínica, como en características anatómicas y etiológicas. Su limitación principal es que no tiene en cuenta la fisiopatología, y la exploración clínica por sí sola no será capaz de desentrañar la etiología subyacente. Sin embargo, esta clasificación sí que es de gran utilidad en práctica clínica para guiar la localización anatómica de las lesiones responsables y orientar las pruebas complementarias necesarias con tal de encontrar la etiología y realizar el diagnóstico. Asimismo, esta clasificación facilita la comunicación entre los clínicos[1,2].

Debe tenerse en cuenta que el fenotipo clínico de los trastornos de la marcha es el resultado neto de los cambios inducidos por la enfermedad subyacente sumados a cualquier compensación adquirida por el paciente para mejorar la estabilidad[2]. Por ejemplo, la marcha antiálgica es el ejemplo típico y sencillo de una marcha compensatoria, ya que suele cesar cuando desaparece el dolor. Otro ejemplo ilustrativo es la ampliación de la base de sustentación en las marchas atáxicas como mecanismo de compensación de la inestabilidad postural.

Además, de forma común en distintos trastornos de la marcha, la percepción de inestabilidad postural puede conllevar dos patrones de la marcha opuestos: una marcha cautelosa o una marcha temeraria. La marcha cautelosa está causada por una percepción excesiva de inestabilidad y se caracteriza por una velocidad lenta y pasos cortos con un doble tiempo de apoyo: los pacientes caminan como sobre hielo, con los brazos extendidos y con sensación de inestabilidad. Esta marcha traduce un síndrome clínicamente heterogéneo caracterizado por un miedo desproporcionado a caerse incluso después de una única caída o sin caídas previas. La marcha temeraria es lo justamente lo opuesto, causada por una falta de percepción de la inestabilidad y se observa en pacientes con inestabilidad postural que no son conscientes de su riesgo de caídas (por ejemplo, en parkinsonismos neurodegenerativos con afectación frontal como la parálisis supranuclear progresiva)[2].

A continuación, se describen los patrones clásicos de los trastornos de la marcha basados en la fenomenología clínica:

5.1 Marcha parética o hemipléjica

El paciente presentará al caminar una extensión de la rodilla con flexión plantar del pie, y característicamente presentará una abducción de la cadera del lado afectado, de tal manera que el muslo avanza en cada paso con un movimiento en semicírculo (de tipo «guadaña» o «segador»). Típicamente empeorará al intentar caminar más deprisa. Este patrón de la marcha se produce por lesiones unilaterales del tracto corticoespinal a cualquier nivel[1,2]. Por ello, en la exploración física se podrán objetivar otros signos como debilidad muscular del hemicuerpo afecto, asociado a mayor o menor grado de espasticidad, hiperreflexia y un reflejo cutáneo-plantar extensor. Asimismo, la afectación del brazo ipsilateral produce que este pierda su balanceo normal y el codo adquiera una postura en semiflexión, con el antebrazo en pronación y la muñeca en flexión con desviación cubital. Si la hemiparesia o hemiplejía es congénita o de larga evolución, puede existir atrofia de dicho hemicuerpo y asociar retracciones osteoarticulares[6]. Como etiologías, se deberán descartar lesiones estructurales contralaterales al hemicuerpo afecto, incluyendo vascular, tumoral o desmielinizante, entre otras, y serán imprescindibles pruebas de neuroimagen[1,2].

5.2 Marcha espástica

La marcha espástica es consecuencia de una afectación del tracto corticoespinal bilateral, con compromiso principalmente de las extremidades inferiores y se presenta con espasticidad en ambas piernas[1,2]. En la marcha, debido a la espasticidad, el paciente no puede realizar la flexión de rodilla ni la flexión dorsal del pie, necesarias en la marcha, por lo que balancea la pelvis como mecanismo compensador y realiza el apoyo del pie con la punta en lugar de con el talón. Además, suele acompañarse de un aumento de tono de los músculos aductores con lo que las piernas se entrecruzan dificultando la marcha (aspecto de marcha en tijera). En la exploración, el aumento de tono muscular se acompañará de otros signos como hiperreflexia y una respuesta cutánea plantar extensora. A menudo, se acompaña de disfunción urinaria y se debe investigar la presencia

de otros signos que indiquen lesión medular[1,6]. Posibles etiologías de la marcha espástica bilateral incluyen la parálisis cerebral idiopática, esclerosis múltiple, o paraparesias espásticas hereditarias.

5.3 Trastornos de la marcha de etiología neuromuscular

El síntoma principal será la debilidad y, según la distribución de esta, se describen dos patrones de la marcha[1,6].

- **Marcha balanceante o dandinante (o marcha de pato)**
  Este trastorno de la marcha aparece cuando hay debilidad de la musculatura proximal, principalmente de la cintura pélvica. En la marcha normal, los músculos glúteos sirven para estabilizar la pelvis, elevando el lado que no soporta el peso con cada paso. La debilidad muscular de dichos músculos impide la sujeción de la pelvis sobre el miembro estático y esta cae hacia la extremidad dinámica (signo de Trendelenburg). Esto conlleva a un movimiento excesivo del tronco de lado a lado, dando un aspecto de pato a la marcha. Suelen asociar también hiperlordosis lumbar por debilidad de la musculatura paravertebral[6]. A menudo tienen dificultad para levantarse de una silla o del suelo. Este trastorno de la marcha suele ser secundario a distrofias musculares o miopatías con una afectación proximal predominante, o miastenia gravis, entre otras[1,2].

- **Marcha en estepaje**
  Este patrón de la marcha se produce cuando existe una debilidad en la musculatura distal de las extremidades inferiores, con dificultad en la flexión dorsal del pie. Los pacientes al caminar levantan la pierna de forma más exagerada para no arrastrar el pie, y al tocar el suelo lo hacen con la punta en vez de con el talón (pie caído)[1,2]. Los pacientes no son capaces de caminar de talones. Puede ser bilateral, debido a polineuropatías periféricas, en cuyo caso en la exploración puede acompañarse de arreflexia e hipoestesia distal en extremidades. O bien unilateral, en caso de radiculopatía L5 o una neuropatía peronea, que se pueden diferenciar mediante la capacidad de hacer la inversión del tobillo[6]. Como prueba complementaria, un estudio neurofisiológico con electromiografía y de conducción nerviosa puede apoyar el diagnóstico.

5.4 Marcha atáxica

Clásicamente la marcha atáxica se divide en cerebelosa o sensitiva, que pueden ser diferenciadas según sus características clínicas.

- **Marcha atáxica cerebelosa**
  Característicamente, la marcha presenta una ampliación de la base de sustentación para compensar la inestabilidad. Esta inestabilidad aumenta en los giros y también está presente en reposo. La longitud del paso es variable, y a menudo los pacientes intentan compensar la falta de equilibrio llevando el tronco algo inclinado hacia atrás y con los brazos despegados del cuerpo[6]. Algunos pacientes con enfermedad cerebelosa asocian un sutil balanceo u oscilación de todo el cuerpo al estar de pie o de la cabeza (titubeo)[5]. Los síntomas no varían claramente al cerrar los ojos, a diferencia de la marcha atáxica sensitiva. En formas leves, la marcha atáxica cerebelosa se puede manifestar solo por dificultad para realizar la marcha en tándem. Este tipo de marcha está causada por lesiones cerebelosas, particularmente con afectación del vermis. En la exploración se pueden encontrar alteraciones oculomotoras o dismetría de extremidades si los hemisferios cerebelosos están afectos. El diagnóstico diferencial de la marcha atáxica cerebelosa es amplio, aunque puede basarse, en gran medida, en el patrón temporal de inicio y evolución de los síntomas, y acompañándose del contexto clínico. Si la marcha atáxica es de instauración aguda deben considerarse causas vasculares o medicamentosas, mientras que si el inicio es subagudo son más frecuentes las causas autoinmunes o inflamatorias. Por último, si el inicio es lentamente progresivo y de curso crónico, las enfermedades neurodegenerativas son la causa más probable.

- **Marcha atáxica sensitiva**
  Esta marcha es la producida por un déficit propioceptivo causado por afectación de nervio periférico, ganglios dorsales o afectación de cordones posteriores de la médula espinal. Las características de este tipo de marcha son similares a la anteriormente descrita y los pacientes caminan con un aumento de la base de sustentación. Sin embargo, en este caso los pacientes presentan una longitud del paso más corta y dan un pisotón cuando el pie toca el suelo. Este patrón se debe a que los pacien-

tes tienen un déficit de propiocepción y son incapaces de percibir la posición precisa de sus pies en relación con el suelo, lo que provoca la inestabilidad al caminar. Las pistas visuales pueden compensar parcialmente los déficits propioceptivos, por lo que estos pacientes a menudo tienen que mirar a sus pies mientras caminan. Por ello, la marcha empeora marcadamente con los ojos cerrados o en la oscuridad, signo útil para diferenciar la ataxia de etiología sensitiva de la cerebelosa. La prueba de Romberg será positiva, es decir, la inestabilidad empeorará al cerrar los ojos. El diagnóstico diferencial incluye causas metabólicas, infecciosas, neurodegenerativas... responsables de estas lesiones y tratadas en el capítulo correspondiente. Debe tenerse en cuenta que algunas enfermedades neurodegenerativas como ataxias espinocerebelosas pueden causar ataxia de tipo sensitivo y cerebeloso por la combinación de enfermedad cerebelosa y neuropatía periférica o lesión en columnas dorsales[5].

5.5 Marcha parkinsoniana

La marcha clásica es una marcha lenta, con una base estrecha y una disminución en la longitud y altura del paso, causando el típico arrastre de pies. A menudo, los pacientes presentan una reducción en el braceo, así como adquieren una postura encorvada especialmente del tronco, cuello, y hombros[1,2,5]. La realización de tareas simultáneas, como caminar mientras se habla, empeora la marcha. Para los pacientes suele ser más sencillo subir escaleras que caminar en una superficie plana[5]. Este patrón de la marcha es el característicamente presentado por los pacientes con enfermedad de Parkinson. Debe tenerse en cuenta que, en fases iniciales de la enfermedad, donde los síntomas de la enfermedad afectan solo a un hemicuerpo, si bien la marcha puede ser globalmente lenta, es más frecuente observar un ligero arrastre de la pierna afecta con una disminución del braceo ipsilateral, que en ocasiones se acompaña de un temblor de reposo en la mano[5]. De hecho, este arrastre asimétrico puede oírse en la consulta, como el roce de un pie más que el otro. En fases más avanzadas, los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden presentar una propensión a inclinarse hacia delante, asociada a un aumento de la frecuencia de los pasos y una reducción de la zancada. Este patrón es conocido como festinación y tiene asociado un aumento del riesgo de caídas. Los pacientes también pueden presentar dificultades en el inicio de la marcha y bloqueos, que también aparecen en los giros o al aproximar obstáculos.

Dentro del diagnóstico diferencial se encuentra la marcha frontal, si bien las características de la marcha, descritas en el siguiente apartado, y el resto del contexto clínico permitirá su correcta caracterización; así como la marcha debido a otros parkinsonismos neurodegenerativos atípicos, que se acompañará de otros signos de atipicidad que permitan su sospecha clínica. Además, dentro del diagnóstico diferencial se debe descartar el origen farmacológico.

5.6 Marcha frontal

Los trastornos de la marcha de nivel superior engloban un tipo de marcha que no está causada por lesiones en el tracto corticoespinal, ganglios basales, cerebelo o sistema neuromuscular. Entre estos, el tipo más frecuente es la marcha frontal, llamada también en la literatura como apraxia de la marcha o marcha magnética, típicamente causada por afectación del lóbulo frontal[2,5]. Los pacientes con trastornos de la marcha tipo frontal a menudo parece que se han olvidado de cómo realizar el acto de caminar. La marcha suele presentar un aumento de base de sustentación, similar a la marcha atáxica, pero la longitud del paso se encuentra disminuida y es variable, y la altura del paso también está disminuida, que puede recordar a la marcha parkinsoniana. La incapacidad para iniciar la marcha suele ser una característica prominente. Al inicio de la marcha los pies parece que estén pegados al suelo, y también puede aparecer este congelamiento de la marcha en los giros. Los brazos suelen estar extendidos lateralmente y el braceo reducido[1]. Hay una marcada discrepancia entre la severidad de las dificultades del paciente en la marcha en comparación a cuando están sentados o tumbados. Curiosamente, muchos pacientes sí son capaces de realizar movimientos de pasos regulares y rápidos mientras están sentados o son capaces de mover las piernas como si fueran en bicicleta mientras están tumbados[5]. Una característica central es la alteración del equilibrio, estando los reflejos posturales alterados. En la exploración, muchos pacientes presentan una leve rigidez y bradicinesia de forma predominante en miembros inferiores, de ahí que se conoz-

ca también como parkinsonismo inferior. Según la etiología, podremos encontrar hiperreflexia o signos de piramidalismo, signos de parálisis pseudobulbar (por ejemplo, disartria o disfagia), signos de liberación frontal o cambios cognitivos incluyendo demencia[1,5]. Causas habituales son la afectación microvascular de la sustancia blanca, la hidrocefalia crónica del adulto o enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Como pruebas complementarias, una prueba de imagen es imprescindible para averiguar la etiología.

5.7 Marcha funcional

Los trastornos de la marcha de origen funcional son comunes e incapacitantes. Pueden aparecer de forma aislada, pero con mayor frecuencia se presentan asociados a otros trastornos del movimiento funcionales. Asimismo, también es frecuente el solapamiento con otros trastornos neurológicos orgánicos[7].

No existen hasta el momento criterios clínicos para el diagnóstico de trastorno de la marcha funcional[8]. Igual que en otros trastornos funcionales, el diagnóstico debe realizarse en positivo, es decir, basado en el reconocimiento de signos como la inconsistencia y la incongruencia con trastornos de la marcha orgánicos, y no debe estar basado únicamente en un diagnóstico de exclusión o en la asociación con factores psicológicos[7,8]. Los signos sugestivos de trastorno de la marcha funcional incluyen los siguientes[8]. Los pacientes pueden presentar una marcha con flexión brusca de caderas y rodillas, habitualmente sin caídas (conocido como *knee buckling* en inglés), un enlentecimiento excesivo en la marcha o la demostración excesiva de esfuerzo durante la deambulación (también llamado signo de *huffing and puffing*), siendo el último poco sensible pero muy específico de trastornos de la marcha funcional. Son características las posturas no económicas, es decir, patrones de la marcha que requieren gasto de energía para mantener el equilibrio (por ejemplo, marcha con flexión constante de caderas, rodillas y tobillos). En la marcha con arrastre de pierna monopléjica de origen funcional, la pierna se arrastra detrás del paciente «como un objeto inanimado», sin la circunducción propia de la marcha piramidal, y habitualmente en contacto permanente del antepié con el suelo. Otro signo que puede ser de utilidad es la prueba de la silla, que consiste en que los pacientes se movilizan mejor en una silla giratoria con ruedas en comparación con su marcha habitual.

En el diagnóstico diferencial, debemos tener en mente otros trastornos neurológicos con patrones de la marcha complejos que pueden confundirse con un trastorno funcional. Un error diagnóstico es equiparar un trastorno de la marcha funcional a una marcha con características clínicas bizarras, ya que los trastornos de la marcha orgánicos también pueden producir patrones bizarros. Ejemplo de ello son los pacientes con marcha distónica o coreica, como se describirá en el siguiente apartado.

5.8 Marcha hipercinética

Los movimientos involuntarios hipercinéticos, especialmente corea y distonía, también pueden afectar la marcha[2].

- **Marcha distónica**
  Los pacientes con distonía generalizada, por ejemplo, secundaria a mutaciones en el gen TOR1A, pueden mostrar un patrón de la marcha bizarro, también llamada de dromedario, que se caracteriza por una marcha de pasos altos y con protrusión de nalgas debido a una hiperlordosis. Como signo específico de la marcha distónica se encuentra la mejoría de la marcha cuando se realiza un patrón distinto, como andar hacia atrás. Otro tipo de marcha discinética es el «paseo del gallo», caracterizada por caminar con el tronco extendido, los brazos flexionados y de puntillas. Este tipo de marcha es típica de pacientes con lesiones en ganglios basales, como por toxicidad por manganeso o enfermedades por depósito de hierro.

- **Marcha coreiforme**
  La marcha puede presentar movimientos involuntarios, irregulares y variables en todas las extremidades. El caminar mientras se realiza otra tarea, por ejemplo, contar hacia atrás, puede exacerbar el trastorno del movimiento basal. Este tipo de marcha aparece en enfermedades que cursan con corea, como la enfermedad de Huntington o la neuro-acantocitosis, así como también aparece en la descrita «marcha tonta» de los pacientes con discinesias inducidas por levodopa.

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Tal como se ha expuesto, la aproximación inicial a los trastornos de la marcha se basa en la clínica, gracias a una anamnesis detallada y una exploración meticulosa. El reconocimiento de características clínicas claves del patrón de la marcha nos permitirá una clasificación fenomenológica y un abanico de posibles diagnósticos diferenciales, que permitirá solicitar las pruebas complementarias necesarias para apoyar o descartar la sospecha diagnóstica y llegar a la etiología subyacente[1].

Una analítica de sangre nos permitirá explorar y descartar causas metabólicas, como déficit de vitamina B12 o disfunción tiroidea, o infecciosas, como neurosífilis, entre otras. Si se sospecha una lesión del sistema nervioso central, se debe realizar una tomografía craneal o una resonancia magnética cerebral. En pacientes con signos de mielopatía, es necesaria una prueba de imagen de la médula espinal, de elección la resonancia magnética. El estudio de los potenciales evocados puede ser de utilidad para evidenciar trastornos de la médula espinal. Los estudios neurofisiológicos pueden ser de utilidad para confirmar la sospecha de enfermedad neuromuscular. En casos de sospecha de etiología infecciosa, inflamatoria o desmielinizante, será preciso realizar una punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo. Por último, tenemos disponibles estudios genéticos para multitud de enfermedades genéticas, incluyendo distrofias musculares, o paraparesias espásticas.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento de los trastornos de la marcha va dirigido principalmente a corregir aquellas causas tratables y reversibles. Si esto no es posible, los objetivos del tratamiento son mejorar la deambulación, fomentar la independencia y prevenir las caídas. Asimismo, mejorar las funciones de los sistemas sensoriales esenciales para la marcha y el equilibrio también puede ser de utilidad (por ejemplo, agudeza visual, función auditiva, o función vestibular)[1,2].

Respecto a los fármacos, se debe revisar toda la medicación en primer lugar, dado que el trastorno de la marcha puede ser un efecto adverso de los fármacos. Además, debe tenerse precaución con los fármacos sintomáticos recomendados para mejorar la marcha por los posibles efectos adversos, especialmente confusión en las personas mayores[2]. Por ejemplo, el uso de tizanidina para mejorar la marcha debida a espasticidad.

Los principales tratamientos farmacológicos disponibles que pueden mejorar la marcha se describen brevemente a continuación, ya que se encuentran expuestos de forma más extensa en los capítulos correspondientes a sus principales etiologías. La marcha parkinsoniana responde a la medicación dopaminérgica con levodopa, aunque algunos síntomas como los congelamientos de la marcha pueden ser refractarios a la medicación en fases avanzadas de la enfermedad. Entre los fármacos que pueden ser de utilidad para la espasticidad se encuentran el baclofeno o la tizanidina, los cuales tienen una eficacia variable en mejorar la marcha, pero sí pueden ser eficaces en reducir los espasmos musculares[2]. Asimismo, las infiltraciones con toxina botulínica pueden ser útiles para la espasticidad o la presencia de distonía[2,5]. Por otro lado, los tratamientos quirúrgicos posibles incluyen la derivación ventrículo-peritoneal en caso de hidrocefalia crónica del adulto, la bomba de baclofeno intratecal en casos de espasticidad refractaria al tratamiento farmacológico, o intervenciones ortopédicas para mejorar el rango de movimiento de articulaciones[2]. Asimismo, entre otras medidas no farmacológicas, los pacientes con pie caído se pueden beneficiar de ortesis de pie y del tobillo, que ayudan a estabilizar el tobillo en una posición neutral[5,6].

En el caso de trastornos de la marcha de etiología funcional, la aproximación más adecuada al tratamiento consiste en un enfoque multidisciplinar con apoyo de psiquiatría, psicoterapia y rehabilitación[8].

En paralelo, la rehabilitación multidisciplinar es de utilidad en múltiples trastornos de la marcha[2]. El tratamiento se enfoca en el déficit primario subyacente (por ejemplo, entrenamiento de fuerza para la debilidad muscular), en el refuerzo de los mecanismos compensatorios (estrategias o claves para los congelamientos de la marcha), en la prevención de complicaciones secundarias (por ejemplo, estrategias de prevención de caídas), y en el aumento del volumen de actividad física. Además, también se debe educar a pacientes y cuidadores en rutinas de ejercicio individuales, más allá de los programas de terapia física. La introducción de ayudas o soportes para caminar, como andadores, también debe considerarse si es necesario. Uno de los principales objetivos del manejo terapéutico de los

trastornos de la marcha es proporcionar al paciente las herramientas para preservar la deambulación de forma independiente, y segura.

8. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

Los trastornos de la marcha son frecuentes y son determinantes en la calidad de vida de los pacientes.

La aproximación inicial a un paciente con un trastorno de la marcha debe basarse en una historia clínica meticulosa y una exploración neurológica y de la marcha exhaustiva.

La clasificación de los trastornos de la marcha según la fenomenología clínica es de utilidad en práctica clínica para enfocar los posibles diagnósticos diferenciales, las pruebas complementarias necesarias y la etiología subyacente.

El tratamiento debe ir dirigido a corregir las causas tratables, mejorar los síntomas y signos posibles, así como a mejorar la deambulación, fomentar la independencia y prevenir las caídas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jankovic J. Gait disorders. Neurol Clin. 2015;33(1):249-68.
2. Fasano A, Bloem BR. Gait disorders. Continuum (Minneap Minn). 2013;19:1344-82.
3. Jahn K, Zwergal A, Schniepp R. Gait disturbances in old age: classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(17):306-15.
4. Verghese J, LeValley A, Hall CB, Katz MJ, Ambrose AF, Lipton RB. Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults. J Am Geriatr Soc. 2006;54(2):255-61.
5. Pirker W, Katzenschlager R. Gait disorders in adults and the elderly: A clinical guide. Wien Klin Wochenschr. 2017;129(3-4):81-95.
6. Martí Carrera I, García Uzquiano R, Gorría Redondo N, Aguilera Albesa S. Trastornos de la marcha. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:281-293.
7. Sokol LL, Espay AJ. Clinical signs in functional (psychogenic) gait disorders: a brief survey. J Clin Mov Disord. 2016;3:3.
8. Pareés I, Mir P. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del movimiento funcionales. 2021. ISBN 978-84-946708-5-5.

CAPÍTULO 22

El sueño y sus trastornos en adultos

Gerard Mayà Casalprim
Unidad de Sueño, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

Laura Lillo Triguero
Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid. Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Karol Uscamaita Amaut
Servicio de Neurología y Unidad de Sueño, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

Laura Pérez-Carbonell
Sleep Disorders Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, (Reino Unido).

1. FISIOLOGÍA DEL SUEÑO

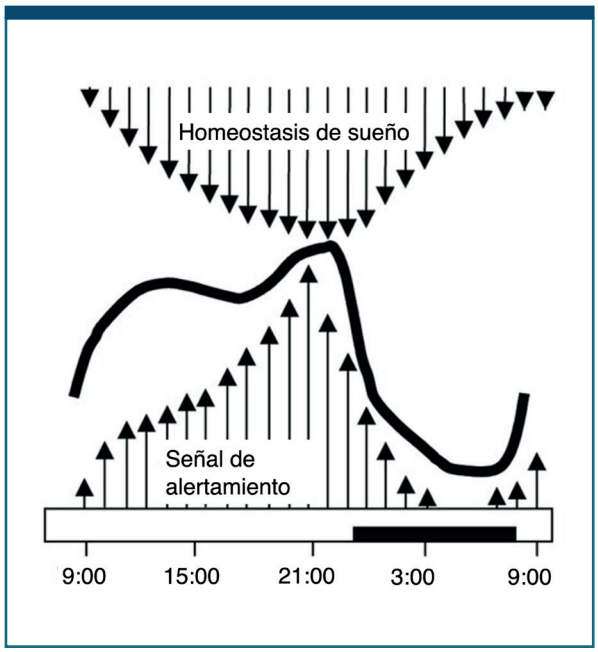
El sueño es un estado fisiológico imprescindible y complementario a la vigilia que aparece de manera periódica. Cada ciclo de vigilia-sueño tiene una periodicidad cercana a las 24 horas, y está regido por factores circadianos (secreción de melatonina, cambios en la temperatura corporal central), homeostáticos (presión de sueño), individuales (edad) y ambientales (exposición a la luz, ingesta de comida, ejercicio, ruido).

1.1 Organización del ritmo vigilia-sueño

La organización del ritmo vigilia-sueño según el «modelo de los dos procesos» propuesto por Borbély se realiza a través de dos componentes[1]:

- Proceso S (homeostático): al prolongarse la vigilia se acumula adenosina, dando lugar a somnolencia y aumentado la presión de sueño.
- Proceso C (circadiano): gracias a la acción de la luz nuestro ritmo circadiano endógeno se sincroniza con el ritmo de luz-oscuridad medioambiental. Durante el día, la luz inhibe la secreción de melatonina. Al iniciarse la oscuridad, comienza la secreción de melatonina que es el indicador para iniciar el sueño (Figura 1)[1].

Figura 1



Modelo de los dos procesos propuesto por Borbély.
Adaptada de Borbély AA. A two processmodel of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982;1(3):195-204. PMID: 7185792.

Al despertar por la mañana el proceso homeostático o presión de sueño (S) se encuentra en niveles bajos. El nivel del proceso S va aumentando al mantenernos despiertos, pero se mantiene la vigilia por efecto del proceso circadiano (C). Al llegar la noche desciende el nivel del proceso C, reduciéndose la capacidad para mantener la vigilia, y el sueño comienza favorecido por la presión homeostática del proceso S.

1.2 Núcleos cerebrales responsables de la vigilia y el sueño

En vigilia están activos el sistema reticular ascendente, prosencéfalo basal, núcleo tuberomamilar y el sistema orexinérgico hipotalámico, los cuales proyectan sobre el tálamo y la corteza, activándola. Asimismo, el sistema orexinérgico se encarga de estabilizar la vigilia, impidiendo el paso desde esta al sueño REM. Para la transición de la vigilia al sueño no-REM (NREM), se activan las neuronas GABAérgicas del hipotálamo anterior (núcleo preóptico ventrolateral), reduciendo la activación de los núcleos promotores de la vigilia. El tronco del encéfalo es responsable del inicio del sueño REM que activa el sistema colinérgico y la corteza cerebral. La atonía muscular en el sueño REM se debe a las proyecciones inhibitorias sobre el bulbo y la médula espinal. El núcleo supraquiasmático, localizado en el hipotálamo anterior, es el principal generador del ritmo circadiano. Este ritmo endógeno se pone en fase con el ritmo medioambiental día/noche gracias a la exposición a la luz[2].

1.3 Estructura del sueño

En un periodo de sueño de unas 8 horas, se suceden 4-5 ciclos de sueño NREM y REM, de 90-110 minutos de duración. El sueño NREM se subdivide en tres fases.

- **Fase N1** (aproximadamente el 5 % del total): adormecimiento; se observa una atenuación del ritmo alfa, que se sustituye por frecuencias mixtas de baja amplitud a 4-7 Hz y presencia de ondas agudas (ondas de vértex) (Figura 2).
- **Fase N2** (aprox. 50 %): sueño superficial; se caracteriza por la presencia de husos de sueño (trenes de ondas sinusoidales a 11-16 Hz con duración >0,5 segundos) y complejos K (ondas bifásicas lentas y amplias con duración >0,5 segundos) (Figura 3).
- **Fase N3** (aprox. 25 %): sueño profundo; se caracteriza por una actividad con al menos un 20 % de ondas lentas a 0,5-2 Hz, de gran amplitud (Figura 4).
- **Sueño REM** (aprox. 20 %): se caracteriza por un EEG de baja amplitud, desincronizado, con frecuencias mixtas, y ondas en dientes de sierra (trenes de ondas no sinusoidales a 2-6 Hz); se observa atonía muscular y los característicos movimientos oculares rápidos (Figura 5)[3].

Durante la primera mitad de la noche hay mayor cantidad de fase N3 mientras que, en la segunda mitad, predomina el sueño REM.

1.4 Cómo se estudia el sueño

La polisomnografía (PSG) consiste en el registro continuo de variables cardiorrespiratorias y neurofisiológicas, incluyendo electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG) mentoniano y de tibiales anteriores, flujo respiratorio, movimientos respiratorios torácicos y abdominales, saturación de oxihemoglobina, posición y electrocardiograma (ECG). Esto, acoplado a un registro audiovisual, constituye la vídeo-PSG (v-PSG)[3]. La representación gráfica de la arquitectura del sueño a partir de los datos obtenidos durante la PSG se denomina hipnograma (Figura 6).

La poligrafía respiratoria recoge variables cardio respiratorias, incluyendo el flujo de aire, el esfuerzo respiratorio, la saturación de oxihemoglobina y una variable cardíaca (normalmente la frecuencia). Se puede realizar de forma domiciliaria. Existen asimismo otros dispositivos domiciliarios más simplificados que fundamentalmente dan información relacionada con la saturación de oxígeno y/o el flujo aéreo.

La actigrafía ayuda a evaluar los patrones vigilia/sueño del paciente mediante los datos adquiridos en cuanto a movimiento (detectado por un acelerómetro) y la exposición a la luz (mediante un sensor de luz).

1.5 Sueño y funciones fisiológicas

En la Tabla 1 se resumen los cambios de las funciones fisiológicas que se producen durante el sueño NREM y REM[4-7].

2. INSOMNIO

2.1 Introducción

El insomnio es una enfermedad caracterizada por la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o por

despertar de forma precoz (con dificultad para volver a dormirse), que tiene un impacto en la situación del paciente durante el día. Se habla de insomnio crónico cuando está presente al menos tres noches por semana durante al menos tres meses[8].

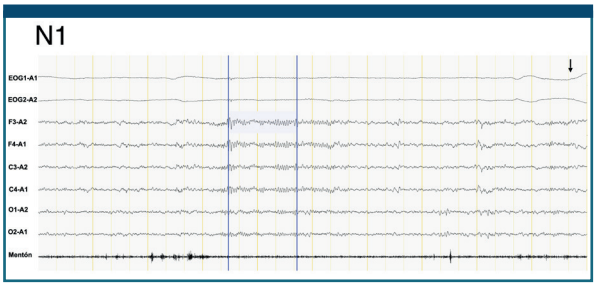
2.2 Epidemiología

En España, el 6,4 % de la población padece de insomnio. La prevalencia es más elevada en mujeres que en hombres (7,8 % frente a 4,9 %), y se incrementa con la edad, llegando a afectar a un 9,8 % de los mayores de 65 años. El consumo de hipnóticos llega hasta el 14,4 % en mayores de 65 años[9].

2.3 Fisiopatología

Para explicar la fisiopatología del insomnio, se propone el modelo de las «3P», con factores predisponentes, precipitantes y factores que perpetúan el problema. Se considera que determinadas características de la personalidad (neuroticismo, perfeccionismo maladaptativo), pueden predisponer a sufrir insomnio. A menudo, factores estresantes (conflictos personales, laborales), precipitan la aparición de insomnio agudo, que en muchos casos es transitorio. La exposición a otros factores, como el estrés crónico o estrategias maladaptativas (pasar tiempo prolongado en la cama despierto, echarse siestas para intentar compensar el sueño perdido

Figura 2. Fase N1



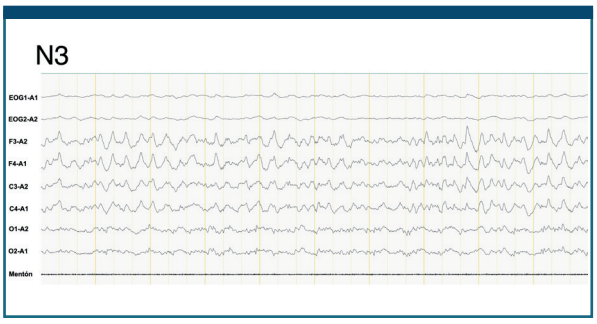
El ritmo alfa representa menos del 50 % de la época (marcado entre barras azules). Flecha: movimiento ocular lento, típico en la transición de vigilia a sueño.

Figura 3. Fase N2



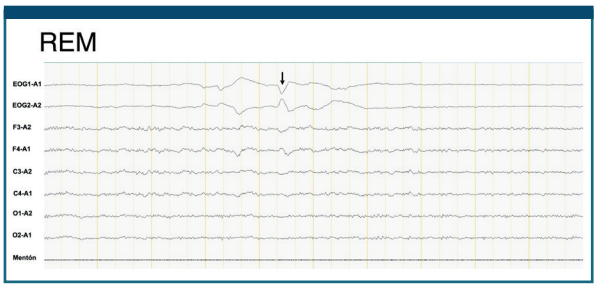
Caracterizada por la presencia de husos de sueño (primera flecha), y complejos K (segunda flecha).

Figura 4. Fase N3



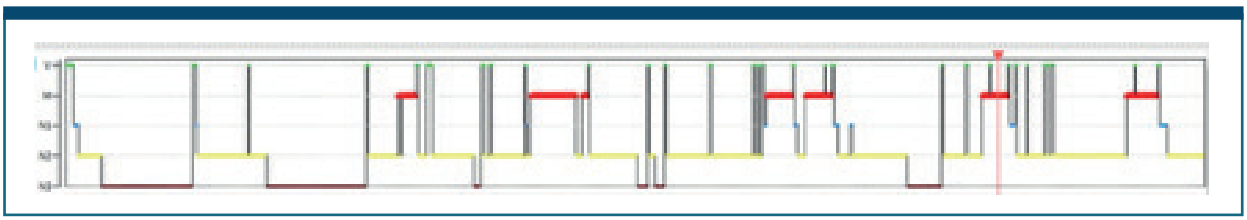
Caracterizada por ondas lentas delta de amplitud >75uV de predominio frontal durante >20 % de la época.

Figura 5. Fase REM



Caracterizada por movimientos oculares rápidos (flecha), electroencefalograma con frecuencias mixtas de baja amplitud y mentón con atonía muscular.

Figura 6. Hipnograma



V: vigilia; M: fase REM; N1: fase N1 del sueño NREM; N2: fase N2 del sueño NREM; N3: fase N3 del sueño NREM.

Tabla 1. Variaciones de las funciones fisiológicas durante el sueño NREM y REM

	NREM	REM
Frecuencia cardíaca y tensión arterial	• Predominio vagal, con reducción progresiva de FC y TA	• Irregularidades fásicas, con mayor variabilidad autonómica y aumentos bruscos de TA
Sistema endocrino	• Secreción de GH durante N3 • Secreción de prolactina durante el sueño, sin relación específica con ninguna fase • Pico de TSH al final del día, antes del inicio del sueño • Nadir de ACTH durante la noche y pico al finalizar el sueño • Aumento de LH • Aumenta el nivel de insulina	• Aumento de testosterona en varones jóvenes • Se reduce el nivel de insulina
Termorregulación	• Reducción de la temperatura corporal y el metabolismo basal	• El hipotálamo deja de ejercer el control sobre la temperatura, pasamos a depender de la temperatura ambiente (poiquilotermia)
Tracto gastrointestinal	• Se reduce la motilidad gastrointestinal, reduciéndose el vaciado gástrico y ritmo intestinal • Se reduce la secreción gástrica en las primeras horas de sueño	• Se reduce el ritmo gastrointestinal al igual que en NREM
Función renal	• Se reduce la diuresis	• Se reduce la diuresis en mayor medida
Memoria/aprendizaje y emociones	• Participa en la consolidación de la memoria declarativa	• Participa en el procesamiento emocional, aunque también lo hace el NREM en menor medida
Órganos sexuales		• Erecciones, tumescencia del clítoris
Sistema glinfático	• Se activa durante el sueño, favorece la eliminación de productos de desecho a nivel del SNC, entre otros la βamiloide	

por la noche), pueden perpetuar la presencia de insomnio.

Es importante mencionar que la fisiopatología del insomnio no ha sido del todo establecida, por lo que, complementando al modelo de las 3P, sabemos que, en un paciente con insomnio ya establecido, se pueden dar alteraciones en diversos ámbitos:

1) **Cognitivo-conductual**: incremento del procesamiento de estímulos sensoriales (atención a la información del entorno en el que el paciente duerme), formación y evocación de recuerdos alrededor de la noche, generación de atención, intención y esfuerzo para dormir, y presencia de rumiación.

2) **Neurobiológico**:

- Factores genéticos: esto se ve apoyado por estudios que encuentran antecedentes familiares de insomnio hasta en un 72 % de pacientes con insomnio comparados con un 23 % en controles. No se considera la causa o el desencadenante del insomnio, sino un factor que puede contribuir a que, en ciertos individuos, se cronifique la enfermedad.

- Factores neuroquímicos: la reducción de actividad GABAérgica o la hiperactividad orexinérgica pueden dar lugar a la afectación del sistema promotor del sueño o el refuerzo del sistema de mantenimiento de la vigilia[10].

- Factores inmuno-endocrinológicos: algunos estudios ponen de manifiesto una correlación entre el incremento del cortisol nocturno y el tiempo de vigilia durante la noche; otros estudios encuentran niveles mayores de interleucina 6 en pacientes insomnes. El cortisol favorece la hiperactivación generalizada y la interleucina 6 podría estar relacionada con la sensación de fatiga diurna.

3) **Circadiano y homeostático**: tanto una desalineación del proceso circadiano, como una disfunción del proceso homeostático pueden resultar en alteraciones del inicio o el mantenimiento del sueño[10-12].

2.4 Clínica y diagnóstico

El diagnóstico del insomnio es clínico. Para su diagnóstico como enfermedad crónica de acuerdo a la tercera edición texto revisado de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, deben cumplirse los siguientes criterios[8], presentados en la Figura 7.

El insomnio se asocia con frecuencia a otras patologías. Estas pueden ser de origen psiquiátrico (depresión, trastorno bipolar, ansiedad, trastorno por estrés post-traumático, esquizofrenia, dependencia de sustancias), neurológico (patologías neurodegenerativas, cerebrovascular, esclerosis múltiple), y médico (enfermedad pulmonar obstructiva crónica —EPOC—, diabetes, enfermedad renal crónica, dolor crónico, cáncer)[12]. Anteriormente, se hablaba de insomnio primario o secundario para diferenciar aquel que se daba de forma aislada o como consecuencia de otras patologías, respectivamente. Sin embargo, actualmente el insomnio crónico es entendido como un trastorno que, a pesar de darse frecuentemente de forma comórbida a otras enfermedades, puede preceder a estas, persistir a pesar de su resolución, o incluso agravar los síntomas de la enfermedad a la que acompaña[13].

Asimismo, numerosos fármacos tales como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), estimulantes, descongestionantes (fenilefrina, pseudoefedrina) o betabloqueantes, pueden causar o empeorar el insomnio[14].

Figura 7. Criterios diagnósticos del trastorno de insomnio crónico

a) Se observa uno o más de los siguientes 1. Dificultad para iniciar el sueño 2. Dificultad para mantener el sueño 3. Despertar antes de lo deseado 4. Resistencia para acostarse en un horario adecuado 5. Dificultad para dormir sin la intervención del padre o cuidador
b) Se observa uno o más de los siguientes síntomas en relación a las dificultades para dormir 1. Fatiga/malestar 2. Déficits de atención, concentración o memoria 3. Dificultades sociales, familiares, laborales o académicas 4. Alteraciones del humor/irritabilidad 5. Somnolencia diurna 6. Problemas de comportamiento (por ej.: hiperactividad, impulsividad, agresividad) 7. Disminución de la motivación/energía/iniciativa 8. Tendencia a los errores/accidentes 9. Preocupación o insatisfacción respecto al sueño
c) La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados no se deben únicamente a otro trastorno del sueño actual, trastorno médico, trastorno mental o al uso de medicamentos/sustancias.
d) La interrupción del sueño y los síntomas diurnos asociados tienen lugar al menos 3 veces por semana.
e) La interrupción del sueño y los síntomas diurnos asociados han estado presentes al menos 3 meses.
f) La dificultad para dormir/despertar no se debe a otros trastornos del sueño.

Deben cumplirse los criterios A-F. Extraído de The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR).

2.5 Pruebas complementarias

La cumplimentación de diarios de sueño por el paciente permite evaluar conductas y hábitos relacionados con el sueño. En algunos casos será útil la realización de pruebas complementarias, como la actigrafía o la v-PSG, especialmente para descartar patologías imitadoras o concomitantes al insomnio que puedan estar contribuyendo a los síntomas referidos por el paciente[12].

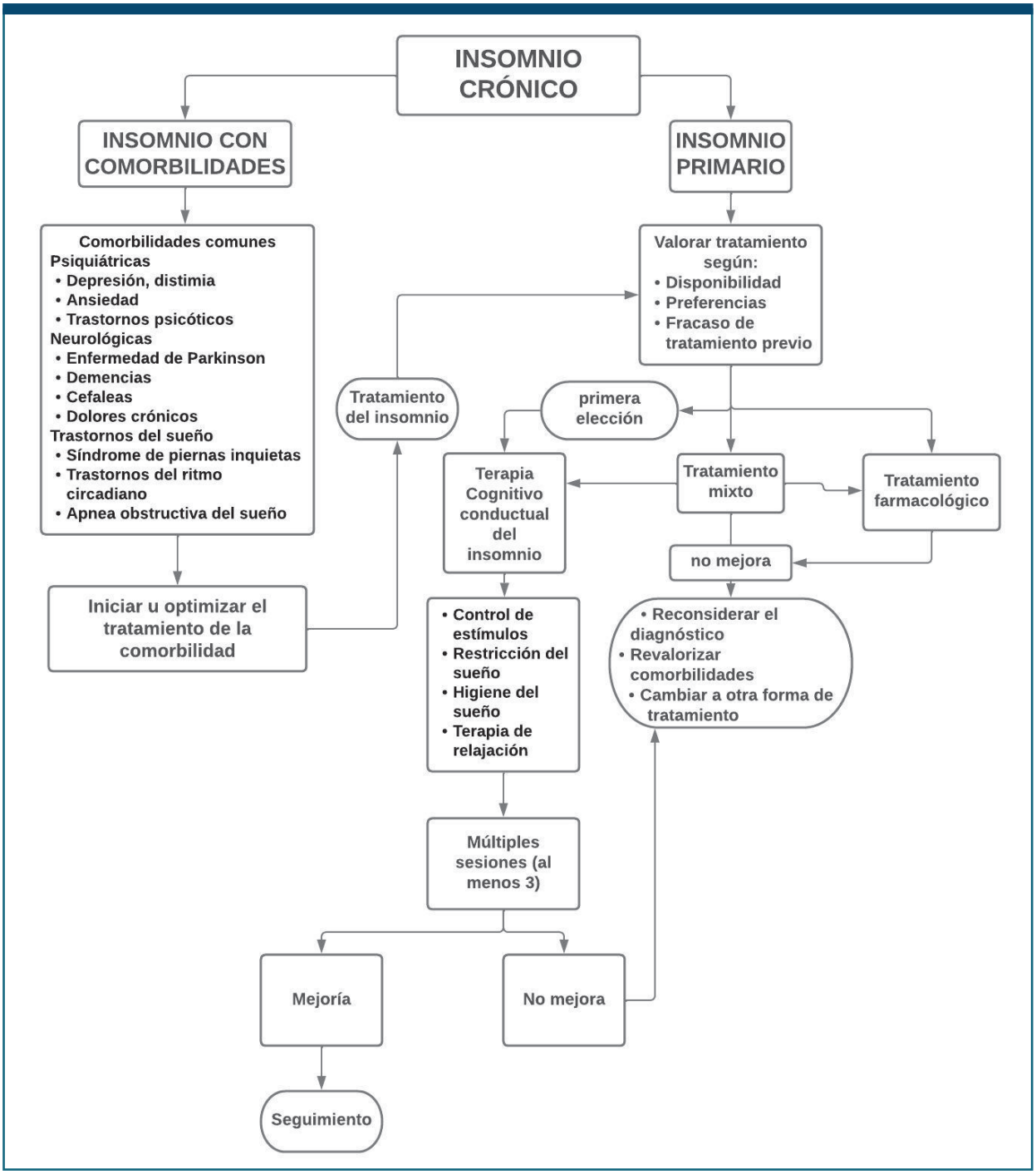
2.6 Diagnósticos diferenciales

Patologías del sueño altamente prevalentes, como la apnea obstructiva del sueño, el síndrome de piernas inquietas o el trastorno por movimiento periódico de las piernas durante el sueño, pueden dar lugar a fragmentación del sueño o dificultad para la conciliación del mismo. Los trastornos del ritmo circadiano pueden también simular insomnio si el paciente refiere dificultad para iniciar el sueño (en el retraso de fase) o despertares precoces (referidos en casos de adelanto de fase).

2.7 Tratamiento

Existen fundamentalmente dos abordajes, la terapia cognitivo conductual y la farmacológica[15]. Resumimos el tratamiento en la Figura 8[14].

Figura 8



Adaptada de Schutte-Rodin *et al*.[14].

Terapia cognitivo conductual del insomnio (TCC-I)

Es de primera elección y está compuesta por diferentes técnicas[12]:

- Higiene del sueño: instruir al paciente buenos hábitos de sueño.
- Restricción de sueño: se basa en evitar estar en la cama si no se está durmiendo.
- Control de estímulos: eliminar los factores que condicionan el cerebro a no dormir (tal como evitar siestas).
- Técnicas de relajación.

Terapia farmacológica

El uso de fármacos o tratamiento mixto (TCC-I + fármacos) se considerarán teniendo en cuenta los siguientes factores[14]:

- Disponibilidad de tratamientos.
- Fracaso de tratamientos previos.
- Presencia de comorbilidades que generen o empeoren el insomnio y que requieran tratamiento farmacológico.
- Consenso entre médico y paciente.

En la práctica clínica habitual disponemos de múltiples opciones farmacológicas para el manejo del insomnio (Tabla 2). Si el tratamiento farmacológico se considera necesario, la elección del medicamento más adecuado dependerá de los síntomas relacionados con insomnio referidos por el paciente, edad, comorbilidades a nivel médico y psiquiátrico, tratamiento actual del paciente, así como perfil de efectos adversos y contraindicaciones del tratamiento propuesto. Hay que tener en cuenta la situación respiratoria del paciente, efectos sedantes durante el día, y el potencial de abuso de algunas de estas opciones. El tratamiento farmacológico será transitorio y de corta duración siempre que sea posible.

2.8 Resumen/puntos clave

- El insomnio crónico es una enfermedad con una elevada prevalencia e impacto a nivel de salud pública.

Tabla 2. Fármacos utilizados para el tratamiento del insomnio

Grupo farmacológico	Inicio del efecto	Duración del efecto	Dosis habitual	Uso recomendado
Benzodiacepinas				
• Midazolam • Triazolam • Flurazepam • Lormetazepam • Lorazepam	• 10-30 min • 10-20 min • 15-30 min • 30-50 min • 1-3 h	• 2-6 h • 2-5 h • 47-100 h • 9-15 h • 10-20 h	• 7,5-15 mg • 0,125 mg • 15 mg • 1 mg • 0,5-1 mg	• Conciliación • Conciliación • Mantenimiento • Conciliación y/o mantenimiento • Conciliación y/o mantenimiento
Análogos de receptores de benzodiacepinas				
• Zopiclona • Zolpidem	• Aprox. 30 min • 10-20 min	• Hasta 6 h • 1,5-4,5 h	• 7,5 mg • 5-10 mg	• Conciliación y/o mantenimiento • Conciliación y/o mantenimiento
Hormonas				
• Melatonina de liberación prolongada	• No descrito	• 3,5-4 h	• 2 mg	• Conciliación y/o mantenimiento
Antihistamínicos				
• Difenhidramina • Doxilamina	• 15-20 min • Aprox. 30 min	• 4-6 h • 6-8 h	• 25-50 mg • 12,5-25 mg	• Conciliación y/o mantenimiento • Conciliación y/o mantenimiento
Vida media				
Antidepresivos				
• Mirtazapina • Amitriptilina • Trazodona • Doxepina	• 20-40 h • 5-45 h • 7-15 h • 15 h		• 7,5-15 mg • 10-25 mg • 25-100 mg • 3-6 mg	• Conciliación y/o mantenimiento • Conciliación y/o mantenimiento • Conciliación y/o mantenimiento • Conciliación y/o mantenimiento
Neurolépticos				
• Quetiapina	• Aprox. 6 h		• 12,5-50 mg	• Conciliación y/o mantenimiento
Antagonistas duales de los receptores de orexina/hipocretina				
• Daridorexant*	• 8 h		• 25-50 mg	• Conciliación y/o mantenimiento

*Recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento.

- El diagnóstico es clínico.
- El tratamiento de primera línea es la terapia cognitivo conductual del insomnio.

3. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

3.1 Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad altamente prevalente que consiste en la presencia de eventos, en los que hay un colapso de la vía aérea superior, que ocurren de forma recurrente durante el sueño[16].

3.2 Epidemiología

En España se estima que el 16 % de la población de entre 30 y 69 años tiene AOS con un índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥15[17]. Existe un predominio masculino, aumentando la prevalencia con la edad[18,19].

3.3 Fisiopatología

En la AOS se produce un colapso de la vía aérea superior, al que pueden contribuir factores como el depósito de tejido graso en el cuello y anomalías craneofaciales como la retrognatia. Además, contribuye la disminución del tono de la musculatura de la vía aérea que ocurre típicamente durante el sueño (especialmente en la fase REM). Este fenómeno de forma repetida da lugar a: 1) cambios fisiológicos: hipoxia intermitente, despertares transitorios y cambios de presión intratorácica; y 2) cambios biológicos: inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial, entre otros, que se relacionan con un mayor riesgo vascular, así como con efectos metabólicos, neoplásicos y neurocognitivos[16,20].

Las alteraciones respiratorias durante el sueño, incluida la AOS, se pueden dar en el contexto de patologías neurológicas que afecten a áreas que controlan la respiración a nivel de sistema nervioso central o que afecten la musculatura respiratoria.

3.4 Clínica

Los síntomas nocturnos y diurnos más frecuentes de la AOS se resumen en la Tabla 3[21]. El cuadro clínico típico es el de un varón de edad media, con obesidad, que consulta por ronquidos, apneas observadas y somnolencia diurna excesiva[22].

3.5 Pruebas complementarias

La prueba de referencia para el diagnóstico de la AOS es la PSG. La poligrafía respiratoria se considera aceptable para el diagnóstico de AOS cuando la sospecha es intermedia-elevada, definida como la presencia de somnolencia diurna excesiva y al menos dos de: ronquido intenso habitual, apneas observadas o despertares asfícticos, y/o hipertensión arterial[23].

En pacientes con enfermedad respiratoria crónica moderada-grave, afección cardiovascular inestable, sospecha de otros trastornos del sueño que puedan

Tabla 3. Síntomas más comunes de la apnea obstructiva del sueño

Síntomas nocturnos
• Ronquidos • Apneas observadas • Despertares asfícticos • Sueño fragmentado • Nicturia
Síntomas diurnos
• Somnolencia diurna excesiva (consecuencia muy importante por posible impacto en conducción, a nivel laboral, etc.) • Sensación de sueño no reparador • Cefalea matutina • Fatiga, astenia crónica • Alteraciones cognitivas: déficits mnésicos y de atención

Tabla 4. Criterios de gravedad de la apnea obstructiva del sueño (AOS)

Gravedad	Índice apnea-hipopnea (IAH)
Leve	5-14,9
Moderado	15-29,9
Grave	Mayor o igual a 30

Además del IAH, se recomienda actualmente considerar otros factores para la determinación de la gravedad de la AOS. Se propone considerar la presencia de: tiempo con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90 %; presencia de somnolencia diurna; grado de obesidad medido por el índice de masa corporal; y comorbilidades que se han relacionado con la AOS (hipertensión arterial, especialmente si resistente al tratamiento o patrón *non-dipper*, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedad coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular).

coexistir con la AOS, o en algunos casos de trastorno ansioso-depresivo o insomnio, se recomienda hacer PSG. Cuando hay sospecha de AOS y la poligrafía respiratoria no es confirmatoria, se debe realizar una PSG[16].

3.6 Diagnóstico

Una vez realizada la prueba oportuna, se establecerá el diagnóstico de AOS (Figura 9). Los criterios de gravedad de la AOS se presentan en la Tabla 4[16].

Figura 9. Criterios diagnósticos del trastorno de apneas obstructivas del sueño

a) La presencia de uno o más de los siguientes

1. El paciente se queja de somnolencia, fatiga, insomnio u otros síntomas que conducen a un deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño.
2. El paciente se despierta con retención de la respiración, jadeos o asfixia.
3. La pareja de cama u otro observador informa sobre ronquidos habituales, interrupciones en la respiración o ambos durante el sueño del paciente.

b) La polisomnografía (PSG) o el estudio del sueño domiciliario demuestran

1. Cinco o más eventos respiratorios predominantemente obstructivos (apneas obstructivas y mixtas, hipopneas o microdespertares relacionados con el esfuerzo respiratorio [RERAs, por sus siglas en inglés]) por hora de sueño durante la PSG o por hora de estudio del sueño domiciliario.

c) La PSG o el estudio del sueño domiciliario demuestran

1. Quince o más eventos respiratorios predominantemente obstructivos (apneas, hipopneas o RERAs) por hora de sueño durante una PSG o por hora de estudio del sueño domiciliario.

Notas

1. El estudio del sueño domiciliario comúnmente infraestima el número de eventos respiratorios obstructivos por hora en comparación con el PSG, ya que el tiempo real de sueño, determinado principalmente por el electroencefalograma, a menudo no se registra. El término índice de alteraciones respiratorias (IAR) puede usarse para denotar la frecuencia de eventos basada en el tiempo de estudio en lugar del tiempo total de sueño.
2. Los eventos respiratorios se definen de acuerdo con la versión más reciente del Manual de la AASM para la Codificación del Sueño y Eventos Asociados.
3. Los RERAs y los eventos de hipopnea basados en despertares del sueño no pueden ser puntuados utilizando estudios del sueño domiciliarios, porque los despertares según los criterios de electroencefalograma no pueden ser identificados.

Deben cumplirse (A y B) o C. Extraído de The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR).

3.7 Diagnósticos diferenciales

Apneas centrales del sueño: se producen por alteraciones del control neurológico de la respiración[24].

Síndrome de obesidad hipoventilación: combinación de un índice de masa corporal >30 kg/m^2 asociado a hipercapnia e hipoxemia (PaCO2 >45 mmHg y PaO2 <70 mmHg) junto con AOS.

Trastorno de conducta del sueño REM: la AOS puede simular un trastorno de conducta del sueño REM con conductas y vocalizaciones como consecuencia de los eventos apneicos[25].

3.8 Tratamiento

El primer escalón terapéutico de la AOS consiste en medidas higiénico-dietéticas (pérdida de peso en pacientes con índice de masa corporal elevado), así como la identificación y tratamiento de otros factores que puedan contribuir y sean modificables (hipertrofia amigdalar, alteraciones dentofaciales graves, hipotiroidismo). Se propone un esquema de tratamiento multidisciplinar adaptado de Lloberes *et al.* (Figura 10)[26], incluyendo CPAP y otros dispositivos o intervenciones[16].

3.9 Resumen/puntos clave

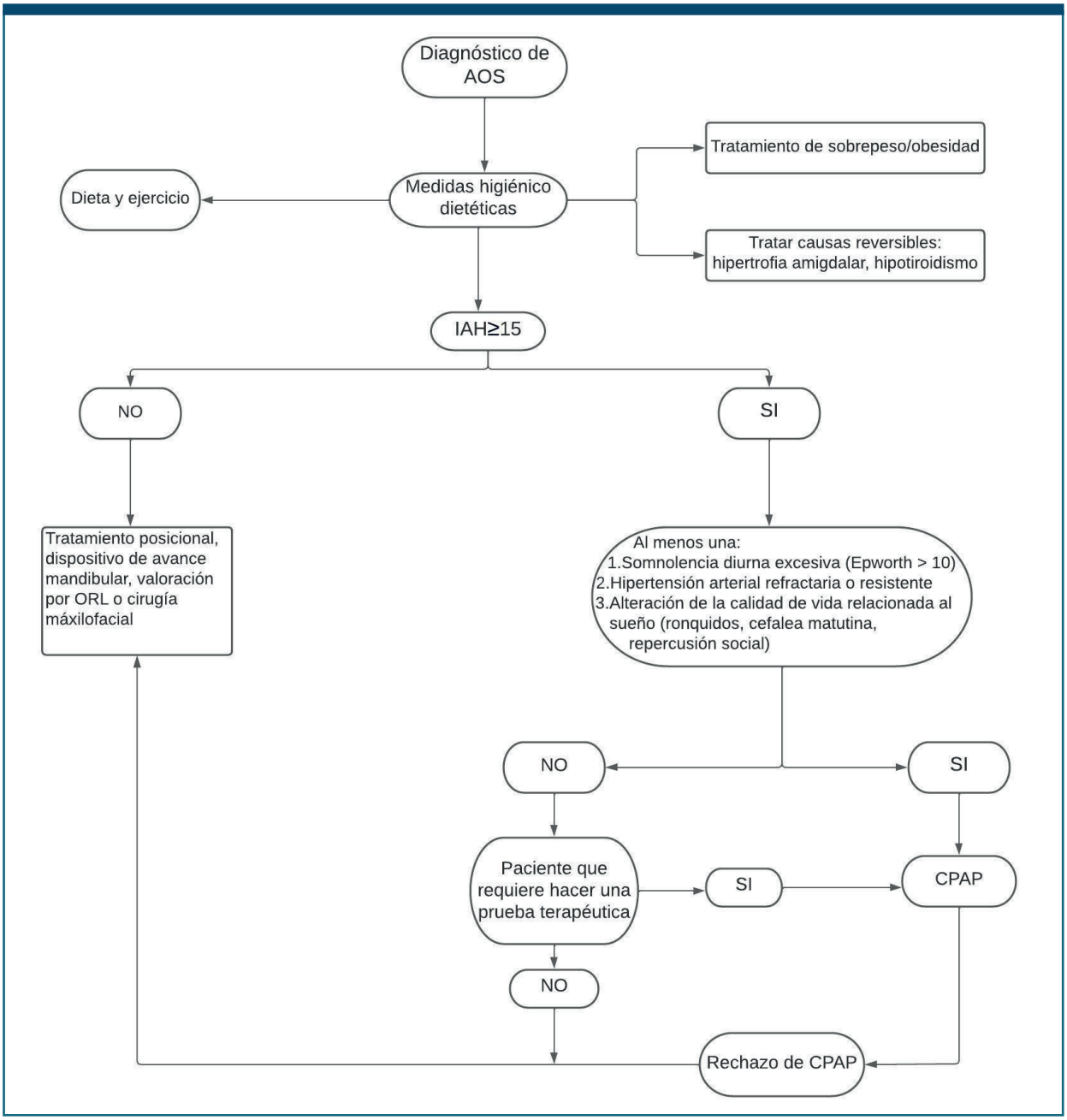
- La AOS es una enfermedad altamente prevalente.
- Su fisiopatología y sus consecuencias se relacionan con efectos vasculares, metabólicos, neoplásicos y neurocognitivos.
- El diagnóstico de la AOS requiere indispensablemente de una prueba de sueño.
- Su tratamiento se beneficia de un abordaje multidisciplinar.

4. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS Y MOVIMIENTOS DE PIERNAS PERIÓDICOS DURANTE EL SUEÑO

4.1 Introducción

El síndrome de piernas inquietas (SPI) y los movimientos de piernas periódicos durante el sueño

Figura 10



Adaptada de Lloberes *et al.*[26].

(MPPS) son los dos principales trastornos del movimiento relacionados con el sueño.

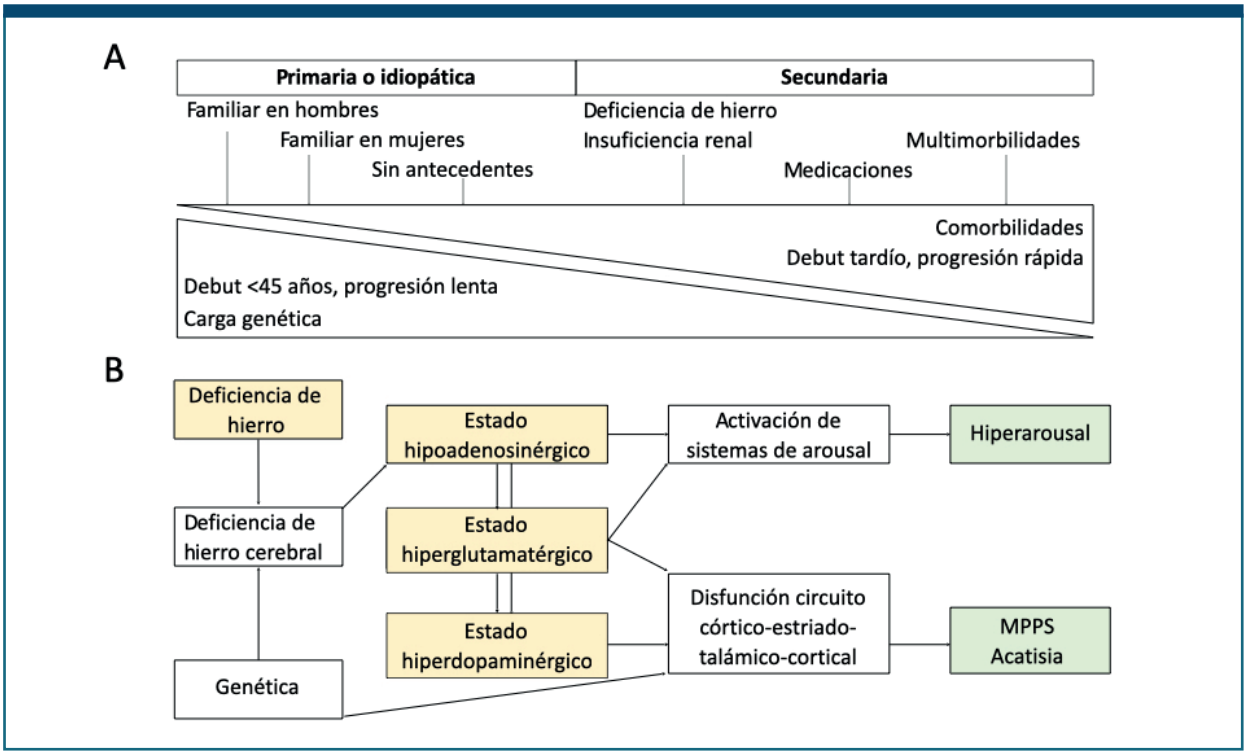
4.2 Epidemiología

El SPI tiene una prevalencia del 5-12 % en Europa (del 2-3 % si consideramos los casos con repercusión clínica significativa). Predomina en mujeres (2:1) y aumenta con la edad. El 85 % tiene MPPS y el 50 % tiene historia familiar.

En cuanto a los MPPS, un 30 % de adultos presenta >15 episodios/hora durante el sueño, en la gran mayoría de los casos sin relevancia clínica. Pueden estar asociados al trastorno de conducta del sueño REM, narcolepsia o apneas obstructivas, o ser secundarios a fármacos (antidepresivos y neurolépticos fundamentalmente).

Infrecuentemente, aparecen aislados causando insomnio, sueño fragmentado o hipersomnolencia diurna, considerándose un trastorno por MPPS[27].

Figura 11



Adaptada de Trenkwalder *et al*. y de Ferré *et al*.[28,29].

4.3 Fisiopatología

En la fisiopatología del SPI están involucrados factores genéticos y un trastorno del metabolismo cerebral del hierro, dando lugar a un estado cerebral de alteración de neurotransmisores (con déficit de adenosina y exceso de glutamato y dopamina Figura 11)[28,29].

La fisiopatología de los MPPS está mediada por una hiperexcitabilidad espinal secundaria a una disfunción dopaminérgica[30].

4.4 Clínica

El SPI se caracteriza por una necesidad de mover las piernas que aparece durante el reposo (sentado o tumbado) por la tarde/noche y que mejora al mover las piernas. Frecuentemente, se asocia con molestias sensitivas desagradables difíciles de describir. Ocasionalmente, afecta a brazos y excepcionalmente a otras áreas (abdomen o incluso genitales Figura 12)[31,32]. La exploración física es normal.

Los MPPS son movimientos periódicos bruscos de extensión del primer dedo y flexión dorsal de tobillo y rodilla (similar al signo de la triple retirada). Electrofisiológicamente se definen por criterios de acuerdo a hallazgos en v-PSG (Figura 13)[33]. Pueden acompañarse de activación autonómica o de un despertar.

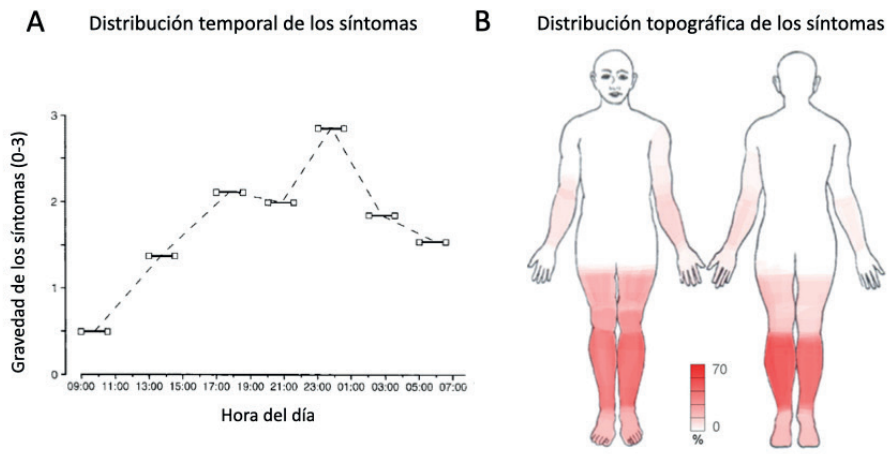
4.5 Pruebas complementarias

Analítica sanguínea: se recomienda siempre valorar un posible déficit de hierro. Incluir hemograma, hierro, ferritina, transferrina, saturación de transferrina y reactantes de fase aguda (PCR y VSG) ya que si hay inflamación activa (infección, cirugía, cáncer, etc.) la ferritina puede estar elevada como reactante de fase aguda hasta 6 semanas después, y no demostrar un déficit de hierro subyacente (falso negativo). En caso de anemia ferropénica, hay que investigar su causa.

La v-PSG es necesaria para el diagnóstico de los MPPS (Figuras 13 y 14)[8,33].

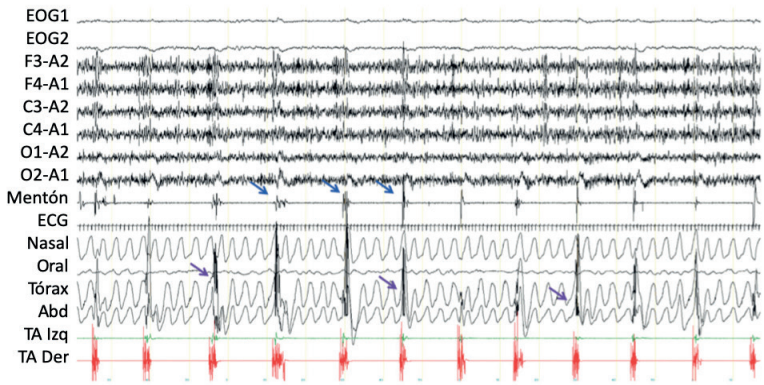
Pueden ser útiles el test de inmovilización sugerida (mantener tumbado e inmóvil en la cama de noche al paciente para desencadenar los síntomas), la ecografía *doppler* transcraneal (en el SPI algunos pacientes presentan hipoecogenicidad de la sustancia negra por déficit de hierro), o la RM craneal

Figura 12



Distribución temporal y topográfica de los síntomas del síndrome de piernas inquietas. Adaptada de Trenkwalder *et al*. y de Koo *et al*.[31,32].

Figura 13



Polisomnograma de un paciente con movimientos de piernas periódicos registrados en el músculo tibial anterior de ambas piernas (TA izq y TA der). También se observa artefacto de movimiento/miografia en el mentón y los canales respiratorios (flechas azules).
Adaptada de Iranzo y Pérez-Carbonell[33].

Figura 14

Síndrome de piernas inquietas (SPI): requiere cumplir los criterios A-C
A: urgencia de mover las piernas acompañada o causada por una sensación desagradable en las piernas que empeora en reposo, mejora con movimiento y ocurre de forma exclusiva o predominantemente al atardecer/noche
B: no se explica mejor por otra condición médica (ver apartado diagnóstico diferencial)
C: los síntomas causan distrés significativo
Criterios de soporte: presencia de MPPS (>15/h), historia familiar de SPI y buena respuesta a la terapia con agonistas dopaminérgicos

Trastorno por movimientos de piernas periódicos durante el sueño (MPPS): requiere cumplir los criterios A-D
A: la v-PSG demuestra MPPS
B: la frecuencia de MPP durante el sueño es de >5/h en niños o >15/h en adultos
C: los síntomas causan distrés significativo
D: los MPPS no son secundarios a otro trastorno del sueño. Si es farmacológico sí se puede diagnosticar

Criterios diagnósticos de piernas inquietas y trastorno por movimientos de piernas periódicos durante el sueño según la clasificación internacional de trastornos del sueño (ICSD-3TR). Adaptada de ICSD-3-TR[8].

de alto campo para analizar el contenido de hierro en diversos núcleos cerebrales[34,35], aunque no se utilizan de forma rutinaria.

4.6 Diagnóstico

El diagnóstico del SPI es clínico (Figura 14)[8], si bien la realización de v-PSG y otras pruebas complementarias puede ayudar a descartar patología imitadora.

4.7 Diagnósticos diferenciales

Los principales imitadores del SPI son los calambres, disconfort posicional, lesión local, artritis, edema, estasis venosa, neuropatía periférica, radiculopatía, golpeteo habitual de los pies, ansiedad, mialgia o acatisia farmacológica[36]. Es controvertido si los pacientes con enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y neuropatías presentan más SPI que la población general ya que los estudios epidemiológicos se basan en cuestionarios a pacientes con enfermedades que pueden cursar con síntomas similares.

4.8 Tratamiento

Se recomienda en primer lugar incluir medidas no farmacológicas como el ejercicio, evitar el alcohol, la cafeína y las medicaciones agravantes: antidepresivos (excepto bupropion, tianeptina, agomelatina y reboxetina), antidopaminérgicos, neurolépticos, antieméticos, antivertiginosos, antihistamínicos, betabloqueantes y antagonistas del calcio dihidropiridínicos[37].

Hierro: se trata del primer tratamiento a considerar.

- Sulfato ferroso oral. Si los niveles de ferritina son <75 µg/l (valores superiores se asocian a hepcidina elevada y baja absorción digestiva) y/o el índice de saturación de transferrina es <20 %. Se recomienda tomar cada 24 horas por la mañana en ayunas, acompañado de vitamina C (zumo de naranja), y sin calcio (leche) ya que disminuye la absorción.

- Carboximaltosa férrica endovenosa: está generalmente indicada si los niveles de ferritina son 75-100 µg/l y/o el índice de saturación de transferrina es <20%, y los síntomas son graves o ha fracasado el tratamiento con hierro oral (intolerancia, malabsorción o ineficacia); pauta: 1 g dosis única o 500 mg en dos dosis separadas de 5-7 días[67].

Se recomienda realizar control analítico tras 3-4 meses, sin tomar hierro oral los 2-3 días previos. Finalizar el tratamiento si la ferritina sube a >100 µg/l y presenta una mejoría clínica. Valorar reiniciarlo tras una recaída si analíticamente es seguro[38].

Ligandos α2δ (1ª línea): gabapentina (100-2400 mg) y pregabalina (50-450 mg). Pueden causar somnolencia, depresión, aumento de peso, inestabilidad de la marcha o empeorar problemas respiratorios (evitarlos según presencia/gravedad de estas comorbilidades) aunque utilizadas a bajas dosis los efectos secundarios son poco frecuentes. Deben tomarse 1,5-2 horas antes del inicio de los síntomas.

Agonistas dopaminérgicos (aunque su uso no se recomienda en las guías más recientes de tratamiento de SPI[67]): pramipexol (0,125-0,5 mg), ropinirol (0,25-2 mg) y parches de rotigotina (1-3 mg, una vez al día y aproximadamente a la misma hora todos los días). Pueden causar un trastorno del control de impulsos (6-17 %) y un fenómeno de potenciación (*augmentation*) (incidencia anual 8 %, 40-70 % tras 10 años). El fenómeno de potenciación es un empeoramiento sintomático tras una mejoría inicial caracterizado por 1) aparición de los síntomas antes (por la mañana), 2) afectación de otras partes del cuerpo (brazos) y 3) mayor intensidad de los síntomas. Es un efecto adverso dosis-dependiente y es menos frecuente con rotigotina. Supone un gran problema en el manejo a largo plazo del SPI y es el motivo de que los agonistas dopaminérgicos ya no sean la primera línea de tratamiento. Se trata con hierro (si procede), quitando otros fármacos agravantes, añadiendo un ligando α2δ y/u opioide y bajando paulatinamente el agonista dopaminérgico hasta quitarlo si es posible.

Opioides tramadol (50-150 mg), codeína (30-120 mg), oxicodona (5-30 mg). Pueden ser de utilidad, si bien hay que tener en cuenta posibles efectos adversos tales como el potencial riesgo de abuso y depresión respiratoria.

Benzodiacepinas: el uso de clonazepam (0,5-2 mg) puede mejorar a corto plazo la calidad del sueño de los pacientes con SPI.

Nuevas líneas de tratamiento: perampanel (2-4 mg) en toma única nocturna ha demostrado mejorar tanto el SPI como los MPPS en un estudio a corto plazo. Dipiridamol (100-300 mg), por su capacidad para aumentar los niveles de adenosina también puede ser eficaz.

El tratamiento del trastorno por MPPS es el mismo que en SPI. Los agonistas dopaminérgicos pueden causar la aparición de SPI y hay alto riesgo de sobretratar un hallazgo que es a menudo incidental.

4.9 Resumen/puntos clave

- El diagnóstico del SPI es clínico y hay que excluir imitadores.
- El tratamiento del SPI consiste en suspender fármacos agravantes, suplementar el déficit de hierro, ligandos α2δ, posiblemente agonistas dopaminérgicos y opioides.
- Los agonistas dopaminérgicos pueden causar trastorno de control de impulsos y fenómeno de potenciación.

5. PARASOMNIAS NREM

5.1 Definición y clasificación

Las parasomnias NREM consisten en alteraciones de la conducta que ocurren en un estado intermedio entre la vigilia y el sueño (Tabla 5)[8].

5.2 Epidemiología

Los trastornos del despertar (TD) se inician en la infancia, normalmente desapareciendo en la adolescencia, aunque pueden permanecer o aparecer en adultos. No muestran diferencias entre sexos. El trastorno de ingesta durante el sueño (TIDS) predomina en las mujeres durante la segunda-tercera década de la vida. La sexsomnia (comportamiento sexual durante el sueño) aparece entre los 15-40 años, afectando predominantemente a hombres.

Tabla 5

Despertares confusos
Sonambulismo
Terrores nocturnos
Trastorno de ingesta durante el sueño
Sexsomnia

Tabla propia, basada en la ICSD-3-TR[8].

5.3 Fisiopatología

Las conductas suceden durante despertares parciales desde la fase N3 del sueño NREM, y son consecuencia de cambios funcionales. Las áreas motoras, cíngulo anterior y amígdala muestran actividad rápida (correspondiente a vigilia) y las áreas asociativas e hipocampo permanecen en fase N3. El 60-80 % presentan antecedentes familiares y se ha encontrado asociación con el HLA-DQB1*05:0139. Los episodios se precipitan por situaciones que aumentan la proporción de sueño N3 (privación de sueño, fiebre) o lo fragmentan (alcohol, ruido, estrés, periodo premenstrual, apneas, MPPS), así como consecuencia de determinados fármacos (Tabla 6)[40].

Tabla 6

Hipnóticos Z	• Zolpidem • Zaleplon • Zopiclona
Depresores del SNC	• Oxibato sódico
Benzodiacepinas	• Temazepam • Diazepam
Antidepresivos	• ATC: Amitriptilina • ISRS: Paroxetina Fluoxetina Sertralina • ISRN: Mirtazapina Reboxetina • Atípicos: Bupropion
Neurolépticos	• Olanzapina • Quetiapina
Betabloqueantes	• Propranolol • Metoprolol
Estabilizadores del ánimo	• Litio
Otros	• Metilfenidato • Bromocriptina • Lisurida • Montelukast • Ciprofloxacino • Suvorexant

Fármacos que pueden precipitar parasomnias NREM. Adaptada de Stallman *et al.*[40].

La fisiopatología del TIDS es similar a la de los TD, añadiéndose una disfunción dopaminérgica (y asociación con el SPI). También puede precipitarse por fármacos (zolpidem, oxibato sódico, litio).

5.4 Clínica

Los TD incluyen a) **despertares confusos**: el paciente se sienta en la cama, abre los ojos y mira confuso; b) **sonambulismo**: el paciente se levanta, deambula, pudiendo desarrollar conductas complejas; c) **terrores nocturnos**: grito o llanto, con intensa descarga autonómica (taquicardia, taquipnea, midriasis, diaforesis), expresión de pavor y agitación. Suceden especialmente en el primer tercio de la noche, donde hay una mayor cantidad de N3. Durante los episodios los sujetos tienen los ojos abiertos, al despertar están confusos y no suelen recordar el evento.

En el TIDS los sujetos ingieren alimentos, con frecuencia inapropiados, en un estado intermedio entre vigilia y sueño, mostrando amnesia del episodio. Pueden ocurrir a diario y resultar en obesidad[41].

En los episodios de sexsomnia se dan comportamientos sexuales involuntarios consigo mismos o con su pareja, durante despertares parciales desde N3. Al día siguiente no lo recuerdan, pudiendo tener implicaciones forenses.

5.5 Pruebas complementarias, diagnóstico y diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de los TD se basa en los datos clínicos. La PSG puede ayudar en casos atípicos y para diferenciarlos de eventos epilépticos (Tabla 7). En los TD se han descrito varios patrones EEG: ondas delta difusas, ritmo mixto lento, o actividad similar a la de vigilia. Fuera de los episodios, la arquitectura del sueño es normal[42].

El diagnóstico en el TIDS y la sexsomnia es también clínico. La PSG es útil para descartar comorbilidades (apneas, MPPS).

5.6 Tratamiento

En cuanto al manejo de los TD, la Tabla 8 resume las medidas no farmacológicas. Si es necesario considerar tratamiento farmacológico, resultan eficaces el clonazepam (0,25-2 mg/noche) o la melatonina (2-6 mg/noche) a diario o a demanda.

En el tratamiento del TIDS, resultan eficaces el topiramato y los agonistas dopaminérgicos[43].

Para el tratamiento de la sexsomnia pueden considerarse el clonazepam o la fluoxetina[44].

5.7 Resumen/puntos clave

- Las parasomnias NREM consisten en despertares incompletos desde la fase N3, en los que aparecen conductas involuntarias de contenido variable, frecuentemente con amnesia del episodio.
- Su diagnóstico es clínico, pero la v-PSG puede ayudar en casos atípicos, para diferenciarlos de crisis epilépticas, o para descartar comorbilidades.
- Las medidas no farmacológicas son el primer escalón terapéutico, y a menudo son suficientes para su control.

6. PARASOMNIAS REM

6.1 Introducción

Las parasomnias REM se definen como eventos físicos (conductas o vocalizaciones) y experiencias (sueños, emociones, percepciones) durante la fase REM. Son tres: 1) trastorno de conducta del sueño REM (TCSR), 2) trastorno por pesadillas y 3) parálisis de sueño recurrentes[45].

6.2 Epidemiología

La forma idiopática/aislada del **TCSR** es, en >90 % de los casos, el inicio de una sinucleinopatía tales como la enfermedad de Parkinson (EP, 45 %), demencia con cuerpos de Lewy (DCL, 45 %) o atrofia multisistémica (AMS, 5 %) (Figura 15)[46]. Afecta al 0,74 % de >60 años, siendo rarísimo en <50 años[47]. Las dos formas secundarias principales son: asociado a una sinucleinopatía clínica ya establecida (EP en el 45 % de los casos, DCL en el 75 %, y en la AMS ≈100 %), y farmacológica (antidepresivos y betabloqueantes). De forma más infrecuente,

Tabla 7. Diferencias clínicas que pueden ayudar a diferenciar entre parasomnias NREM y crisis epilépticas durante el sueño

	Parasomnias NREM	Crisis epilépticas
Momento aparición	Primer tercio de la noche, 1-4 h tras iniciarse el sueño	En cualquier momento de la noche, incluso en la media hora tras inicio del sueño
Duración	>2 min, pueden ser prolongadas	Breves, < 1 min
Nº episodios/ noche	1-2 /noche	Numerosos, pueden agruparse en *clusters*
Características del comporta-miento	Variable	Estereotipado
Posturas	Variables, no distónicas	Distónicas, automatismos hipermotoras
Amnesia	Generalmente completa	Pueden tener recuerdo del episodio

Tabla 8. Medidas no farmacológicas para el tratamiento de las parasomnias NREM

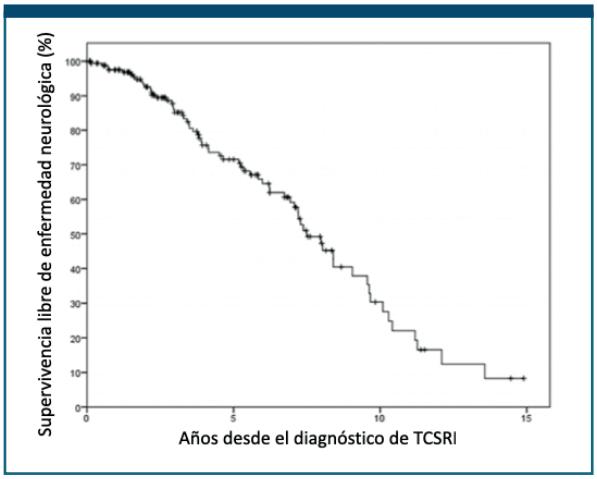
Higiene del sueño
Evitar factores precipitantes
Medidas de seguridad: • Protección del entorno de la cama y el domicilio para reducir el riesgo de lesiones (bajar persianas, no dejar la llave puesta en la puerta...) • Discutir con el paciente posibles implicaciones de dormir acompañado en casos de sexsomnia
Despertares programados. 15-20 min antes de la hora a la que suele suceder el episodio. Son útiles sobre todo en población pediátrica
Tratar comorbilidades (apneas, movimientos periódicos de las piernas)

está asociado a la narcolepsia (en el 30 %), lesiones troncoencefálicas, o encefalitis autoinmunes (IgLON5, Ma2, LGI1 o DPPX)[48,49].

La prevalencia del **trastorno por pesadillas** es del 4-8 %, siendo mayor en niños y mujeres. Puede ser aislado o secundario a enfermedades psiquiátricas (trastorno por estrés postraumático), sustancias/ fármacos (antidepresivos, antihipertensivos, privación de fármacos supresores REM) o trastornos del sueño (AOS)[50].

El 8 % de adultos ha tenido al menos un episodio de **parálisis de sueño** a lo largo de su vida. Pueden desencadenarse por privación de sueño, estrés o

Figura 15



A los 15 años más del 90 % de los pacientes con un trastorno de conducta del sueño REM desarrollan enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy o atrofia multisistémica. Adaptada de Iranzo *et al*.[46].

alcohol. En un pequeño porcentaje de pacientes, los episodios ocurren con mucha frecuencia lo que puede generar preocupación y motivar una consulta[51].

6.3 Fisiopatología

En el **TCSR** se da una pérdida de la inhibición de la actividad motora durante la fase REM, consecuentemente actuando los sueños. Es debido a la disfunción de los núcleos *subcoeruleus* (protuberancia) y *gigantocellularis* (bulbo), cuyas proyecciones inhibitorias hacia las neuronas motoras espinales impiden la actividad motora en condiciones fisiológicas[52].

En las **pesadillas** hay un estado de hiperalerta y alteración de la extinción del miedo asociada a 1) traumas/adversidades, 2) rasgos de personalidad, 3) creencias desadaptativas y 4) factores fisiológicos (apneas obstructivas). El sistema dopaminérgico mesolímbico-mesocortical tiene un rol crucial en su generación[50].

En la **parálisis de sueño** hay una intrusión de la atonía muscular REM en vigilia, precediendo (hipnagógica) o prosiguiendo (hipnopómpica) al sueño[53].

6.4 Clínica

Los pacientes con **TCSR** presentan conductas motoras como hablar/gritar (>90 %) o puñetazos/patadas

(>80 %). Pueden caerse de la cama y ocasionalmente salir de ella. El 92 % tienen sueños desagradables incluyendo situaciones como ser atacado/perseguido, discutir, o caer de un precipicio. El 50 % no recuerda su conducta[54]. Se deben explorar otros síntomas de las sinucleinopatías (EP, DCL, AMS)[48].

En el **trastorno por pesadillas**, los sueños son desagradables con peligro físico vital inminente, que causan miedo, ansiedad o terror. El paciente se despierta orientado, recordando la pesadilla. Tiene un impacto clínico nocturno (ansiedad anticipatoria, insomnio) y/o diurno (afectación cognitiva, anímica o fatiga).

Durante la **parálisis de sueño** hay una imposibilidad para hablar o mover musculatura voluntaria durante segundos/minutos al iniciar el sueño o al despertar, estando consciente. Puede asociarse a alucinaciones u opresión torácica.

6.5 Pruebas complementarias

Es necesaria la realización de una v-PSG para el diagnóstico del TCSR (Figura 16)[55].

6.6 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de las parasomnias REM de acuerdo a la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño se incluyen en la Figura 17[8].

6.7 Diagnósticos diferenciales

Los imitadores del TCSR incluyen las apneas obstructivas, MPPS, parasomnias NREM y crisis epilépticas (Tabla 9), y en ocasiones pesadillas (estas cursan con atonía muscular REM preservada), ataques de pánico nocturnos o trastorno funcional. En pacientes con demencia hay que descartar alucinaciones visuales o despertares confusos[54].

En las parálisis de sueño recurrente se debe descartar con la anamnesis una narcolepsia. Las asociadas a alucinaciones pueden confundirse con pesadillas o psicosis[51].

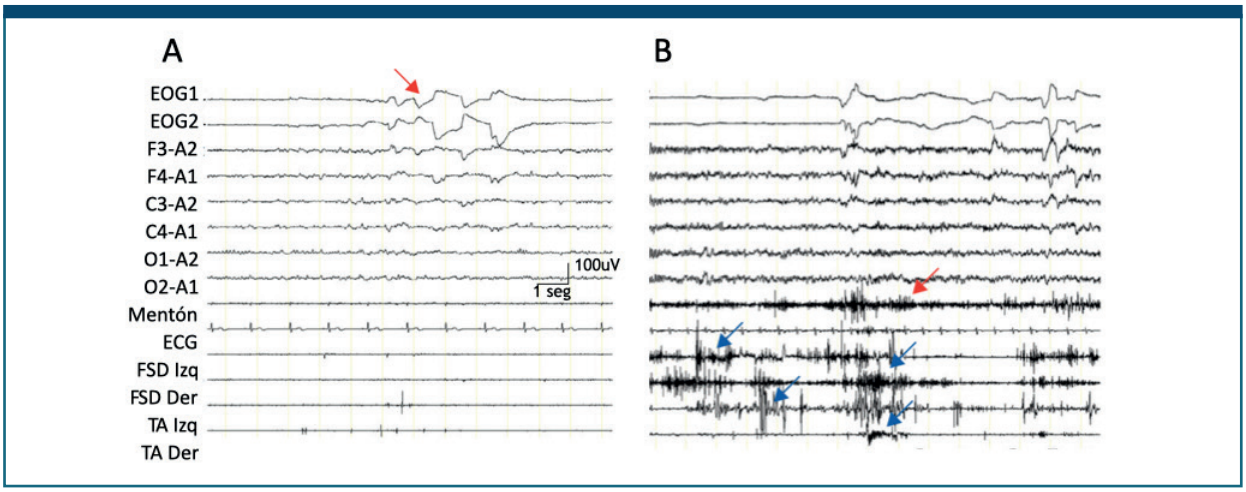
6.8 Tratamiento

TCSR: 1) medidas de seguridad en la cama; 2) clonazepam 0,25-2 mg (no recomendado en pacientes con apneas obstructivas moderadas/graves no tratadas) o melatonina 2-12 mg. En la forma aislada se recomienda informar de su implicación pronóstica[48].

Trastorno por pesadillas: 1) ensayo de imaginación (modifica la historia de la pesadilla por otra positiva) y otras terapias cognitivo-conductuales; 2) prazosina (1-16 mg), nitrazepam o triazolam[56].

Parálisis de sueño recurrentes: 1) horario regular, dormir suficiente y evitar el alcohol; 2) supresores REM: antidepresivos tricíclicos, ISRS o inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina[53].

Figura 16



A) Polisomnograma con una fase REM normal. La flecha roja marca movimientos oculares rápidos. B) Polisomnograma de un paciente con un trastorno de conducta del sueño REM. Las flechas señalan el aumento de la actividad muscular en el mentón (roja) y brazos y piernas (azul). Adaptada de Iranzo *et al*.[55].

Figura 17

Trastorno de conducta del sueño REM: requiere un v-PSG y cumplir los criterios A-D
A: episodios repetidos durante el sueño de conductas motoras complejas y/o vocalizaciones
B: estas conductas son documentadas por v-PSG y aparecen durante la fase REM, o basado en la historia clínica de actuar los sueños, se presume que ocurren durante la fase REM
C: el v-PSG demuestra una falta de atonía muscular durante la fase REM
D: no se explica mejor por otro trastorno del sueño, mental, medicación o substancia

Trastorno por pesadillas: requiere todos los criterios A-C y es clínico
A: episodios recurrentes de sueños disfóricos que incluyen amenazas por la supervivencia, seguridad o integridad física, recordados con detalle
B: al despertar la persona rápidamente se encuentra orientada y en alerta (a diferencia de las parasomnias NREM)
C: la experiencia del ensueño o la disrupción del sueño secundario producida por el despertar produce un distrés significativo

Parálisis de sueño recurrentes: requiere cumplir los criterios A-D y es clínico
A: imposibilidad de mover el tronco y las extremidades que aparece de forma recurrente al iniciar el sueño o al despertar
B: cada episodio dura segundos o pocos minutos
C: los episodios causan distrés clínicamente significativo incluyendo ansiedad anticipatoria o miedo a dormir
D: no se explica por otro trastorno del sueño (especialmente narcolepsia), mental, medicación o substancia

Criterios diagnósticos de trastorno de conducta del sueño REM, trastorno por pesadillas y paralisis del sueño recurrentes segun la clasificación internacional de trastornos del sueño (ICSD-3TR). Adaptada de ICSD-3-TR[8].

Tabla 9

	TCSR	Parasomnias NREM	Epilepsia
Edad	>50	<40	Variable
Pesadillas	Agresión y defensa, no ocurre en la habitación	Peligro y huir, ocurre en la habitación	-
Ojos	Cerrados	Abiertos	Variable
Sale de la cama	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente
Conductas	Sacudidas irregulares de extremidades o jerks (lo más habitual) Actúa el sueño: puñetazos, patadas, gritos... (episodios complejos son poco frecuentes)	Despertar confuso, terror nocturno, sonambulismo, comer durante el sueño, sexsomnia	Estereotipadas, hipermotoras, distonía asimétrica o miedo/conductas elaboradas
Distribución durante la noche	2ª mitad	1ª mitad	Toda la noche
Fase del sueño	REM	N3	N2
Frecuencia	Variable	Variable	Múltiples por noche
Vídeo-PSG	Pérdida atonía muscular en REM	Despertares anormales en N3	Actividad epileptiforme/crisis en N2

Diagnóstico diferencial de trastorno de conducta del sueño REM, parasomnias NREM y epilepsia.

6.9 Resumen/puntos clave

- El TCSR se caracteriza por actuar los sueños durante la fase REM, típicamente peleas o discusiones, realizando patadas, puñetazos, gritos o insultos.

- El TCSR aislado es el inicio de una sinucleinopatía en >90 %, requiere v-PSG para su diagnóstico, y se deben excluir imitadores y causas secundarias.

7. NARCOLEPSIA Y OTRAS HIPERSOMNOLENCIAS CENTRALES

7.1 Introducción

La somnolencia diurna excesiva (SDE) se caracteriza por la incapacidad para mantenerse despierto, ataques de sueño, conductas semiconscientes, bostezar, frotarse los ojos, caída de párpados/cabeza, y problemas atencionales. La hipersomnia se define por un tiempo de sueño incrementado en 24 horas

(≥10 h), y/o nocturno (≥9 h). El término hipersomnolencia hace referencia a SDE y/o hipersomnia.

La SDE puede confundirse con apatía (falta de motivación), fatiga (falta de energía mental/física a pesar de reposar) o clinofilia (permanencia en la cama sin aumentar las horas de sueño)[57].

Las hipersomnolencias centrales se dividen en primarias (narcolepsia tipo 1 —NT1—, narcolepsia tipo 2 —NT2—, hipersomnia idiopática —HI— y síndrome de Kleine-Levin) y secundarias (privación de sueño, medicaciones/sustancias y otras enfermedades)[8].

7.2 Epidemiología

La prevalencia de la **NT1** se estima entre 3,7 casos/100 000 hab (en Cataluña) hasta 15-70/100 000 hab (otros estudios en Europa), sin diferencias de sexo. Su debut habitual es a los 15-25 años, con retraso diagnóstico de 14 años[58]. La **NT2** conforma el 20-30 % de las narcolepsias.

La **HI** es 5-10 veces más infrecuente que la narcolepsia. Su debut es a los 10-30 años y predomina en mujeres[59].

La prevalencia del **síndrome de Kleine-Levin** es de 1,5 casos/1 000 000 hab, inicia a los 15-30 años y predomina en hombres (4:1). El 5 % tiene historia familiar.

El **síndrome de sueño insuficiente** es la causa más frecuente de SDE (25 % de adultos y más en adolescentes).

La hipersomnolencia se asocia frecuente a enfermedades neurológicas como la EP, DCL (30-50 %), ictus, epilepsia y neuromusculares (20-30 %), y psiquiátricas (>25 %), principalmente la depresión (75 %). A nivel sistémico destacan las causas endocrinológicas (hipotiroidismo), hepáticas y renales (encefalopatía), y respiratorias (EPOC)[60].

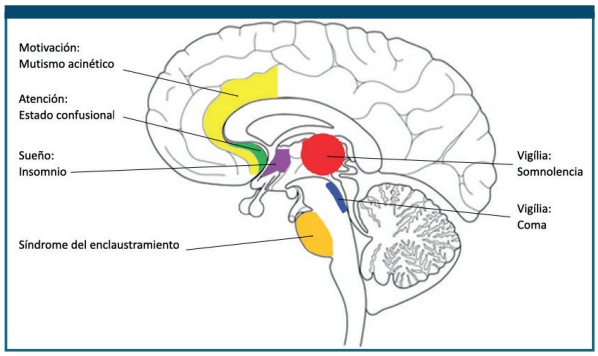
7.3 Fisiopatología

La **NT1** se debe al déficit de orexina (o hipocretina). Se postula que, tras una reacción cruzada del sistema inmunitario por una exposición determinada (virus, vacuna), ocurre una destrucción selectiva de las neuronas productoras de orexina del hipotálamo lateral. Menos de un 5 % tiene antecedentes familiares[53]. La fisiopatología de la **NT2** es desconocida.

En el **síndrome de Kleine-Levin** se da una disfunción hipotalámica a veces precedida de infecciones[60].

La hipersomnia secundaria a una enfermedad neurológica puede, en ocasiones, ocurrir por la afectación de regiones cerebrales encargadas del mantenimiento de la vigilia y el sueño (Figura 18)[60].

Figura 18



Síntomas asociados a la lesión de estructuras cerebrales. Adaptada de Kallweit *et al.*[60].

7.4 Clínica

Los dos síntomas guía en la **NT1** son la SDE y la cataplejia (pérdida del tono muscular, focal o generalizada, de segundos de duración, desencadenada por emociones habitualmente positivas, manteniendo la conciencia). Cuatro síntomas adicionales de apoyo diagnóstico son: parálisis de sueño, alucinaciones hipnopómpicas/hipnagógicas, sueño nocturno fragmentado y siestas cortas refrescantes.

La **NT2** se presenta de forma similar pero cursa característicamente sin cataplejia.

En la **HI** hay inercia de sueño (dificultad para despertarse) y siestas no refrescantes.

El **síndrome de Kleine-Levin** se caracteriza por episodios recurrentes de hipersomnia con alteración cognitiva, conductual y/o de la percepción, intercalados con períodos asintomáticos que, tras años, suelen autolimitarse.

Los pacientes con **síndrome de sueño insuficiente** refieren inercia de sueño, y duermen ≥2h adicionales los días festivos.

7.5 Pruebas complementarias

Test de latencias de sueño múltiples: realización de 4 o 5 siestas durante el día, evaluándose la presencia de 1) latencia de sueño corta (marcador de SDE) y 2) fase REM en los primeros 15 minutos de sueño (típico de la narcolepsia). Se realiza la noche previa una v-PSG y los 10-14 días previos un diario de sueño (+/-actigrafía) para descartar hipersomnolencia por otras causas.

HLA-DQB1*06:02: presente en >90-95 % de NT1, y en 20 % de la población general; tiene por lo tanto un alto valor predictivo negativo.

Orexina/hipocretina en LCR: disminuida en la NT1.

7.6 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de las hipersomnolencias de origen central primarias se presentan en la Figura 19[8].

7.7 Diagnósticos diferenciales

Además de las hipersomnolencias centrales y sistémicas descritas, se deben considerar alteraciones del sueño nocturno (por ejemplo, por apneas obstructivas) o del ritmo circadiano.

El síndrome de Kleine-Levin es a menudo erróneamente diagnosticado de enfermedad psiquiátrica, epilepsia o intoxicación[61].

7.8 Tratamiento

Se debe recomendar seguir medidas de higiene del sueño. En el síndrome de sueño insuficiente, el tratamiento es fundamentalmente la prolongación del tiempo de sueño. En la narcolepsia, las siestas planeadas son normalmente refrescantes y de utilidad para el manejo no farmacológico de esta enfermedad.

Para cada síntoma de la narcolepsia se han descrito varias opciones terapéuticas:

- SDE: los fármacos que promueven la vigilia tales como modafinilo, metilfenidato, pitolisant y solriamfetol son de primera línea, y las anfetaminas de segunda línea por sus efectos adversos cardiovasculares[62].
- Cataplejia y parálisis de sueño: antidepresivos (ver parálisis de sueño) y pitolisant.
- Sueño fragmentado: benzodiacepinas/medicamentos-Z.

El oxibato sódico es de primera línea, y mejora los tres síntomas (no dar sin tratar antes las apneas obstructivas).

Los agonistas de la orexina/hipocretina, en fase de ensayo clínico, podrían cambiar el paradigma actual del tratamiento de la NT1.

En la **HI** se pueden indicar estimulantes.

Hay poca evidencia para el tratamiento del **síndrome de Kleine-Levin**. Se ha descrito el uso de litio o ácido valproico para prevenir recaídas, metilprednisolona para reducir la duración de un episodio agudo prolongado, o estimulantes (sin evidencia sólida para su uso y hay que considerar posibles efectos adversos a nivel conductual).

7.9 Resumen/puntos clave

- Las principales causas de SDE son privación de sueño/horarios irregulares, apneas obstructivas, depresión y fármacos.
- Las hipersomnolencias centrales primarias son raras, pero están infradiagnosticadas.
- La NT1 se caracteriza por SDE, cataplejia, parálisis de sueño, alucinaciones nocturnas, sueño nocturno fragmentado y siestas cortas refrescantes.

8. TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

8.1 Introducción

El ritmo circadiano humano tiene ciclos de 24 horas y 9 minutos, por lo que requiere una resincronización diaria para ajustarse a las 24 horas que tiene un día. El sincronizador (*zeitgeber*) principal es la luz, pero también lo son la melatonina, el ejercicio, la temperatura, la alimentación y los ciclos sociales/laborales.

Las alteraciones circadianas pueden ser internas (avance o retraso de fase, ritmo circadiano no-24 horas e irregular) o externas (trabajo por turnos y *jet lag*).

Figura 19

Narcolepsia tipo 1: requiere cumplir los criterios A-B
A: SDE durante 3 meses
B: Uno o ambos de los siguientes:
1. Cataplejia + uno de los dos siguientes:
   -MSLT con latencia de sueño de ≤8 min y ≥2 SOREMPs
   -PSG nocturno con un SOREMP
2. Hipocretina insuficiente (≤110 pg/ml)

Narcolepsia tipo 2: requiere cumplir los criterios A-D
A: SDE durante 3 meses
B: MSLT con latencia de sueño ≤8 min y ≥2 SOREMPs
C: Ausencia de cataplejía o insuficiencia de hipocretina (o no cuantificada)
D: Ausencia de otras causas de SDE que puedan desregular la fase REM (privación de sueño, alteración circadiana, apneas o fármacos)

Hipersomnia idiopática: requiere cumplir los criterios A-B
A: SDE durante 3 meses cuantificado objetivamente mediante MSLT (latencia de sueño ≤8 min) o PSG 24 h (≥2 660 min de sueño, típicamente 12-14 h)
B: No cataplejía ni ≥2 SOREMPs (ausencia de disfunción REM)

Síndrome de Kleine-Levin:
A: Al menos 2 episodios recurrentes de SDE de 2 días a 5 semanas de duración
B: Los episodios recurren típicamente >1 año y al menos cada 18 meses
C: Entre los episodios el paciente se encuentra asintomático
D: Durante los episodios presenta al menos 1 de los siguientes: alteración cognitiva, de la percepción, trastorno alimentario (anorexia o hiperfagia), conducta desinhibida (como hipersexualidad)

Criterios diagnósticos de las hipersomnias segun la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3-TR). Adaptada de ICSD-3-TR[8].

8.2 Epidemiología

El retraso de fase es la alteración circadiana más frecuente, especialmente en adolescentes (3-7 %) comparado con adultos (0,7 %). El avance de fase afecta al 0,04-0,25 % y se incrementa con la edad[63]. El 20 % de adultos trabaja por turnos, y hasta el 40 % de ellos sufre un trastorno del sueño asociado. Las alteraciones circadianas se asocian a enfermedades del neurodesarrollo, psiquiátricas y neurodegenerativas[64].

8.3 Fisiopatología

Algunos estudios han demostrado un retraso en la secreción de melatonina en luz tenue en el retraso de fase. En el avance de fase se propone la presencia de una sensibilidad aumentada a la luz matinal y una sensibilidad disminuida a la luz vespertina. El ritmo circadiano no-24h se puede dar por la falta de exposición a la luz (personas ciegas), o por ritmos atípicos de exposición a luz y oscuridad que alargan el día circadiano (como puede ocurrir en patología psiquiátrica)[63]. Diversos factores genéticos se han relacionado con los trastornos del ritmo circadiano[65].

El sueño es óptimo cuando el tiempo deseado de dormir (externo) coincide con la fase circadiana de sueño (interno). Su desacoplamiento aumenta el riesgo de problemas cognitivos, neuropsiquiátricos, cardiovasculares, metabólicos, inflamatorios y de cáncer.

8.4 Clínica

El **retraso o avance de fase** se da cuando se duerme con ≥2 horas de diferencia (después o antes respecti-

vamente) respecto a la hora esperable. En el retraso de fase hay un insomnio de conciliación y somnolencia matutina. En el avance de fase se da somnolencia vespertina e insomnio por despertar precoz.

El **ritmo circadiano irregular** no tiene un patrón, sino que las horas de vigilia y sueño son impredecibles, sin darse un sueño consolidado por la noche; el tiempo total de sueño en 24 horas es normal para la edad. Es típico de los trastornos del neurodesarrollo en pediatría, los traumatismos craneoencefálicos y en las demencias en edad avanzada.

En el **ritmo circadiano no-24** horas no hay una sincronización de 24 horas del ritmo interno (dura algunos minutos más), por lo que cada día aparece el sueño más tarde, y se desacopla y acopla periódicamente con el horario día-noche causando somnolencia o insomnio. Lo presentan el 50 % de las personas ciegas al no sincronizarse mediante la luz. Existe la posibilidad además de encontrar un ritmo circadiano no-24 horas con preservación de capacidades visuales, especialmente en individuos con patología psiquiátrica[63].

El ***jet lag*** aparece en viajes transmeridianos. El ritmo circadiano puede adaptarse 1 hora/día por lo que la resincronización puede requerir días. Es más difícil cuando el viaje se realiza hacia el este dado que hay que atrasar el ciclo (oscurece antes) y nuestro ciclo interno dura >24 horas.

8.5 Pruebas complementarias

Diario de sueño y actigrafía: caracterizan los horarios de sueño/vigilia de forma subjetiva (diario) y objetiva (actigrafía).

Se puede medir el inicio de la **secreción de melatonina en luz tenue** (2 horas antes de la hora de dormir), y la **temperatura corporal central nadir**, pero no se usan de forma rutinaria.

8.6 Diagnóstico

Hay que preguntar al paciente por horarios y hábitos en días laborables y libres, ocupación, e impacto a nivel laboral y social. El diagnóstico de los trastornos del ritmo circadiano se basa en un cuadro clínico sugestivo, y evidencia de alteraciones circadianas en diarios de sueño y, preferentemente, también de actigrafía. Los criterios diagnósticos se incluyen en la Figura 20[8]. Es importante tener en cuenta comorbilidades frecuentes en los diversos trastornos del ritmo circadiano (patología psiquiátrica, neurodegenerativa, alteraciones de la visión).

8.7 Diagnósticos diferenciales

Se incluyen otras causas de SDE y/o de insomnio.

8.8 Tratamiento

Se basa en 1) intervenciones de la conducta (higiene del sueño, ejercicio planificado); 2) exposición a luz por la mañana (con el objetivo de adelantar el sueño en el retraso de fase) o por la tarde (indicado en el adelanto de fase); 3) melatonina 0,5-5 mg, especialmente de liberación inmediata para un efecto cronobiótico, avanza la fase de sueño al tomarse al atardecer y retrasa la fase del sueño al tomarse al despertar por la mañana (si bien la evidencia para su uso en el avance de fase es mínima y hay que tener en cuenta efectos sedativos de la misma durante el día). La evidencia es muy limitada para el uso de estimulantes o hipnóticos en estos trastornos[63,66].

Figura 20

El diagnóstico de los trastornos del ritmo circadiano se basa globalmente en:

A: presentar un horario según los descritos en la clínica de cada trastorno

B: presentar síntomas asociados de somnolencia excesiva o insomnio

C: mejoría de los síntomas al poder descansar de forma libre siguiendo el reloj interno

D: la constancia por diario de sueño y cuando sea posible actigrafía que demuestra la sospecha clínica de al menos 7 días (recomendamos 10-14 días) y que incluya días laborales y festivos

E: excluir otros trastornos del sueño que puedan explicar mejor los síntomas

Adaptada de ICSD-3-TR[8].

8.9 Resumen/puntos clave

El ritmo circadiano está regulado principalmente por la luz y la melatonina.
Las alteraciones del ritmo circadiano tienen un impacto global en nuestra salud, así como a nivel social, laboral y académico.

Los adolescentes tienen a menudo un retraso de fase, los mayores y personas con demencia frecuentemente presentan un adelanto de fase, y las personas ciegas un ritmo no-24 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982;1(3):195-204.
2. Kryger MH, Roth T, Goldstein CA, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.
3. Troester M, Quan S, Berry R, Plante D, Abreu A, Alzoubaidi M, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023.
4. Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and Respiratory Changes During Sleep in Normal and Hypertensive Subjects. Cardiovascular Research. 1969 Oct 1;3(4):476-85.
5. Kern W, Offenheuser S, Born J, Fehm HL. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagon to the nonrapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996 Apr;81(4):1541-7.
6. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. JAMA. 2000 Aug 16;284(7):861-8.
7. Ackermann S, Rasch B. Differential Effects of Non-REM and REM Sleep on Memory Consolidation? Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 Feb;14(2):430.
8. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders - Third Edition – Text Revision (ICSD-3-TR). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023.
9. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. Sleep Medicine. 2010 Dec;11(10):1010-8.
10. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. The Lancet Neurology. 2015 May;14(5):547-58.
11. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. Sleep Medicine Reviews. 2010 Feb;14(1):19-31.
12. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017 Dec;26(6):675-700.
13. Perlis ML, Posner D, Riemann D, Bastien CH, Teel J, Thase M. Insomnia. The Lancet. 2022 Sep;400(10357):1047-60.
14. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2008 Oct 15;04(05):487-504.
15. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. The Lancet. 2012 Mar;379(9821):1129-41.
16. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. Archivos de Bronconeumología. 2022 Jan;58(1):52-68.
17. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2019 Aug;7(8):687-98.
18. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Mar 1;163(3):685-9.
19. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. N Engl J Med. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
20. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1389.
21. Montserrat Canal JMa, Puertas Cuesta FJ. Patología básica del sueño. 1era ed. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U.; 2015. 275 p.
22. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing Motor-Vehicle Collisions, Costs, and Fatalities by Treating Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Sleep. 2004 May;27(3):453-8.
23. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017 Mar 15;13(03):479-504.

24. Badr MS, Javaheri S. Central Sleep Apnea: a Brief Review. Curr Pulmonol Rep. 2019 Mar;8(1):14-21.
25. Iranzo A, Santamaría J. Severe Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Mimicking REM Sleep Behavior Disorder. Sleep. 2005 Feb;28(2):203-6.
26. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Archivos de Bronconeumología. 2011;47(3):143-56.
27. Provini F, Baldelli L. Sleep-related movement disorders. Nosological classification, definitions, and epidemiology (chapter H1). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 577-86.
28. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. Neurology. 2016 Apr 5;86(14):1336-43.
29. Ferré S, García-Borreguero D, Allen RP, Earley CJ. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. Neuroscientist. 2019 Apr;25(2):113-25.
30. Garcia-Malo C, Novo S, Garcia-Borreguero D. Sleep-related movement disorders. Pathophysiology (chapter H2). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 587-97.
31. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. Mov Disord. 1999 Jan;14(1):102-10.
32. Koo YS, Lee GT, Lee SY, Cho YW, Jung KY. Topography of sensory symptoms in patients with drug-naïve restless legs syndrome. Sleep Medicine. 2013 Dec;14(12):1369-74.
33. Iranzo A, Pérez-Carbonell L. Sleep-related movement disorders. Clinical picture and diagnosis (chapter H3). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 599-613.
34. Garcia-Malo C, Peralta SR, Garcia-Borreguero D. Restless Legs Syndrome and Other Common Sleep-Related Movement Disorders. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2020 Aug;26(4):963-87.
35. Beliveau V, Stefani A, Birkl C, Kremser C, Gizewski ER, Högl B, et al. Revisiting brain iron deficiency in restless legs syndrome using magnetic resonance imaging. NeuroImage: Clinical. 2022;34:103024.
36. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. Sleep Medicine. 2014 Aug;15(8):860-73.
37. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW, et al. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. Mayo Clinic Proceedings. 2021 Jul;96(7):1921-37.
38. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. Sleep Medicine. 2018 Jan;41:27-44.
39. Heidbreder A, Frauscher B, Mitterling T, Boentert M, Schirmacher A, Hörtnagl P, et al. Not Only Sleepwalking But NREM Parasomnia Irrespective of the Type Is Associated with HLA DQB1*05:01. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2016 Apr 15;12(04):565-70.
40. Stallman HM, Kohler M, White J. Medication induced sleepwalking: A systematic review. Sleep Medicine Reviews. 2018 Feb;37:105-13.
41. Irfan M, Schenck CH, Howell MJ. NonREM Disorders of Arousal and Related Parasomnias: an Updated Review. Neurotherapeutics. 2021 Jan;18(1):124-39.
42. Lopez R, Shen Y, Chenini S, Rassu AL, Evangelista E, Barateau L, et al. Diagnostic criteria for disorders of arousal: A video-polysomnographic assessment: Disorders of Arousal. Ann Neurol. 2018 Feb;83(2):341-51.
43. Winkelman JW, Johnson EA, Richards LM. Sleep-related eating disorder. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2023 Apr 20]. p. 577-85. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044452006700037X
44. Muza R, Lawrence M, Drakatos P. The reality of sexsomnia. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2016 Nov;22(6):576-82.
45. Bassetti CLA. Parasomnias. Nosological classification, definitions, and epidemiology (chapter G1). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. Regensburg: European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 507-14.
46. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, et al. Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. Toft M, editor. PLoS ONE. 2014 Feb 26;9(2):e89741.
47. Pujol M, Pujol J, Alonso T, Fuentes A, Pallerola M, Freixenet J, et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. Sleep Med. 2017 Dec;40:116-21.
48. Högl B, Iranzo A. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Other Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2017 Aug;23(4):1017-34.
49. Muñoz-Lopetegi A, Graus F, Dalmau J, Santamaria J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. Lancet

Neurol. 2020 Dec;19(12):1010-22.
50. Gieselmann A, Ait Aoudia M, Carr M, Germain A, Gorzka R, Holzinger B, et al. Aetiology and treatment of nightmare disorder: State of the art and future perspectives. J Sleep Res. 2019 Aug;28(4):e12820.
51. Sharpless B. A clinician’s guide to recurrent isolated sleep paralysis. NDT. 2016 Jul;Volume 12:1761-7.
52. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain. 2007 Apr 5;130(11):2770-88.
53. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2019 Sep;15(9):519-39.
54. Fernández-Arcos A, Morenas-Rodríguez E, Santamaria J, Sánchez-Valle R, Lladó A, Gaig C, et al. Clinical and video-polysomnographic analysis of rapid eye movement sleep behavior disorder and other sleep disturbances in dementia with Lewy bodies. Sleep. 2019 Jul 8;42(7):zsz086.
55. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. The Lancet Neurology. 2016 Apr;15(4):405-19.
56. Morgenthaler TI, Auerbach S, Casey KR, Kristo D, Maganti R, Ramar K, et al. Position Paper for the Treatment of Nightmare Disorder in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Position Paper. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2018 Jun 15;14(06):1041-55.
57. Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, Dauvilliers Y. Understanding and approaching excessive daytime sleepiness. The Lancet. 2022 Sep;400(10357):1033-46.
58. Tió E, Gaig C, Giner-Soriano M, Romero O, Jurado MJ, Sansa G, et al. The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain). J Sleep Res. 2018 Oct;27(5):e12640.
59. Dauvilliers Y, Bogan RK, Arnulf I, Scammell TE, St Louis EK, Thorpy MJ. Clinical considerations for the diagnosis of idiopathic hypersomnia. Sleep Medicine Reviews. 2022 Dec;66:101709.
60. Kallweit U, Bassetti C. Hypersomnias of central origin. Nosological classification, definitions, and epidemiology (chapter E1). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. Regensburg: European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 379-85.
61. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. The Lancet Neurology. 2012 Oct;11(10):918-28.
62. Dauvilliers Y, Bassetti C. Hypersomnias of central origin. Treatment (chapter E4). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. Regensburg: European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 413-23.
63. Meyer N, Harvey AG, Lockley SW, Dijk DJ. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. The Lancet. 2022 Sep;400(10357):1061-78.
64. Bjorvatn B. Circadian rhythm disorders. Nosological classification, definitions, and epidemiology (chapter F1). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. Regensburg: European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 435-40.
65. Liu C, Tang X, Gong Z, Zeng W, Hou Q, Lu R. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Genetics, Mechanisms, and Adverse Effects on Health. Front Genet. 2022 Apr 29;13:875342.
66. Huck U. Circadian rhythm disorders. Treatment (chapter F6). In: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. Regensburg: European Sleep Research Society (ESRS); 2021. p. 493-506.
67. Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, Koo BB, Scharf MT, Sharon D, Zak RS, Kazmi U, Falck-Ytter Y, Shelgikar AV, Trotti LM, Walters AS. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2024 Sep 26. doi: 10.5664/jcsm.11390.

CAPÍTULO 23

Sistema nervioso autónomo

Judith Navarro Otano
Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona.

Josep Valls Solé
Institut d'Investigació Biomèdica August PI I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Xavier Navarro Acebes
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Instituto de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

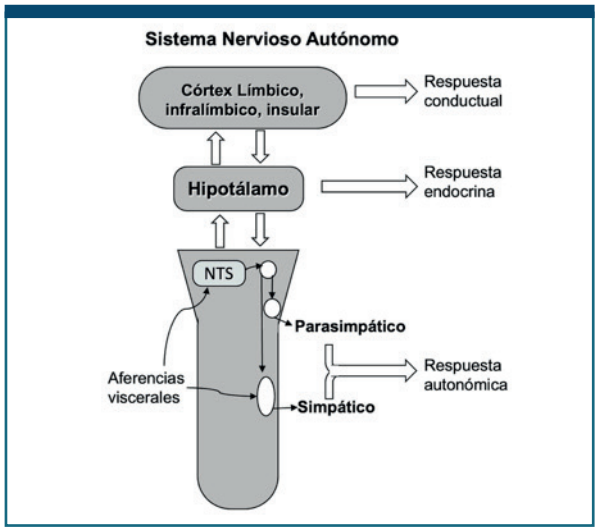
El sistema nervioso autónomo (SNA) está constituido por un complejo conjunto de neuronas y vías nerviosas que controlan la función de los diferentes sistemas viscerales del organismo. Su función global consiste en mantener la situación de homeostasis del organismo y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medio ambiente externo e interno. El SNA, a través de los tres componentes eferentes que lo integran: simpático, parasimpático y entérico, inerva el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas exocrinas y endocrinas. Este sistema, como su propio nombre indica (autónomo o vegetativo) no se encuentra sujeto al control voluntario o consciente, aunque actúa continuamente dando soporte a las actividades voluntarias. Las disfunciones del SNA comportan manifestaciones clínicas múltiples y variables, que, a menudo, son infravaloradas en la práctica clínica. Sin embargo, la disfunción autonómica tiene repercusión sobre la calidad y expectativa de vida del paciente. Por ello, deben siempre considerarse en el diagnóstico sindrómico.

1.1 Organización funcional del SNA

El SNA está compuesto por: vías aferentes viscerales, centros de integración, especialmente a nivel de hipotálamo y córtex cerebral, y vías eferentes viscerales simpáticas y parasimpáticas[1,2]. Por tanto, el SNA está representado tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (Figura 1).

Las vías efectoras de los sistemas simpático y parasimpático constan de una cadena de dos neuronas. Las neuronas preganglionares, cuyo soma se localiza en el SNC inervan las neuronas postganglionares, cuyo soma está en un ganglio autonómico, y

Figura 1. Sistema nervioso autónomo



Esquema de la organización del sistema nervioso autónomo y las respuestas que origina. Las vías aferentes desde receptores viscerales proyectan principalmente al núcleo del tracto solitario (NTS) y núcleo parabraquial. Las neuronas de estos núcleos originan la red autonómica central, que incluye circuitos reflejos troncoencefálicos y medulares, conexiones con núcleos hipotalámicos, proyecciones a y desde áreas del córtex cerebral. Los circuitos reflejos y las vías descendentes hipotalámicas determinan la activación coordinada de los sistemas eferentes parasimpático y simpático.
Adaptado de Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. Rev Neurol 2002;35:553-562.

los axones de estas inervan los órganos diana. Las fibras preganglionares son mielínicas delgadas de tipo B o amielínicas C, mientras que las postganglionares son mayoritariamente amielínicas.

Las neuronas preganglionares simpáticas tienen sus cuerpos en la columna intermedia de la médula espinal, entre los segmentos T1 y L2. Sus axones forman parte de las correspondientes raíces anteriores y conectan con la cadena de ganglios simpáticos paravertebral o, por debajo del diafragma, con los ganglios prevertebrales que forman el plexo abdominal o solar.

Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático tienen su soma en núcleos de los nervios craneales III, VII, IX y X, en el tronco encefálico. Sus fibras preganglionares se distribuyen hasta ganglios terminales, cercanos a los órganos efectores, de donde surgen cortas fibras postganglionares que dan inervación a las vísceras de la cabeza y el cuello (pares III, VII y IX), la cavidad torácica y la cavidad abdominal (par X o nervio vago). Una pequeña proporción de neuronas preganglionares reside en la médula sacra y envían sus axones por los nervios pélvicos, para inervar colon descendente y órganos urogenitales.

Los neurotransmisores clásicos del SNA periférico son acetilcolina y noradrenalina. Las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, utilizan acetilcolina como transmisor. Las neuronas postganglionares parasimpáticas emplean también acetilcolina, mientras que las postganglionares simpáticas liberan noradrenalina, excepto a nivel de las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos donde emplean acetilcolina. Muchas de estas neuronas usan, además, otros tipos de neurotransmisores y neuromoduladores, englobados como transmisión no adrenérgica-no colinérgica (NANC), que incluye principalmente transmisores purinérgicos, nitrérgicos y neuropéptidos.

El sistema nervioso entérico ha ganado aceptación como un tercer componente eferente del SNA, que puede actuar de forma autónoma, aunque su actividad está regulada por los sistemas simpático y parasimpático. El sistema entérico, constituido por una extensa red neuronal en los plexos submucoso y mientérico en la pared del tracto gastrointestinal, determina las respuestas reflejas coordinadas de variaciones de la motilidad peristáltica y de segmentación y de las secreciones enzimáticas a lo largo del tubo digestivo.

Las aferencias sensoriales viscerales son una parte integral del SNA. La mayor parte de los órganos internos reciben inervación nociceptiva, por axones que siguen por nervios simpáticos, mientras que las funciones de regulación refleja son desencadenadas por fibras mecano o quimiorreceptoras que van por nervios parasimpáticos. Las aferencias autonómicas están organizadas en dos patrones de conexiones: circuitos reflejos paucisinápticos, a nivel medular y, sobre todo, del tronco del encéfalo, que permiten respuestas de adaptación de los órganos viscerales, y circuitos complejos, con proyecciones ascendentes a núcleos troncoencefálicos y cerebrales, donde se integra la información y se elaboran respuestas que afectan a múltiples sistemas, autonómicos, endocrinos y afectivos.

Las divisiones simpática y parasimpática del SNA están integradas y reguladas por una red neuronal autonómica central (RNAC)[3]. El núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo parabraquial constituyen los principales centros de relevo de la información sensorial visceral. Las vías ascendentes del NTS transmiten información visceral a nivel superior, estableciendo circuitos de conexión con regiones de la formación reticular, hipotálamo, amígdala, sistema límbico, córtex cerebral insular y somestésico.

Las vías eferentes descendentes de estos circuitos van a inervar, directamente o mediante sinapsis en el NTS y núcleos troncoencefálicos, las neuronas preganglionares parasimpáticas y simpáticas. El papel de estas vías centrales consiste en mantener un estado tónico de excitabilidad de las neuronas preganglionares, modular los reflejos segmentarios, y generar patrones organizados de actividad en diferentes grupos funcionales de neuronas autonómicas.

1.2 Funciones de control del SNA

El SNA está diseñado para producir acciones lentas y sostenidas, en comparación con las del sistema nervioso somático. Por otra parte, el SNA ejerce un control multisistémico continuo y constante, tanto en reposo como en actividad, modificando sus respuestas según los cambios corporales.

La mayor parte de las vísceras reciben inervación doble del SNA, simpática y parasimpática. En gene-

ral, las dos divisiones funcionan integradamente, ejerciendo efectos opuestos sobre cada órgano. Algunas estructuras viscerales, como las glándulas sudoríparas o la mayoría de los vasos sanguíneos reciben inervación solamente del sistema simpático. En general, la actividad simpática está dirigida a colocar al individuo en una situación de defensa ante circunstancias de peligro, real o potencial. Los fenómenos viscerales más evidentes de esta respuesta consisten en: midriasis, piloerección, sudoración, aumento de la actividad cardíaca y de la presión arterial, broncodilatación, aumento de la glucemia, inhibición de las funciones digestivas e inhibición de las funciones urinarias y genitales. Por el contrario, la actividad del sistema parasimpático está relacionada con funciones protectoras y de conservación, favoreciendo el correcto funcionamiento de cada sistema visceral. Así, la estimulación parasimpática va a promover respuestas como: miosis, bradicardia, broncoconstricción, aumento de motilidad y secreciones digestivas, actividad urinaria y micción, y actividad genital.

Los componentes eferentes del SNA son activados o inhibidos por las señales aferentes provocando reflejos independientes de la voluntad. A su vez, estos reflejos son modulados por las estructuras centrales que integran respuestas somáticas y autonómicas. Los circuitos reflejos autonómicos son complejos, incluyendo conexiones polisinápticas entre vías aferentes y eferentes a varios niveles del SNC. Algunos ejemplos de reflejos autonómicos de importancia médica son: reflejos cardiovasculares, reflejos digestivos, respuestas termorreguladoras, reflejo de micción, reflejo de defecación, respuestas sexuales, etc.

1.3 Patrones hipotalámicos de regulación autonómica

El hipotálamo constituye un centro integrador de las respuestas somáticas, autonómicas y endocrinas, con la finalidad de mantener la situación de homeostasis. Envía eferencias a los centros autonómicos del tronco del encéfalo y, a través de estos, a los sistemas simpático y parasimpático. Distintos núcleos hipotalámicos son responsables de patrones complejos de respuestas autonómicas (y endocrinas acompañantes) en la regulación de la temperatura corporal, el equilibrio hidrosalino, el metabolismo corporal, la conducta alimentaria, las respuestas inmunitarias, la conducta reproductiva y los ritmos circadianos.

La regulación de la temperatura corporal es una de las funciones homeostáticas principales del SNA en la que el hipotálamo juega un papel principal. Esta función depende en parte de información de la temperatura extracorporal, suministrada a partir de receptores de calor y frío en la piel, es decir, a través del sistema somático. La termorregulación refleja (autonómica) incluye termogénesis simpática en el tejido adiposo pardo, termogénesis por escalofrío en el músculo esquelético, incremento en la producción de dióxido de carbono espirado por aumento de la actividad metabólica y taquicardia, para aumentar la temperatura, mientras que la vasodilatación cutánea y sudoración disminuyen la temperatura.

2. DISFUNCIONES DEL SNA

La categorización de las disfunciones autonómicas no resulta sencilla, debido a la compleja red neural que compone el SNA y a los distintos enfoques bajo los que se pueden considerar[4,5,6]. Algunos patrones característicos, basados en la evolución temporal y la constelación semiológica, son importantes en el diagnóstico diferencial de las neuropatías autonómicas. Entre los síntomas que sugieren la existencia de disfunción autonómica se incluyen: hipotensión postural, molestias digestivas, alteraciones de función intestinal, vesical o sexual, disminución o aumento de la sudoración, sequedad de mucosas y enfriamiento o descoloración de las extremidades. A menudo, estos síntomas son infravalorados por considerarse subjetivos, observarse frecuentemente en sujetos sanos de forma transitoria, ser poco incapacitantes en sus estadios iniciales, tener una evolución lenta y carecer de un tratamiento eficaz.

Los trastornos clínicos del SNA pueden conceptualizarse, en primer lugar, como focales (por ejemplo, el síndrome de Horner) o generalizados, afectando a diversos segmentos autonómicos (como en el fallo autonómico progresivo). También pueden clasificarse en función de la estructura anatómica lesionada, sea del SNC, del periférico, de ambos o de los órganos efectores. Además, cabe siempre considerar si las manifestaciones son predominantemente debidas a disfunción simpática, parasimpática o mixta (pandisautonomía). Las disfunciones del SNA pueden deberse a aumento o disminución de la actividad autonómica. Algunos trastornos neurológicos afectan solamente al SNA, pero la mayoría cursan con afectación concomitante del sistema nervioso

somático. En la Tabla 1 se recogen las causas más frecuentes de disfunciones del SNA según su origen y su presentación aguda o crónica, así como los fármacos más frecuentemente responsables de síntomas de disautonomía. En los siguientes párrafos describimos los más importantes síndromes de disfunción autonómica según los sistemas afectos[4,6].

Tabla 1. Clasificación de las disfunciones autonómicas

Agudas/subagudas
• Sin otras alteraciones neurológicas: ganglionopatía aguda, paraneoplásica • Con neuropatía: síndrome de Guillain-Barré, tóxica (botulismo), metabólica (corrección diabetes, porfiria), autoinmune (síndrome Sjögren) • Con otros síntomas neurológicos: encefalitis, lesiones medulares, prionopatías, lesiones insulares
Crónicas
• Sin otras alteraciones neurológicas: fallo autonómico puro, déficit dopamina beta-hidroxilasa • Con parkinsonismo o demencia: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, demencia con cuerpos de Lewy • Con polineuropatía: metabólica (diabetes mellitus), tóxica (alcohol, quimioterapia), infecciosa (VIH, Chagas), autoinmune (lupus, Sjögren), hereditarias (amiloidosis, Fabry, neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas), síndrome Holmes-Adie-Ross • Con otros síntomas: esclerosis múltiple, colagenopatías (síndrome Ehlers-Danlos), post infecciosas (COVID), lesiones medulares
Asociados a drogas/fármacos
• Anticolinérgicos: antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos • Antihipertensivos: vasodilatadores, diuréticos, antagonistas de receptores beta • Intoxicaciones: cocaína, anfetaminas • Síndrome serotoninérgico

2.1 Síndromes de disfunción cardiovascular

El síntoma más característico de disfunción del SNA cardiovascular es la intolerancia ortostática, incluyendo hipotensión ortostática inicial, hipotensión ortostática neurógena, presíncopes y síncopes. La hipotensión ortostática se define como la caída de presión arterial sistólica mayor o igual a 20 mmHg o de presión arterial diastólica mayor o igual a 10 mmHg dentro de los tres primeros minutos después de incorporarse a la bipedestación. Otras formas de hipotensión ortostática (inicial o retardada) acostumbran a ser benignas o de origen no neurógeno, aunque es adecuado mantener vigilancia en seguimientos clínicos (Tabla 2). En condiciones normales, la activación del sistema simpático compensa la caída de presión debida al desplazamiento volumétrico causado por la gravedad al pasar a bipedestación. Los síntomas, relacionados con hipoperfusión cerebral y tisular, pueden ser inestabilidad, visión borrosa, tinitus, debilidad, dolor en cintura escapular («dolor en percha») y por último síncope con disminución de nivel de consciencia y tono muscular. Un porcentaje alto de pacientes puede presentar síncope sin pródromos. Este grupo de pacientes incluye entre otros a pacientes con alfa sinucleinopatías, enfermedades neurodegenerativas en las que la hipotensión empeora muy lentamente, favoreciendo el desarrollo de mecanismos de compensación.

Los pacientes con hipotensión ortostática neurógena pueden asociar hipertensión en posición supina, que se define como una presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mmHg y/o diastólica mayor o igual a 90 mmHg, medida tras al menos 5 minutos de reposo en supino[7]. El estudio del ritmo circadiano de presión arterial con monitorización ambulatoria (MAPA) ayuda en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

En el tratamiento de la hipotensión ortostática el primer paso es eliminar los factores agravantes, revisando la presencia de anemia y fármacos hipotensores. Asimismo, se recomienda instruir al paciente en las llamadas «terapias no farmacológicas», que incluyen entre otras aumentar la ingesta hidrosalina, dormir con la cabecera elevada o usar medias de compresión y bandas abdominales. Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes, puede ser necesario el tratamiento farmacológico. Determinar si existe o no hipertensión supina es conveniente antes de elegir el fármaco más adecuado entre aquellos de larga o corta duración (Tabla 3).

Dentro de los síndromes de intolerancia ortostática cabe destacar por su frecuencia el síndrome de taquicardia postural (POTS por sus siglas en inglés). Este se define como el aumento de la frecuencia cardíaca igual o superior a 30 latidos por minuto respecto a la frecuencia basal durante los 10 primeros minutos de bipedestación o de cambio postural con la prueba de basculación. Este aumento de frecuencia debe ser estable y no puntual y acompañarse de síntomas. Los pacientes, mayoritariamente mujeres en edad fértil, describen intolerancia ortostática con presíncope, taquicardia, náuseas, sudoración, disnea y otros síntomas que se desencadenan con la bipedestación y ceden con el decúbito. En la etiología del POTS encontramos entre otros la neuropatía de

Tabla 2. Tipos de hipotensión ortostática

	Cambio de presión sistólica-diastólica	Tiempo de presentación	Significado
Hipotensión ortostática inicial	40/20 mmHg	15 primeros segundos, recuperación espontánea	Inicialmente benigna
Hipotensión ortostática	20/10 mmHg	3 primeros minutos, no recuperación	Depende de etiología
Hipotensión ortostática inicio retrasado	20/10 mmHg	10 primeros minutos	Puede evolucionar, vigilar si es neurógena

Tabla 3. Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipotensión ortostática

Nombre	Mecanismo	Dosis	Acción	Otros
Fludrocortisona	Mineralocorticoide, expansor de volumen	0,1-0,2 mg en dosis única	Larga	Uso fuera de guía en España
Midodrina	Agonista alfa 1 directo	Hasta 40 mg repartidos en 2-3 dosis	Corta	No financiado *
Droxidopa	Precursor de noradrenalina	2-3 tomas de 100-600 mg	Corta	Medicación extranjera
Piridostigmina	Inhibidor acetilcolinesterasa	2-3 tomas de 30-60 mg	Corta	Uso fuera de guía en España
Atomoxetina	Inhibidor recaptación de noradrenalina	2 tomas de 10-18 mg	Media	Uso fuera de guía en España

* Fármaco aprobado para hipotensión neurógena.

fibra fina y el síndrome de Ehlers Danlos sobre todo en el subtipo hiperlaxo. En los últimos años se ha postulado una causa autoinmune en un subgrupo de pacientes en los que se detectan anticuerpos contra distintos receptores colinérgicos y adrenérgicos[8]. El POTS es uno de los subtipos de disautonomía más frecuentemente diagnosticados en sujetos que persisten sintomáticos durante meses tras la infección por SARS-CoV-2.

Las bases del tratamiento del POTS son muy similares a las de la hipotensión ortostática, iniciándose con medidas no farmacológicas y recurriendo a los fármacos si fuera necesario. Ante un paciente con POTS que sufra descompensación aguda puede ser de utilidad el uso de un bolo endovenoso de suero salino como terapia de rescate (2 litros a pasar en 2-3 horas). En cuanto a los farmacológicos, además de los fármacos presores comentados, según el perfil del paciente puede ser necesario el uso de fármacos frenadores. Están recomendados betabloqueantes (hasta 4 dosis de 10-20 mg de propranolol al día) e ivabradina (2,5 a 7,5 mg 1 o 2 veces al día).

2.2 Síndromes de disfunción gastrointestinal

La gastroparesia provocada por denervación gástrica puede cursar con clínica de saciedad precoz, náuseas, vómitos postprandiales, regurgitación y pérdida de peso. Además de estos síntomas, la gastroparesia dificulta el control de otras enfermedades como la diabetes mellitus (picos de glicemia impredecibles al retrasarse el vaciamiento gástrico) o la enfermedad de Parkinson (malabsorción y absorción errática de levodopa).

Los síntomas de gastroparesia pueden mejorarse con medidas dietéticas (dieta baja en grasas y en fibra, comidas pequeñas y frecuentes) y con fármacos procinéticos (eritromicina, análogos de grelina) y antieméticos (domperidona, metoclopramida).

El estreñimiento es explicado por el paciente como dificultad para el paso de las heces, evacuaciones poco frecuentes (menos de 3 veces por semana) o sensación de evacuación incompleta. Puede verse acompañado por episodios de diarrea, sobre todo nocturnos, debido a disfunción motora del intestino delgado y a sobrecrecimiento bacteriano. La mayoría de los pacientes con estreñimiento mejoran con cambios dietéticos (aumento de fibra) o con uso de fármacos laxantes o que aumentan el volumen y la hidratación de las heces. La diarrea por sobrecrecimiento puede precisar de uso de antibióticos o agonistas α2-adrenérgicos (clonidina).

2.3 Síndromes de disfunción urogenital

Dentro del término «vejiga neurógena» se engloban síntomas relacionados con lesiones en distintas es-

tructuras que cursan con hiperactividad del detrusor o bien con disinergia vésico-esfinteriana. Los síntomas más frecuentemente relacionados con hiperactividad son urgencia miccional, frecuencia miccional aumentada, nicturia e incontinencia.

Los fármacos antimuscarínicos son de primera elección para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Entre ellos se encuentran la fesoterodina (4-8 mg diarios), la oxibutinina (hasta 5 mg 3 veces al día) y la solifenacina (5-10 mg diarios). Pueden empeorar el residuo postmiccional, por lo que deben ser usados con precaución en estados avanzados. Al ser capaces de cruzar la barrera hematoencefálica pueden tener efectos secundarios cognitivos. Otra opción terapéutica son los agonistas de receptores beta3 adrenérgicos (mirabegron 25-50 mg diarios), la desmopresina o la toxina botulínica en la capa muscular de la pared vesical.

La disfunción sexual puede aparecer como pérdida de erección del pene, disminución de libido, anorgasmia, eyaculación precoz o eyaculación retrógrada. La disfunción eréctil ocasiona la incapacidad para mantener una rigidez del pene suficiente como para lograr una penetración o alcanzar la eyaculación. La primera línea de tratamiento la ocupan los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo y derivados) que aumentan la relajación mediada por óxido nítrico en el cuerpo cavernoso. Otras medidas incluyen la administración intrauretral de prostaglandinas que también pueden inyectarse directamente en el cuerpo cavernoso, o el uso de bombas peneanas.

2.4 Síndromes de disfunción de la termorregulación y la sudoración

La hiperhidrosis palmar primaria es un síndrome benigno pero que puede comportar repercusiones psicológicas y sociales. Es debido a hiperactividad simpática y es tratable por medio de bloqueo de la actividad simpática en un segmento de la cadena paravertebral, habitualmente entre T2 y T3[9]. El tratamiento no está exento de complicaciones peroperatorias o efectos indeseables, sobre todo la aparición de sudoración compensatoria excesiva de nuca, cuello, cabeza y tórax, y constituye una evidencia de los cambios funcionales generados a distancia por una lesión focal. La observación de la distribución de la sudoración en algunos pacientes puede ser muy útil clínicamente. Esto es lo que sucede en pacientes con polineuropatías distales, en los que la ausencia de sudoración en manos y pies se compensa por medio de hiperhidrosis en otras partes del cuerpo, típicamente tronco y cabeza, lo que es más notable para el paciente que la hipohidrosis distal. Algunas disfunciones de la sudoración adquieren distribuciones topográficas peculiares en el cuerpo como la hemicara, el hemicuerpo o el síndrome de arlequín, en el que hay zonas de hipohidrosis/hiperhidrosis de forma parcheada. Dicha disfunción puede formar parte del síndrome de Adie-Ross en el que se combina la presencia de trastornos pupilares con hipohidrosis e hipo/arreflexia.

Alteraciones del control de la sudoración ocurren también en síndromes del sistema nervioso central que cursan con disfunción autonómica. El ejemplo más típico es la atrofia multisistémica, en la que la disautonomía es un aspecto esencial del diagnóstico. También se pueden observar en la enfermedad de Parkinson y en la mayoría de los parkinsonismos *plus*, aunque la sintomatología no suele ser tan pronunciada como en la atrofia multisistémica.

Antes de iniciar tratamiento en casos de hiperhidrosis es imprescindible revisar la medicación habitual del paciente para descartar origen farmacológico (antidepresivos tricíclicos, ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, anticolinesterásicos, opioides, inhibidores de la bomba de protones entre otros). Como tratamiento de hiperhidrosis focal se recomiendan preparados tópicos de sales de aluminio, iontoforesis con equipos comerciales e inyección de toxina botulínica. Como medidas para prevenir las consecuencias de la hipohidrosis, cuando esta es extensa, hay que aconsejar buena hidratación y evitar la exposición a ambientes calurosos, así como la dermoprotección local.

2.5 Síndromes de disfunción del control pupilar

La miosis se acompaña a menudo de ptosis (síndrome de Bernard-Horner) y orienta hacia procesos que afectan al sistema simpático cervical, neuropatías del tercer nervio craneal, lesiones isquémicas medulares caudales (síndrome de Wallenberg) o lesiones de plexo braquial bajo, donde asienta el ganglio estrellado que vehicula las fibras simpáticas craneales. En presencia de midriasis, se debe considerar una alteración parasimpática que puede ocurrir de forma idiopática, como en el caso de la pupila de Adie, o acompañada de otros déficits (anhidrosis en

el síndrome de Adie-Ross o hiporreflexia/arreflexia idiopática o en el contexto de ganglionopatía). El control del iris puede verse afectado en enfermedades causantes de disfunciones autonómicas generalizadas, como la diabetes, el alcoholismo crónico y la uremia. Es frecuente observar en estos pacientes un menor tamaño de la pupila, que no se adapta bien a la oscuridad, debido a disminución del tono simpático y predominio parasimpático. Los pacientes con alteración en la motilidad ocular pueden referir también fotofobia y dificultades para la acomodación, explicadas muchas veces como «visión borrosa».

3. EVALUACIÓN CLÍNICA Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La evaluación clínica del paciente con posible disfunción autonómica es de suma importancia para el diagnóstico sindrómico, topográfico e incluso etiológico de la alteración. La observación clínica, una detallada anamnesis y una exploración física sistemática son fundamentales. Además de ello, el neurólogo dispone de una serie de pruebas específicas para caracterizar la disfunción autonómica. Un listado amplio de dichas pruebas se presenta en la Tabla 4. Las que tienen más relevancia clínica se describen a continuación.

3.1 Pruebas de función cardiovascular

El SNA regula la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el tono vasomotor en general. La regulación a corto plazo de la presión arterial depende principalmente del reflejo barorreceptor. Los sensores de presión arterial se sitúan a nivel carotídeo y aórtico, pero también en aurícula. Los impulsos generados en los barorreceptores van, a través de nervios vago y glosofaríngeo, al NTS, desde donde se producirá activación e inhibición recíproca del sistema parasimpático y del sistema simpático, según se haya detectado aumento o disminución de la presión arterial.

Todas las pruebas clínicas utilizadas para la evaluación de la regulación cardiovascular incluyen la medición de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en condición de reposo y durante activación postural, contracción muscular u otro tipo de estrés dinámico. Pruebas relativamente rápidas, frecuentemente utilizadas para evaluar la función simpática y parasimpática en el control cardiovascular, son la medida de la variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda a 6 por minuto y la monitorización de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial durante la maniobra de Valsalva o al efectuar cambios posturales (mesa de basculación o tilt test). Para la medición continua de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca durante períodos largos (24 horas, por ejemplo) se utilizan dispositivos como el Holter. Típicamente, el paciente portador de un Holter debe anotar sus actividades y síntomas durante el tiempo de examen. La relación entre la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la activi-

Tabla 4. Pruebas de evaluación de las funciones de control autonómico

Función cardiovascular
Respiración profunda a 6/minuto
Maniobra de Valsalva
Ortostatismo activo o pasivo
Análisis espectral de frecuencia cardíaca
Gammagrafía de miocardio con 123I-MIBG
Doppler de láser en piel
Función sudomotora
Test de sudoración térmica
Impresión de gotas de sudor (silicona, fotografía)
Sudoscan®
Test de reflejo axónico sudomotor (QSART)
Respuesta galvánica cutánea
Función pilomotora
Test de reflejo axónico pilomotor (QPART)
Función pupilar
Respuestas farmacológicas
Tiempo de ciclo pupilar
Pupilometría
Microscopía confocal corneal
Función digestiva
Gammagrafía de vaciamiento gástrico
Tránsito intestinal
Manometría gastrointestinal
Función urinaria
Urodinamia
Función genital
Tumescencia peneana nocturna

Adaptado de Navarro X. Trastornos del sistema nervioso autónomo. Medicina Interna, 19th ed. Elsevier, Barcelona, 2020, ISBN:978-84-9113-545-6, pp.1333-1336.

dad monitorizada durante 24 horas y los síntomas experimentados permite determinar las posibles causas de alteraciones cardiovasculares. Para una revisión de otras pruebas de mayor complejidad se puede consultar el artículo de Freeman (2006)[10].

La determinación de catecolaminas en sangre puede ayudar en el diagnóstico de fallo autonómico. En sujetos sanos, el nivel de catecolaminas aumenta significativamente a los pocos minutos de pasar de sedestación a bipedestación, mientras que esto no sucede en pacientes con disfunción autonómica. Además, pueden ayudar a diferenciar si la alteración es debida a disfunción periférica (como por ejemplo en ganglionopatias o en el fallo autonómico puro), en cuyo caso los niveles de catecolaminas serían ya bajos en situación de reposo, o a nivel central (como por ejemplo en la atrofia multisistémica), en cuyo caso los niveles en reposo podrían ser normales.

3.2 Pruebas de sudoración

El control de la sudoración y del nivel de vasoconstricción de la piel depende del sistema simpático, que recibe proyecciones desde el centro termorregulador hipotalámico. La hiperactividad simpática comporta palidez y aumento de la sudoración. Por el contrario, la disminución de actividad simpática causa hipohidrosis y vasodilatación cutánea. Un aumento reflejo de sudoración en las glándulas ecrinas de palmas de las manos y plantas de los pies sucede típicamente como reacción a la activación simpática en estímulos emocionales.

Se dispone de diversas pruebas para la valoración de la sudoración. El registro de la actividad galvánica de la piel constituye una de las pruebas más simples. Se colocan electrodos de registro en palma y dorso de la mano para captar los cambios en la diferencia de potencial que tienen lugar al activarse las glándulas sudoríparas de la palma después de un estímulo o una emoción. Un modo más sofisticado de registrar la actividad galvánica se ha comercializado recientemente y consiste en la activación de las glándulas sudoríparas mediante una corriente suave directamente aplicada en la palma de las manos y en la planta de los pies (SUDOSCAN®). El componente periférico de la función sudomotora se puede evaluar mediante métodos que cuantifican la respuesta sudoral refleja (postgangliónica) a sustancias colinérgicas, sea la propia acetilcolina, con el método conocido como QSART (por las siglas en inglés de «prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor») que mide la sudoración producida mediante higrómetro, o la pilocarpina, cuya respuesta refleja se acostumbra a medir contando las gotas de sudor impresas en una lámina de silicona o con fotografía directa, con ayuda de una lupa. Una prueba más global es la reacción sudoral que sucede después de aumentar la temperatura corporal, que se mide pintando con rojo de alizarina todo o parte del cuerpo para ver la distribución de las zonas de hipohidrosis. Esta prueba mide el componente central y el periférico de la sudoración.

La sudoración y la variación de la frecuencia cardíaca son los dos fenómenos controlados por la actividad autonómica más fáciles de estudiar en un departamento de neurofisiología[11] y constituyen una base importante de posibles diagnósticos de neuropatía de fibra pequeña en pacientes con síntomas y signos pertinentes.

3.3 Pruebas de medición del tamaño pupilar

El tamaño de las pupilas varía constantemente dependiendo de la luz que reciben, debido a la contracción-dilatación de las fibras del iris, regulado por el SNA. Estas fibras forman en realidad un mioepitelio contráctil más que un músculo en sí. La dilatación de la pupila depende de la contracción de las fibras radiales del iris inervadas por el sistema simpático que llega por el tercer nervio craneal. La contracción de la pupila sucede cuando se contraen las fibras circulares (esfínter del iris), inervadas por el sistema parasimpático cuyas neuronas se hallan en el ganglio ciliar.

Es conveniente iniciar el examen de las pupilas simplemente observándolas y comparando los dos lados. Ante una asimetría pupilar se debe examinar el reflejo pupilar a la luz. Este es un reflejo consensual, es decir, se produce en ambos lados a estímulos lumínicos unilaterales. Debe examinarse en situación de semioscuridad mediante la aproximación de un punto de luz brillante a un ojo y después al otro. Se han desarrollado métodos cuantitativos para medir el tamaño pupilar y su variación funcional, tales como la pupilometría óptica cuantitativa por infrarrojos, o la medida del tiempo de ciclo pupilar. Aunque dichos métodos no acostumbran a ser necesarios en medicina ambulatoria, tienen un importante papel en la monitorización de pacientes en áreas de cuidados intensivos[12]. En los servicios

de neurooftalmología se cuenta además con la posibilidad de estudiar la reactividad de la pupila a distintos colirios, conteniendo cocaína o hidroxianfetamina, para determinar el componente simpático o parasimpático de las disfunciones.

3.4 Pruebas de control intestinal

En el intestino, la progresión del bolo alimenticio se hace por movimientos peristálticos que no son otra cosa que la contracción seguida de relajamiento de las fibras musculares circulares, gracias a la activación migratoria coordinada por el sistema nervioso entérico. La activación parasimpática es promotora de la motilidad y secreción intestinal, mientras que la activación del simpático es inhibidora. Así, los fármacos colinérgicos son activadores del tránsito intestinal y facilitan la evacuación, mientras que los simpaticomiméticos, como la noradrenalina o la dopamina, producen inhibición y, por ende, constipación. En el momento de la defecación, la contracción masiva del colon se sincroniza con la relajación del esfínter anal interno (reflejo recto-anal inhibitorio). En esta situación, el esfínter anal externo, bajo control voluntario desde el núcleo de Onuf en la médula sacra por el nervio pudendo, permite retener transitoriamente las heces, pero para llegar a evitar la evacuación en situación no conveniente es necesario inhibir la contracción del colon y recto.

La manometría rectal aporta muchos datos sobre la función anorectal[13]. El llenado del recto con heces o gas produce sensación de distensión, que es transmitida hacia el sistema nervioso central y activa los circuitos reflejos autonómicos que provocan el reflejo recto-anal inhibitorio, mientras que la evaluación central de la sensación provocará la decisión de defecar o no según conveniencia social. Existen muchas afecciones que pueden dar lugar a disfunción esfinteriana anal, comportando incontinencia o constipación. Aparte de posibles lesiones focales en los nervios implicados, alteraciones del sistema nervioso central causan disfunción recto-anal por degeneración neuronal, lentificación de la conducción en tractos medulares o hipo/hiperactividad de circuitos reflejos.

3.5 Pruebas de control vesical

En el sistema urinario, el llenado de la vejiga urinaria emite señales que viajan por mecanorreceptores hasta la médula espinal. La activación parasimpática causa la contracción del detrusor y relajación del esfínter interno, promoviendo la micción, mientras que la activación simpática causa la relajación del detrusor y la contracción del esfínter interno, durante el llenado vesical. La contracción del falso esfínter vesical externo puede impedir transitoriamente el vaciamiento en situación no conveniente. La urodinamia consiste en el llenado artificial de la vejiga de la orina a través de catéter y el estudio del vaciado registrando presiones intravesicales y abdominales. Puede combinarse con registro videográfico si el llenado se hace con contraste y también con registro EMG del esfínter[14]. La alteración de la sincronización entre SNA y sistema somático se conoce como disinergia vésico-esfinteriana y se caracteriza por falta de suficiente relajación del esfínter ante la contracción del detrusor. Esta situación puede agravarse en casos de vejiga hiperactiva o irritable y conllevar reflujo retrógrado de orina, con posibilidad de infecciones y complicaciones nefrológicas derivadas de la retención. Si el motivo de la disinergia es una afección neurológica, por ejemplo, lesión medular rostral a S2 o afección que conlleva pérdida de control motor, se utiliza el término «vejiga neurógena». En la atrofia multisistémica se ha identificado pérdida neuronal en el núcleo de Onuf, que contribuye, junto con alteraciones centrales, a la disfunción urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Appenzeller O, Oribe E. The autonomic nervous system. An introduction to basic and clinical concepts. 5ª ed. New York, Elsevier Science, 1997.
2. Cardinalli DP. Autonomic Nervous System: Basic and clinical aspects. Cham, CH, Springer, 2018.
3. Loewy AD, Spyer KM. Central regulation of autonomic functions. New York, Oxford University Press, 1990.
4. Biaggioni I, Browning H, Fink G, et al. Primer on the Autonomic Nervous System, 4th ed. London, Academic Press, Elsevier, 2022.
5. Goldstein DS. The autonomic nervous system in health and disease. New York, Marcel Dekker, 2001.
6. Goldstein D. Principles of Autonomic Medicine. Bethesda, MD, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, 2016.
7. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS). Clin Auton Res 2018;28:355-62.

8. Vernino S, Bourne KM, Stiles LE, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): State of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 1. Auton Neurosci 2021;235:102828.
9. Han JW, Ahn S, Jeong JY, et al. Use of thoracoscopy for thoracic sympathetic nerve block in primary hyperhidrosis. Sci Rep 2023;13:1402.
10. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. Clin Neurophysiol 2006;117:716-30.
11. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. Muscle Nerve 2006;33:6-20.
12. Morelli P, Oddo M, Ben-Hamouda N. Role of automated pupillometry in critically ill patients. Minerva Anestesiol 2019;85:995-1002.
13. Azpiroz F, Enck P, Whitehead WE. Anorectal functional testing: review of collective experience. Am J Gastroenterol 2002;97:232-40.
14. Bradley CS, Smith KE, Kreder KJ. Urodynamic evaluation of the bladder and pelvic floor. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:539-52.

BLOQUE III

Exploraciones complementarias

Coordinadores

Elda María Alba Suárez
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas Madrid.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Álvaro Giménez Muñoz
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Irene Gómez Estévez
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Neuróloga del CSUR de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

María Dolores Jiménez Hernández
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
Profesora titular de Medicina, Universidad de Sevilla.

Mª Ángeles Ortega Casarrubios
Vocal del Comité Científico de la SEN en el bienio 2022-2023.
Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Alexandra Pérez Soriano
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Investigadora en Unidad Parkinson y otros Trastornos de Movimiento (UPTM), Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS-FCRB.
Uparkinson-Sinapsi Neurología, Centre Mèdic Teknon, QuirónSalud, Barcelona.

CAPÍTULO 24

La punción lumbar y el examen del líquido cefalorraquídeo

Alberto Velayos Galán
Servicio de Neurología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

La **punción lumbar** (PL) es un procedimiento invasivo que consiste en la inserción de una aguja en el espacio subaracnoideo de la médula espinal, para extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) o instilar fármacos, con fines diagnósticos o terapéuticos. Se trata de un procedimiento imprescindible para el diagnóstico de infecciones bacterianas, fúngicas, micobacterianas y virales del sistema nervioso central (SNC) y puede resultar de ayuda en el diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea (HSA), neoplasias malignas del SNC, enfermedades desmielinizantes y el síndrome de Guillain-Barré (SGB).

El **LCR** es un líquido incoloro, transparente y ligeramente alcalino, contenido en el espacio subaracnoideo a lo largo del cráneo y la médula espinal, y en los ventrículos cerebrales, donde se encuentran los plexos coroideos, las estructuras fundamentalmente implicadas en su producción, que es continua (con una tasa de producción de 20 ml/hora o 500 ml/día) y mediante transporte activo y mecanismos de difusión/filtración, lo que justifica que su composición sea diferente a la del plasma sanguíneo. En adultos sanos, el volumen total de LCR es de 90 a 200 ml y su presión normal oscila entre 80 y 180 mmH2O. El LCR circula desde los ventrículos laterales, a través de los agujeros de Monro hacia el tercer ventrículo y desde este hacia el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio; desde aquí, pasa a través de los agujeros de Magendie (medial) y Luschka (lateral) hacia el espacio subaracnoideo en dirección caudal. Su reabsorción se produce en las vellosidades o granulaciones aracnoideas de Pacchioni, localizadas en los senos venosos intracraneales superiores, y alrededor de las raíces nerviosas espinales. Las funciones principales del LCR son: mecánica, ofreciendo protección al encéfalo y la médula espinal; bioquímica, contribuyendo al mantenimiento de un ambiente químico óptimo para la transmisión de impulsos nerviosos; y metabólica, participando en el intercambio de nutrientes y productos de desecho.

2. INDICACIONES DE LA PUNCIÓN LUMBAR

Las indicaciones de realización urgente de una PL son dos:

- Sospecha de infección del SNC (meningitis o encefalitis).
- Sospecha de HSA en un paciente con una tomografía computarizada (TC) sin evidencia de sangrado. En este caso, la mayor rentabilidad de la técnica es entre las 6 y 12 horas tras la cefalea en trueno.

Las indicaciones no urgentes de la PL son numerosas:

- Diagnóstico de hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral), hidrocefalia crónica del adulto, enfermedades neoplásicas (carcinomatosis meníngea e infiltración meníngea por leucemia o linfoma), esclerosis múltiple, SGB, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neurosarcoidosis, neurosífilis, encefalitis autoinmunes, vasculitis de SNC o la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

- Con fines terapéuticos, la punción lumbar también está indicada para la administración intratecal de anestésicos, antibióticos, quimioterapia, antiespásticos (baclofeno) u otros fármacos.

3. CONTRAINDICACIONES DE LA PUNCIÓN LUMBAR

Antes de realizar una PL, es necesario confirmar que no existan contraindicaciones para ello:

- **Masa o hipertensión intracraneal**: ante la alteración del nivel de consciencia o la presencia de una focalidad neurológica, papiledema o crisis epilépticas, será necesario realizar una prueba de imagen para descartar la presencia de una masa cerebral.

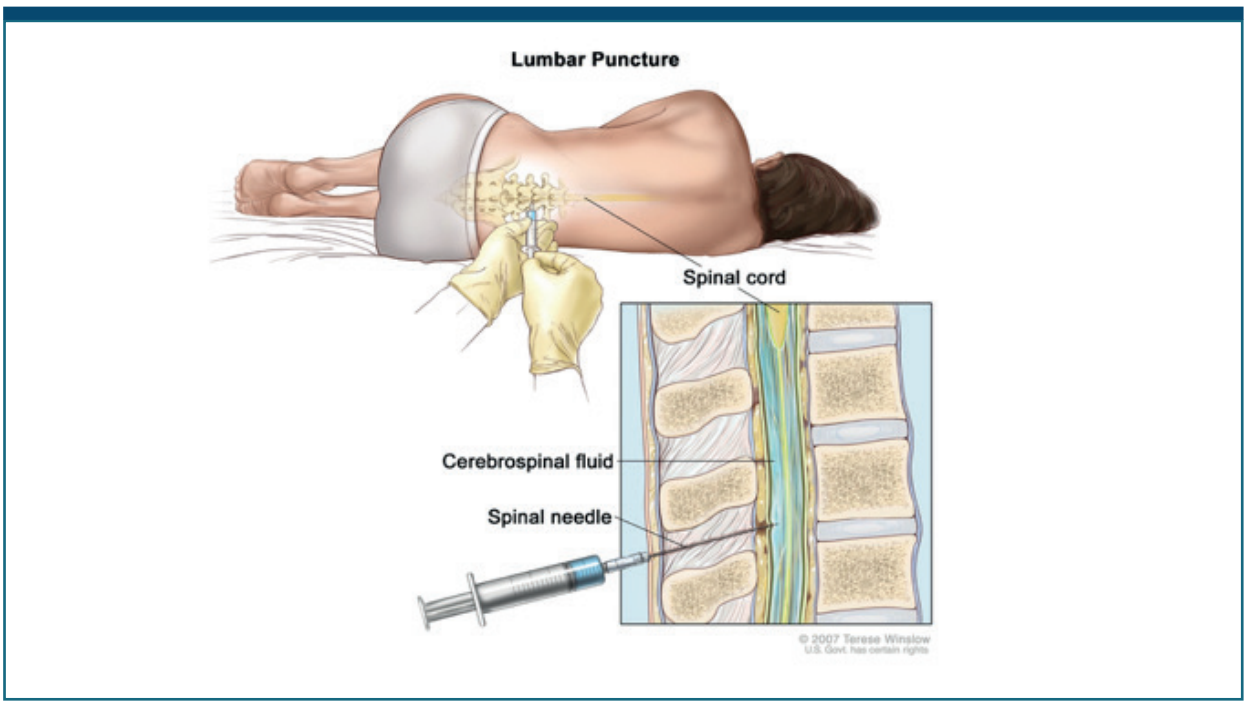
- **Coagulopatía**: existe contraindicación para realizar la PL si el paciente presenta una plaquetopenia <50 000 o si su INR es superior a 1,4, independientemente de la causa, hasta que se corrija el defecto. El tratamiento anticoagulante es una contraindicación para la PL, debiendo retirarse antes de su realización, existiendo variaciones del tiempo de retirada según el tipo de anticoagulante: en el tratamiento con warfarina o acenocumarol, 5-7 días desde la última administración, o presentar INR ≤1,4; en pacientes en tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular (HBPM), 12 horas; si la HBPM se está administrando a mayores dosis, 24 horas; en el tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) intravenosa, 4-6 horas; si está realizando anticoagulación oral directa con rivaroxabán, apixabán o edoxabán, 24 horas; si la está realizando con dabigatrán, 48 horas. La antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS), no contraindica la realización de la técnica. No existen datos concluyentes respecto a si el tratamiento antiagregante se realiza con clopidogrel, ticagrelor, ticlopidina o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, que en el caso de que la indicación de la PL no fuese urgente, se recomienda retirarlos, o sustituirlos por AAS.

- **Infecciones de la zona de punción**: existe contraindicación si hay sospecha de un absceso epidural porque podría diseminar la infección. No está contraindicada la PL en el caso de bacteriemia.

4. TÉCNICA DE REALIZACIÓN DE LA PUNCIÓN LUMBAR

- **Consentimiento informado (CI)**. Antes de realizar el procedimiento, es necesario obtener

Figura 1. Punción lumbar



© *2024* Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

el CI del paciente, realizando una explicación detallada del motivo y necesidad de realizar la prueba, en qué consiste y cuáles podrían ser las complicaciones asociadas.

- **Material**. Para la realización de la PL es necesario disponer de gasas, paños, guantes, tubos para LCR y aguja de PL estériles, mascarilla quirúrgica, antiséptico (clorhexidina o povidona yodada), manómetro (si se va a realizar medición de presión) y apósito estériles.

- **Preparación y posicionamiento**. La técnica puede ser realizada en posición de decúbito lateral, prono o sedestación. Para realizar una correcta medición de la presión intracraneal y minimizar el riesgo de complicaciones, en adultos se recomienda colocar al paciente en decúbito lateral; deberá adoptar la posición fetal, flexionando las piernas hacia el pecho, con el eje de las caderas en vertical y la espalda alineada al borde de la cama. Para localizar el espacio, se palpa la cresta iliaca posterior, correspondiendo, la vértebra que sigue al eje de la columna en perpendicular, a L4. El lugar habitual donde se realizará la inserción de la aguja es el espacio interespinoso L3-L4 o bien L4-L5 (Figura 1).

- **Asepsia**. El médico debe colocarse mascarilla quirúrgica y guantes estériles. La piel ha de ser desinfectada con clorhexidina o povidona yodada, desde el espacio interespinoso de L3-L4, aplicándose de forma circular de dentro hacia fuera; tras ello, se colocarán los paños estériles.

- **Procedimiento**. Previo a la realización de la PL, se puede o no realizar una infiltración del tejido subcutáneo con un anestésico local (por ejemplo, lidocaína). La aguja con el fiador se introduce lentamente entre las dos apófisis espinosas, con una inclinación de 15° aproximadamente en dirección cefálica. El bisel de la aguja ha de ser orientado hacia los flancos, en lugar de hacia la cabeza, para no cortar las fibras de la meninge, sino separarlas, puesto que discurren paralelas al eje espinal. La aguja irá atravesando la piel, tejido subcutáneo, ligamento supraespinoso, ligamento interespinoso, ligamento amarillo, espacio epidural, duramadre y aracnoides; al llegar al espacio aracnoideo, se puede percibir una disminución de la resistencia. Es entonces, cuando se debe retirar el fiador para comprobar la salida de LCR; si no se obtuviese LCR, se debe reintroducir el fiador, girar la aguja 90° y/o profundizar escasos milímetros. Si no se consiguiese extraer el LCR, se debe extraer la aguja hasta el tejido subcutáneo, redireccionarla y realizar el mismo proceso. Si comienza a fluir LCR, se puede medir la presión con un manómetro, y posteriormente comenzar a recogerlo en los tubos estériles. Hay que tener en cuenta que es seguro extraer hasta 40 ml, y que 1 ml corresponde aproximadamente a 20 gotas de LCR. Además, se debe evitar realizar aspiración. Recogido el LCR, se deberá insertar de nuevo el fiador y extraer la aguja.

- **Cuidados posteriores**. Es necesario desinfectar el punto de punción y cubrirlo con un apósito estéril. No es necesario que el paciente realice reposo prolongado, pues no está demostrado que prevenga complicaciones como la cefalea postpunción.

5. COMPLICACIONES DE LA PUNCIÓN LUMBAR

Las complicaciones graves relacionadas con la realización de una PL son raras. Sí son relativamente frecuentes la cefalea postpunción lumbar y la lumbalgia como complicaciones leves.

- **Cefalea postpunción lumbar**. Se produce en el 10-30 % de los procedimientos. Se trata de una cefalea por hipopresión de LCR, que característicamente aumenta al incorporarse y disminuye con el decúbito, comenzando generalmente 24-48 horas tras la PL y que generalmente se resuelve en menos de una semana. Los factores predisponentes para el desarrollo de cefalea postpunción lumbar son: sexo femenino, edad media (menor riesgo en menores de 13 años y mayores de 60), bajo índice de masa corporal, embarazo en curso, baja presión de apertura del LCR, mayor cantidad de LCR extraído, mayor diámetro de la aguja de punción y orientación del bisel de la aguja en dirección perpendicular al eje de la columna. No hay evidencia de que aumentar la ingesta de fluidos ni el reposo en cama tras la PL prevengan el desarrollo de la cefalea. En lo que respecta al tratamiento, inicialmente se recomiendan analgesia e hidratación; también puede resultar útil el bloqueo anestésico de los nervios occipitales mayores (NOM) o del ganglio esfenopalatino

por vía transnasal. En casos graves, puede utilizarse el parche hemático epidural. Existe controversia respecto a la utilidad del tratamiento con cafeína oral en este tipo de cefalea.

- **Lumbalgia e irritación de raíces nerviosas**. Se trata de las complicación más frecuente del procedimiento, siendo leve y transitoria. En muy raras ocasiones, si la aguja traspasa el espacio subaracnoideo y lesiona el anillo fibroso, puede producirse una hernia discal.

- **Parálisis del VI nervio craneal**. La hipopresión de LCR puede causar una disfunción transitoria del VI nervio craneal, uni o bilateral, causando diplopía. El pronóstico suele ser favorable.

- **Complicaciones infecciosas (meningitis, discitis o absceso epidural)**. Son infrecuentes, aunque pueden ocurrir si no se han mantenido adecuadamente las condiciones de asepsia en el procedimiento. La sospecha de absceso epidural contraindica la PL dado el riesgo de provocar meningitis.

- **Complicaciones hemorrágicas**. Puede producirse un hematoma subdural intracraneal (en su desarrollo podría contribuir la hipotensión del LCR) o un hematoma epidural espinal, cuyo tratamiento ha de ser urgente dada la gravedad que ataña. Son raras en pacientes sin factores de riesgo al respecto, como podría ser la trombopenia o el tratamiento anticoagulante con INR >1,4.

- **Herniación cerebral**. Es la complicación más grave. El riesgo es muy bajo, pudiendo llegar al 1 % en caso de hipertensión intracraneal secundaria a masas cerebrales o meningitis.

- **Tumores epidermoides del saco**. Se trata de una rara complicación, que se pone de manifiesto años después de la punción y se relaciona con la no utilización del fiador durante el procedimiento.

6. ANÁLISIS DEL LCR

Obtenido el LCR, ha de examinarse su aspecto macroscópico: el LCR normal es incoloro, como «agua de cristal de roca», no precipita ni coagula. Si se observa aspecto turbio, probablemente presentará un aumento de células polimorfonucleares (>200/µl). El color rojizo (hemorrágico) puede observarse cuando la PL ha sido traumática; en este caso, se verá cómo el color rojo se aclara progresivamente según se rellenan sucesivamente los tubos; también puede observarse en el caso de una HSA o hemorragia intraventricular. La xantocromía se puede examinarse *de visu* o mediante espectroscopia, lo que resulta más sensible; esta comienza a ser evidente a las 2-4 horas de la HSA, obteniéndose la mayor sensibilidad a las 12 horas; otras causas de xantocromía diferentes a la HSA son la hiperbilirrubinemia (>10-15 mg/dl), la hiperproteinorraquia (>150 mg/dl) y los niveles elevados de carotenos en plasma.

El análisis citobioquímico nos dará información respecto al número y tipo de células, las proteínas y la glucosa en el LCR (Tabla 1):

- **Células**. En el paciente sano, se encuentran <5 células/µl, linfocitos y monocitos. En las infecciones bacterianas, se encuentran >250 células/µl, neutrófilos. En las infecciones víricas, entre 10 y 100 células/µl, linfocitos, aunque precozmente pueden observarse neutrófilos y en el caso de infección por virus herpes, hematíes. En las infecciones por hongos, se observan >250 células/µl, neutrófilos. En las parasitarias, >150 células/µl, eosinófilos. En la meningitis tuberculosa, entre 50 y 500 células/µl de predominio linfocitario, aunque precozmente también pueden observarse neutrófilos. En la neurosífilis, se observan entre 10 y 100 células/µl, linfocitos. En la HSA se observa un número variable de células, correspondientes a eritrocitos o esquistocitos. Si la PL ha sido traumática, se debe realizar un ajuste del número de leucocitos en función del número de eritrocitos: por cada 1000 eritrocitos, hay 1 o 2 leucocitos.

- **Proteínas**. La concentración normal de proteínas en el LCR es inferior a 45 mg/dl, pudiendo encontrarse aumentada en diversas enfermedades. En las meningitis, las proteínas se pueden mantener elevadas durante meses, no siendo útiles para el seguimiento. Si la PL ha sido traumática, además del ajuste del número de leucocitos en función del número de eritrocitos, se debe realizar el ajuste de las proteínas: por cada 1000 eritrocitos, hay 1 mg de proteínas.

Tabla 1. Análisis del LCR

	Células/µl	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)	Otros
Normal	<5 linfocitos y monocitos	23-38	40-80	
Meningitis bacteriana	>250 neutrófilos	>100	<40	
Meningitis vírica	10-100 linfocitos	<100	Normal	
Meningitis tuberculosa	50-500 linfocitos	100-500	<10	ADA elevada
Meningitis fúngica	>250 neutrófilos	50-250	<10	Tinta china (criptococo)
Infección parasitaria	>150 eosinófilos	>45	Variable	
Neurosífilis	10-100 linfocitos	>45	<40	VRDL
Meningitis carcinomatosa	Variable	>100	<40	AP
Encefalitis autoinmune	10-100 linfocitos	>45	Normal	Auto-anticuerpos
HSA	Eritrocitos y esquistocitos		Normal	Xantocromía
SGB	Normal	50-1000	Normal	
Esclerosis múltiple	Normal	<100	Normal	BOC

- **Glucosa**. La concentración normal de glucosa en LCR es del 50 al 80 % a la glucosa plasmática, lo que corresponde aproximadamente a 40-80 mg/dl, por lo que se recomienda realizar una determinación de la glucemia plasmática al mismo momento que la PL. Se puede observar disminución de la concentración de glucosa en LCR en las meningitis bacterianas, tuberculosa, fúngica, carcinomatosa y en la neurosífilis. Algunas infecciones víricas del SNC también pueden disminuir la glucorraquia, como en las producidas por el virus de la coriomeningitis linfocítica, herpes simple, varicela zóster, enterovirus o el de la parotiditis.

7. OTRAS DETERMINACIONES EN LCR

Además del análisis citobioquímico, se enumeran a continuación otras determinaciones que también se realizan en la práctica clínica habitual, en LCR:

- **Estudio microbiológico**. La confirmación diagnóstica de la mayoría de enfermedades infecciosas del SNC se realiza con la demostración de la presencia del microorganismo en la muestra, mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Existen técnicas más rápidas y directas, aunque no permiten realizar el diagnóstico de confirmación, como son la tinción de Gram, ante la sospecha de infección bacteriana; las tinciones de auramina-rodamina o Ziehl-Neelsen, en el caso de la meningitis tuberculosa; o la tinción de contraste con tinta china, específica para el diagnóstico de la meningitis criptocócica.

- **Citología**. El estudio anatomopatológico del LCR puede ser de utilidad para el diagnóstico de enfermedades tumorales en el SNC. Cuando se requiere este estudio, hay que tener en consideración que es necesario un volumen de al menos 10-15 ml de LCR, y que la muestra ha de ser remitida al laboratorio de anatomía patológica en <1 h desde la extracción o añadir un líquido fijador a la misma.

- **Proteína 14-3-3**. Su presencia en LCR, en un contexto clínico compatible, se asocia a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádica, formando parte de los criterios diagnósticos de ECJ probable del Consorcio Europeo (2017), a pesar de su baja sensibilidad (52 %) y especificidad (76 %), motivo por el que actualmente son preferibles otros marcadores.

- **Determinación de bandas oligoclonales (BOC)**. Se trata de un método cualitativo para determinar el incremento de síntesis intratecal de IgG, que resulta de gran utilidad en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. Para ello, se realiza isoelectroenfoque, seguido de una tinción inmunoespecífica para IgG, individualizándose un número determinado de bandas

(patrón oligoclonal). Se compara dicho patrón en suero y LCR, considerándose que existe síntesis intratecal de BOC si se detectan ≥2 bandas en LCR. Se trata de una prueba muy sensible pero poco específica en el diagnóstico de esclerosis múltiple, pudiendo estar presentes en otras enfermedades autoinmunes, infecciosas o tumorales. Por otro lado, se puede determinar el índice de Tibbling, un método cuantitativo para la determinación de síntesis intratecal, considerándose patológico si su valor es >0,7.

- **Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en LCR**. Los niveles de las proteínas amiloide β-42 (Aβ-42), tau total (tau-t) y tau fosforilada (tau-p) en LCR, se utilizan actualmente para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Se considera patológico el hallazgo de bajas concentraciones de Aβ-42, con niveles de tau-t y tau-p elevados.

- **Anticuerpos de superficie neuronal IgG**. Se deben determinar en LCR ante la sospecha de una encefalopatía autoinmune, mediante estudios de tejido o CBA (*cell-based assay*), cuya sensibilidad es mayor en LRC respecto al suero en la mayoría de anticuerpos de superficie neuronal, salvo algunos como el anti-LGI1 o anti-CASPR2, que se detectan mejor en suero al igual que los anticuerpos intracelulares.

8. CONCLUSIONES

- La PL es el procedimiento mediante el que se accede al espacio subaracnoideo, para extraer LCR o instilar fármacos, con fines diagnósticos o terapéuticos.

- Las indicaciones urgentes de la PL son la sospecha de infección de SNC o de HSA. Sus indicaciones no urgentes son numerosas.

- Las contraindicaciones para realizar el procedimiento son la presencia de una masa o hipertensión intracraneal, la coagulopatía y la presencia de infección en el punto de punción.

- Es importante obtener el consentimiento informado del paciente antes de comenzar la técnica, así como mantener la asepsia y seguir rigurosamente los pasos indicados para evitar, en la medida de lo posible, las complicaciones relacionadas con la PL.

- Las complicaciones graves relacionadas con la realización de una PL son raras. Sí son relativamente frecuentes la cefalea postpunción lumbar y la lumbalgia como complicaciones leves.

- El LCR normal es macroscópicamente incoloro, como «agua de cristal de roca». Presenta <5 células/µl, (linfocitos y monocitos), una concentración de proteínas de entre 23-38 mg/dl y de glucosa del 50 al 80 % de la plasmática.

- Además del análisis citobioquímico, según la sospecha diagnóstica, se realizan otras determinaciones más específicas en LCR, como son los estudios microbiológicos, citología, determinación de bandas oligoclonales o de anticuerpos de superficie neuronal IgG, así como los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer o la proteína 14-3-3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agrawal D. Lumbar puncture. N Engl J Med 2007; 356:424.
2. Bradley and Daroff´s. Neurology in clinical practice, 8th edition, Elsevier.
3. Carabenciov, I.D. et al. Safety of Lumbar Puncture Performed on Dual Antiplatelet Therapy. Mayo Clin Proc. 2018 May;93(5):627-629.
4. Costerus JM, Brouwer MC, Sprengers MES, et al. Cranial Computed Tomography, Lumbar Puncture, and Clinical Deterioration in Bacterial Meningitis: A Nationwide Cohort Study. Clin Infect Dis 2018; 67:920.
5. Dennis L, Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan K. Longo, Harrison, Principios de Medicina Interna, 19 edición, McGraw-Hill.
6. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de práctica clínica en demencias © 2018, Sociedad Española de Neurología ISBN: 978-84-17372-34-7.
7. López-Cuevas R, Baquero-Toledo M, Cuevas-Jiménez A, Martín-Ibáñez N, Pascual-Costa R, Moreno-Monedero MJ, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores licuorales en el deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer. Neurología. May 2023; 38(4):262-269.
8. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. Neurosurg Focus. 2015 Nov;39(5):E2.
9. Rahimi J, Woehrer A. Overview of cerebrospinal fluid cytology. Handb Clin Neurol. 2017;145:563-571.

doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00035-3. PMID: 28987194.

10. Sempere ÁP, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. Punción lumbar: Indicaciones, contraindicaciones, complicaciones y técnica de realización. Rev. Neurol. 2007; 45(7).
11. Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal Fluid Analysis. Am Fam Physician. 2021 Apr 1;103(7):422-428. Erratum in: Am Fam Physician. 2021 Jun 15;103(12):713. PMID: 33788511.
12. Williams J, Lye DC, Umapathi T. Diagnostic lumbar puncture: minimizing complications. Intern Med J 2008; 38:587.

CAPÍTULO 25

Evaluación de los autoanticuerpos en neurología

Luis Moreno Navarro
Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

Ángel Pérez Sempere
Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. Universidad Miguel Hernández.

1. INTRODUCCIÓN

La neuroinmunología es un área emergente de la neurología debido al creciente reconocimiento de la autoinmunidad como causa de un amplio conjunto de trastornos neurológicos que afectan al sistema nervioso central (SNC), periférico (SNP) y autónomo (SNA), y al continuo descubrimiento de nuevos autoanticuerpos asociados a síndromes clínicos reconocibles[1].

Los autoanticuerpos neuronales se clasifican en dos tipos según la localización celular de sus antígenos diana: de superficie e intracelulares. Por lo general, los primeros actúan mediante la unión directa a su diana y es más probable que sean directamente patógenos, mientras que los segundos, al no ser accesibles para la unión con el anticuerpo, no se consideran directamente patógenos, sino biomarcadores de un proceso citotóxico mediado por células[2].

Esta distinción en la patogenia de ambos tipos de autoanticuerpo tiene implicaciones pronósticas. Los síndromes autoinmunes asociados a antígenos de superficie suelen presentar una respuesta favorable a la inmunoterapia, mientras que los asociados a antígenos intracelulares son menos sensibles a la inmunoterapia y suelen presentarse más frecuentemente como síndromes paraneoplásicos de una neoplasia oculta subyacente[3].

En este capítulo vamos a presentar los principales autoanticuerpos asociados a enfermedades neurológicas. En la primera parte describiremos brevemente los autoanticuerpos, clasificados según los dos tipos citados previamente; los autoanticuerpos se enumerarán por orden alfabético para facilitar su estudio. En la segunda parte se detallarán los autoanticuerpos asociados a enfermedades neurológicas en función del nivel del sistema nervioso que está afectado.

2. AUTOANTICUERPOS. CLASIFICACIÓN POR LOCALIZACIÓN DEL ANTÍGENO DIANA

2.1 Anticuerpos contra antígenos intracelulares (Tabla 1)

AK5 (adenilato cinasa 5)

La afectación neurológica característica es la encefalitis límbica y se observa en ancianos que presentan un cuadro subagudo y aislado de amnesia anterógrada, aunque, en ocasiones, puede ser acompañado de prosopagnosia y/o alteraciones del comportamiento. No se ha descrito malignidad asociada a este autoanticuerpo[4].

Anfifisina

Proteína relacionada con la endocitosis de las vesículas sinápticas[5]. La presencia de anticuerpos antianfifisina fue originalmente descrita en pacientes con síndrome de la persona rígida (SPR) y cáncer de mama[6]. Sin embargo, actualmente es más frecuente encontrar este anticuerpo en contexto de polineuropatía sensitivo-motora o encefalitis[7]. Se identifican tumores en el 80 % de los casos, siendo frecuentes

el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y el cáncer de mama[7].

ANNA-3

Anticuerpo generalmente asociado al cáncer de pulmón dirigido contra un antígeno desconocido. Las principales manifestaciones neurológicas son: encefalitis de tronco, encefalitis límbica, ataxia cerebelosa, mielopatía y neuropatía periférica[8].

AP32B

Los estudios de inmunofluorescencia muestran la unión de los anticuerpos contra la proteína AP32B en el cerebelo, sustancia gris de la médula espinal, raíces dorsales y ganglios simpáticos. Una serie de pacientes de la Clínica Mayo muestra que la principal manifestación clínica es la ataxia cerebelosa. En uno de los 9 pacientes se detectó un carcinoma renal[9].

Tabla 1. Autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares

Diana anticuerpo	Presentación neurológica	Asociación oncológica
AK5	Encefalitis límbica	No asociación
Anfifisina	**Encefalitis**, ataxia cerebelosa, mielopatía, síndrome de la persona rígida, **neuropatía periférica**	>80 %; CPCP, carcinoma de mama
ANNA-3	Encefalitis límbica, encefalitis de tronco, ataxia cerebelosa, mielopatía, neuropatía periférica	>80 %; carcinoma de pulmón y esófago
AP3B2	**Ataxia cerebelosa**, mieloneuropatía, neuropatía periférica	Carcinoma renal (poco frecuente)
CARP-VIII	Ataxia cerebelosa	Melanoma, cáncer de ovario y de mama
CRMP5 (CV2)	Cambios de personalidad, afasia, depresión, corea, ataxia, neuritis óptica y retinitis, mielopatía, radiculopatía, **neuropatía periférica**, síndrome de Lambert-Eaton	>80 %; CPCP y timoma
GAD65	**Encefalitis límbica, crisis epilépticas**, encefalitis de tronco, **ataxia cerebelosa**, oftalmoplejía, parkinsonismo, corea, síndrome de la persona rígida	Casos aislados de timoma, carcinoma renal, adenocarcinoma de mama y colon
GFAP	Encefalitis, meningitis, mielitis, ataxia, papilitis, neuropatía	30 %; teratoma ovárico
GRAF (ARHGAP26)	Encefalopatía, síntomas conductuales, **ataxia cerebelosa**	Carcinoma de ovario
Hu (ANNA-1)	Encefalitis límbica, síndrome opsoclono-mioclono-atáxico, mielopatía, **neuropatía periférica, neuronopatía sensitiva**	>90 %; CPCP, neuroblastoma (niños)
ITPR1	Encefalopatía, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica	30 %; carcinoma renal y mama
KLHL11	Encefalitis límbica, encefalitis de tronco, **ataxia cerebelosa**	>70 %; tumores testiculares germinales
Ma1, Ma2	Encefalitis límbica, encefalitis de tronco, **alteraciones diencefálicas (hipotálamo)**, ataxia cerebelosa	>80 %; testicular (Ma2); otros tumores (Ma1 y Ma2)
MAP1B (PCA-2)	Encefalitis límbica, ataxia cerebelosa, **neuropatía periférica**	>80 %; CPCP
Neurocondrina	Encefalitis de tronco, ataxia cerebelosa	Carcinoma uterino
NIF	Encefalopatía, ataxia cerebelosa	50 %; tumores neuroendocrinos
PDE10A	Trastornos del movimiento hipercinéticos	>90 %; adenocarcinoma de pulmón, renal y pancreático
PKCγ	Ataxia cerebelosa	Adenocarcinoma (pulmón, hepatobiliar)
Ri (ANNA-2)	**Síndrome opsoclono-mioclono-atáxico**, encefalitis de tronco, distonía mandibular, laringoespasmo, mielopatía	>90 %; CPCP, carcinoma de mama
SOX1 (AGNA)	Encefalitis límbica, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, **síndrome de Lambert-Eaton**	>80 %; CPCP
Titina	Miastenia *gravis*: fenotipo de mayor gravedad	>90 %; timoma
Yo (PCA-1)	Encefalitis de tronco, **ataxia cerebelosa**, mielopatía, radiculopatía, neuropatía periférica	>80 %; adenocarcinoma de ovario y mama
Zic4	Encefalitis de tronco, **ataxia cerebelosa**	>90 %; CPCP

En negrita: presentación neurológica más frecuente. CPCP: carcinoma de pulmón de células pequeñas. Adaptada de Montalvo M[87] y Sechi E[90].

CARP VIII (proteína 8 relacionada con la anhidrasacarbónica)

Se expresa preferentemente en las células de Purkinje. Se han descrito 3 casos de ataxia cerebelosa asociada a este autoanticuerpo, en presencia de melanoma y cáncer de ovario[10].

CRMP5 (CV2) (proteína 5 mediadora de la respuesta a colapsina)

Se identificó por primera vez como biomarcador de autoinmunidad neurológica paraneoplásica en 2001. El espectro de manifestaciones neurológicas asociado a anti-CRMP5 es muy amplio (Tabla 1). La afectación más frecuente es la polirradiculoneuropatía axonal asimétrica dolorosa[11]. Los dos tumores que se asocian a este anticuerpo son el CPCP y el timoma[12]. Pueden coexistir anti-CRMP5 y anti-Hu. Se ha observado que, con independencia del tipo de neoplasia, la supervivencia de los pacientes con anti-CRMP5 (48 meses) es mayor que la de anti-Hu (11 meses)[13].

GAD65 (isoforma de 65 kilodaltons —kDa— de la glutamato descarboxilasa)

Antígeno asociado a vesículas sinápticas que cataliza la síntesis de GABA a partir de glutamato. Se asocia con autoinmunidad endocrinológica (diabetes mellitus tipo 1) y neurológica. Respecto a esta última, puede manifestarse como encefalitis aguda, epilepsia crónica farmacorresistente, síndrome de la persona rígida (SPR) y ataxia cerebelosa. La presencia aislada del anticuerpo raramente es indicativa de manifestación paraneoplásica. Sin embargo, puede observarse su asociación simultánea con otros anticuerpos paraneoplásicos, lo que aumenta la sospecha de cáncer[14].

GFAP (proteína fibrilar ácida glial)

La autoinmunidad asociada a GFAP se describió por primera vez en 2016. Se trata de una proteína fibrilar de 50 kDa localizada en el citoplasma de los astrocitos. La presentación clínica característica es en forma de encefalitis, meningitis y mielitis, de manera aislada o asociada, y en menor medida en forma de papilitis óptica, neuropatía o ataxia. En pacientes con anti-GFAP pueden detectarse anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR, 15 %), la acuaporina 4 (AQP4, 3 %) y ambos (7 %). La detección de anti-GFAP es más fiable en líquido cefalorraquídeo (LCR) que en suero. Se asocia a tumores en el 30 % de los pacientes, siendo el teratoma ovárico el más frecuente[15].

GRAF (ARHGAP26) (GTPasa reguladora asociada a la cinasa de adhesión focal)

Se encuentra en la capa molecular y en la capa de células de Purkinje del cerebelo. La forma de presentación clínica más frecuente de anti-GRAF es la ataxia cerebelosa, la cual a veces se acompaña de encefalopatía y síntomas conductuales. Se ha descrito su asociación con el cáncer de ovario[16].

Hu (ANNA-1)

Proteína de unión al ARN involucrada en el desarrollo neuronal[17]. Los anticuerpos anti-Hu pueden afectar al SNP y al SNC: encefalitis, encefalomielitis, rombencefalitis y ataxia cerebelosa[18]. Existe neoplasia subyacente en el 90 % de los casos, siendo el CPCP el tumor más frecuente[18]. La detección de anti-Hu implica mal pronóstico, ya que los pacientes suelen presentar discapacidad severa[19].

ITPR1 (receptor tipo 1 de inositol 1,4,5-trifosfato)

Se expresa en el SNP y está involucrada en la axogénesis y sinaptogénesis. Sus síndromes neurológicos más frecuentes son la polineuropatía de fibra fina y la ataxia cerebelosa. Un tercio de los pacientes tiene cáncer de mama o renal. La presencia de anti-ITPR1 implica mal pronóstico en comparación con otros anticuerpos asociados a cáncer de mama[20].

KLHL11 (proteína 11 Kelch-like)

Es un miembro del complejo ubiquitina ligasa intracelular. La presentación clínica incluye ataxia, afectación de tronco cerebral y encefalitis límbica. La neoplasia asociada más común (75 % de los casos) es el tumor testicular de células germinales[21].

Ma1 y Ma2

Proteínas neuronales nucleares implicadas en la regulación de la apoptosis en cerebro y testículos. La presentación clínica incluye encefalitis límbica, afectación de tronco cerebral, ataxia y alteraciones diencefálicas. La presencia exclusiva de anti-Ma2 (también conocido como anti-Ta) se asocia a tumores testiculares en hombres; la presencia de anti-Ma1 y anti-Ma2 (también conocido como anti-Ma) se asocia a otros tumores, siendo el cáncer de pulmón el más frecuente[22,23].

MAP1B (PCA-2) (proteína 2 del citoplasma de las células de Purkinje)

Se expresa en el citoplasma de las células de Purkinje, así como en los microtúbulos de axones y dendritas[24]. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes incluyen neuropatía periférica (53 %), ataxia cerebelosa (38 %) y encefalopatía (28 %)[25]. Suele asociarse al cáncer de pulmón (80 % casos) y puede coexistir con otros anticuerpos (anti-Hu, anti-CRMP5)[25].

Neurocondrina
Proteína que se expresa en cerebelo e hipocampo. Los pacientes con anticuerpos antineurocondrina se presentan clínicamente como ataxia cerebelosa rápidamente progresiva o afectación de tronco. Es raro que se asocie a cáncer, pero se han descrito algunos casos de carcinoma uterino[26].

NIF (filamentos neuronales intermedios)
Se localizan en los axones. Únicamente los anticuerpos frente a las cadenas ligeras de NIF se asocian a alteraciones neurológicas, siendo las más frecuentes la ataxia cerebelosa y la encefalopatía. El 50 % de los casos se asocia a cáncer, siendo los tumores neuroendocrinos los más frecuentes[27].

PDE10A (fosfodiesterasa P10)
Los anticuerpos frente a PDE10A se describieron en 2019 en 7 pacientes. El fenotipo clínico incluye trastornos del movimiento hipercinéticos (corea, distonía, hemibalismo) y encefalopatía. Se ha observado con menor frecuencia ataxia, pérdida de audición y parkinsonismo. La mayoría de pacientes tienen cáncer: adenocarcinoma de pulmón, renal y pancreático[28].

PKCγ (proteína cinasa C tipo gamma)
Se ha descrito algún caso aislado en la literatura de presencia de anti-PKCγ en pacientes con ataxia cerebelosa asociada a adenocarcinoma de pulmón o del sistema hepatobiliar[29].

Ri (ANNA-2)
Anticuerpo antineuronal que se une a las proteínas NOVA, implicadas en el *splicing* alternativo del pre-ARNm que codifica proteínas sinápticas. Las principales manifestaciones neurológicas son el síndrome opsoclono-mioclono-atáxico (ocurre en un tercio de los casos), encefalitis de tronco, distonía mandibular, laringoespasmo y mielopatía. Se asocia a cáncer de mama y CPCP[30,31].

SOX1 (AGNA)
Proteína glial nuclear tipo 1, que forma parte de los factores de transcripción del ADN involucrados en el desarrollo del sistema nervioso[32]. La presencia de anti-SOX1 indica la existencia de un CPCP en el 85 % de casos. El trastorno neurológico más frecuente asociado es el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (LEMS, 30 %). Otras manifestaciones neurológicas son: ataxia cerebelosa, encefalitis límbica y neuropatía periférica[33]. La detección de este anticuerpo en el LEMS sugiere su asociación con CPCP, lo que permite distinguir las variantes paraneoplásica e idiopática de esta enfermedad[34].

Titina
Proteína sarcomérica del músculo estriado. La determinación de antititina es útil en pacientes con miastenia *gravis* (MG), ya que se asocia a mayor gravedad. Suele indicar, con alta probabilidad, la presencia de un timoma asociado. Aparece en un 95 % de casos de MG asociada a timoma[35,36].

Yo (PCA-1) (proteína 1 del citoplasma de las células de Purkinje)
Anticuerpo contra PCA-1, que regula la transcripción del ADN. La mayoría de casos se han descrito en mujeres, asociado a tumores ginecológicos (ovario, mama). La manifestación neurológica más característica es la ataxia cerebelosa. Puede afectar a: tronco cerebral, médula y nervio periférico[37].

Zic4 (proteína nuclear de unión a Zinc tipo 4)
La presencia de anti-Zic4 se asocia en más del 90 % de los casos a CPCP, y es frecuente que su presencia esté asociada a anti-Hu o anti-CRMP5. La presencia aislada de anti-Zic4 se presenta habitualmente como ataxia cerebelosa[38].

2.2 Anticuerpos contra antígenos de superficie (Tabla 2)

AChR, ganglionar (receptor de acetilcolina tipo ganglionar)
Son mediadores de la transmisión sináptica en los ganglios autonómicos entéricos. El 30 % de casos con anti-AChR ganglionar tiene cáncer: adenocarcinoma (pulmón, gastrointestinal, próstata), CPCP y timoma. La presentación neurológica abarca disautonomía, encefalopatía y neuropatía periférica[39].

AChR, muscular (receptor de acetilcolina tipo muscular)
Los anticuerpos frente al AChR de la unión neuromuscular (anti-AChR muscular) son los anticuerpos más prevalentes en MG, ya que están presentes en el 80-85 % de los pacientes con MG generalizada y en el 50-60 % de casos con MG ocular[35]. Su especificidad es muy alta y, cuando acompaña a un cuadro clínico sugestivo, confirma el diagnóstico de MG. En pacientes con timoma (30 % de casos) se han descrito títulos elevados en suero, incluso en ausencia de sintomatología miasténica[36].

AMPAR (receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico)

Los receptores AMPA (AMPAR) comparten características con los del NMDA, que se comentará posteriormente, ya que es un receptor ionotrópico de glutamato que actúa como canal en la membrana postsináptica, mediando la mayor parte de la neurotransmisión excitatoria del cerebro[32]. Los anticuerpos frente al AMPAR se asocian fundamentalmente a encefalitis límbica, con síntomas neuropsiquiátricos y encefalopatía, pero pueden asociarse a otras manifestaciones neurológicas: ataxia cerebelosa, disautonomía y trastornos del movimiento. El 60 % de casos se asocia a tumores: pulmón, mama y timoma[40]. El estudio en LCR presenta mayor rentabilidad diagnóstica[41].

AQP4 (acuaporina 4)

Representa los canales de agua más importantes del SNC y son la diana de los anticuerpos que defi-

Tabla 2. Autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie

Diana anticuerpo	Presentación neurológica	Asociación oncológica
AChR ganglionar	Encefalopatía, disautonomía, neuropatía periférica	30 %; gastrointestinal, timoma, CPCP
AChR muscular	Miastenia *gravis*: generalizada y ocular	30 %; timoma
AMPAR	Encefalitis límbica, alteraciones psiquiátricas, crisis	>60 %; pulmón, mama, timoma
AQP4	Espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)	Timoma y mama (infrecuente)
Caspr1, CNTN1 y NF155 (paranodales)	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y aguda: fenotipo grave	No asociación
Caspr2	Encefalitis límbica, crisis, disautonomía, **síndrome de hiperexcitabilidad periférica** (Isaacs y Morvan)	20-90 %; timoma, melanoma
DPPX	Alteración cognitiva y/o troncoencefálica, crisis	10 %; linfomas (manto, células B)
$GABA_AR$	Encefalopatía, crisis, trastornos del movimiento	20 %; timoma, pulmón, recto
$GABA_BR$	Encefalitis límbica, síndrome opsoclono-mioclono	50 %; CPCP
Ganglиósido GM1	Neuropatía motora multifocal, variantes axonales del síndrome de Guillain-Barré	No asociación
Ganglиósido GQ1b	Síndrome de Miller-Fisher	No asociación
GlyR	Encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías, síndrome de la persona rígida	10 %; timoma, linfoma
IgLON5	Trastornos del movimiento y del sueño	No asociación
LGI1	Encefalitis límbica, crisis distónicas faciobraquiales	10 %; timoma, mesotelioma peritoneal
LRP4	Miastenia *gravis*	10 %; timoma
MAG	Polineuropatía sensorial crónica	Gammapatía monoclonal IgM
$mGluR_1$	Disgeusia, crisis, **ataxia cerebelosa**	20 %; linfoma de Hodgkin, próstata
$mGluR_2$	Ataxia cerebelosa	Rabdomiosarcoma alveolar
$mGluR_5$	Encefalitis límbica, síndrome de Ofelia	50 %; linfoma de Hodgkin
MOG	Enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG (MOGAD)	No asociación
MuSK	Miastenia *gravis*	Timoma (excepcional)
Neurexina	Encefalopatía, crisis, discinesias orofaciales	No asociación
NMDAR	Encefalitis límbica, alteraciones psiquiátricas, crisis, trastornos del movimiento, disautonomía	40 %; teratoma ovárico
Septina 5	Ataxia cerebelosa, oscilopsia	No asociación
SEZ6L2 (BSRPA)	Ataxia cerebelosa, disartria	No asociación
Tr/DNER	Encefalitis límbica, **ataxia cerebelosa**, disautonomía	>70 %; linfoma de Hodgkin
VGCC (tipo PQ y N)	Ataxia cerebelosa, **síndrome de Lambert-Eaton**	50-80 %; CPCP, mama

En negrita: presentación neurológica más frecuente]. CPCP: carcinoma de pulmón de células pequeñas. Adaptada de Montalvo M[87] y Sechi E[90].

nen una astrocitopatía inflamatoria conocida como neuromielitis óptica (NMO). Hasta el 5 % de los pacientes con anti-AQP4 son paraneoplásicos y debe considerarse la búsqueda de una neoplasia oculta en pacientes con riesgo de cáncer, especialmente cuando la NMO debuta a edades tardías[42].

Autoanticuerpos IgG1/2/3/4 dirigidos contra proteínas paranodales: Caspr1 (proteína asociada a contactina 1), CNTN1 (contactina 1) y NF155 (neurofascina 155)

Solo se identifican en pequeños subgrupos (entre el 5 y el 10 %) de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y aguda (AIDP). Su presencia se caracteriza por un fenotipo más agresivo de la enfermedad (tetraparesia rápidamente progresiva), junto con una escasa respuesta al tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas (IgIV) y un posible beneficio terapéutico con el uso de anticuerpos monoclonales, como rituximab[43-45].

Caspr2 (proteína asociada a contactina 2)

Es una molécula de adhesión yuxtaparanodal que interactúa con contactina 2 y el citoesqueleto con el fin de agrupar los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC) de los axones mielinizados[46]. La presencia de anti-Caspr2 se asocia con hiperexcitabilidad de nervios periféricos (síndrome de Isaacs), disautonomía y encefalitis límbica[47]. Alrededor de un tercio de los pacientes manifiesta esta tríada sintomática, conocida como síndrome de Morvan[48]. Se detectan neoplasias malignas en el 20 % de los casos, siendo el timoma el tumor más frecuente (en presencia de síndrome de Morvan esta asociación puede aumentar hasta el 90 %)[47,48]. El 10 % de los pacientes puede presentar también anticuerpos anti-LGI1 (patogenia también relacionada con VGKC —ver más adelante—)[49] y, al igual que este, la muestra que tiene una mayor rentabilidad diagnóstica es el suero[41].

DPPX (proteína 6 de la polipeptil-peptidasa)

Es una proteína reguladora de canal de potasio implicada en la integración y atenuación del potencial de acción en el hipocampo y plexo mientérico[50]. Los pacientes con anticuerpos anti-DPPX suelen presentar una fase prodrómica de diarrea y pérdida de peso antes de la aparición de la clínica neurológica, la cual puede incluir: amnesia, trastorno de la personalidad, mioclonías, temblor, rigidez y crisis epilépticas[51]. Se asocia a enfermedades oncohematológicas como linfoma del manto, linfoma de células B y leucemia linfocítica[52].

$GABA_AR$ (receptor ionotrópico de ácido gamma-aminobutírico)

Canal de cloruro activado por ligando que actúa como mediador de la sinapsis inhibitoria del SNC[53]. Dentro de las características clínicas de la encefalitis anti-$GABA_AR$ se incluyen: crisis epilépticas, disminución del nivel de la consciencia, deterioro cognitivo y trastornos del movimiento (discinesias orofaciales, distonía y coreoatetosis). Se asocia a diferentes tipos de tumores: timoma, cáncer de pulmón y recto, mieloma múltiple tratado con trasplante y lenalidomida[54].

$GABA_BR$ (receptor metabotrópico de ácido gamma-aminobutírico)

Receptor acoplado a proteína G que, al igual que el anterior, provoca una inhibición presináptica y postsináptica[32]. Anti-$GABA_BR$ se presenta habitualmente como una encefalitis límbica, aunque con menor frecuencia se han descrito también casos de síndrome opsoclono-mioclono y ataxia. La mitad de los pacientes tiene un tumor que generalmente se trata de un CPCP[55,56].

Ganglíosido GM1

Los anticuerpos IgM contra el ganglíosido GM1 están presentes en el 50 % de los pacientes con neuropatía motora multifocal (MMN). Estos anticuerpos son oligoclonales, activan el complemento y alteran la función de los nodos de Ranvier en los axones motores. Estos anticuerpos tienen una alta sensibilidad y especificidad para la MMN. Su determinación es especialmente útil en los pacientes con MMN con presentación atípica, pero no puede realizarse de forma indiscriminada ya que pueden diagnosticarse erróneamente pacientes con síndromes degenerativos de motoneurona inferior[43]. Los autoanticuerpos contra GM1 (tanto IgM como IgG) también pueden estar presentes en algunas variantes axonales del síndrome de Guillain-Barré (SGB)[57,58].

Ganglíosido GQ1b

La detección de IgG anti-GQ1b se presenta en el 90-95 % de los casos con síndrome de Miller-Fisher (variante del SGB caracterizada por la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia)[57,58].

GlyR (receptor de glicina)

Se trata de un canal de cloruro que facilita la neurotransmisión inhibitoria en el cerebro y la médula espinal. Los autoanticuerpos anti-GlyR se encuentran tanto en pacientes que presentan una encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías (PERM), como en aquellos pacientes seronegativos

para anti-GAD[65] y antianfifisina que manifiestan el síndrome de persona rígida (SPR). Este anticuerpo no suele asociarse a tumores, aunque se ha descrito algún caso con timoma[59,60].

IgLON5 (miembro 5 de la familia de moléculas de adhesión de tipo inmunoglobulina)

Es una molécula de adhesión ampliamente expresada en el SNC. La autoinmunidad contra IgLON5 se manifiesta clínicamente en forma de alteraciones del sueño y trastornos del movimiento. Las alteraciones del sueño consisten en parasomnias REM y no REM con disfunción respiratoria. Los trastornos del movimiento incluyen corea, mioclonías, temblor y distonía cervical. Puede haber afectación del tronco cerebral con ataxia, disfagia, diplopía y disartria, que puede confundirse con la parálisis supranuclear progresiva (PSP). No se ha descrito asociación tumoral[61,62].

LGI1 (proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina)

Se expresa en el hipocampo y la corteza temporal, formando parte de una vía inhibitoria que une el VGKC presináptico y AMPAR[63]. Las crisis distónicas faciobraquiales (FBDS) son altamente específicas de anti-LGI1, aunque solo aparecen en la mitad de casos. Además, suele coexistir con hiponatremia (65 % de casos)[64]. Las asociaciones tumorales son raras, habiéndose descrito en algunos pacientes la presencia de timoma y mesotelioma peritoneal[64]. Al contrario que con los anticuerpos anti-NMDAR, la rentabilidad diagnóstica de la detección de los anticuerpos anti-LGI1 es mayor en suero[41].

LRP4 (proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteína)

Se puede detectar en un 10 % de los pacientes con MG que sean seronegativos tanto a anti-AChR muscular como a anti-MuSK, el cual se comentará posteriormente[35]. Además, se identifica en el 8 % de los pacientes que presentan anti-AChR muscular y en el 15 % con anti-MuSK[35]. Su patogenia está por demostrar y no parece que exista ninguna correlación fenotípica[36].

MAG (glicoproteína asociada a la mielina)

El 10 % de los pacientes con una polineuropatía de causa desconocida tiene una gammapatía monoclonal. La mayoría de ellos tiene una disglobulinemia por IgM y alrededor del 70 % tiene anticuerpos anti-MAG detectados por ELISA. Se ha demostrado que MAG se comporta como un autoantígeno en pacientes con polineuropatía y gammapatía monoclonal IgM. El cuadro clínico del trastorno generalmente consiste en una polineuropatía sensorial crónica con ataxia y temblor progresivo. La afectación motora, si está presente, suele ser una manifestación tardía[65].

$mGluR_1$ (receptor metabotrópico de glutamato tipo 1)

La autoinmunidad frente a $mGluR_1$ se presenta como ataxia cerebelosa subaguda, que puede acompañarse de otros síntomas como disgeusia, mioclonías, crisis epilépticas y deterioro cognitivo. Se han descrito casos asociados a linfoma de Hodgkin y adenocarcinoma de próstata[66].

$mGluR_2$ (receptor metabotrópico de glutamato tipo 2)

Anti-$mGluR_2$ está presente en algunos pacientes con cerebelitis tras vacunación y diversas infecciones. El curso clínico es variable, desde autolimitado a fulminante, que conduce a la muerte en algunos casos. Se ha observado su asociación tumoral con el rabdomiosarcoma alveolar[67].

$mGluR_5$ (receptor metabotrópico de glutamato tipo 5)

La detección de anti-$mGluR_5$ fue originalmente descrita en el denominado «síndrome de Ofelia», que se caracteriza por amnesia y psicosis en pacientes jóvenes con linfoma de Hodgkin[68]. Recientemente se ha observado que anti-mGluR5 puede aparecer, en el 50 % de casos, en ausencia de neoplasia[69].

MOG (glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos)

Esta glicoproteína juega un papel importante en el mantenimiento de la estructura de la mielina y en la modulación de la autoinmunidad del SNC. Los anticuerpos anti-MOG son biomarcadores de las enfermedades asociadas a los anticuerpos anti-MOG (MOGAD)[70].

MuSK (tirosina cinasa específica de músculo)

Proteína de la membrana postsináptica donde desempeña la función, junto con LRP4, de agrupar los AChR[36]. Anti-MusK está presente en el 40 % de los pacientes seronegativos para AChR muscular, siendo excepcional que un caso de MG sea seropositivo tanto a anti-AChR como a anti-MuSK[35].

Neurexina

Molécula de adhesión celular que desempeña un papel en la formación y maduración de la sinapsis. Los pacientes con antineurexina presentan una fase de pródromos sugerente de enfermedad vírica que, en una semana, progresan a síntomas neuropsiquiátricos, convulsiones y discinesias, de forma similar al cuadro clínico de anti-NMDAR. No se ha descrito asociación tumoral[71].

NMDAR (receptor de N-metil-D-aspartato)
Son canales de cationes activados por glutamato que intervienen en la transmisión sináptica en el hipocampo[72]. Anti-NMDAR es la encefalitis autoinmune más frecuente y se caracteriza por una fase inicial de cefalea, fiebre y/o síntomas psiquiátricos, seguida posteriormente de disautonomía, discinesias y/o crisis epilépticas[73]. En el 40 % de los casos su presencia se asocia con neoplasia subyacente, siendo la más frecuente el teratoma ovárico[74]. La muestra preferida para la detección de este autoanticuerpo es el LCR, si bien también puede identificarse en suero[75].

Septina 5
Es una proteína de unión a GTP que desempeña un papel en la exocitosis de los neurotransmisores. La autoinmunidad frente a septina 5 se ha descrito en varios pacientes con ataxia cerebelosa subaguda. No se han encontrado asociaciones tumorales[76].

SEZ6L2 (BSRPA)
Es una proteína transmembrana expresada en hipocampo y cerebelo. Anti-SEZ6L2 se ha descrito recientemente en una serie de pacientes con ataxia cerebelosa[77].

Tr/DNER
Es una proteína transmembrana que se expresa en los cuerpos y dendritas de las células de Purkinje. Anti-Tr/DNER se asocia casi en exclusiva al linfoma de Hodgkin. La presentación clínica característica es ataxia cerebelosa. En ocasiones puede observarse encefalitis límbica o disfunción autonómica[78].

VGCC (canales de calcio dependientes de voltaje)
Proteínas presentes en las terminales nerviosas colinérgicas presinápticas de la unión neuromuscular. Los anticuerpos anti-VGCC de tipo P/Q se detectan en el 90 % de pacientes con LEMS y su prevalencia es similar en las variantes paraneoplásica e idiopática de esta enfermedad[34].

3. AUTOANTICUERPOS: CLASIFICACIÓN POR AFECTACIÓN DEL NEUROEJE

En esta sección se enumeran los principales autoanticuerpos según el nivel del neuroeje implicado: corteza cerebral y sistema límbico, ganglios basales y sistema extrapiramidal, cerebelo, diencéfalo, tronco encefálico, médula espinal, nervios periféricos, unión neuromuscular y músculo.

3.1 Corteza cerebral y sistema límbico (Tabla 3)

Se define como encefalitis autoinmune a la inflamación cerebral causada por una respuesta humoral contra antígenos propios expresados en el SNC. Este término comprende un grupo heterogéneo de trastornos que son tan frecuentes como las encefalitis infecciosas, si bien se pueden establecer dos categorías diferenciadas: por una parte, la encefalitis límbica, caracterizada por la tríada de amnesia subaguda, trastornos psiquiátricos y crisis epilépticas; y por otra parte, la epilepsia autoinmune que, a pesar de su resistencia a los antiepilépticos, suele responder a la inmunoterapia[79].

- *Encefalitis límbica*

  Desde que esta entidad se describió en 1968 se ha identificado una gran variedad de anticuerpos en el suero y LCR de estos pacientes, siendo los más frecuentes aquellos contra las siguientes dianas de superficie: **NMDAR, LGI1, AMPAR, $GABA_BR$**; e intracelulares: **Hu, CRMP5, Ma1/Ma2, anfifisina**[80].

  Algunos de estos anticuerpos están asociados con tipos específicos de neoplasias, como cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), adenocarcinoma de mama, linfoma de Hodgkin, timoma, teratoma de ovario o tumor testicular de células germinales[80].

- *Epilepsia autoinmune*

  Las crisis epilépticas son una manifestación frecuente de la encefalitis autoinmune. Debemos sospechar la posibilidad de una epilepsia autoinmune en pacientes sin antecedentes ni factores de riesgo[81]. Ciertos tipos de crisis pueden ser patognomónicos de una etiología inmunitaria subyacente, como por ejemplo las crisis distónicas faciobraquiales en la encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1[82]. Los autoanticuerpos asociados con mayor frecuencia a crisis epilépticas y epilepsia autoinmune son los siguientes:

  - Antígenos intracelulares: **GAD65, Hu** y **Ma1/Ma2**.

  - Antígenos de superficie: **AMPAR, Caspr2, $GABA_AR$, $GABA_BR$, LGI1, $mGluR_5$** y **NMDAR**.

Tabla 3. Principales autoanticuerpos asociados a encefalitis y epilepsia autoinmunes

Diana	Epidemiología	Clínica neurológica	Asociación tumoral
Antígenos de superficie			
AMPAR	60-70 años, 70 % ♀	Amnesia, crisis, psicosis...	60 %, pulmón, mama, timoma
Caspr2	60-70 años, 70 % ♂	Neuromiotonía, disautonomía, encefalitis (síndromes de Isaacs y de Morvan)	20-90 %, timoma
DPPX	50-60 años	Amnesia, mioclonías, temblor, rigidez...	10 %, linfomas
$GABA_AR$	40-50 años	Estatus epiléptico refractario, discinesias	20 %, timoma, pulmón, recto
$GABA_BR$	60-70 años	Estatus epiléptico, opsoclono-mioclono	50 %, CPCP
GlyR	40-60 años	PERM, SPR	10 %, timoma
IgLON5	60-70 años	Parasomnias, PSP-*like*	No hay clara asociación
LGI1	60-70 años, 60 % ♂	Amnesia, crisis distónicas faciobraquiales	10 %, timoma, mesotelioma peritoneal
$mGluR_5$	20-30 años	Síndrome de Ofelia (amnesia, psicosis)	50 %, linfoma Hodgkin
Neurexina	40-50 años	Similar a anti-NMDAR	No hay clara asociación
NMDAR	20-30 años, 80 % ♀	Síntomas psiquiátricos, discinesias orofaciales, disautonomía, crisis...	40 %, teratoma ovario
Antígenos intracelulares			
AK5	60-70 años	Amnesia, prosopagnosia	No hay clara asociación
Anfifisina	60-70 años	Neuronopatía sensitiva, encefalitis, SPR	80 %, CPCP, mama
CRMP5 (CV2)	60-70 años	Neuronopatía sensitiva, papilitis óptica bilateral, encefalitis límbica	80 %, CPCP, timoma
GAD65	50-60 años, 70 % ♀	Encefalitis, epilepsia crónica, SPR, ataxia cerebelosa	Muy raro (<5 %)
Hu (ANNA-1)	60-70 años	Neuronopatía sensitiva, síndrome opsoclono-mioclono, encefalitis límbica	90 %, CPCP
Ma1, Ma2	30-60 años, 70 % ♂	Ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, encefalitis diencefálica (narcolepsia)	80 %, testículo (jóvenes), pulmón
SOX1	60-70 años	LEMS, encefalitis límbica, ataxia cerebelosa	80 %, CPCP

Ver abreviaturas en cuerpo del texto. Adaptada de Montalvo M[87] y Sechi E[90].

3.2 Ganglios basales y sistema extrapiramidal

Los trastornos del movimiento paraneoplásicos autoinmunes son extremadamente infrecuentes. Se han descrito casos de corea asociados a las siguientes dianas de autoanticuerpos: **CRMP5, Hu, IgLON5, MAP1B (PCA-2)** y **PDE10A**[83].

El síndrome de opsoclono-mioclono se asocia en niños a neuroblastoma y el anticuerpo identificado con mayor frecuencia es el **anti-Hu (ANNA-1)**, mientras que en adultos se asocia a cáncer de pulmón y de mama y el anticuerpo más frecuente es el **anti-Ri (ANNA-2)**[84].

3.3 Cerebelo (Tabla 4)

El reconocimiento de las ataxias cerebelosas autoinmunes ha aumentado notablemente en los últimos años, principalmente gracias a la identificación de anticuerpos contra antígenos neurales que sirven como biomarcadores fiables. Sin embargo, un subgrupo importante de las ataxias cerebelosas con

Tabla 4. Principales autoanticuerpos asociados a ataxia cerebelosa autoinmune

Diana	Epidemiología: sexo, edad (mediana)	Afectación cerebelosa (%)	Afectación extracerebelosa	Cáncer (%)	Tumores más frecuentes
Antígenos de superficie					
mGluR$_1$	♂ 60 %, 55 años	>95	Cog	20	Linfoma Hodgkin
Tr/DNER	♂ 70 %, 55 años	>90	E, NP, NO	>70	Linfoma Hodgkin
Caspr2	♂ 80 %, 60 años	30	EL, Morvan	90*	Timoma maligno
IgLON5	♀ = ♂ , 60 años	30	TS, bulbar, Cog	<10	No hay clara asociación
DPPX	♂ 70 %, 50 años	30	E, EM	10	Neoplasias células B
GlyR	♀ = ♂ , 50 años	10-20	PERM, SPR	10	Timoma, linfoma
AMPAR	♀ 60 %, 60 años	15	EL, crisis	>60	Pulmón, mama, timoma
Antígenos intracelulares					
Yo (PCA-1)	♀ > 95 %, 60 años	>90	TE, NP	>90	Ovario, mama
KLHL11	♂ > 95 %, 45 años	85	TE, EL	>70	Testicular
Ri (ANNA-2)	♀ 70 %, 65 años	50-70	TE, OMS, TM	>90	Mama, pulmón
MAP1B (PCA-2)	♀ = ♂ , 70 años	40	NP, EM	>80	Pulmón, mama
Ma2	♂ 70 %, 55 años	20-30	TE, EL	>80	Testicular, pulmón
CRMP5 (CV2)	♂ 60 %, 60 años	20-25	EM, NO, NNS, corea	>80	Pulmón, timoma
SOX1	♂ 60 %, 60 años	20	LEMS, EL	>80	Pulmón
Amfifisina	♀ 60 %, 65 años	15	NP, NNS, EM, SPR	>80	Pulmón, mama
Hu (ANNA-1)	♂ 70 %, 65 años	10-20	NNS, EM, EL	>90	Pulmón

***Solo se aplica al síndrome de Morvan.**

Cog: alteraciones cognitivas; E: encefalopatía; EL: encefalitis límbica; EM: encefalomielitis; LEMS: síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton; NP: neuropatía periférica; OMS: síndrome opsoclono-mioclono; NO: neuritis óptica; NNS: neuronopatía sensitiva; PERM: encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías; SPR: síndrome de la persona rígida; TE: afectación troncoencefálica; TM: trastornos del movimiento; TS: trastornos del sueño. Adaptada de Muñiz-Castrillo S[86] y Montalvo M[87].

sospecha de una etiología autoinmune aún no tiene anticuerpos identificados[85,86].

3.4 Diencéfalo y tronco cerebral

La disfunción hipotalámica con clínica de narcolepsia se ha descrito asociada a anticuerpos contra las dianas: **Ma2, AQP4 y LGI1**[87].

La afectación troncoencefálica se manifiesta clínicamente con oftalmoparesia, problemas del equilibrio, neuropatías craneales múltiples, parkinsonismo y alteraciones del sueño. Los anticuerpos asociados con mayor frecuencia a la afectación del tronco cerebral son: **anti-Ma1/Ma2 y anti-Ri (ANNA-2)**. También se han descrito otros anticuerpos contra las dianas: **DPPX, GAD65, IgLON5, KLHL11, MOG, neurocondrina, Yo (PCA-1) y Zic4**[87]**.**

3.5 Médula espinal

Los anticuerpos asociados con mayor frecuencia a mielopatía paraneoplásica son: **antianfifisina, anti-CRMP5, anti-Hu (ANNA-1) y anti-Yo (PCA-1)**. Los anticuerpos **anti-AQP4** y **anti-MOG** se asocian a mielitis autoinmune que generalmente es idiopática (en la Tabla 5 se enumeran los anticuerpos asociados a enfermedades desmielinizantes). El síndrome de persona rígida se ha descrito asociada a los siguientes anticuerpos: **antianfifisina, anti-GAD65** y **anti-GlyR**[87].

Tabla 5. Autoanticuerpos asociados a enfermedades desmielinizantes del SNC

Diana	Muestra*	Epidemiología	Clínica neurológica	Asociación tumoral
Antígenos de superficie				
AQP4	Suero	30-40 años, 90 % ♀	NMOSD	Muy raro (<5 %)
MOG	Suero	Cualquier edad	MOGAD	No hay clara asociación
Antígenos intracelulares				
GFAP	LCR	50-60 años	Meningoencefalomielitis, papilitis óptica bilateral	30 %, teratoma ovario

***Mayor rentabilidad diagnóstica.** MOGAD: enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG; NMOSD: espectro de la neuromielitis óptica. Adaptada de Montalvo M[87] y Sechi E[90].

3.6 Nervios periféricos (Tabla 6)

Las neuropatías periféricas representan el síndrome neurológico paraneoplásico más frecuente, ya sea de forma aislada o como parte de una afectación neurológica generalizada. Suelen afectar principalmente a los nervios sensitivos, manifestándose como una polineuropatía de fibra fina. Los anticuerpos habituales se dirigen contra **Hu, CRMP5, anfifisina** y **MAP1B (PCA-2)**[88].

Por otra parte, las neuropatías inflamatorias crónicas son un grupo clínicamente heterogéneo y, mayoritariamente, no paraneoplásico, caracterizado por síntomas motores y/o sensitivos de diversa gravedad. Dentro de este grupo, se encuentran enfermedades neurológicas inmunomediadas, como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal (MMN), o polineuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS-P), las cuales se relacionan con los **autoanticuerpos contra proteínas paranodales, los antigangliósidos** y **anti-MAG**, respectivamente. La presencia de estos anticuerpos tiene implicaciones clínicas y terapéuticas[43].

3.7 Unión neuromuscular (Tabla 7)

La miastenia *gravis* (MG) y el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (LEMS) representan las dos principales enfermedades de la unión neuromuscular y se caracterizan por debilidad y fatigabilidad muscular fluctuante. Los anticuerpos asociados a estas enfermedades se detallan a continuación.

- *Miastenia gravis (MG)*

  El anticuerpo más prevalente en esta enfermedad se dirige contra el receptor de acetilcolina de la unión neuromuscular (**anti-AChR muscular**) y está presente en el 80 % de casos con MG generalizada. Se han identificado otros anticuerpos en MG contra la tirosina quinasa específica del músculo (**anti-MuSK)** en el 5-10 % del total de pacientes con MG, y también contra la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteína (**anti-LRP4**). Es excepcional que un paciente con MG sea seropositivo tanto para anti-AChR como para anti-MuSK. Por su parte, anti-LRP4 se detectó en el 19 % de los pacientes con MG sin anti-AChR ni anti-MuSK. Además, se identificó anti-LRP4 en el 8 % de los pacientes con anti-AChR, en el 15 % de pacientes con anti-MuSK y en el 4 % de los pacientes con otras enfermedades neuroinmunes. En aproximadamente el 10 % de los pacientes con MG no se pueden detectar anticuerpos séricos conocidos (con los ensayos disponibles actualmente en la práctica clínica), por lo que estos pacientes se denominan «seronegativos». La determinación de **antititina** puede ser útil en los pacientes con MG y anti-AChR muscular, ya que indican mayor gravedad de la enfermedad y en los pacientes más jóvenes puede indicar la presencia de un timoma asociado[35].

- *Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (LEMS)*

  Está causado por un ataque inmunomediado contra los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) de tipo P/Q en las terminales nerviosas colinérgicas presinápticas de la unión neuromuscular y de los ganglios autonómicos, inhibiendo así la liberación de acetilcolina. Descrito por primera vez en pacientes con cáncer de pulmón, el LEMS también se presenta como un trastorno autoinmune organoespecífico en ausencia de cáncer. Los **anticuerpos anti-VGCC de tipo**

Tabla 6. Principales autoanticuerpos asociados a neuropatías periféricas

Diana	Epidemiología	Clínica neurológica	Asociación tumoral
Antígenos de superficie			
AChR ganglionar	Cualquier edad	Polineuropatía fibra fina	30 %, gastrointestinal, timoma, CPCP
Caspr1, CNTN1 y NF155 (paranodales)	50-80 años, 70 % ♂	Pequeños subgrupos de CIDP y AIDP con fenotipo más agresivo de la enfermedad	No hay clara asociación
Caspr2	60-70 años, 70 % ♂	Neuromiotonía, disautonomía, encefalitis (síndromes de Isaacs y de Morvan)	20-90 %, timoma
GM1	20-60 años, 60 % ♂	IgM: neuropatía motora multifocal IgM e IgG: variantes axonales de SGB	No hay clara asociación
GQ1b	20-60 años, 60 % ♂	Síndrome de Miller-Fisher	No hay clara asociación
MAG	>50 años	Polineuropatía sensitiva crónica	Gammapatía IgM
Antígenos intracelulares			
Anfifisina	60-70 años	Neuronopatía sensitiva, encefalitis, SPR	80 %, CPCP, mama
ANNA-3	50-60 años, 70 % ♀	Polineuropatía, ataxia cerebelosa	80 %, pulmón, esófago
CRMP5 (CV2)	60-70 años	Neuronopatía sensitiva, papilitis óptica bilateral, encefalitis límbica	80 %, CPCP, timoma
Hu (ANNA-1)	60-70 años	Neuronopatía sensitiva, síndrome opsoclono-mioclono, encefalitis límbica	90 %, CPCP
ITPR1	60-70 años	Polineuropatía fibra fina, ataxia cerebelosa	30 %, mama
MAP1B (PCA-2)	60-70 años, 70 % ♀	Polineuropatía fibra fina, ataxia cerebelosa	80 %, CPCP
Yo (PCA-1)	60-70 años, 99 % ♀	Ataxia cerebelosa, polineuropatía fibra fina	80 %, ovario, mama

AIDP/CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda/crónica; CPCP: carcinoma de pulmón de células pequeñas; SGB: síndrome de Guillain-Barré; SPR: síndrome de la persona rígida.
Adaptada de Montalvo M[87] y Sechi E[90].

Tabla 7. Autoanticuerpos asociados a enfermedades de la unión neuromuscular

Diana	Epidemiología	Clínica neurológica	Asociación tumoral
Antígenos de superficie			
AChR muscular	Cualquier edad, 60 % ♀	MG (representa 80 % generalizadas)	30 %, timoma
MuSK	Cualquier edad, 80 % ♀	MG (representa 5-10 % generalizadas)	Muy raro (<5 %)
LRP4	Cualquier edad, 70 % ♀	MG (representa <5 % generalizadas)	10 %, timoma
VGCC P/Q	50-60 años	LEMS (idiopático o paraneoplásico)	50-80 %, CPCP, mama
Antígenos intracelulares			
Titina	Cualquier edad, 50 % ♀	Fenotipo agresivo de MG	90 %, timoma
SOX1	60-70 años	LEMS paraneoplásico, encefalitis límbica, ataxia cerebelosa	80 %, CPCP

CPCP: carcinoma de pulmón de células pequeñas; LEMS: síndrome de Lambert-Eaton; MG: miastenia gravis.
Adaptada de Montalvo M[87] y Sechi E[90].

P/Q están presentes en casi el 90 % de los pacientes y su prevalencia es similar en las formas paraneoplásicas y no paraneoplásicas de LEMS. Los anticuerpos nucleares antigliales (o **anticuerpos anti-SOX1**) se asocian al cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) o a los síndromes paraneoplásicos asociados a CPCP. Por ello, su detección en pacientes con LEMS sugiere la presencia de un CPCP subyacente[34].

3.8 Músculo

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por clínica de debilidad muscular proximal subaguda y presencia de inflamación en la biopsia muscular. Los **autoanticuerpos** más frecuentemente asociados están dirigidos **contra la aminoacil-ARNt sintetasa**, siendo concretamente el anticuerpo anti-Jo1 el más común. La presencia de **anti-Jo1** se ha visto relacionada con diversidad de manifestaciones clínicas, incluyendo: la miopatía autoinmune, la enfermedad pulmonar intersticial, la artritis no erosiva y las lesiones cutáneas en los dedos de las manos, lo cual en su conjunto se conoce como síndrome antisintetasa[89].

Por otra parte, la miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) se considera un subtipo distinto de miopatía inflamatoria porque, a pesar de compartir las mismas características clínicas, la biopsia muscular difiere del resto de casos al observarse escasas (o ninguna) células inflamatorias. Los **autoanticuerpos contra la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa** (HMGC-r) se han identificado en pacientes con MNIM tras un tratamiento prolongado con estatinas en los que, a diferencia del resto de miopatías tóxicas, su afectación no mejora con la interrupción de dicho tratamiento, hecho que nos debe hacer sospechar de la presencia subyacente de **anti-HMGC-r**[89].

4. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- La neuroinmunología es un área emergente debido al creciente reconocimiento de la autoinmunidad como causa de un amplio conjunto de trastornos neurológicos y al continuo descubrimiento de nuevos autoanticuerpos asociados a fenotipos clínicos reconocibles.

- Los síndromes neurológicos inmunomediados, tanto idiopáticos como paraneoplásicos, son muy heterogéneos y su pronóstico se relaciona con el anticuerpo específico subyacente.

- La detección de uno o más autoanticuerpos neuronales en el suero y/o LCR de pacientes con una clínica compatible confirma el diagnóstico, pero los falsos positivos pueden ocurrir con la realización de pruebas indiscriminadas, lo que conduciría a un tratamiento inadecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbatemarco JR, Rodenbeck SJ, Day GS, et al. Autoimmune Neurology: The Need for Comprehensive Care. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(5):e1033.
2. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. Nat Rev Immunol. 2021;21(12):798-813.
3. Williams JP, Carlson NG, Greenlee JE. Antibodies in Autoimmune Human Neurological Disease: Pathogenesis and Immunopathology. Semin Neurol. 2018;38(3):267-77.
4. Do LD, Chanson E, Desestret V, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. Neurology. 2017;88(6):514-24.
5. Zhang B, Zelhof AC. Amphiphysins: raising the BAR for synaptic vesicle recycling and membrane dynamics. Bin-Amphiphysin-Rvsp. Traffic. 2002;3(7):452-60.
6. De Camilli P, Thomas A, Cofiell R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. J Exp Med. 1993;178:2219-23.
7. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol. 2005;58(1):96-107.
8. Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. Ann Neurol. 2001;50(3):301-11.
9. Honorat JA, Lopez-Chiriboga AS, Kryzer TJ, et al. Autoimmune gait disturbance accompanying adaptor protein-3B2-IgG. Neurology. 2019;93(10):e954-63.
10. Höftberger R, Sabater L, Velasco F, et al. Carbonic anhydrase-related protein VIII antibodies and paraneoplastic cerebellar degeneration. Neuropathol Appl Neurobiol. 2014;40:650-3.
11. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. Neurology. 2018;90(2):e103-10.
12. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. Ann Neurol. 2001;49(2):146-54.

13. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):412-6.
14. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. Brain. 2008;131:2553-63.
15. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. Ann Neurol. 2017;81(2):298-309.
16. Jarius S, Wandinger KP, Horn S, et al. A new Purkinje cell antibody (anti-Ca) associated with subacute cerebellar ataxia: immunological characterization. J Neuroinflammation. 2010;7:21.
17. Musunuru K, Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration. Annu Rev Neurosci. 2001;24:239-62.
18. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain. 2001;124:1138-48.
19. Sillevis Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. J Neurol. 2002;249(6):745-53.
20. Alfugham N, Gadoth A, Lennon VA, et al. ITPR1 autoimmunity: Frequency, neurologic phenotype, and cancer association. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017;5:e418.
21. Dubey D, Wilson MR, Clarkson B, et al. Expanded Clinical Phenotype, Oncological Associations, and Immunopathologic Insights of Paraneoplastic Kelch-like Protein-11 Encephalitis. JAMA Neurol. 2020;77(11):1420-9.
22. Dalmau J, Gultekin S, Voltz R, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. Brain. 1999;122:27-39.
23. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain. 2004;127:1831-44.
24. Vernino S, Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. Ann Neurol. 2000;47(3):297-305.
25. Gadoth A, Kryzer TJ, Fryer J, et al. Microtubule-associated protein 1B: Novel paraneoplastic biomarker. Ann Neurol. 2017;81(2):266-77.
26. Shelly S, Kryzer TJ, Komorowski L, et al. Neurochondrin neurological autoimmunity. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(6):e612.
27. Basal E, Zalewski N, Kryzer TJ, et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity. Neurology. 2018;91(18):e1677-89.
28. Zekeridou A, Kryzer T, Guo Y, et al. Phosphodiesterase 10A IgG: A novel biomarker of paraneoplastic neurologic autoimmunity. Neurology. 2019;93(8):e815-22.
29. Höftberger R, Kovacs GG, Sabater L, et al. Protein kinase Cγ antibodies and paraneoplastic cerebellar degeneration. J Neuroimmunol. 2013;256(1-2):91-3.
30. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol. 2003;53(5):580-7.
31. Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). Arch Neurol. 2010;67(9):1109-15.
32. Carrasco A, Alarcón I, González C, et al. Identification and clinical usefulness of anti-neuronal antibodies. Inmunología. 2014;33(4):128-36.
33. Sun X, Tan J, Sun H, et al. Anti-SOX1 Antibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. J Clin Neurol. 2020;16(4):530-46.
34. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014.
35. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
36. Gallardo-Vigo E, Suárez-Calvet X, Illa-Sendra I. Estudios inmunológicos. En: Gutiérrez-Rivas E, ed. Manual de enfermedades neuromusculares. Madrid: Ergon; 2016. p. 137-43.
37. McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ, et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments: the cerebellum and beyond. Arch Neurol. 2011;68(10):1282-9.
38. Bataller L, Wade DF, Graus F, et al. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. Neurology. 2004;62(5):778-82.
39. McKeon A, Lennon VA, Lachance DH, et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. Arch Neurol. 2009;66(6):735-41.
40. Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, et al. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. J Neurol. 2019;266(2):450-60.
41. Fernández-Fournier M, Lacruz L, Nozal P, et al. The study of neural antibodies in neurology: A practical summary. Front Immunol. 2022;13:1043723.
42. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2022;387(7):631-9.
43. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diag-

nostic and therapeutic implications. Nat Rev Neurol. 2017;13(9):533-47.
44. Appeltshauser L, Brunder AM, Heinius A, et al. Antiparanodal antibodies and IgG subclasses in acute autoimmune neuropathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(5):e817.
45. Fehmi J, Davies AJ, Walters J, et al. IgG1 pan-neurofascin antibodies identify a severe yet treatable neuropathy with high mortality. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2021;92:1089-95.
46. Poliak S, Salomon D, Elhanany H, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K+ channels in myelina ted axons depends on Caspr2 and TAG-1. J Cell Biol. 2003;162(6):1149-60.
47. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. Neurology. 2016;87(5):521-8.
48. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. Ann Neurol. 2012;72(2):241-55.
49. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. Ann Neurol. 2017;82(1):79-92.
50. Boronat A, Gelfand J, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv potassium channels. Ann Neurol. 2013;73:120-8.
51. Piepgras J, Höltje M, Michel K, et al. Anti-DPPX encephalitis: pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. Neurology. 2015;85(10):890-7.
52. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. Neurology. 2017;88(14):1340-8.
53. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, et al. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci. 2014;34(24):8151-63.
54. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. Neurology. 2017;88(11):1012-20.
55. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of antigen. Lancet Neurol. 2010;9:67-76.
56. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. Neurology. 2013;81(17):1500-6.
57. Lleixà C, Martín-Aguilar L, Pascual-Goñi E, et al. Autoantibody screening in Guillain-Barré syndrome. J Neuroinflammation. 2021;18(1):251.
58. Illa I. Anticuerpos estudiados en Laboratorio de Neurología Experimental, Hospital de Sant Pau de Barcelona. En: Inmunología SEN 2011. URL: https://www.sen.es/publicaciones/91-articulos/246-inmunologia [01.04.2023].
59. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. Neurology. 2008;71(16):1291-2.
60. McKeon A, Martínez-Hernández E, Lancaster E, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. JAMA Neurol. 2013;70(1):44-50.
61. Gaig C, Graus F, Compta Y, at al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology. 2017;88(18):1736-43.
62. Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, et al. IgLON5 antibody: Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017;4(5):e385.
63. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. J Neurosci. 2013;33(46):18161-74.
64. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology. 2016;87(14):1449-56.
65. Magy L, Kaboré R, Mathis S, et al. Heterogeneity of Polyneuropathy Associated with Anti-MAG Antibodies. J Immunol Res. 2015;2015:450391.
66. Lopez-Chiriboga AS, Komorowski L, Kümpfel T, et al. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoimmunity: Clinical features and treatment outcomes. Neurology. 2016;86:1009-13.
67. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Joubert B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia and antibodies to metabotropic glutamate receptor 2. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(2):e658.
68. Lancaster E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology. 2011;77(18):1698-701.
69. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. Neurology. 2018;90(22):e1964-72.
70. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol. 2023;22(3):268-82.
71. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, et al. Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. Neurology. 2016;86:2235-42.
72. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007;61(1):25-36.

73. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011;10(1):63-74.
74. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(2):157-65.
75. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. Lancet Neurol. 2014;13(2):167-77.
76. Honorat JA, Lopez-Chiriboga AS, Kryzer TJ, et al. Autoimmune septin-5 cerebellar ataxia. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5(5):e474.
77. Landa J, Guasp M, Petit M, et al. Seizure-related 6 homolog like 2 autoimmunity: Neurologic syndrome and antibody effects. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;8(1):e916.
78. Bernal F, Shamsili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology. 2003;60(2):230-4.
79. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. Pract Neurol. 2021;21(5):412-23.
80. Lancaster E. Autoantibody Encephalitis: Presentation, Diagnosis, and Management. J Clin Neurol. 2022;18(4):373-90.
81. Gillinder L, Britton J. Autoimmune-Associated Seizures. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(2):363-98.
82. Chen B, Lopez Chiriboga AS, Sirven JI, et al. Autoimmune Encephalitis-Related Seizures and Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Approaches. Mayo Clin Proc. 2021;96(8):2029-39.
83. O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Autoimmune chorea in adults. Neurology. 2013;80(12):1133-44.
84. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. Arch Neurol. 2012;69(12):1598-607.
85. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated Cerebellar Ataxias: Practical Guidelines and Therapeutic Challenges. Curr Neuropharmacol. 2019;17(1):33-58.
86. Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, Ciano-Petersen NL, et al. Novelties in Autoimmune and Paraneoplastic Cerebellar Ataxias: Twenty Years of Progresses. Cerebellum. 2022;21(4):573-91.
87. Montalvo M, Iorio R, O'Toole O, et al. Autoimmune and paraneoplastic neurological disorders. En: Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders, Second Edition. Elsevier; 2022. p. 525-58.
88. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. Arch Neurol. 2010;67:330-5.
89. Mammen AL. Autoimmune Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(6):1852-70.
90. Sechi E, Flanagan EP. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. Front Neurol. 2021;12:673339.

CAPÍTULO 26

Genética y tratamientos genéticos en neurología

Dídac Casas Alba
Servicio de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Janet Hoenicka Blanco
Laboratorio de Neurogenética y Medicina Molecular, Centro de Ciencias Genómicas en Medicina, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Barcelona.

Francesc Palau Martínez
Laboratorio de Neurogenética y Medicina Molecular, Centro de Ciencias Genómicas en Medicina, Institut de Recerca Sant Joan de Déu. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Hospital Sant Joan de Déu. Unidad Docente de Pediatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La genética es la ciencia fundamental de la biología que nos aporta información y conocimiento acerca de la diversidad entre las especies, pero también sobre la diversidad entre los individuos de una misma especie. La genética humana nos permite conocer la variación genética entre los seres humanos y la diversidad de las poblaciones humanas, así como el modo en el que los caracteres humanos se transmiten de generación en generación y en el seno de las familias.

La genética ha devenido en una disciplina imprescindible para entender el modo de enfermar humano y, con ello, parte de la medicina moderna, bien sea en el proceso diagnóstico (ej., pruebas genéticas y genómicas), el tratamiento (ej., terapia génica, terapias moleculares) o en salud pública (ej., cribado de DNA fetal circulante en sangre materna o el reciente planteamiento del cribado genético neonatal).

La constitución genética de la persona conforma la base de su individualidad y de la predisposición a enfermar, y nos permite dirigir la atención médica y la labor asistencial y preventiva en el sentido de una medicina de precisión o personalizada[1-3].

2. GENOMA HUMANO Y ÁCIDOS NUCLEICOS

El interés de la genética en medicina se fundamenta en el conocimiento del genoma humano, la variación genética y la herencia[1,4-6]. El genoma humano es el conjunto completo de las moléculas del ácido desoxirribonucleico (DNA) contenidas en el núcleo celular (genoma nuclear, nDNA) y en las mitocondrias (genoma mitocondrial, mtDNA). La secuencia de DNA humano contiene la información genética de un gameto, de un individuo, de una población, o de la especie humana. El genoma contiene genes codificantes de copia única, pseudogenes no codificantes, secuencias reguladoras de la actividad del genoma, secuencias de DNA repetitivas (aproximadamente el 50 % del genoma) y elementos genéticos móviles (transposones).

El genoma nuclear haploide contiene aproximadamente $3x10^9$ pares de bases (pb) nucleotídicas o nucleótidos. El genoma mitocondrial se encuentra en la matriz de las mitocondrias como una molécula o cromosoma circular de DNA pequeña de 16 569 pb y no contiene intrones. Cada mitocondria tiene su propio genoma con un promedio de 10 copias en cada una de ellas. Este genoma contiene 37 genes que codifican 13 proteínas de la cadena de transporte electrónico, así como los RNA de transferencia y ribosómico.

2.1 La molécula de DNA y sus componentes

La composición química de la molécula de DNA contiene un azúcar pentosa, la D-desoxirribosa, cuatro bases nucleotídicas (dos purinas, adenina [A] y guanina [G] y dos pirimidinas, timina [T] y citosina [C]) y grupos fosfato. Su estructura es una doble hélice de dos cadenas de desoxirribonucleótidos. Esta cadena se forma por la conjunción de un grupo hidroxilo del azúcar de un nucleótido con al grupo fosfato unido al azúcar del siguiente nucleótido. Los azúcares unidos mediante grupos fosfato forman el esqueleto invariante de la molécula, mientras que la parte variable la constituyen las bases nucleotídicas A, G, T y C. La molécula de DNA es polar de modo que el grupo fosfato en la posición del carbono 5 se une con el grupo hidroxilo en la posición del carbono 3 de desoxirribosas consecutivas. La cadena deja un fosfato libre y un grupo hidroxilo libre en los extremos, convencionalmente llamados 5' y 3', respectivamente. En la doble cadena de DNA una adenina se opone siempre a una timina y una guanina se opone a una citosina, de un modo complementario y específico.

2.2 Información y replicación del DNA

La lectura de la estructura del DNA da respuesta a dos cuestiones fundamentales: el almacenamiento de la información genética siguiendo un patrón lineal y legible y la replicación de esa información genética que asegura la transmisión fidedigna de generación en generación, esto es, la herencia de los genes con sus variantes y de los caracteres como expresión constitucional y fenotípica del individuo.

La doble hélice se estructura en un esqueleto azúcar-fosfato externo y las bases nucleotídicas mirando hacia dentro, unidas por fuerzas débiles de múltiples enlaces de hidrógeno. El DNA es estable en condiciones fisiológicas pero ambas hebras se separan en el proceso de replicación, el cual permite duplicar la cantidad de DNA que después se distribuirá en las células hijas tras la división celular.

2.3 Concepto de gen

La definición de gen ha ido evolucionando a medida que se ha ido conociendo mejor el genoma y la genética de la herencia: ha variado desde un concepto de factor relacionado con un fenotipo a una estructura funcional que incluye elementos que se trascriben en RNA y se traducen en proteínas junto con elementos complejos y mecanismos epigenéticos reguladores de la expresión génica. La región estructural (codificante) del gen comienza en un extremo 5' y termina en el extremo 3'; esto nos indica que hay una direccionalidad de la configuración del gen dentro del genoma. En la Figura 1 se muestra la estructura básica de un gen eucariota (panel A) y los elementos regulares de la expresión génica (panel B).

Un gen estructural ocupa una secuencia determinada en un cromosoma que se conoce como *locus* (en plural *loci*). Las diferentes formas de un gen o alelos ocupan el mismo *locus*.

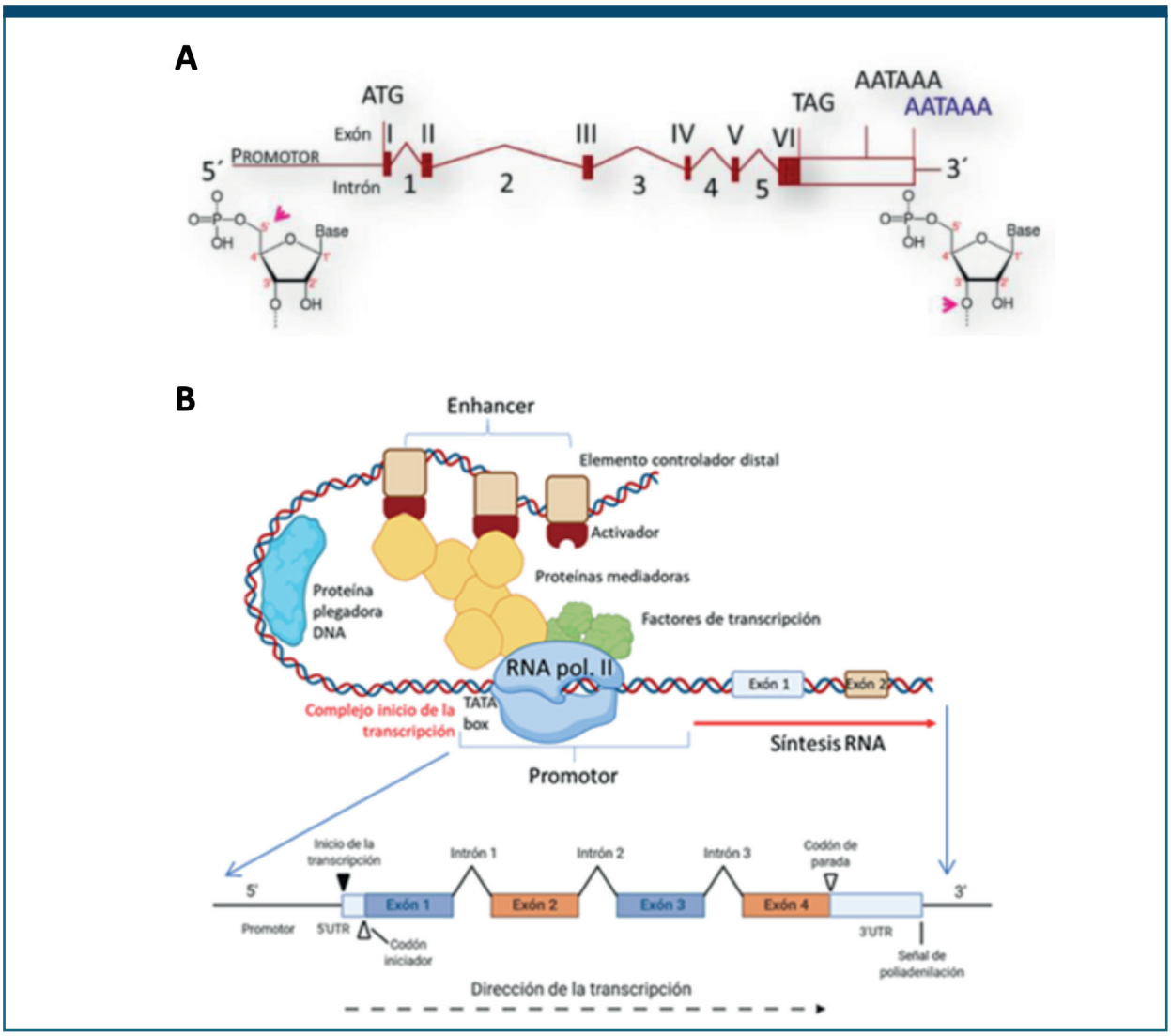
Los genes codificantes son los que contienen la información de las proteínas. El dogma central de la biología molecular dice que la información fluye desde el DNA a través del RNA y de este hasta las proteínas, que son las principales moléculas efectoras de las funciones biológicas celulares y orgánicas (Figura 2). Hoy sabemos que también hay RNA funcionales que no se traducen en proteínas.

2.4 La molécula de RNA

Al igual que el DNA, la molécula de RNA (ácido ribonucleico) es un polímero de bases nitrogenadas, pero en el caso del RNA suele ser de una sola hebra. En la composición química de bases del RNA también hay un grupo fosfato, un azúcar que en este caso es una ribosa y cuatro bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y uracilo (esta última en lugar de la timina del DNA). Estas diferencias entre DNA y RNA les dan diferentes propiedades y funciones biológicas.

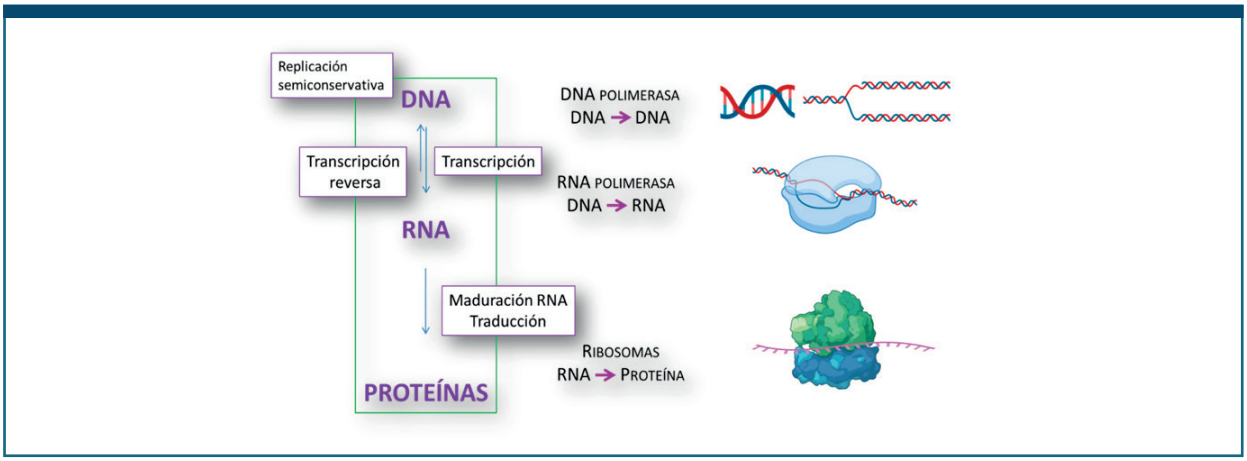
Se conocen diversos tipos de RNA en función de que participen o no en la codificación de proteínas: (i) **RNA codificantes** y que participan en la codificación, como son RNA mensajero (mRNA), RNA ribosómico (rRNA) y RNA de transferencia (tRNA); (ii) **RNA no codificantes** (ncRNA) con diferentes funciones: microRNA (miRNA), ncRNA de cadena larga (lncRNA), RNA circulares (circRNA) y enhancer RNA (eRNA). Mientras que mRNA, rRNA y tRNA están implicados en la síntesis de proteínas, los RNA no codificantes están implicados en la regulación de la expresión génica que involucra desde la actividad transcripcional de los genes hasta la actividad de la síntesis de proteínas.

Figura 1. Estructura de un gen eucariota



A) Se muestran los exones, los intrones, los extremos 5' y 3', el codón de inicio de la traducción ATG (AUG en el mRNA), el codón de parada TAG (UAG en el mRNA) y la región de poliadenilación. B) Se muestran la región promotora, factores de transcripción, que permiten el inicio de la actividad de la RNA polimerasa II y la transcripción del gen en RNA inmaduro o pre-mRNA, y otros elementos reguladores (potenciadores o *enhancers*, silenciadores). Adaptado de Palau *et al*.[3].

Figura 2. Dogma central de la biología molecular



Adaptado de Palau *et al*.[3].

2.5 Código genético

Es el conjunto de 64 codones que codifican los 20 aminoácidos que constituyen los polipéptidos y proteínas. Hay 61 codones codificantes y tres codones de parada. Algunos aminoácidos, como la leucina (Leu) tienen seis codones, mientras que otros como el triptófano (Trp) están codificados por un único codón. Por ello se dice que es un código degenerado (Tabla 1).

2.6 Cromosomas y su estructura

Los cromosomas son estructuras celulares ubicadas en el núcleo que contienen el DNA y la cromatina, y se visualizan en el microscopio durante la mitosis y la meiosis. La dotación cromosómica de las células somáticas (diploides) del ser humano es de 46 cromosomas, de los cuales 22 son pares iguales de autosomas y dos son cromosomas sexuales (X e Y). La mitad de los cromosomas de un individuo proceden del padre y la otra mitad de la madre. Los gametos contienen 23 cromosomas (células haploides) debido a la reducción cromosómica durante la división meiótica.

Los cromosomas tienen un **brazo corto** (llamado p) y un **brazo largo** (llamado q), separado por una constricción o **centrómero**, que es la región del cromosoma que separa los dos brazos. Es la región de unión a las fibras del **huso acromático** durante la división celular. Los **telómeros** son los extremos libres de los cromosomas. Se denomina **cromátide** a cualquiera de los dos filamentos formados por la replicación del DNA de un cromosoma, conectados por el centrómero, que se observan en los cromosomas durante la división celular.

2.7 Modificaciones epigenéticas

El término epigenética hace referencia a cualquier factor, moléculas y mecanismos que puedan perpetuar estados alternativos de actividad génica en el contexto de la misma secuencia de DNA, es decir, sin modificar el genotipo. Las modificaciones epigenéticas participan en la determinación de qué genes se expresan, en qué tipo de célula y cuándo. Son modificaciones estables y se trasmiten en la mitosis, pero no así en la meiosis: los espermatozoides y los óvulos tienen sus propias identidades epigenéticas específicas, y en el óvulo fertilizado estas marcas epigenéticas de identificación se eliminan.

La actividad de un gen depende de la accesibilidad al DNA de la RNA polimerasa que se une para transcribir el gen, y de factores de transcripción codificados por otros genes. Las modificaciones epigenéticas regulan esta actividad mediante marcajes químicos del DNA (ej., metilación de citosinas) y de las proteínas histonas (H3, H4, H2A y H2B), con procesos de metilación, acetilación y otros.

3. DIVERSIDAD GENÉTICA: VARIANTES Y POLIMOFISMOS

El genoma es el complemento cromosómico básico que contiene toda la información genética del individuo. Definimos alelo como cada una de las versiones alternativas de un gen o en un *locus* determinado. Cada individuo tiene dos alelos de cada gen, un alelo heredado del padre y otro de la madre[1,2].

Los humanos compartimos más del 99 % de nuestro genoma, pero este, a su vez, presenta gran variabilidad entre individuos. Los tipos de variantes genéticas son[1,2]:

- Variantes de un único nucleótido (SNV, *Single Nucleotide Variations*), que suelen ser bialélicos, muy frecuentes y estables. Entre ellos se incluyen los polimorfismos de un nucleótido o SNP. Entre estos son clásicos los RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*), que afectan sitios diana de corte de enzimas de restricción.

- Minisatélites o VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*): repeticiones en tándem de número variable, polialélicos.

- Microsatélites o STR (*Single Tandem Repeats*): repeticiones en tándem, polialélicos, muy informativos e inestables en la división meiótica, pero también mitótica. Suelen ser dinucleótidos, pero también trinucleótidos, tetranucleótidos, etc.

- Variantes de número de copia o CNV (*Copy Number Variants*): son variaciones en número de copia de los genes o de fragmentos de genes.

Es importante distinguir las variantes polimórficas y las variantes raras. Se denomina **polimorfismo** a la ocurrencia conjunta en una población de dos o más alelos alternativos, cada uno de los cuales tiene una frecuencia mayor que la que se podría mantener por mutación recurrente. Un *locus* genético se considera

Tabla 1. Código genético (en relación con bases nucleotídicas y codones del RNA)

Segunda base									
Primera base	**U**		**C**		**A**		**G**		**Tercera base**
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UGC	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	CUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

U: uracilo; A: adenina; C: citosina; G: guanina. Los aminoácidos siguen la nomenclatura de tres letras.

convencionalmente polimórfico si está presente en dos o más alelos distintos de forma que el alelo más raro tiene una frecuencia al menos de 0,01 (1 %).

Las **variantes patogénicas** son aquellas que causan una enfermedad, habitualmente monogénica, o generan susceptibilidad a padecer un trastorno. Clásicamente se han denominado «mutaciones patogénicas» o simplemente mutaciones, si bien este término está en desuso. Una variante patogénica es una modificación en la secuencia o en la estructura u organización del DNA o del genoma que va a producir un cambio funcional y una enfermedad, y puede transmitirse a la descendencia (si está presente en línea germinal). Normalmente son variantes de baja frecuencia. Podemos distinguir tres grandes grupos de variantes patogénicas: (i) alteraciones que afectan a los cromosomas, bien por variación numérica que condiciona aneuploidías (monosomía o trisomía) o por alteraciones estructurales (translocaciones, inversiones); (ii) alteraciones genómicas por microdeleción o microduplicación de una región genómica submicroscópica; (iii) mutaciones puntales o pequeñas, que afectan un único nucleótido (SNV) o una secuencia pequeña de nucleótidos (son las inserciones o deleciones pequeñas, *indels*); las mutaciones puntuales se clasifican según su efecto en la proteína o la lectura de secuencia génica (Tabla 2).

4. PATRONES DE HERENCIA

Distinguimos dos grandes tipos de herencia, monogénica en la que una variante patogénica es suficiente para que se exprese el fenotipo, y herencia compleja (multifactorial, poligénica), en la que la variabilidad de varios genes puede facilitar la expresión del fenotipo, si bien el factor ambiental es muy importante. La herencia monogénica se clasifica en mendeliana y no mendeliana[1,2,7].

4.1 Herencia mendeliana

La herencia de los caracteres mendelianos tiene dos factores que la determinan: (i) localización del gen en un cromosoma autosómico o en un cromosoma sexual, fundamentalmente el cromosoma X; y (ii) segregación del rasgo (fenotípico), con carácter dominante sobre el alelo salvaje (se expresa en individuos heterocigotos) o recesivo (se expresa en individuos bialélicos, sean homocigotos para una variante, sean

Tabla 2. Clasificación de variantes puntuales de la molécula de DNA

Tipo de mutación	Consecuencia en la lectura del DNA
Mutación *missense* o de cambio de sentido	Produce un cambio de aminoácido en la proteína codificada
Mutación *nonsense* o sin sentido	Produce un codón de parada prematuro, lo que genera una proteína truncada
Mutación *frameshift* o cambio de marco de lectura	Consiste en la inserción o deleción de un número de bases que no es múltiplo de tres, con lo que se cambia el marco de lectura original de tres tripletes, y la secuencia de aminoácidos a partir del punto de la mutación será diferente de la proteína original; con frecuencia aparece un codón de terminación por lo que además se producen proteínas truncadas
Mutación en sitio de *splicing* o de corte-empalme	Son variantes que afectan (i) los sitios donante o aceptor de unión entre exón e intrón del gen, o bien (ii) crean un sitio alternativo donante o aceptor

heterocigotos compuestos de dos variantes). En las Figuras 3 y 4 se muestran los árboles genealógicos y características de las cuatro formas de herencia mendeliana.

4.2 Herencia monogénica no mendeliana

Herencia mitocondrial o materna. Se debe a variante en el genoma mitocondrial (mtDNA), bien por mutaciones puntuales en algunos de los 37 genes que codifica, bien por deleciones o depleciones del mtDNA. En este caso, se afectan tanto varones como mujeres, pero puesto que el óvulo es la célula germinal que aporta las mitocondrias al zigoto, la transmisión hereditaria es por vía materna (Figura 4).

Impronta o *imprinting* genético o genómico es el mecanismo molecular y bioquímico por el que un gen se expresa de manera diferente dependiendo de si procede por vía materna o paterna. Es el proceso mediante el cual los cromosomas de origen materno y paterno son modificados químicamente por separado.

La **disomía uniparental** es la situación en la que los dos cromosomas homólogos de un par tienen el mismo origen parental. Se denomina heterodisomía si se trata de los dos homólogos del progenitor (los cromosomas son del mismo par, pero no son idénticos genéticamente) o isodisomía si se trata de un solo cromosoma parental que se ha duplicado (los cromosomas son idénticos genéticamente). Los mecanismos que pueden llevar a patología en una disomía uniparental son el enmascaramiento de una enfermedad recesiva, en la cual la disomía de cromosomas lleva a homocigosis de genes recesivos, y el segundo mecanismo es el efecto causado por genes con *imprinting* en el cromosoma afectado. Las enfermedades más comunes debidas a estos mecanismos son el síndrome de Angelman y Prader-Willi (cromosoma 15) y el síndrome de Beckwith-Wiedemann y Silver-Russell (cromosoma 11).

Expansión de secuencias de nucleótidos repetidas, habitualmente tripletes o trinucleótidos. La expansión condiciona enfermedad a partir de un umbral de repeticiones. Los tripletes expandidos resultan muy inestables en la meiosis y, también, en la mitosis (mutaciones dinámicas). La expansión puede localizarse tanto en secuencias codificantes como no codificantes y puede producir ganancia o pérdida de la función genética (Figura 5). Algunas de estas enfermedades se asocian con el fenómeno de anticipación genética por el que, a mayor número de repeticiones, mayor es la gravedad de la enfermedad y más temprana la edad de aparición de los primeros síntomas.

Herencia digénica. En este caso, el fenotipo se debe al efecto aditivo de los genotipos en dos o más *loci*.

4.3 Herencia compleja o multifactorial

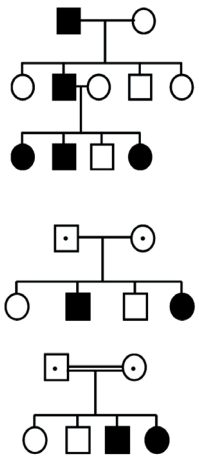
Se trata de un patrón de herencia no mendeliano que resulta de la acción de alelos de más de un *locus* en interacción con factores ambientales. Hablamos también de herencia poligénica o multifactorial. Muchos trastornos neurológicos y mentales frecuentes siguen este patrón.

5. CONCEPTOS BÁSICOS EN GENÉTICA CLÍNICA

- El **genotipo** es la constitución genética de un organismo o célula; se refiere también al grupo específico de alelos presentes en uno o más *loci*.

- La **heterogeneidad de *locus*** es la situación en la que mutaciones en genes diferentes dan lugar a la misma enfermedad clínica. Llamamos

Figura 3. Herencia autosómica



A. Herencia autosómica dominante

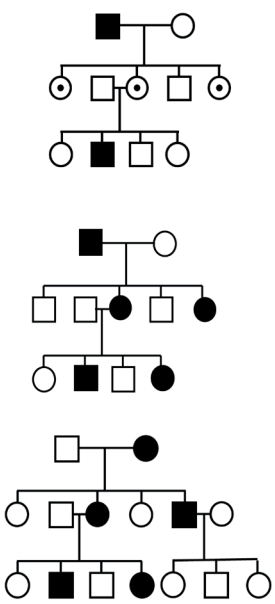
1. El individuo heterocigoto manifiesta los síntomas clínicos.
2. El individuo homocigoto puede estar gravemente enfermo o bien, ser indistinguible del heterocigoto.
3. Herencia vertical: afectados en todas la generaciones. El paciente casi siempre tiene un progenitor afectado, a excepción de los casos *de novo*.
4. Se afectan por igual varones y mujeres.
5. Riesgo de recurrencia del 50 % en cada gestación.
6. Los individuos sanos no transmiten el rasgo.
7. Mutación *de novo*, penetrancia, expresividad.

B. Herencia autosómica recesiva

1. El efecto fenotípico solo es observado en los individuos que portan dos mutaciones idénticas (homocigotos) o diferentes (heterocigoto compuesto) en el mismo gen.
2. Herencia horizontal: afectados en la misma generación (fratría).
3. La tasa de consanguinidad entre los progenitores puede ser mayor que en la población general.
4. Se afectan por igual varones y mujeres.
5. Riesgo de recurrencia del 25 % en cada gestación.
6. Mayor tasa de consanguinidad.

Árboles genealógicos y características de la herencia (A) autosómica dominante y (B) autosómica recesiva.

Figura 4. Herencia ligada al X y mitocondrial



C. Herencia ligada al cromosoma X recesiva

1. Mayoritariamente, la herencia ligada al X es recesiva, de modo que el enfermo es el varón hemicigoto. Una mujer podría presentar síntomas leves debido a:
   (i) lionización con predominio de cromosomas X activos con el gen mutado
   (ii) alteraciones estructurales que conducen a la inactivación del alelo normal
   (iii) ser hija de un varón enfermo y de una mujer portadora sana
   (iv) mutaciones de *novo*.
2. Herencia vertical: afectados solo los varones y transmisión a través de las mujeres.
3. Riesgo de transmisión de la mutación del 50 % en cada gestación.
4. Riesgo de recurrencia en el 50 % de los varones y riesgo de portadora en el 50 % de mujeres.
5. Todas las hijas de varones enfermos son portadoras.

D. Herencia ligada al cromosoma X dominante

1. Herencia vertical: afectados tanto los varones como las mujeres.
2. No hay transmisión varón-varón.
3. El rasgo puede ser letal en varones hemicigotos, por ello más mujeres afectadas.
4. Riesgo de recurrencia en el 50 % tanto en los varones como en las mujeres en cada gestación.
5. Todas las hijas de varones enfermos están afectadas.

E. Herencia mitocondrial

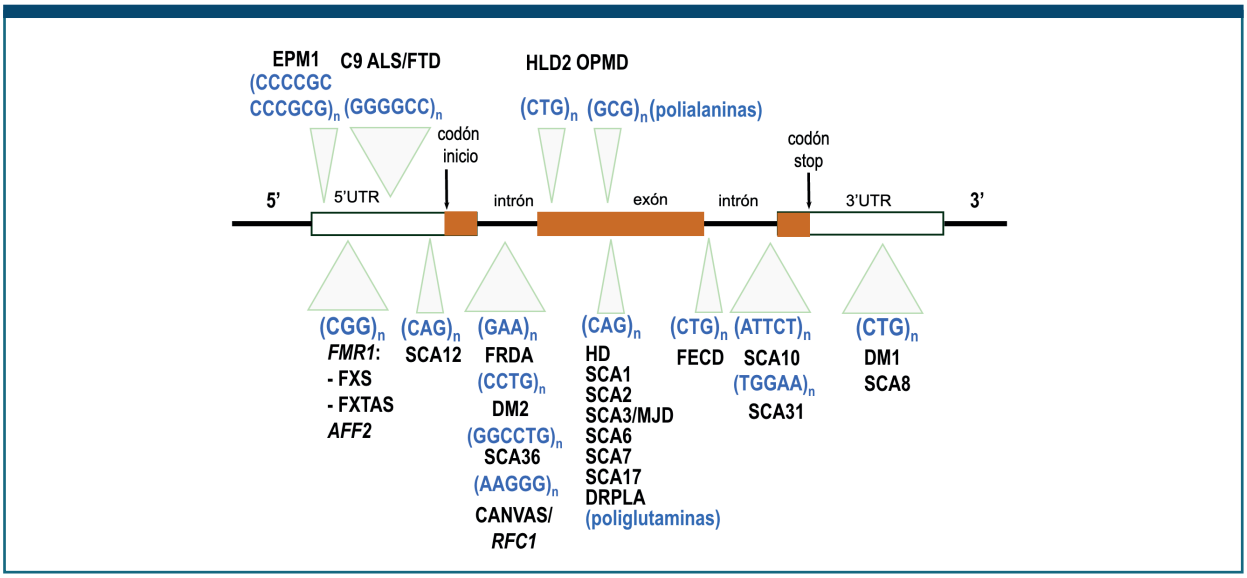
1. Herencia vertical.
2. Pueden afectase tanto los varones como las mujeres.
3. Transmisión a través del linaje de mujeres (herencia materna).
4. La expresión clínica puede variar en función de: (i) la variabilidad en la replicación celular de las copias de mtDNA y su distribución en las células hijas (segregación replicativa), y (ii) proporción de mitocondrias portadoras de la mutación, desde todas las mitocondrias (homoplasmia) hasta un proporción variable de mutadas y no mutadas (heteroplasmia).

Árboles genealógicos y características de la herencia (A) ligada al X recesiva, (B) ligada al X dominante y (C) mitocondrial.

heterogeneidad alélica a la situación en la que distintas variantes en un mismo gen producen variaciones en las manifestaciones clínicas. Cuando dan a cuadros clínicos diferentes hablamos de **efecto pleiotrópico**.

- Se define **fenotipo** como las características o rasgos observables de una persona, fruto de la interacción entre su genotipo y el ambiente.
- El fenotipo puede ser normal o puede haber **dismorfias**, que son las anomalías morfológicas que usualmente afectan a las estructuras vitales durante el desarrollo o establecen diferencias observables entre individuos.
- Se define **síndrome** como el conjunto de signos y síntomas que se encuentran juntos y no por azar en un individuo. El concepto de sín-

Figura 5. Mutaciones dinámicas asociadas con enfermedades neurológicas



Esquema de un gen eucariota estructural en el que se aprecian los distintos elementos constitutivos. Se indican las enfermedades por expansión de trinucleótidos u otras STR en relación con el tipo de secuencia propio de cada una y la localización en el gen. 3'UTR: región 3' no traducida; 5'UTR: región 5' no traducida; ALS/FTD: esclerosis lateral amiotrófica/demencia fronto-temporal; CANVAS (gen RFC1): síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular; DM1 y DM2: distrofias miotónicas 1 y 2; DRPLA: atrofia dentato-rubro-pálido-luyisiana; FRAXA FMR1: gen del síndrome X frágil, con fenotipos FXS: síndrome X frágil, FXTAS: síndrome de temblor/ataxia X frágil (sitio frágil cromosómico FRAXA); y FRAXEAFF2: gen del trastorno intelectual del desarrollo, ligado al X 109 (sitio frágil cromosómico FRAXE) sitios frágiles asociados a los síndromes de discapacidad intelectual del cromosoma X; FRDA: ataxia de Friedreich; Q: glutamina; SCA: genes de las ataxias espinocerebelosas dominantes (MJD, enfermedad de Machado-Joseph)[7].
Adaptado de Palau Martínez F, Garrabou Tornos G[7].

drome no siempre está asociado a una causa genética, aunque la gran mayoría de los síndromes que se conocen tienen una base genética.

- Se denomina **penetrancia** a la proporción de individuos portadores de un genotipo que muestran el fenotipo esperado en unas condiciones ambientales concretas. Es un concepto poblacional y no individual.

- Se denomina **expresividad** a la variabilidad con la cual se modifican los posibles fenotipos expresados por un mismo genotipo, dependiendo de circunstancias ambientales o de interacción con otras regiones genómicas no alélicas. Es un concepto individual y no poblacional.

- Se denomina **portador o *carrier*** a la persona asintomática que transmite una enfermedad por poseer un alelo anómalo. Suele aplicarse a individuos heterocigotos para un gen recesivo.

- Se denomina **riesgo de recurrencia** a la probabilidad de que un nuevo descendiente de una familia o pareja con un rasgo sufra ese mismo trastorno. Para trastornos que siguen una herencia mendeliana monogénica se calcula aplicando los principios de la genética mendeliana y el análisis bayesano, mientras que para trastornos que no siguen una herencia mendeliana se utiliza el riesgo empírico.

- **Mosaicismo** es la coexistencia en un individuo de dos o más líneas celulares que difieren genéticamente, pero proceden del mismo zigoto. Puede ser en línea constitutiva (en todos los tejidos) o somática (confinado en un tejido o tejidos). Se denomina **mosaicismo germinal** a la existencia en la línea germinal de un individuo de dos o más poblaciones celulares que difieren genéticamente. Se habla de **quimera** cuando la persona presenta líneas celulares genéticamente distintas que proceden de zigotos diferentes.

6. DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

El **diagnóstico genético** es el proceso por el cual se busca y, eventualmente, se alcanza el diagnós-

tico etiológico —cromosómico o molecular— de una enfermedad genética. El diagnóstico genético tiene un objetivo diferente en distintas situaciones clínicas, como se indica en la Tabla 3. Cada una tiene su indicación clínica y el material biológico para realizar la prueba genética en DNA o cromosomas puede ser distinto.

En la Tabla 4 se muestran las causas genéticas de las enfermedades neurológicas en función del tipo de mutación, sea de los cromosomas, de reordenamientos del genoma o de un gen específico.

El **asesoramiento o consejo genético** ha devenido un aspecto esencial en el manejo terapéutico de los pacientes y familias con una enfermedad genética[8]. La National Society of Genetic Counselors de EE. UU.[9] lo define como el proceso de ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad. Este proceso integra lo siguiente:

- Interpretación de la historia familiar y médica para evaluar la posibilidad de aparición o recurrencia de la enfermedad.
- Educación sobre herencia, pruebas, manejo, prevención, recursos e investigación.
- Asesoramiento para promover la elección informada y la adaptación al riesgo o condición.

7. PRUEBAS GENÉTICAS

Las pruebas genéticas permiten el análisis de los cromosomas, la estructura del genoma y los genes[10-13] para conseguir el diagnóstico genético.

El **cariotipo** es la organización del complemento de los cromosomas, distribuidos según su tamaño y localización del centrómero. Permite la detección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales con una resolución máxima de 5-10 Mb. La técnica de hibridación *in situ* fluorescente (**FISH**) se basa en el marcaje con fluorescencia de una sonda de DNA complementaria a la región de interés, que se añade a la preparación de células que se quiere analizar. Permite la detección de CNV y reordenamientos cromosómicos, con una resolución que depende del tamaño de la sonda (desde varios kb a 1 Mb).

La mayoría de los estudios utilizados en genética molecular se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR en inglés). La PCR amplifica un fragmento de DNA de interés a partir de unos oligonucleótidos cebadores específicos. La técnica *Multiple Ligation-dependant Probe Amplification* (**MLPA**) se basa en el uso de sondas específicas para múltiples locus y su posterior ligación, amplificación por PCR marcada con fluorescencia y separación por electroforesis capilar. Permite detectar CNV en regiones de interés del genoma. La **secuenciación Sanger** se basa en amplificar un fragmento de interés mediante PCR, incorporando dideoxinucleótidos marcados

Tabla 3. Diagnóstico genético en medicina clínica

Situación clínica	Muestra biológica	Consecuencia diagnóstica y terapéutica
Sospecha clínica postnatal	Sangre (leucocitos), biopsia de piel (fibroblastos), saliva, mucosa yugal, etc.	Aplicación del tratamiento específico si lo hubiera (aspecto que va *in crescendo*)
Diagnóstico presintomático o predictivo	Sangre (leucocitos), saliva, mucosa yugal	Confirmar o descartar la presencia de la mutación familiar en el individuo sano, e intervenciones terapéuticas según indicación
Diagnóstico de portadores	Sangre (leucocitos), saliva, mucosa yugal	Conocer las variantes recesivas del individuo sano
Diagnóstico prenatal	DNA fetal circulante en sangre materna, biopsia de vellosidad corial, amniocentesis	Confirmar o descartar la presencia de la/s mutación/es en el feto, e intervenciones terapéuticas según indicación
Diagnóstico genético preimplantatorio	DNA o cromosomas en biopsia celular de los blastocistos obtenidos por FIV	Confirmar o descartar la presencia de la/s mutación/es en el pre-embrión, y transferencia uterina según el estatus genético del pre-embrión
Cribado neonatal genético	DNA de manchas de sangre para el cribado neonatal	Rastrear o descartar la presencia de mutaciones de un número amplio de enfermedades accionables en el recién nacido, posterior confirmación diagnóstica e intervenciones terapéuticas según indicación (en fase de estudio)

Tabla 4. Clasificación genética de las enfermedades y condiciones neurológicas

Categoría	Mecanismo de producción	Consecuencias/ejemplos en trastornos neurológicos y sus genes
A. Anomalías cromosómicas		
Segregación cromosómica anómala	• No disyunción	• Aneuploidía (síndrome Down) • Disomía uniparental (síndromes de Prader-Willi y Angelman)
Anomalías cromosómicas idiopáticas	• Puntos de rotura esporádicos, variables	• Síndromes de deleción (1p36, 4p-, 5p-)
Anomalías desequilibradas familiares	• Segregación desequilibrada	• Descendencia de translocación equilibrada • Descendencia de inversiones pericéntricas
B. Trastornos genómicos		
Síndromes cromosómicos recurrentes o de genes contiguos	• Recombinación de copias duplicadas segmentarias	• Síndromes de microdeleción/microduplicación • Variación de número de copia
Síndromes por afectación de la impronta genómica	• Cualquier proceso que afecte genes improntados o troquelados (ej., microdeleción, disomía uniparental)	• Síndromes de Prader-Willi y Angelman • Síndrome de Beckwith-Widemann • Síndrome de Silver-Russell
C. Enfermedades monogénicas		
Trastornos mendelianos	Sustituciones de nucleótidos: • *missense* (cambio de aminoácido) • *nonsense* (codón de parada prematuro) • procesamiento de RNA • sitios de *splicing* • cambios en regiones reguladoras Deleciones e inserciones: • Adición o deleción de 1 o pocos pb *(indels)* • Deleciones, duplicaciones, inserciones, fusiones génicas más largas • Inserción de elementos *Alu* o LINE	Efecto de la mutación en la función de la proteína: *Pérdida de función:* • Distrofinopatías (ej., *DMD*: Duchenne, Becker) • Neuropatías periféricas (ej., *GDAP1, SH3TC2*: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth recesiva) • Atrofia muscular espinal (*SMN1*) • Ataxias cerebelosas (*AHI1, CEP290* y otros en el síndrome de Joubert) • Enfermedades neurometabólicas (ej., *PAH:* fenilcetonuria; *SLC2A1* en el déficit de GLUT1) *Ganancia de función:* • Canalopatía KCNQ2, con fenotipos: epilepsia neonatal benigna, encefalopatía epiléptica y del desarrollo 7, o migraña • Neuropatías periféricas (ej., *PMP22, MPZ, MFN2, GDAP1*: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth dominante)
Mutaciones dinámicas	• Expansiones de secuencias microsatélite: CAG, CGG, CTG, GAA, CCTG, ATTCT	Ganancia de función: • CAG en exones y poliglutaminas, efecto dominante: enfermedad de Huntington (anticipación genética) • CTG en 3'UTR y nuevas propiedades sobre el RNA: distrofia miotónica 1 (anticipación genética) Pérdida de función: • GAA con cambios de cromatina, efecto recesivo: ataxia de Friedreich
Trastornos mitocondriales por afectación del mtDNA	• Mutaciones puntuales por sustitución en mtDNA • Deleción de mtDNA • Defectos de mantenimiento del mtDNA por mutaciones en genes nucleares	• Neuropatía óptica hereditaria de Leber (1178A > G en subunidad ND4 complejo I • Deleción ≈5 kb en síndrome de Kears-Sayre • Síndromes de depleción mtDNA (ej., MNGIE o encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial)
D. Enfermedades y condiciones complejas o multifactoriales		
Discapacidad intelectual (DI) sindrómica y no sindrómica	• Heredabilidad* • Genes + factores ambientales: hipótesis oligogénica, poligénica, aunque hay que considerar formas monogénicas de DI	• Síndrome cromosoma X frágil (dominante con penetrancia incompleta, anticipación genética o paradoja de Sherman), como herencia monogénica
Trastornos del neurodesarrollo no sindrómico	• Alta heredabilidad • Genes + factores ambientales: hipótesis oligogénica, poligénica (variantes raras, incluidas las CNV)	• Trastorno del espectro autista
Malformaciones congénitas del SNC	• Genes + factores ambientales: hipótesis oligogénica, poligénica, aunque hay que considerar formas monogénicas de malformaciones congénitas • Teratógenos	• Defectos de cierre de tubo neural • Holoprosencefalia

*El concepto de heredabilidad hace referencia a la fracción de la varianza total del fenotipo de un rasgo cuantitativo que se debe a la variación alélica en un sentido amplio. Cuanto mayor es la heredabilidad más influye el componente de la variación genética en la expresión del rasgo, en este caso, clínico.

con fluorescencia que luego son detectados mediante electroforesis capilar. Permite la detección de variantes puntuales.

La técnica de análisis cromosómico con micromatrices (*microarrays*) o cariotipo molecular detecta deleciones o duplicaciones submicroscópicas mediante sondas tipo BAC o tipo oligonucleótidos. En la prueba de la hibridación genómica comparada (*array* CGH), se hibridan la misma cantidad de DNA del paciente y de un DNA patrón, ambos marcados con diferentes fluoróforos, sobre un soporte sólido que contiene las sondas específicas. Los patrones de color permiten reconocer regiones en las que el DNA del paciente presenta una deleción o una duplicación.

La secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing* (NGS) permite secuenciar, de forma paralela, millones de fragmentos de DNA, pudiendo realizar estudios dirigidos a un conjunto de genes mediante diferentes aproximaciones: paneles personalizados, estudios de exoma completo (WES, *Whole Exome Sequencing*) o la secuenciación del genoma completo (WGS, *Whole Genome Sequencing*). Las técnicas NGS han incrementado la detección de variantes de significado incierto, que son difíciles de interpretar y asesorar, así como hallazgos incidentales.

En la Tabla 5 se resumen las particularidades de las pruebas genéticas de uso habitual.

8. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA Y TERAPIAS GENÉTICAS

Las enfermedades genéticas disponen de un arsenal terapéutico que incluye tratamientos nutricionales, tratamientos farmacológicos, terapias génicas y moleculares, y terapias celulares. La estrategia para el tratamiento de la enfermedad genética varía según sea el nivel biológico de actuación en el que se incida, es decir, sobre el gen o genoma, la expresión génica (mRNA), la proteína mutante, la disfunción bioquímica o metabólica, el fenotipo clínico (intervenciones médicas o quirúrgicas como en cualquier otro trastorno) o sobre la familia. El asesoramiento genético tiene su indicación o campo de acción en este último nivel familiar. En la Tabla 6 se muestra cada uno de los tipos de intervención y la estrategia terapéutica sobre la que se actúa, con algunos ejemplos clínicos).

El abordaje terapéutico de la enfermedad humana, incluidas las enfermedades raras genéticas, es muy variado. En el contexto de las terapias en enfermedades raras cabe resaltar dos grandes campos de desarrollo de medicamentos, los farmacológicos, basados en la química de moléculas y compuestos pequeños, y las terapias biológicas, relacionadas con las acciones y modificaciones sobre el genoma y el epigenoma —incluyendo la terapia génica—, nuevas aproximaciones basadas en la inmunoterapia y las terapias celulares, lo que también se reconoce en su conjunto como terapias avanzadas.

Las **terapias genéticas** permiten actuar sobre los diferentes niveles biológicos de la función de los genes en la célula y los tejidos diana. En términos generales reconocemos tres niveles de actuación con la finalidad de curar una enfermedad o mejorar el estado clínico de un paciente: (i) la **terapia génica** propiamente dicha, en la que se introduce un gen biológicamente activo en la célula; (ii) **terapias moleculares** que modulan la expresión génica; y (iii) **terapias farmacológicas** sobre la proteína que aumentan la expresión de la proteína defectuosa o alterada por la mutación genética, empleando moléculas pequeñas que reemplazan la función de enzimas mutantes (reemplazamiento enzimático), mejoran el plegamiento de las proteínas o potencian su función de las mismas[1,14].

La terapia génica se define como la transferencia de material genético (transgén) en células o tejidos para curar una enfermedad o al menos mejorar o aliviar la situación clínica del paciente[1]. La terapia génica germinal produciría una modificación permanente y heredable que se puede conseguir mediante en un gameto, un zigoto o un embrión; esta terapia actualmente no se practica por razones éticas. La terapia génica somática es aquella que se realiza en células o tejidos específicos de un paciente en el que la modificación generada se afecta únicamente al individuo y no se transmite a su descendencia. Los ensayos y protocolos empleados en la actualidad son de este último tipo. La terapia génica emplea diversos vectores, víricos (Figura 6) y no víricos. En la Tabla 7 se resumen las características de los virus más utilizados.

La terapia génica se puede combinar con la terapia celular, con dos modalidades (Figura 7): **(A)** Procedimiento *in vivo*: los vectores víricos que contienen el transgén se inyectan directamente en el sistema circulatorio sanguíneo del paciente,

Tabla 5. Tipos de pruebas genéticas y de variantes genómicas que detectan

Prueba genética*	Tipo de variante o mutación				
	Anomalías y reordenamientos cromosómicos	Variantes de número de copias (CNV)	Variantes puntuales o pequeñas	Expansión de mutaciones dinámicas (repeticiones)	Nivel de resolución
Cariotipo	+	+/-	-	-	Cromosoma (5-10 Mb)
FISH	+	+	-	-	*Locus* específico
MLPA	-	+	-	-	*Locus* específico (10-50 zonas específicas)
aCGH	+	+	-	-	Genoma excepto zonas repetitivas (aCGH 60K: 50-100 Kb)
Secuenciación Sanger	-	-	+	+/-	Gen específico (pb)
PCR y electroforesis capilar	-	-	+	+	Gen específico (número de repeticiones)
Paneles de genes y exoma clínico o mendeliano (OMIM)	-	+/-	+	-	Exoma de genes incluidos (pb)
Exoma completo	-	+/-	+	-	Exoma completo (pb)
Genoma completo	+/-	+	+	+/-	Genoma completo (pb)

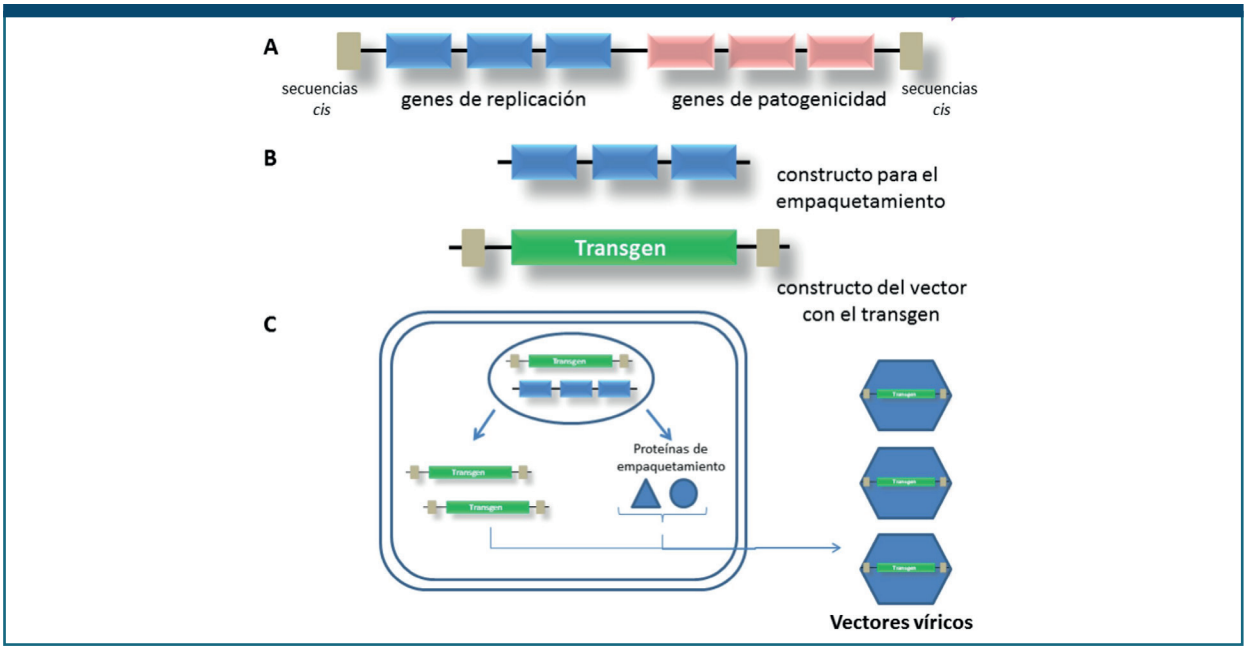
*El aCGH es la técnica *gold standard* para la detección de CNV localizadas en cualquier locus del genoma (excepto zonas repetitivas): detecta microdeleciones y microduplicaciones, pero no permite detectar translocaciones equilibradas, para lo que está indicado el cariotipo. La detección de CNV mediante técnicas NGS requiere del uso de herramientas bioinformáticas específicas. El genoma completo es la técnica NGS de mayor nivel para la detección de CNV. El cariotipo y el FISH son superiores para la detección de CNV en mosaico de bajo grado, en relación con aCGH y MLPA. El estudio de mutaciones puntuales en mosaico de bajo grado mediante técnicas NGS requiere de obtención de profundidades de lectura muy altas; en general, para este abordaje es necesario reducir el tamaño del panel y/o disminuir el número de pacientes que son secuenciados simultáneamente. El estudio de disomía uniparental suele abordarse mediante estudio de microsatélites, test de metilación o *microarrays* con sondas tipo SNP. El estudio de alteraciones en la metilación del DNA suele abordarse mediante MS-MLPA. Modificado de Palacios-Verdú MG, Pérez-Jurado LA[11].

Tabla 6. Intervenciones terapéuticas en la enfermedad genética

Nivel de intervención	Estrategia terapéutica
Gen mutado (DNA, histonas)	• Modificación del genotipo somático • (i)Trasplante orgánico (ej., trasplante de médula ósea en β-talasemia) • (ii) Terapia génica (ej., transferencia del transgén SMN1 en la atrofia muscular espinal) • Modulación farmacológica de la expresión génica • Edición génica
mRNA mutante	• Interferencia del RNA para degradar el RNA mutante • Modificación de la molécula de mRNA e incremento de la expresión génica
Proteína mutante	• Reemplazamiento enzimático o plasmático (ej., administración de glucocerebrosidasa en enfermedad de Gaucher; factor VIII en la hemofilia A) • Aumento de la función residual (ej., piridoxina en la homocistinuria clásica)
Disfunción metabólica o bioquímica	• Compensación específica de enfermedad • (i)Dietética (ej., dieta baja en fenilalanina en la fenilcetonuria) • (ii) Farmacológica (ej., benzoato sódico en los defectos del ciclo de la urea)
Fenotipo clínico	• Intervención médica (ej., trasfusión en las talasemias) • Intervención quirúrgica (ej., corrección de la cardiopatía congénita)
Familia	• Asesoramiento genético (ej., tras un hijo con fibrosis quística o distrofia muscular de Duchenne) • Cribado de portadores (ej., variantes genéticas recesivas – compatibilidad genética parejas) • Diagnóstico presintomático o predictivo (ej., enfermedad de Huntington, cáncer de mama hereditario)
Población/salud pública	• Cribado neonatal bioquímico (metabolitos, TSH+T4, Hb, tripsina inmunorreactiva) [y/o genético, a manera de proyectos en estudio o investigación]

Modificado de Ronald Cohn R, Scherer S, Hamosh A[1].

Figura 6. Terapia mediante adición génica



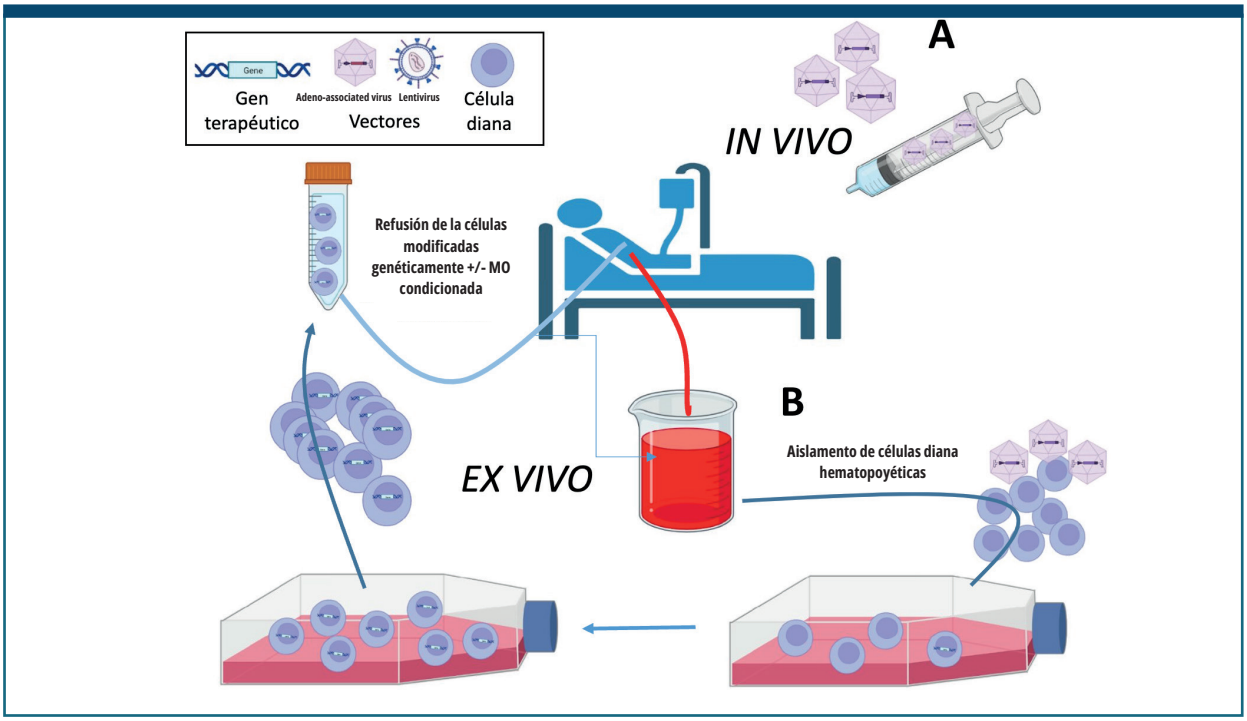
Se muestra el diseño básico de la producción de vectores víricos para terapia génica. A) Estructura del genoma vírico con genes de replicación (esenciales) y genes de patogenicidad y/o inmunogenicidad que pueden ser delecionados para mejorar la capacidad de empaquetamiento de secuencias de DNA exógenas. B) El genoma vírico se separa en el constructo de empaquetamiento que contiene los genes que se requieren para sintetizar las proteínas que realizan el empaquetamiento; el constructo del vector contiene las secuencias flanqueadoras en cis esenciales para la encapsidación del genoma y para la transducción del transgén en la célula diana. C) Los dos constructos, vectorial y de empaquetamiento, se expresan en las células empaquetadoras a partir de las cuales se producen las partículas víricas capaces de infectar las células humanas.

Tabla 7. Características de los vectores víricos más utilizados en transducción génica y terapia génica somática

Clase de virus	Tipo de genoma vírico	Capacidad de clonación o empaquetamiento	Relación con el genoma huésped	Células diana	Expresión del transgén	Riesgos y comentarios
Y-retrovirus	RNA (cadena sencilla)	7-8 kb	Integrativo	Solo en células en división	Larga duración	Riesgo de activar oncogenes celulares y producir cáncer
Lentivirus (retrovirus complejos)	RNA (cadena sen-cilla) de ~ 9 kb	Hasta 8 kb	Integrativo	Células en división y en reposo	Larga duración y nivel de expresión alto	Riesgo de activa-ción de oncogenes, aunque menor
Adenovirus	DNA de doble cadena de ~ 36 kb	8,3 kb (puede alcanzar 35 kb)	No integrativo	Células en división y en reposo	Expresión transitoria pero alto nivel de expresión	Alta inmunoge-nicidad
Virus adeno-asociados (AVV)	DNA de cadena sencilla de 4,7 kb	Menor de 4,5 kb	No integrativo	Células en división y en reposo	Expresión elevada y de duración media (1 año)	Menor inmuno-genicidad. Son parvovirus con 14 serotipos. AAV2 es el más utilizado
Virus herpes simple HSV-1	DNA doble cadena de ~ 150 kb	25 kb	No integrativo	Células del sistema nervioso que no se dividen	Potencial expresión duradera	El HSV-1 contiene más de 80 genes que lo hacen más complicado para construir vectores eficientes y seguros

Adaptado de Tambuyzer *et al*.[14].

Figura 7. Terapia génica y la terapia celular combinada



A) Procedimiento *in vivo*: los vectores víricos que contienen el transgén se inyectan directamente en el sistema circulatorio sanguíneo del paciente, desde donde se han de incorporar a las células diana (ej., hematopoyéticas). Las partículas víricas modificadas genéticamente han de ir infectando las células. B) Procedimiento *ex vivo*: las células hematopoyéticas obtenidas del paciente se cultivan e infectan con los virus modificados en frascos de cultivo facilitando la transferencia génica. Las células infectadas se reinfunden en el paciente, conteniendo las partículas víricas con el transgén. Ilustración creada con BioRender (https://biorender.com/).

desde donde se han de incorporar a las células diana (ej., hematopoyéticas). Las partículas víricas modificadas genéticamente han de ir infectando las células. **(B)** Procedimiento *ex vivo*: las células hematopoyéticas obtenidas del paciente se cultivan e infectan.

Las **terapias moleculares** actúan sobre los ácidos nucleicos, DNA o RNA, que permiten la modulación de la expresión génica en relación con el tipo de mutación y/o de la función alterada. Estas terapias moleculares se basan principalmente en cuatro tipos de acciones:

- Inducción del salto de exones (*exon skipping*), rescatando así la expresión del gen mutante (ej., oligonucleótidos antisentido).
- Moléculas pequeñas que facilitan el «salto» de los codones de parada o de stop.
- Reducción o silenciamiento de la expresión de un producto génico mutante, de carácter dominante, mediante interferencia del RNA.
- Edición génica, basada en la introducción de cambios en la secuencia del genoma específicos de sitio modificando la secuencia diana donde se halla la variante genética (ej., CRISPR/Cas9).

Para mostrar el modo de acción de la terapia de modulación de la expresión génica mediante oligonucleótidos antisentido (ASO en sus siglas en inglés) tomamos como ejemplo la atrofia muscular espinal (AME; Figura 8).

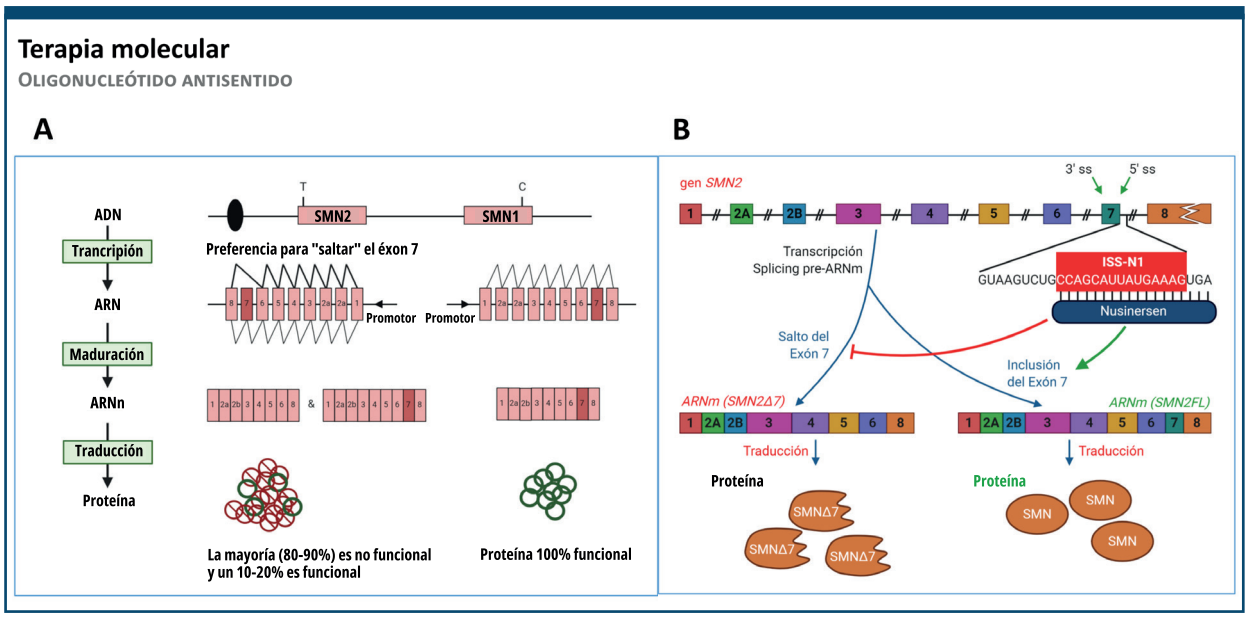
9. GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

En este apartado se aborda la genética de grupos de patologías neurológicas que son de especial interés tanto por su relevancia clínica como por la complejidad del diagnóstico genético[16-19].

9.1 Demencias

La mayor parte de los casos de demencia no son hereditarios, si bien el antecedente de demencia en un

Figura 8. Modo de acción de la terapia de modulación de la expresión génica mediante oligonucleótidos antisentido en la atrofia muscular espinal (AME)



En el panel (A) se muestran las bases genéticas de la AME, con los dos genes SMN1 (funcional) y SMN2 (parcialmente funcional). Los genes *SMN1* y *SMN2* son idénticos en más del 99 por ciento. La principal diferencia entre ellos es una transición de citosina (C) a timina (T) en el exón 7 de SMN2. Este cambio conduce a la producción de una proteína SMN no funcional truncada a partir de la mayoría de los mRNA derivados de SMN2. Sin embargo, aproximadamente del 10 al 15 por ciento de los mRNA de *SMN2* contienen el exón 7 y pueden producir alguna proteína SMN funcional de longitud completa. En el panel (B) se indica el modo de acción del nusinersen, uno de los primeros fármacos basados en la terapia molecular empleando oligonucleótidos antisentido que actúan sobre el RNA. Nusinersen reconoce la región ISS-N1 dentro de la secuencia marcada con una cajita rojiza, y actúa sobre el corte-empalme (*splicing*) del pre-mRNA y facilita la inclusión del exón 7 (*SMN2FL*). La consecuencia es una mayor traducción y síntesis de proteína SMN. Por el contrario, la no inclusión del exón (*SMN2Δ7*) conlleva una escasa traducción de SMN. Adaptado de Palau *et al.*[3], modificado de Singh *et al.*[15]. Ilustración creada con BioRender (https://biorender.com/).

familiar de primer grado se asocia con un aumento del riesgo relativo de demencia (alrededor de 2 veces). Solo se recomienda estudio genético, si el paciente o sus familiares lo desean, en algunos supuestos: p. ej. pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) precoz e historia familiar de EA precoz, o pacientes con demencia frontotemporal e historia familiar positiva (sobre todo si el patrón de herencia es AD).

La mayor parte de los casos de EA son esporádicos. En la EA esporádica se ha sugerido que el alelo ε4 del gen APOE (19q13.32) podría ser un factor de susceptibilidad. La EA familiar se caracteriza por un inicio precoz (<65 años) y tiene un patrón de herencia AD asociado con mutaciones en tres genes: PSEN1 (14q24.2), APP (21q21.3) y PSEN2 (1q42.13). Solo se ha descrito patrón de herencia AR asociado con dos mutaciones del gen APP (A673V y E693Δ).

La demencia vascular no suele ser de causa genética. En la demencia vascular esporádica, se ha sugerido que el alelo ε4 del gen APOE podría ser un factor de susceptibilidad. La causa más frecuente de demencia vascular hereditaria es la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) por mutación del gen NOTCH3 (19p13.12).

El término demencia frontotemporal describe un grupo de trastornos heterogéneos en términos clínicos, fisiopatológicos y genéticos. En un 10-25 % de los casos se describe un patrón de herencia AD, y en un 40 % adicional se reportan antecedentes familiares de demencia o trastornos psiquiátricos. Las tres causas genéticas más frecuentes, todas ellas con patrón de herencia AD, son: MAPT (17q21.31), GRN (17q21.31) y expansiones de hexanucleótido en C9orf72 (9p21.2, sobre todo en pacientes que asocian enfermedad de motoneurona).

La demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson con demencia presentan un importante solapamiento clínico y su diagnóstico se basa

en una distinción arbitraria en cuanto al momento del inicio de los síntomas motores y cognitivos. La demencia con cuerpos de Lewy se suele considerar una enfermedad esporádica de inicio tardío, pero se han descrito mutaciones en algunos genes, como factores causales o como factores de riesgo: *SNCA* (4q22.1), *APP*, *PSEN1/PSEN2*, *MAPT*, *GBA* (1q22), *APOE* (alelo ε4) y *CNTN1*.

9.2 Trastornos del movimiento

La mayor parte de los casos de enfermedad de Parkinson (EP) son esporádicos. Solo se recomienda estudio genético, si el paciente o sus familiares lo desean, en pacientes con EP de inicio precoz (<45 años) e historia familiar positiva, o en pacientes con EP de inicio tardío con historia familiar compatible con patrón de herencia AD. En la Tabla 8 se presenta la genética de los parkinsonismos hereditarios más frecuentes. Además, las variantes en heterocigosis en GBA son un factor de riesgo de EP.

Los pacientes con distonía de inicio precoz y/o antecedentes familiares frecuentemente obedecen a causas genéticas. En la Tabla 9 se presenta la genética de las distonías de origen genético más frecuentes.

La enfermedad de Huntington es la causa más frecuente de corea hereditaria. Tiene herencia AD con fenómeno de anticipación genética debido a la expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen HTT (la anticipación ocurre más comúnmente en la transmisión paterna). En la Tabla 10 se resumen las coreas hereditarias más frecuentes.

9.3 Ataxias hereditarias

A la hora de plantear la solicitud de estudios genéticos en ataxias se debe tener en cuenta que las técnicas NGS exómicas no permiten detectar expansiones (causa de algunos de los tipos de ataxia más frecuentes).

En caso de ataxia de inicio tardío (>25 años), que es la forma de presentación más frecuente, si el paciente cumple criterios de atrofia multisistémica cerebelosa no está indicado solicitar estudios genéticos (excepto *FMR1* en varones >50 años porque puede haber solapamiento clínico). En caso contrario, se recomienda estudio genético en dos niveles (Tabla 11). La causa genética más frecuente es el síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular (CANVAS), debido a la expansión del pentanucleótido AAGGG en el gen *RFC1* en homocigosis.

En caso de ataxia de inicio precoz (<25 años), la mayoría son ataxias genéticas de herencia AR. Si el fenotipo del paciente es sugestivo de una causa genética puede solicitarse un estudio genético dirigido o un panel de genes que incluya el gen en cuestión. En caso contrario, se recomienda estudio genético en dos niveles (Tabla 12). La causa más frecuente es la ataxia de Friedreich, debida a la expansión intrónica del trinucleótido GAA en el gen *FXN* en homocigosis (o expansión GAA y mutación puntual en heterocigosis compuesta). En el ámbito pediátrico es importante tener en cuenta las formas congénitas y de inicio antes de los 2 años de edad (ej., síndrome de Joubert).

Si el paciente tiene antecedentes familiares de ataxia, el estudio genético puede dirigirse según la edad de inicio y el patrón de herencia.

El FXTAS es la causa más frecuente de ataxia ligada al cromosoma X. Se debe a expansión del trinucleótido CGG en el gen *FMR1* en el rango de premutación (55-200 repeticiones). Afecta generalmente a varones >50 años y excepcionalmente a mujeres, aunque el fenotipo suele ser más leve. Las hijas de estos pacientes, si son portadoras de la premutación, pueden presentar fallo ovárico precoz, y los nietos, si presentan mutación completa, síndrome del cromosoma X-frágil.

Las enfermedades por mutación del DNA mitocondrial (MELAS, MERRF, KSS) pueden presentar ataxia entre otras manifestaciones clínicas.

9.4 Paraparesias espásticas hereditarias

Dentro de las paraparesias espásticas hereditarias (PEH) son más frecuentes las formas con patrón de herencia AD. La causa más frecuente es SPG4, debida a variantes en *SPAST*; el 50 % de los casos es debido a mutaciones puntuales y el 50 % a grandes deleciones (esto requiere estudios de MLPA o de PCR cuantitativa). La segunda forma más frecuente es SPG3A, causada por mutaciones en *ATL1*. Otras causas de PEH dominantes a destacar son SPG10 (*KIF5A*) y SPG31 (*REEP1*). Entre las causas de PEH recesivas destacan SPG7 (*PGN*), SGP11 (*SGP11*) y SPG5A (*CYP7B1*).

Tabla 8. Genética de los parkinsonismos hereditarios más frecuentes

Gen		Comentario
Parkinsonismos clásicos		
PARK-*SNCA*	PARK1	• Mutaciones puntuales de *SNCA*, duplicaciones y triplicaciones completas producen EP autosómico dominante, aunque son poco frecuentes • Las mutaciones E46K y A53T y las triplicaciones completas producen una forma de EP grave de inicio relativamente precoz • La mutación A30P y las duplicaciones completas producen una forma de EP más típica de inicio tardío
PARK-*LRRK2*	PRK8	• Mutaciones en *LRRK2* son una causa frecuente de EP autosómica dominante (5-15 % de casos familiares y 1-3 % de casos esporádicos) • La EP asociada a LRRK2 es clínicamente indistinguible de la EP esporádica típica
PARK-*VPS35*	PARK17	• La mutación D260N se asocia con EP de inicio relativamente precoz
Parkinsonismos de inicio precoz		
PARK-*Parkin*	PARK2	• Mutaciones en *Parkin* son una causa frecuente de EP de inicio precoz <45 años (50 % de casos familiares AR y 15 % de casos esporádicos)
PARK-*PINK1*	PARK6	• Segunda causa más frecuente de EP de inicio precoz
PARK-*DJ1*	PARK7	• Causa poco frecuente
Parkinsonismos recesivos atípicos		
Mutaciones en *ATP13A2*, *PLA2G6*, *FBXO7* y otros genes se asocian con EP recesiva de inicio muy precoz (<30 años) y manifestaciones atípicas (alteraciones piramidales, distónicas, de motricidad ocular y cognitivas)		

Tabla 9. Distonías de origen genético más frecuentes

Nueva designación	*Locus*	Herencia	Comentarios
Distonías aisladas			
DYT-*TOR1A*	DYT1	AD	Distonía aislada más frecuente de origen genético La mutación causal es c.907_909delGAG Penetrancia de 30-40 %
DYT-*THAP1*	DYT6	AD	
DYT-*KMT2B*	DYT28	AD	
DYT-*ANO3*	DYT24	AD	
Distonías combinadas			
DYT/PARK-*GCH1* DYT/*PARK-TH*	DYT5-a DYT5-b	AD AR	Distonía con respuesta a levodopa AD Distonía con respuesta a levodopa AR, más grave
DYT/PARK-*ATP1A3*	DYT12	AD	Distonía-parkinsonismo de inicio rápido
DYT/PARK-*TAF1*	DYT3	LX	Distonía-parkinsonismo ligado al X, varones filipinos
DYT/MYC-*SGCE*	DYT11	AD	Distonía mioclónica
Distonías paroxísticas			
PxMD-PRRT2	DYT10	AD	Discinesia paroxística cinesigénica
PxMD-*PNKD*	PxMD-PRRT2	AD	Discinesia paroxística no cinesigénica
PxMD-*SLC2A1*	PxMD-PRRT2	AD	Discinesia paroxística inducida por el ejercicio

9.5 Enfermedades neuromusculares

En el contexto del grupo de las enfermedades neuromusculares, abordaremos aquellas que tienen más interés desde el punto de vista de la complejidad del diagnóstico genético.

9.5.1 Distrofias musculares

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) está causada por mutaciones en el gen *DMD* (Xp21.2) que conducen a la ausencia de la proteína distrofina expresada en el sarcolema y desencadenan una de-

generación muscular progresiva (la deambulación se pierde antes de los 13 años). Existen variantes alélicas más leves, como la distrofia muscular de Becker (BMD) (en la que la distrofina se encuentra disminuida en tamaño o expresión, y la deambulación se pierde después de los 16 años), formas intermedias, la miocardiopatía dilatada ligada al X, el síndrome de mialgias-calambres con o sin mioglobinuria y la hiperCKaemia asintomática. Las distrofinopatías se heredan de forma recesiva ligada al cromosoma X. Si se identifica una variante patogénica en *DMD* en un varón y la madre no es portadora en el análisis de células somáticas (p. ej. leucocitos), el riesgo de mosaicismo germinal es alrededor del 15 %. Los varones que heredan variantes patogénicas están afectados, mientras que las mujeres suelen ser asintomáticas aunque pueden presentar manifestaciones clínicas leves. Las variantes patogénicas más frecuentes son las deleciones de uno o más exones (65 %), pero también se identifican duplicaciones de exones y mutaciones puntuales, por lo que en primer lugar suele realizarse MLPA y en segundo lugar secuenciación del gen. La «regla del marco de lectura» establece que las deleciones/duplicaciones que alteran el marco de lectura del mRNA se asocian con fenotipos graves (DMD); esta regla no se cumple en el 10 % de los casos. Las mutaciones puntuales sin sentido también se asocian a fenotipos graves.

Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) comprenden un grupo heterogéneo de distrofias musculares. Se producen por mutaciones en genes que codifican componentes de la membrana sarcolémica (glicoproteínas asociadas a distroglicanos, sarcoglicanos y distroglicanos) o que participan en procesos bioquímicos de glicosilación de proteínas. Las sarcogliconopatías son la causa más frecuente de distrofias de cinturas de inicio en la infancia (68 %) e incluyen LGMD2D (SGCA), LGMD2E (SGCB), LGMD2F (SGCD) y LGMD2C (SGCG), todas ellas con patrón de herencia AR.

La distrofia miotónica tipo 1 tiene una expresividad variable y se reconocen tres formas clínicas: paucisintomática, clásica y congénita. Tiene herencia AD con fenómeno de anticipación genética debido a la expansión del trinucleótido CTG ubicado en la región 3'-UTR del gen *DMPK* (19q13). En la mayoría de casos, los recién nacidos con formas congénitas heredan la expansión de una madre portadora que expresa una forma clásica. La distrofia miotónica tipo 2 tiene herencia AD debido a la expansión del tetranucleótido CCTG en el intrón 1 de gen *CNBP* (3q21).

La distrofia facioescapulohumeral (FSHD) presenta herencia AD con penetrancia incompleta y expresividad variable. La FSHD1 (95 % de los pacientes) se asocia con la contracción patogénica de la repetición D4Z4 en el haplotipo 4qA; la técnica utilizada para el diagnóstico molecular es la transferencia de Southern. La FSHD2 se asocia con mutaciones en *SMCHD1* (18p11.3) en presencia de un alelo permisivo en 4q35 (herencia digénica). Tanto en la FSHD1 como en la FSHD2 se da hipometilación, y por lo tanto desrepresión del gen DUX4, localizado en la repetición macrosatélite D4Z4 en el cromosoma 4q35.

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss muestra heterogeneidad genética con diversos patrones de herencia: recesivo ligado al X (*EMD*), AD (*LMNA*) y AR (*LMNA*). Estos trastornos genéticos muestran un elevado grado de pleiotropía, con variantes alélicas que se expresan con otros fenotipos. Esto es especialmente cierto para el gen *LMNA*.

La distrofia muscular oculofaríngea se asocia con la expansión del trinucleótido GCN en el primer exón de PABPN1. En función del aumento de repeticiones, la herencia puede ser AR o AD.

9.5.2 Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatías relacionadas

La forma más común de neuropatía hereditaria es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) o neuropatía sensitivo-motora hereditaria. Se diferencian las formas de CMT desmielinizantes o tipo 1 (CMT1) de las formas de CMT axonales tipo 2 (CMT2). Generalmente CMT1 y CMT2 muestran herencia AD. Las formas con herencia AR se indican como CMT4. Hay variantes ligadas al cromosoma X (CMTX). Las neuropatías CMT y relacionadas muestran gran heterogeneidad genética. Los genes CMT más prevalentes en la población española son *PMP22* (CMT1A, duplicación 1,4 Mb y mutaciones puntuales), *GJB1* (CMTX1), *GDAP1* (AR-CMT2K y CMT2K), *SH3TC2* (CMT4C) y *MPZ* (CMT1B y CMT2J).

9.5.3 Atrofia muscular espinal

El gen *SMN* está presente en dos copias que conforman una duplicación invertida: *SMN1* (telomérica) y *SMN2* (centromérica). La diferencia crítica entre

Tabla 10. Coreas hereditarias más frecuentes

	Gen	Comentarios
Coreas no Huntington de herencia autosómica dominante		
C9orf72	*C9orf72*	Fenocopia de EH. Asocia enfermedad de motoneurona
HDL1	*PRNP*	Fenocopia de EH. Demencia rápidamente progresiva
HDL2	*JPH3*	Fenocopia de EH. Ancestros africanos
SCA17 (HDL4)	*TBP*	Fenocopia de EH. Ataxia familiar
DRPLA	*ATN1*	Fenocopia de EH. Ataxia familiar
CHB	*NKX2-1*	Corea infantil sin progresión en edad adulta
CHB	*ADCY5*	Corea infanto-juvenil. Mioquimias faciales
Otras enfermedades de herencia autosómica dominante que pueden asociar corea		
SCA1	*ATXN1*	Ataxia familiar
SCA2	*ATXN2*	Ataxia familiar
SCA3	*ATXN3*	Ataxia familiar
NBIA-3	*NFT*	Acumulación cerebral de hierro
Fahr	*SLC20A (y otros)*	Calcificación idiopática familiar de los ganglios basales
Coreas de herencia autosómica recesiva		
Coreoacantosis	*VPS13A*	Acantocitosis. Discinesias orolinguomandibulares
Enfermedad de Wilson	*ATP7B*	Acumulación de cobre
PKAN	*PANK2*	Acumulación cerebral de hierro
PLAN	*PLA2G6*	Acumulación cerebral de hierro
Aceruloplasminemia	*CP*	Acumulación cerebral de hierro

CHB: corea hereditaria benigna; DRPLA: atrofia dentato-rubro-palido-luysiana; HDL: *Huntington's disease-like*; NBIA: neurodegeneración cerebral con acúmulos de hierro; PKAN: neurodegeneración asociada al déficit de pantotenato quinasa; PLAN: neurodegeneración asociada al déficit de fosfolipasa A; SCA: ataxia espinocerebelosa.

Tabla 11. Estudios genéticos en ataxia de inicio tardío (>25 años)

	Primer nivel (mutaciones dinámicas)	Segundo nivel (panel de genes o exoma completo, según disponibilidad)
Herencia AD	SCAs 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17, DRLPA: expansiones CAG	Incluir *KCNA1*, CACNA1A*, KCNC3, PRKCG, ITPR1, FGF14, AFG3L2, ELOVL4, TGM6, ELOVL5, CCDC88, MME, FAT2, PLD3, STUB1*
Herencia AR	Ataxia de Friedreich: expansión GAA en intrón de gen *FXN* Si neuro(no)patía sensitiva y/o tos crónica > CANVAS: expansión en gen *RFC1*	Incluir *PGN, SYNE1, POLR3A, NPC1, POLG, SACS, HEXA, FXN*
Herencia LX	Si varón > 50 años > FXTAS (expan-sión CGG en gen *FMR1*)	

CANVAS: síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular; DRLPA: atrofia dentato-rubro-palido-luysiana; FXTAS: síndrome de temblor y ataxia asociado a premutación en X frágil; SCA: ataxia espinocerebelosa.
*KCNA1 y CACNA1A se han asociado con ataxia episódica; CACNA1A también se ha asociado con otros fenotipos que incluyen ataxia.

Tabla 12. Estudios genéticos en ataxia de inicio precoz (<25 años)

	Primer nivel (mutaciones dinámicas)	Segundo nivel (panel de genes o exoma completo, según disponibilidad)
Herencia AR	Ataxia de Friedreich: expansión GAA en intrón de gen *FXN*	Incluir *ATM, APTX, SETX, POLR3A, SACS, POLG, CoQ8A, HEXA, ATP7B, FXN, CYP27A1, MTTP, TTPA, TDP-1, MRE11, ADCK3, C10orf2, KIF1C, GBA2, TWNK*
Herencia AD	SCAs 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17, DRLPA: expansiones CAG	

CANVAS: síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular; DRLPA: atrofia dentato-rubro-palido-luysiana; FXTAS: síndrome de temblor y ataxia asociado a premutación en X frágil; SCA: ataxia espinocerebelosa.
*KCNA1 y CACNA1A se han asociado con ataxia episódica; CACNA1A también se ha asociado con otros fenotipos que incluyen ataxia.

SMN1 y *SMN2* es la transición c.840C>T en *SMN2* que provoca un *splicing* alternativo generando de forma mayoritaria la exclusión del exón 7, lo que produce una proteína truncada no funcional (solo se expresa un 10 % de proteína funcional).

La atrofia muscular espinal es una enfermedad con patrón de herencia AR producida por deleciones homocigotas del gen *SMN1* (5q13) en el 95-98 % de los pacientes. Con menor frecuencia, los pacientes son heterocigotos compuestos de una deleción y una mutación puntual en *SMN1*. Se valora el número de copias de *SMN2* con interés pronóstico, ya que se ha establecido una correlación entre el tipo de AME y el número de copias de *SMN2* (a mayor número de copias, menor gravedad).

9.5.4 Esclerosis lateral amiotrófica

Solo el 10 % de los casos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) son hereditarios. La ELA presenta heterogeneidad genética, siendo las causas más frecuentes *C9orf72* (expansión del hexanucleótido GGGGCC) y *SOD1*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ronald Cohn R, Scherer S, Hamosh A. Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine, 9th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2023.
2. Read A, Donnai D. New Clinical Genetics. A Guide to Genomic Medicine, 4th ed. Banbury, UK: Scion Publishing Ltd; 2021.
3. Palau F. Enfermedades Raras [Ciencia y realidad de la rareza en medicina]. Editorial Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y Los Libros de la Catarata, Madrid 2020.
4. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. Essays Biochem 2018;62:643-723.
5. VV.AA. Genética médica. En: Rozman C, Cardellach F, Nicolás JM, Cervera R eds. Farreras-Rozman Medicina Interna, 19º ed. Barcelona: Elsevier;2020:1123-1233.
6. VV.AA. Human genetics. En: Kliegman RM, St. Geme JW, III, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson KM ed-Nelson Textbook of Pediatrics 21st ed. Philadelphia: Elsevier;2020:627-687.
7. Palau Martínez F, Garrabou Tornos G. Enfermedades monogénicas raras. En: Rozman C, Cardellach F, Nicolás JM, Cervera R eds. Farreras-Rozman Medicina Interna, 20ª ed. Barcelona: Elsevier;2024:1236-1250.
8. Pérez Jurado LA, Palau Matínez F. Asesoramiento genético. Terapia génica. En: García JJ, Cruz O, Montegi S, Moreno JM eds. Cruz Manual de Pediatría. Majadahonda; 2020: 287-91.
9. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force; Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006; 15: 77-83. doi: 10.1007/s10897-005-9014-3
10. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. Nat Rev Genet 2018;19:253-268.
11. Palacios-Verdú MG, Pérez-Jurado LA. Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. Pediatr Integral. 2014;18:515-28.
12. Palau F, Hoenicka J. Genoma humano y análisis genético. En: Caraballo R, Campistol Plana J, Gonzalez Rabelino G eds. Neuropediatría. Fundamentos Prácticos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2022, p. 94-112.
13. Tizzano Ferrari E, Lapunzina Badía P. El diagnóstico molecular en enfermedades y síndromes genéticos: hacia la genómica en el ámbito asistencial. En: García JJ, Cruz O, Montegi S, Moreno JM eds. Cruz Manual de Pediatría. Majadahonda; 2020: 275-78.
14. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. Nat Rev Drug Discov. 2020;19:93-111.
15. Singh NN, Howell MD, Androphy EJ, Singh RN. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. Gene Ther 2017;24:520-26.
16. Palau F, García-Alix A, Lapunzina Badía P. Genética para neurólogos. Madrid: Editorial Síntesis, 2020.
17. Guía oficial de práctica clínica en demencias. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2018. URL: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf
18. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. URL: https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf
19. Jesús S, Santos D. Recomendaciones para el abordaje de estudios genéticos en Trastornos del Movimiento, Ataxias y Paraparesias. Sociedad Española de Neurología. 2023. URL: https://www.sen.es/pdf/2023/Manual_Genetica_TM.pdf

CAPÍTULO 27

Neurorradiología y neuroimagen funcional

Zhao Hui Chen Zhou
Servicio de Neurorradiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Juan Álvarez-Linera Prado
Servicio de Neurorradiología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La **tomografía computarizada (TC)** fue desarrollada para uso clínico entre 1972 y 1973 por el premio Nobel Sir Godfrey Hounsfield. Se basa en los principios de atenuación diferencial del haz de rayos X, usando un haz de rayos X muy colimado. Los fotones que atraviesan al paciente son captados por los detectores del TC, que muestran un índice de intensidad diferencial en una escala de grises dependiendo de los distintos tejidos. De tal forma, los distintos tejidos se van a poder representar mediante una escala de grises o escala de Hounsfield (UH) (Tabla 1).

La obtención de imágenes por TC ha avanzado significativamente, pasando de la exploración de un solo detector, que requería mucho tiempo, al TC multidetector helicoidal, que permite la adquisición de conjuntos de datos isotrópicos con una dimensión de vóxel de ≤0,6 mm en apenas unos segundos.

Tabla 1

Estructura	UH
Aire	-1000
Calcio	140-200
Grasa	-30 a -100
Hueso	1000
Líquido cefalorraquídeo	0
Sangre aguda	56 a 76
Sustancia blanca	23 a 34
Sustancia gris	32 a 41

La TC permite resaltar un tejido específico mediante el uso de algoritmos de reconstrucción, que se denominan ventanas, con diferente anchura y nivel para acentuar las diferencias en la atenuación entre las diferentes estructuras. Se recomienda la valoración sistemática del estudio mediante al menos tres ventanas (cerebral, ósea y de partes blandas) para reducir errores diagnósticos.

La principal ventaja de la TC cerebral es su amplia disponibilidad y la rapidez de adquisición, lo que la hace esencial para su uso en el contexto urgente. Sin embargo, como principal inconveniente hay que tener en cuenta la radiación ionizante y los artefactos por endurecimiento del haz que limitan la valoración de regiones específicas como la fosa posterior y que tiene una menor resolución de contraste que la resonancia magnética.

Entre las distintas indicaciones, la TC craneal es la prueba de elección para valoración del traumatismo craneoencefálico ya que permite identificar los diferentes tipos de hemorragias intracraneales intra o extraaxiales con una elevada sensibilidad[1] y detectar fracturas.

La TC es la técnica inicial para la valoración de pacientes con sospecha de ictus, permitiendo **des-**

cartar hemorragias intracraneales y detectar signos de isquemia aguda como es la pérdida de diferenciación córtico-subcortical con hipodensidad (Figura 1), siendo más fácilmente identificada en la ínsula y núcleo lenticular, y el signo de la cuerda con la ACM hiperdensa. Para la circulación anterior, estos cambios isquémicos se pueden cuantificar mediante la escala ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*), identificando aquellos pacientes con pocas probabilidades de beneficiarse de la trombolisis[2]. La angiografía por TC cerebral y de los troncos supraaórticos permite mediante el uso de contraste el estudio de los vasos arteriales cervicales y del polígono de Willis, y detectar oclusiones arteriales (Figura 1), con elevada sensibilidad y especificidad. La angio-TC permite detectar los trombos oclusivos y determinar el grado de colateralidad leptomenígea que se correlaciona con la presencia de tejido salvable y la evolución tras la reperfusión. En este sentido, en los últimos años con el desarrollo de la tecnología se ha ido implantando la angio-TC multifásica (Figura 2) para una mejor determinación del grado de colateralidad mediante el uso de distintas fases (arterial, venosa media y venosa tardía), siendo una técnica de fácil adquisición e interpretación[3].

La TC con perfusión (Figura 3) permite evaluar los cambios transitorios en el realce del tejido cerebral por el paso de contraste a través de los vasos intracraneales a lo largo del tiempo. Se obtienen distintos mapas con información sobre el tiempo de tránsito medio, volumen sanguíneo cerebral y flujo sanguíneo cerebral, permitiendo estimar la relación entre *core* isquémico y penumbra mediante la determinación del *mismatch*.

Adicionalmente, el uso del contraste yodado intravenoso aumenta la sensibilidad y especificidad de la técnica, ayudando en la detección y caracterización de tumoraciones y lesiones vasculares.

Desde principios de la década de los 2000 y con el desarrollo tecnológico, se ha ido implementando la tecnología de la TC de energía dual (DECT) de forma progresiva. La DECT utiliza dos espectros de energía diferentes, producidos por dos ajustes de pico de kilovoltaje (kVp) diferentes, bien por dos fuentes de rayos X o por otras técnicas (sistemas de detectores de doble capa o conmutación rápida de picos de kilovoltaje).

La ventaja del DECT es la capacidad de caracterización y diferenciación de materiales, basada en adquisiciones de alta y baja tensión de pico. Los materiales con densidades Hounsfield iguales a 120 kVp pueden diferenciarse analizando los cambios de atenuación de los materiales en función de la energía (por ejemplo, 80 frente a 140 kVp).

Figura 1

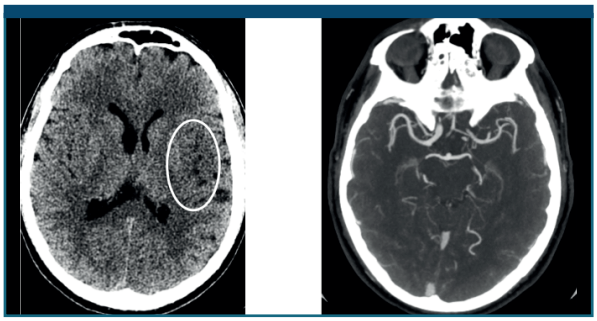


Figura 2

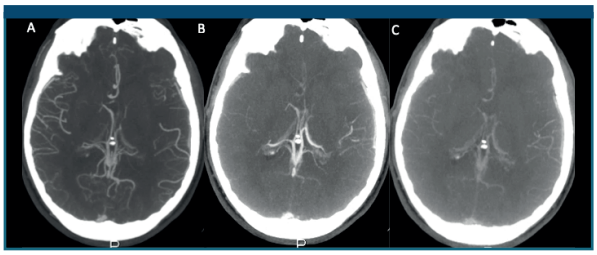
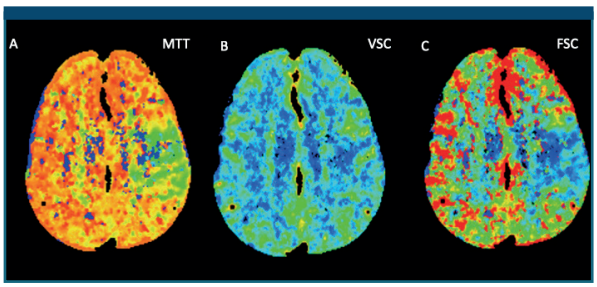


Figura 3



El DECT permite la eliminación de estructuras óseas de forma automática en los angio-TC, siendo una potente herramienta para la evaluación de los vasos intracraneales y la presencia de malformaciones vasculares como aneurismas, superior frente a un angio-TC normal.

Además, la DECT presenta múltiples aplicaciones en el campo de la neurorradiología[4] entre los que podemos destacar:

1) Diferenciación de hemorragia (transformación hemorrágica de un infarto o hemorragia suba-

racnoidea) de la extravasación de contraste en los controles de ictus post-trombectomía.

2) Diferenciación de hemorragia intracraneal benigna de tumoral.

3) Caracterización de lesiones cervicales mejorando el realce de contraste y la delineación de tumores de cabeza y cuello, aumentar la sensibilidad y especificidad en la invasión ósea o cartilaginosa o en la diferenciación de recurrencia vs. cambios post-tratamiento en el seguimiento oncológico[5].

4) Detección de edema óseo.

5) Reducción de artefacto por material externo como material post-quirúrgico (*coils* o clips en aneurismas, cuerpos extraños...).

6) Reducción de dosis de contraste.

2. RESONANCIA MAGNÉTICA

La **resonancia magnética** (RM) depende de una compleja reacción de los núcleos atómicos a la aplicación de campos magnéticos y pulsos de radiofrecuencia sin ningún efecto secundario. Las imágenes de RM son el resultado de la señal que emiten los protones de los átomos de hidrógeno que forman parte del agua y de la grasa. La rapidez con que interaccionan los distintos tejidos con los pulsos de radiofrecuencia condiciona los tiempos de relajación T1 y T2, que determinan el contraste de la imagen y permiten identificar con precisión la anatomía y la patología cerebral.

Mediante la manipulación de los parámetros de los pulsos de radiofrecuencia, se pueden obtener las diferentes secuencias, siendo las básicas:

- **Secuencias *spin eco* (SE)**: se emite un primer impulso de 90º y un segundo pulso de 180º, y según los tiempos de eco (TE) y de repetición (TR), podemos obtener imágenes potenciadas en T1 (TE y TR cortos), T2 (TE y TR largos) o densidad protónica (DP) (TE corto y TR largo). La duración de estas secuencias es mayor, pero tienen mayor calidad y son más anatómicas.

- **Secuencia *turbo spin eco* (TSE)** o ***fast spin eco* (FSE)**: aplica un pulso de excitación de 90º y se sigue de dos o más ecos de espín de 180º. Permite obtener secuencias de forma más rápida.

- **Secuencias eco de gradiente (GRE)**: la señal se adquiere mediante la inversión de la polaridad del campo magnético externo con un ángulo de excitación <90º, consiguiendo unos TE y TR más cortos. La duración de estas secuencias es menor, con una alta resolución, aunque son sensibles a la susceptibilidad y menos anatómicas.

- **Secuencias de inversión recuperación**: se emite una onda de 180º previo a la secuencia normal, permitiendo anular a voluntad la señal de determinados tejidos como es el caso de las secuencias FLAIR que suprimen la señal del líquido libre.

- **Secuencias con saturación selectiva de la grasa**: se emite una onda de 180º con frecuencia que coincide con la del átomo de H+ de la grasa, suprimiendo la señal de la grasa, como las secuencias *fat-sat* o SPIR.

El uso de contraste con gadolinio realza el contraste en la resonancia magnética, permitiendo detectar aquellas lesiones con alteración de la barrera hematoencefálica como tumores o lesiones vasculares, aumentando el rendimiento diagnóstico. Los contrastes con gadolinio son seguros, siendo las reacciones adversas muy poco frecuentes y por lo general no son graves. Existen casos descritos de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal grave por el gadolinio, aunque es una entidad infrecuente con casos aislados descritos.

La RM es una técnica que carece de radiaciones ionizantes, que permite obtener imágenes con una elevada resolución de contraste, siendo la técnica de elección para evaluación de múltiples patologías intracraneales (degenerativas, tumorales, infeccioso-inflamatorias y congénitas) (Figuras 4 y 5). Como inconveniente, tenemos la mayor duración de los tiempos de exploración, menor disponibilidad y mayor corte de la prueba. Está contraindicada en pacientes con materiales o implantes metálicos no compatibles con los imanes de la RM. No se ha demostrado ningún efecto adverso en el feto en máquinas de RM de 3T o menor, por lo que el embarazo no es una contraindicación, aunque se recomienda su uso con prudencia[6].

2.1 Secuencia de difusión

La RM es más sensible y específica para el estudio de patología isquémica aguda, gracias al uso de las **secuencias de difusión**, basada en la medición del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua dentro de un vóxel de tejido. Muestra cambios hiperintensos en el tejido isquémico minutos después de la oclusión arterial debido a una reducción del ADC por edema citotóxico (Figura 6). En términos generales, el aumento de la señal en DWI con caída en ADC representa isquemia irreversible. El patrón de lesión en DWI ayuda a identificar la etiología del infarto y la correlación de la señal DWI y T2/FLAIR ayudar a distinguir la cronología del ictus[7].

Figura 4

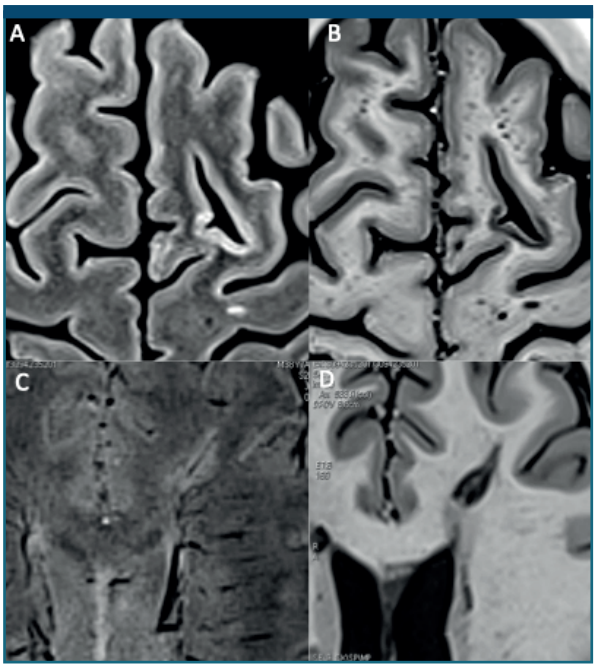
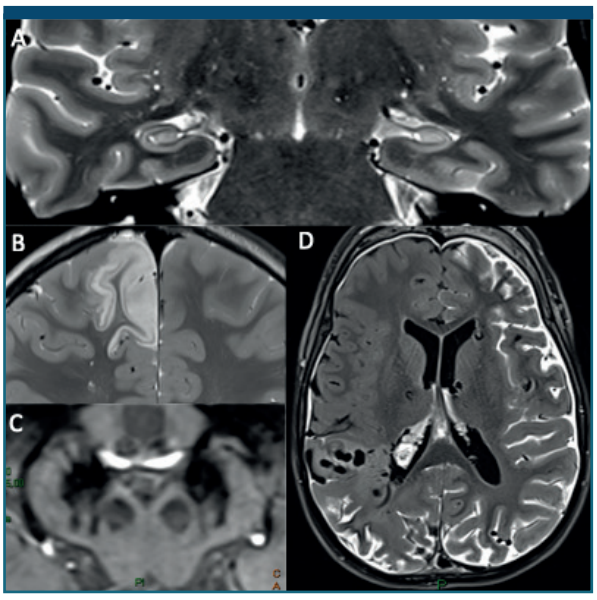


Figura 5



2.2 Secuencia tensor de difusión y tractografía

La imagen con **tensor de difusión (DTI)** es una técnica de RM que utiliza la difusión anisotrópica para estimar la organización axonal de la sustancia blanca del cerebro. Es una reconstrucción de la difusividad direccional a partir de múltiples secuencias de DWI que detectan la movilidad de los protones en varias direcciones. Se crean imágenes que representan mapas de difusividad media y anisotropía

Figura 6

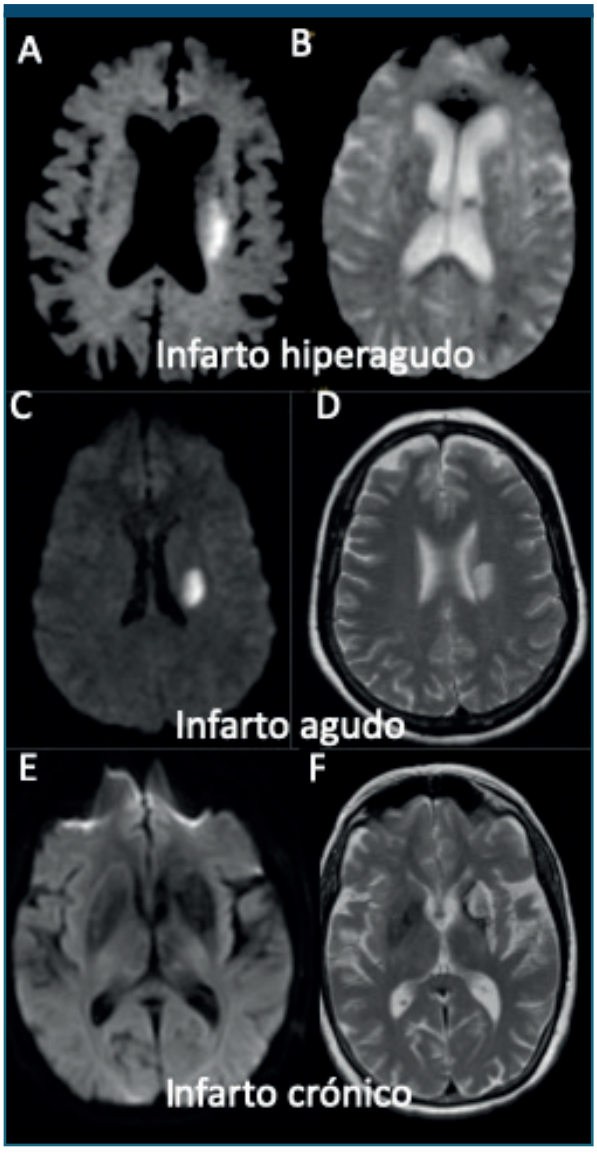


Figura 7

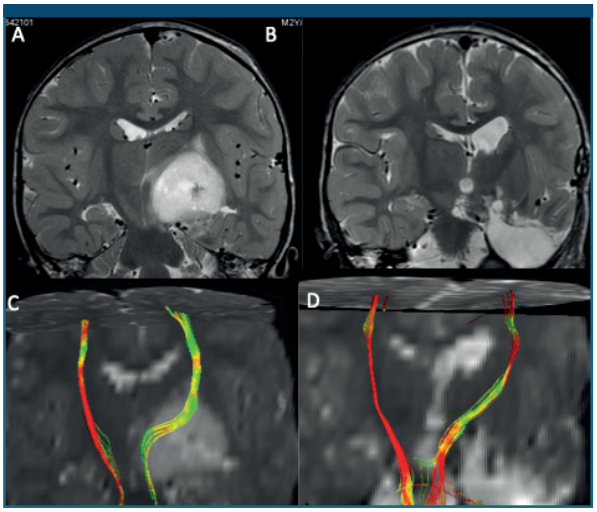
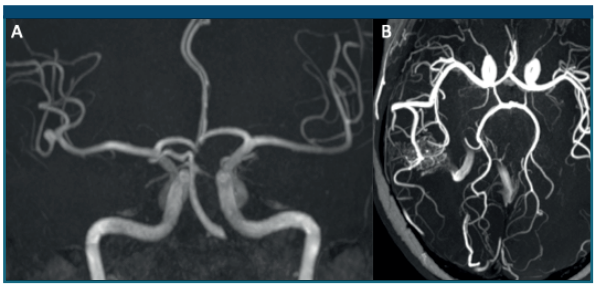


Figura 8



fraccional (FA) para caracterizar la magnitud de la difusión[8]. Con la información del DTI, se puede realizar tractografía con reconstrucción 3D para valorar los tractos neuronales, codificando los tractos por colores en función de su dirección. La tractografía es útil para la planificación quirúrgica de lesiones focales como tumores y displasias (Figura 7).

2.3 Angiografía por RM

Existen diferentes técnicas para realizar angiografía por RM: *time-of-flight* (TOF), *phase-contrast* (PC) y angio-RM con contraste.

La **secuencia TOF** (Figura 8) se basa en la señal hiperintensa de la sangre que entra en un volumen de imagen en el que el tejido estacionario tiene baja señal debido a la saturación que provoca el TR corto, sin necesidad de usar contraste intravenoso. Actualmente, se realizan técnicas 3D TOF que ofrecen una mayor señal y resolución, siendo la exploración habitual para el estudio de las arterias intracraneales. La secuencia TOF tiene un alto valor predictivo negativo, pero bajo valor predictivo positivo, por lo que se suele utilizar más para el estudio de aneurismas, y menos para el estudio de estenosis intracraneales.

La **angio-RM con contraste** (Figura 9) utiliza imágenes 3D rápidas durante la inyección del agente de contraste para diferenciar la sangre del tejido estático. La técnica requiere una sincronización adecuada entre la inyección del bolo y la obtención de imágenes, lo que puede ser más difícil en pacientes con enfermedad vascular. Una ventaja de la angio-RM por contraste es la posibilidad de utilizar vistas en cine para visualizar las características del flujo permitiendo evaluar la fase arterial y venosa. La an-

Figura 9

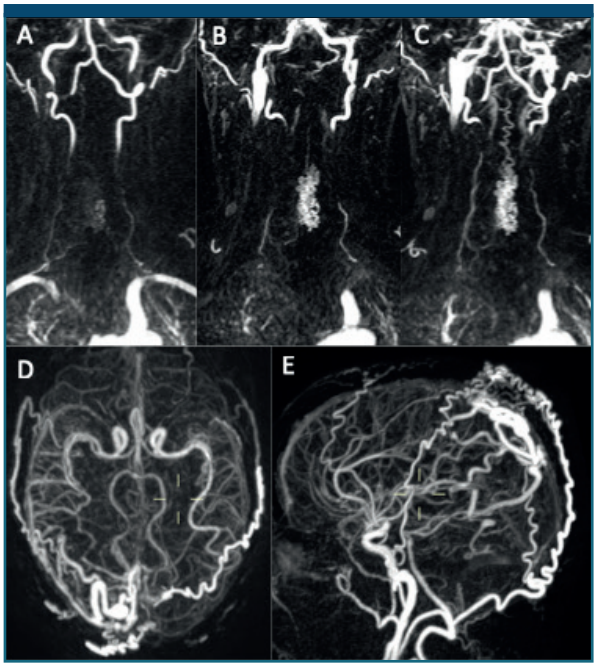
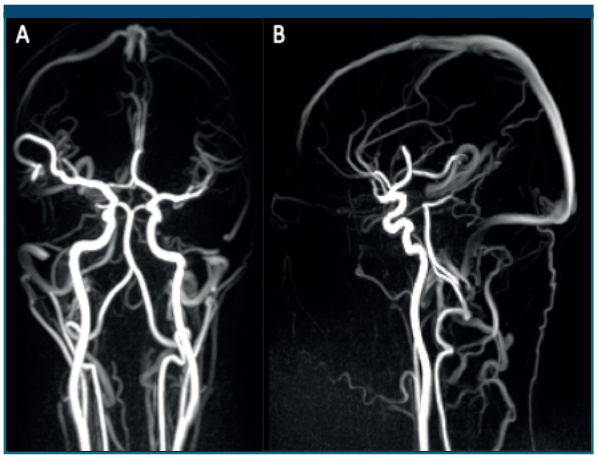


Figura 10



gio-RM con contraste es la técnica preferida para el estudio de carótidas y malformaciones vasculares.

La **angiografía con *phase-contrast*** (Figura 10) se utiliza generalmente para la obtención de imágenes del flujo venoso. Su sensibilidad a la velocidad permite visualizar el flujo sanguíneo venoso más lento, lo que la convierte en una buena alternativa a la tomografía computarizada (TC) con contraste en la valoración de los senos venosos.

2.4 Estudio de pares craneales

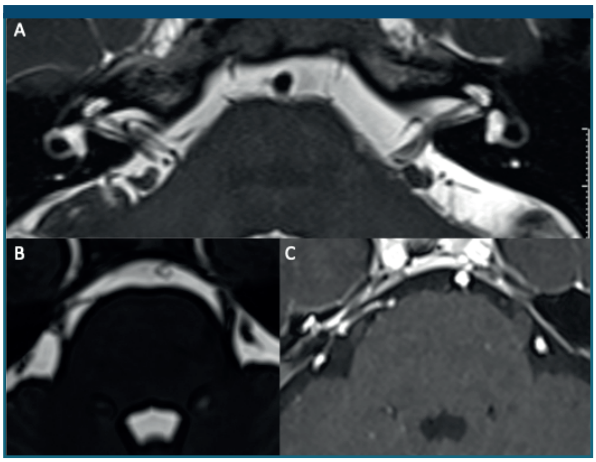
La RM es la técnica *gold standard* para el estudio de los pares craneales, gracias al uso de secuencias de **SSFP (*steadystate free precesion*)**, para la visualización de los espacios cisternales de los nervios craneales gracias a su resolución espacial submilimétrica y de alto contraste[9]. Estas secuencias suelen mostrar nervios craneales oscuros sobre un fondo de LCR brillante (Figura 11).

La TC es inferior a la RM en la visualización de los propios nervios craneales, debido a su baja resolución de contraste. Pero puede ser útil para evaluar los segmentos intraóseos de los nervios craneales y los posibles cambios óseos asociados. En particular, la TC es óptima para estudiar los agujeros óseos de la base del cráneo y las lesiones traumáticas óseas.

2.5 Secuencia eco de gradiente y susceptibilidad magnética

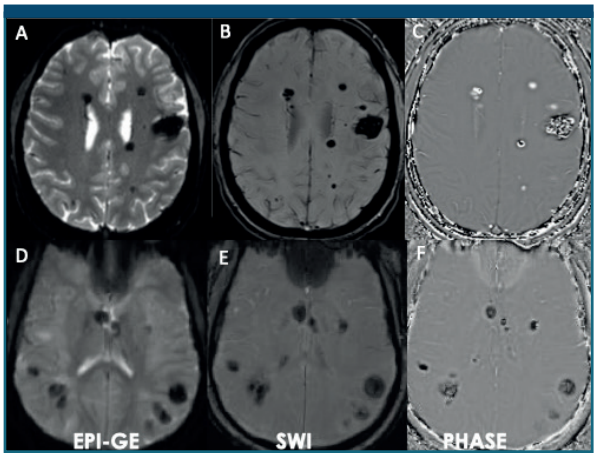
Las imágenes de eco de gradiente de TE largo generan imágenes ponderadas en T2*. Las **secuencias T2*** ofrecen ciertas ventajas, como la visualización de hemoderivados (por ejemplo, la hemosiderina) y la calcificación, aunque esta sensibilidad implica más artefactos de distorsión de la imagen.

Figura 11



Sin embargo, la técnica se ha desarrollado y en la actualidad se utilizan secuencias de susceptibilidad paramagnética (SWI). Se trata de imágenes 3D eco de gradiente que combinan información de magnitud y de fase. Permiten visualizar materiales que originan distorsión focal del campo magnético y generan alta susceptibilidad, como los productos de degradación de la sangre, pero también tienen alta susceptibilidad el aire, el metal y el calcio.
Estas secuencias **doblan la detección de microhemorragias** respecto a las secuencias eco de gradiente y son dependientes de la intensidad del campo magnético[10]. También tienen la ventaja de poder diferenciar la hemosiderina del calcio debido a su diferente efecto sobre la imagen de fase (Figura 12) lo que aumenta la precisión diagnóstica.

Figura 12



2.6 Perfusión por RM

Existen distintos métodos para realizar perfusión con RM, entre las técnicas clásicas tenemos la perfusión con DSC (*dynamic susceptibility contrast*) que es la más usada y conocida, y también la perfusión DCE (*dynamic contrast enhancement*). En ambos métodos, se inyecta un bolo de agente de contraste y se obtiene una exploración dinámica. A medida que el contraste llega al tejido, una secuencia T2* sufre una pérdida de señal relacionada con la susceptibilidad (DSC), o una secuencia ponderada en T1 experimenta un aumento de la señal (DCE). Las características del patrón de flujo dinámico píxel a

píxel pueden convertirse matemáticamente para calcular el volumen sanguíneo cerebral (VSC), flujo sanguíneo cerebral (FSC), (CBF), tiempo medio de tránsito (MTT) y tiempo hasta el pico (TTP) y visualizarse como imágenes de perfusión.

Existe una tercera técnica de perfusión por RM, que es el ASL (*arterial spin labeling*)[11], es una técnica más reciente que no requiere la inyección de gadolinio. Se trata de una técnica de RM que mide la perfusión tisular (flujo sanguíneo) utilizando los protones de la sangre arterial marcados magnéticamente como trazador endógeno, sustituyendo de esta forma al contraste exógeno. El parámetro más comúnmente derivado es el flujo sanguíneo cerebral (FSC). En la práctica clínica, ASL resulta ser una técnica que depende en gran medida del operador debido a las variaciones fisiológicas y anatómicas y, por lo tanto, requiere una gran atención y un control de calidad individualizado en cada caso. ASL es una técnica con menor sensibilidad a los artefactos de susceptibilidad magnética por lo que puede ser un buen complemento a la perfusión con DSC. Además, es muy sensible a pequeños cambios en el flujo relacionados con la actividad neuronal por lo que es una alternativa al PET en algunos casos de epilepsia y enfermedades neurodegenerativas.

Las secuencias de perfusión son fundamentales tanto para el estudio diagnóstico como para el seguimiento post-tratamiento de los tumores cerebrales, permitiendo una evaluación más precisa de las lesiones intracraneales, siendo útil para la clasificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento de los tumores cerebrales, debido a su capacidad para evaluar el microentorno tisular[12] (Figura 13).

2.7 RM funcional y espectroscopia

La **RM funcional** permite detectar la actividad neuronal mediante la identificación de sutiles cambios en la susceptibilidad magnética relacionados con la oxigenación de la sangre[13]. Se obtiene una secuencia FE dinámica ponderada con T2* (secuencias BOLD) para controlar los cambios de señal píxel a píxel a lo largo del tiempo del experimento. En el método paradigmático, se establece una correlación entre los cambios regionales de señal y las tareas que estimulan regiones funcionales del cerebro. La RM funcional se utiliza sobre todo para evaluar regiones del cerebro elocuentes que rodean lesiones focales cerebrales (Figura 14). Se suelen utilizar múltiples paradigmas para identificar los centros motores y del lenguaje. Se requiere un entrenamiento especial para garantizar que el paciente entienda y acate las instrucciones de la tarea dadas durante el examen.

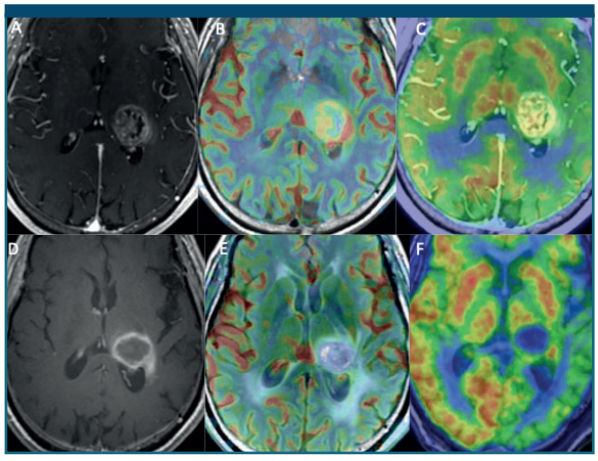
La **espectroscopia por RM** ha formado parte del arsenal de secuencias desde los primeros tiempos de la RM. Permite detectar la presencia y concentración de diversos metabolitos, como el N-acetil aspartato (NAA), la colina, la creatinina, el ácido láctico y el mioinosotol. La forma normal de un gráfico de espectroscopia de resonancia magnética sigue el ángulo de Hunter, según el cual los picos de NAA, creatina y colina se alinean en orden descendente de derecha a izquierda. Es una técnica que permite aumentar la información acerca de lesiones focales y puede aportar datos relevantes en enfermedades metabólicas, aunque es técnicamente compleja y frecuentemente requiere tiempos largos de adquisición por lo que es menos utilizada en la clínica.

3. PET Y SPECT CEREBRAL

Las dos principales modalidades de medicina nuclear e imagen molecular del cerebro son la **tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET)**. Los inicios de la SPECT y la PET se remontan a las décadas de 1950 y 1960, cuando se utiliza la tomografía computarizada, que se describió en el campo de las imágenes de radionúclidos antes que las imágenes anatómicas tomográficas de rayos X.

Aunque las imágenes SPECT y PET proporcionan una visión de los aspectos funcionales de la neu-

Figura 13



ropatología, no están exentas de limitaciones. La mayor de estas limitaciones es la falta de correlación anatómica directa. Esta limitación se superó con la introducción de imágenes híbridas funcionales y anatómicas con adquisición simultánea de SPECT-TC y PET-TC, que se introdujeron en 1994 y 1998, respectivamente. La introducción de la imagen híbrida revolucionó la capacidad de localizar la funcionalidad en un lugar anatómico preciso. En el caso de la neuroimagen, la patología cerebral podía identificarse más fácilmente para orientar la comprensión de la enfermedad neurológica y dirigir las terapias o intervenciones neuroquirúrgicas.

Las imágenes de medicina nuclear con SPECT y PET han desempeñado históricamente un papel complementario en el estudio de las neoplasias cerebrales, contribuyendo a menudo a acotar un diagnóstico diferencial o a ayudar en la planificación del tratamiento. La 18F-FDG es un análogo de la glucosa, por lo que un aumento de la captación de 18F-FDG suele ser un marcador de un aumento del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, debido al alto nivel de captación fisiológica de fondo de la 18F-FDG en el cerebro, su uso es limitado en la evaluación de tumores cerebrales. No obstante, existe una correlación entre el grado de captación de 18F-FDG y el grado y la supervivencia del glioma. En entornos clínicos, la 18F-FDG también puede utilizarse como agente para intentar diferenciar entre necrosis por radiación y recidiva tumoral en gliomas de alto grado tratados.

La evaluación por imagen de pacientes con antecedentes de crisis epilépticas suele requerir un enfoque multimodal, a menudo combinando la RM convencional y la RM funcional con la SPECT y la PET. A diferencia de la evaluación de tumores cerebrales, tanto la SPECT como la PET desempeñan un papel fundamental en el estudio de la epilepsia. Ambas técnicas se suelen realizar en dos momentos temporales distintos, durante las crisis (ictal) y entre crisis (interictal). En la fase interictal, la función en la zona del foco suele estar disminuida, lo cual suele detectarse mediante PET ya que la SPECT tiene menor sensibilidad. En cambio, la SPECT es la técnica de elección para detectar aumento de función en la fase ictal, gracias a la rápida captación del radiofármaco, que debe ser inyectado en el momento de la crisis. Las lesiones pequeñas pueden pasar desapercibidas en los estudios funcionales, debido a su escasa resolución y la falta de referencias anatómicas. En la PET, esto se soluciona mediante un corregistro con la RM (Figura 15) o mediante la adquisición simultánea de RM y PET en aparato híbrido (PET/RM). En el caso de la SPECT, se realiza una sustracción de una SPECT ictal (con hiperfunción) y otro interictal para resaltar la actividad del foco y posteriormente se fusiona con una RM; esta técnica se denomina SISCOM y es muy útil en pacientes con crisis frecuentes sin lesión estructural evidente. Las secuencias ASL pueden obtener imágenes similares a la PET (Figura 16) aunque con menos sensibilidad y son útiles como complemento

Figura 14

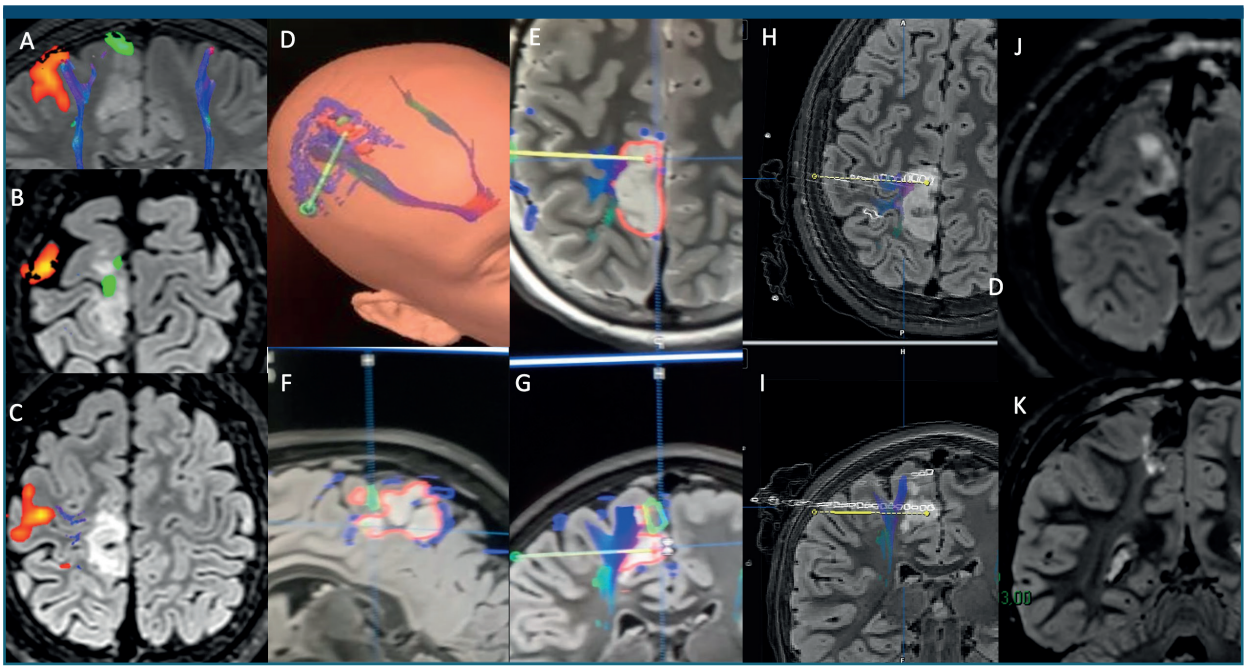
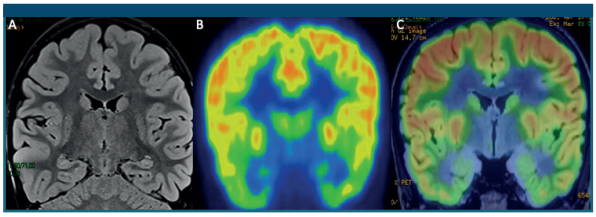


Figura 15



a la RM. También son útiles para el seguimiento de alteraciones funcionales conocidas, como el *status* epiléptico (Figura 17).

Los radiofármacos SPECT utilizados para la evaluación de la demencia y los trastornos neurodegenerativos son pocos. Entre ellos se incluye la evaluación directa mediante imágenes del transportador de dopamina (DaT) con 123I-Ioflupano, que es un sustrato para los transportadores estriatales de dopamina, y 99mTc-HMPAO, un agente de perfusión cerebral que permite la evaluación indirecta del metabolismo cerebral. La DaT SPECT proporciona una vía para diferenciar a los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (DCL), enfermedad de Parkinson (EP) y síndromes Parkinson-plus de otros subconjuntos de demencia.

Gran parte de la evaluación molecular por imagen de la demencia y las enfermedades neurodegenerativas se realiza mediante PET. El 18F-FDG es el radiotrazador más utilizado para la obtención de imágenes PET, ya que el metabolismo de la glucosa está directamente relacionado con la actividad funcional neuronal, por lo que la neurodegeneración se asocia a una menor captación. La perfusión con ASL también puede detectar hipofunción y puede usarse como cribaje junto con la RM estructural (Figura 18). Desde 2012 se dispone de nuevos agentes radiotrazadores de beta amiloide (Ab) que marcan las placas de Ab de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y son una herramienta muy útil en el diagnóstico diferencial con la demencia frontotemporal, ya que en estos casos no existe depósito de amiloide. En los últimos años se están desarrollando nuevos radiotrazadores como el flortaucipir, que se dirigen a las proteínas tau mal plegadas de la enfermedad de Alzheimer, pero su uso se limita actualmente a la investigación[14].

Figura 16

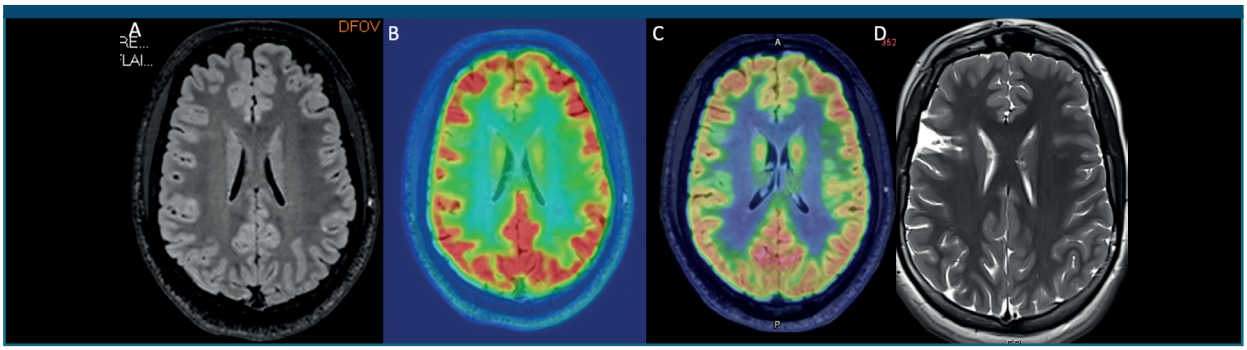


Figura 17

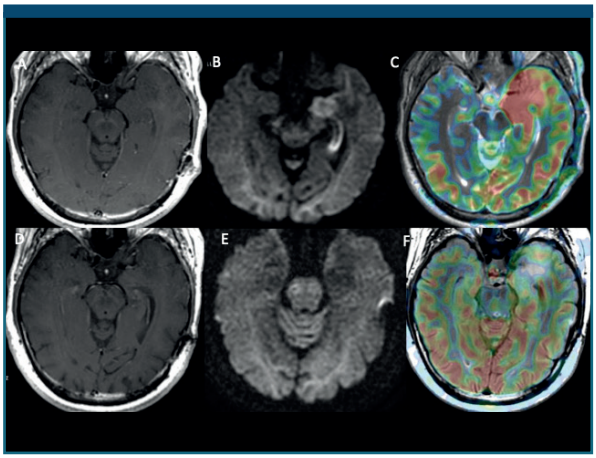
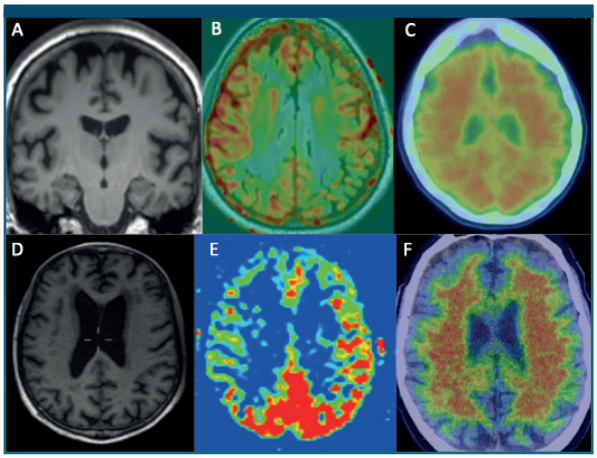


Figura 18



BIBLIOGRAFÍA

1. Wells J, Morris L. What are the sensitivity and specificity of head CT for subarachnoid hemorrhage? Evidence-BasedPractice 2013;16:6-7.
2. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of Ischemic Stroke. Continuum (MinneapMinn) 2016;22:1399-1423.
3. Wang Z, Xie J, Tang TY, Zeng CH, et al. Collateral Status at Single-Phase and Multiphase CT Angiography versus CT Perfusion for Outcome Prediction in Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke. Radiology 2020;296:393-400.
4. Postma AA, Das M, Stadler AA, Wildberger JE. Dual-Energy CT: What the Neuroradiologist Should Know. CurrRadiolRep 2015;3:16.
5. Roele ED, Timmer VCML, Vaassen LAA, van Kroonenburgh AMJL, Postma AA. Dual-Energy CT in Head and Neck Imaging. CurrRadiolRep 2017;5:19.
6. Gatta G, Di Grezia G, Cuccurullo V, et al. MRI in Pregnancy and Precision Medicine: A Review from Literature. J PersMed 2022;12:9.
7. Wu O, Schwamm LH, Sorensen AG. Imaging stroke patients with unclear onset times. NeuroimagingClin N Am 2011;21:327-44.
8. Lee SK, Kim DI, Kim J, et al. Diffusion-tensor MR imaging and fibertractography: a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies. Radiographics 2005;25:53-65.
9. Romano N, Federici M, Castaldi A. Imaging of cranial nerves: a pictorial overview. InsightsImaging 2019;10:33.
10. Haller S, Haacke EM, Thurnher MM, Barkhof F. Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. Radiology 2021;299:3-26.
11. Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, et al. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. Radiology 2016;281:337-356.
12. Sawlani V, Patel MD, Davies N, et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. InsightsImaging 2020;11:84.
13. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. NeurosurgClin N Am 2011;22:133-9.
14. Davis KM, Ryan JL, Aaron VD, Sims JB. PET and SPECT Imaging of the Brain: History, Technical Considerations, Applications, and Radiotracers. SeminUltrasound CT MR 2020;41:521-529.

CAPÍTULO 28

Neurorradiología intervencionista

Herbert Tejada Meza
Sección de Neurovascular, Servicio de Neurología. Sección de Neurorradiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

José María Navasa Melado
Sección de Neurorradiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Marta Riol Gallego
Sección de Neurorradiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

1. INTRODUCCIÓN

El neurointervencionismo es un campo complejo y multidisciplinar dentro del ámbito de la neurorradiología. Se especializa en un conjunto de técnicas y procedimientos mínimamente invasivos para el diagnóstico y tratamiento de distintas patologías relacionadas con el sistema nervioso central, cabeza, cuello y columna vertebral.

En los últimos años se ha producido un incremento exponencial de los procedimientos realizados dentro de este campo, con la subsiguiente necesidad de reestructurar circuitos asistenciales y formar profesionales (neurólogos, neurocirujanos o radiólogos) que estén adecuadamente capacitados para realizarlos. Esto, a su vez, hace que cada vez sea más frecuente encontrarse con pacientes tratados mediante estas técnicas, por lo que es conveniente estar familiarizado con las más frecuentes.

En este capítulo, se describen las principales técnicas y procedimientos, dentro de la neurorradiología intervencionista, con las que un neurólogo puede estar en contacto en el día a día de su labor asistencial.

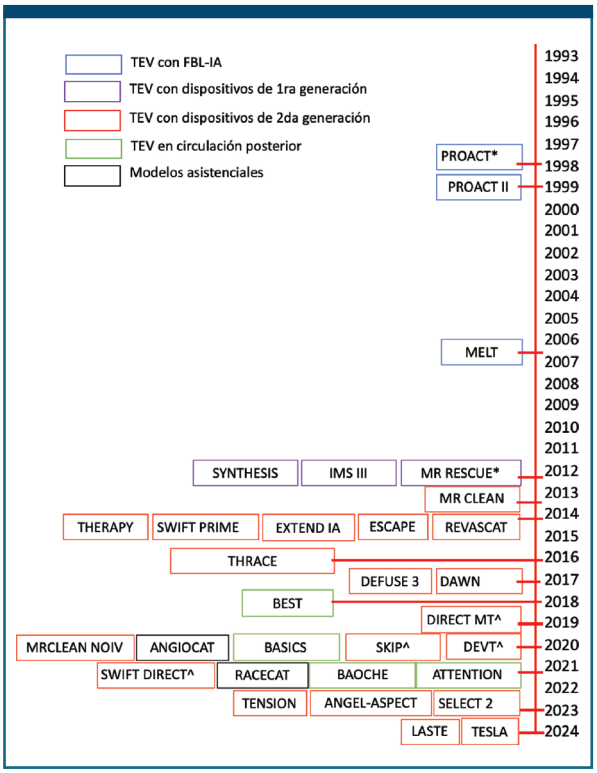
2. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL ICTUS ISQUÉMICO

El tratamiento endovascular (TEV) del ictus isquémico consiste en la recanalización de un segmento arterial ocluido, con la consiguiente reperfusión del territorio cerebrovascular afecto, mediante procedimientos mínimamente invasivos guiados por una angiografía con sustracción digital (cateterismos arteriales). El primer caso descrito en la literatura científica aparece publicado en 1958 en un artículo que recogía la experiencia del tratamiento fibrinolítico administrado a tres pacientes con ictus y presencia de oclusiones arteriales demostradas por arteriografía. Se trataba de una paciente con una oclusión proximal de la arteria carótida interna izquierda quien, además de recibir 50 000 unidades de fibrinolisina intravenosa (estreptoquinasa), recibió una infusión intraarterial del mismo medicamento directamente en la carótida ocluida, a una dosis de 25 000 unidades durante 15 minutos, una hora después de haber terminado la perfusión intravenosa (procedimiento que se repitió cada día durante los tres días siguientes)[1]. El resultado de esta intervención fue clínica y angiográficamente subóptimo, probablemente debido a múltiples razones como el inicio tardío del tratamiento (una semana después de iniciados los síntomas), las características de la oclusión arterial o una posible infradosificación del fármaco administrado. Desde entonces, hemos recorrido un largo camino en el desarrollo de este tipo de tratamientos con múltiples estudios que nos han permitido demostrar su utilidad en el ictus isquémico (Figura 1).

En el 2015 se publicaron 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que demostraron de forma contundente la superioridad del TEV frente al mejor manejo médico (incluido la fibrinolisis intravenosa) para

los pacientes con ictus isquémico por oclusión de un gran vaso en la circulación anterior y 6 horas o menos desde el inicio de los síntomas[2-6]. Tres años después, los resultados de los ECA DAWN y DEFUSE 3, demostraron que, con el uso de neuroimagen de perfusión, se podía realizar el TEV en pacientes con ictus isquémicos de hora de inicio desconocida, así como hasta 24 horas desde el inicio de los síntomas[7,8]. Todos estos resultados se reafirmarían en los años siguientes mediante otros estudios y metaanálisis[9-13]. Recientemente, los resultados de cinco ECA nos indicarían que los beneficios del TEV en el ictus isquémico también podrían apreciarse en pacientes con infartos cerebrales extensos ya establecidos[14,15]. En lo que respecta a oclusiones en circulación posterior, los ECA BAOCHE y ATTENTION confirmaron en el 2022, la utilidad el TEV para los ictus isquémicos secundarios a una oclusión de la arteria basilar en aquellos pacientes con déficits neurológicos moderados a graves[16,17].

Figura 1



Principales ensayos clínicos, sobre el tratamiento endovascular en el ictus isquémico, publicados hasta el momento y posicionados en una línea de tiempo en base al año de publicación del estudio.
*Ensayo clínico fase 2
^Diseño de no inferioridad
PROACT: *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke*; MELT: *Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial*; SYNTHESIS: *Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke*; IMS: *Interventional Management of Stroke*; MR RESCUE: *A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke*; MR CLEAN: *A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke*; THERAPY: *Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone*; SWIFT PRIME: *Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke*; EXTEND IA: *Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection*; ESCAPE: *Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke*; REVASCAT: *Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke*; THRACE: *Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke*; DEFUSE 3: *Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging*; DAWN: *Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct*; BEST: *Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion*; DIRECT MT: *Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke*; MRCLEAN NOIV: *A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke*; ANGIOCAT: *Direct to Angiography Suite Without Stopping for Computed Tomography Imaging for Patients With Acute Stroke*; BASICS: *Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion*; SKIP: *Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke*; DEVT: *Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke*; SWIFT DIRECT: *Solitaire With the Intention For Thrombectomy Plus Intravenous t-PA Versus* DIRECT *Solitaire Stent-retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke*; RACECAT: *Effect of Direct Transportation to Thrombectomy-Capable Center vs Local Stroke Center on Neurological Outcomes in Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion Stroke in Nonurban Areas*; BAOCHE: *Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion*; ATTENTION: *Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion*; ANGEL-ASPECT: *Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct*; SELECT 2: *Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes.*

Además de lo descrito en estos estudios, hoy en día la evidencia científica apunta a que uno de los objetivos del TEV del ictus isquémico debe ser conseguir la reperfusión completa del territorio vascular afectado en el menor tiempo posible y con el menor número de pases (intentos de extracción del trombo)[18,19]. Conseguirla con el primer pase es el nuevo estándar de calidad, pues se asocia significativamente con mejores resultados clínicos[18]. Sin embargo, tras el tercer pase, aumenta la probabilidad de obtener complicaciones hemorrágicas y un peor pronóstico funcional a los tres meses[20,21]. Para estimar el grado de reperfusión conseguido, inicialmente se usó la escala TICI (*thrombolysis in cerebral infarction*), posteriormente, en busca de obtener

descripciones más precisas y con una mejor correlación interobservador se modificó esta escala (mTICI), siendo esta versión la más utilizada hoy en día. Sin embargo, es de considerar que desde hace unos años Goyal y colaboradores, han planteado la escala eTICI como más exacta para definir los resultados angiográficos del TEV[22] (Tabla 1, Figura 2). También se ha descrito que probablemente sea el conseguir una reperfusión exitosa súbita (pasar de mTICI 0 a 2b-3 al realizar el último pase) lo que verdaderamente influye en el pronóstico funcional de los pacientes[23], sin embargo, hacen falta más estudios que confirmen esta hipótesis.

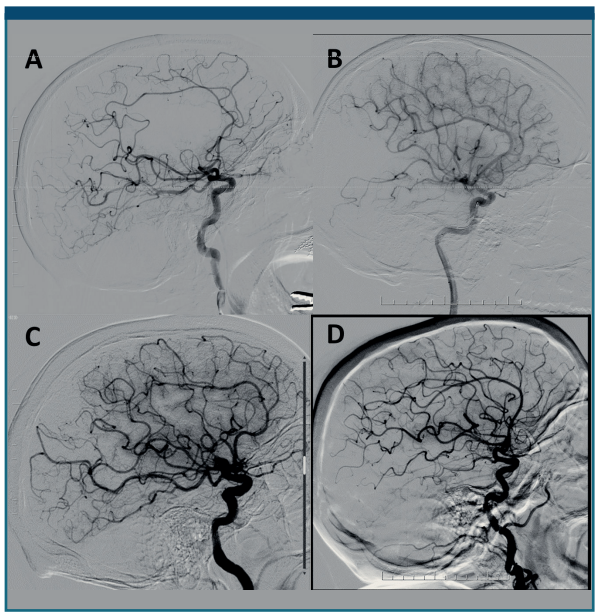
En busca de cumplir con estos objetivos, se han ido desarrollando distintas técnicas endovasculares para conseguir una mayor proporción de reperfusiones exitosas con el menor número de pases y en el menor tiempo posible[24]. Todas ellas parten de haber conseguido primero posicionar un catéter guía, con balón o sin balón, en la carótida interna (para oclusiones en la circulación anterior) o en la arteria vertebral (para oclusiones en la circulación posterior) y pueden agruparse en tres categorías: trombectomía mecánica mediante *stent retriever*, mediante aspiración directa y mediante técnicas combinadas. En las Figuras 3 y 4 se puede observar los distintos materiales que habitualmente se usan en una trombectomía mecánica.

Tabla 1. Escalas para cuantificar el grado de reperfusión vascular tras el TEV (TICI, mTICI, eTICI)

Grado	TICI	mTICI	eTICI
0/1	Sin o mínima reperfusión	Sin o mínima reperfusión	Sin o mínima reperfusión
2a	Reperfusión anterógrada en <50 % del territorio vascular	Reperfusión anterógrada en <50 % del territorio vascular	Reperfusión anterógrada en <50 % del territorio vascular
2b	Reperfusión anterógrada de 2/3 o más del territorio vascular	Reperfusión anterógrada de 50 % o más del territorio vascular	Reperfusión anterógrada de 50 % o más del territorio vascular
2c	-	-	Reperfusión casi completa del territorio vascular (escasas oclusiones corticodis-tales o flujo lento)
3	Reperfusión completa	Reperfusión completa	Reperfusión completa

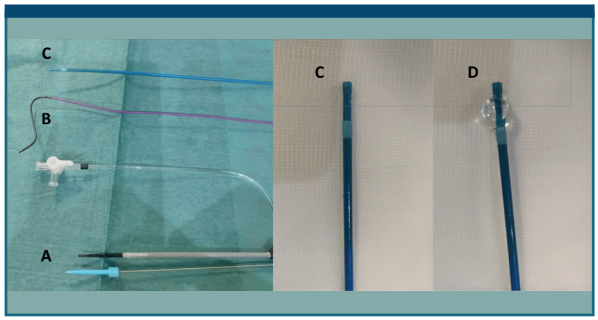
TEV: tratamiento endovascular; TICI: *thrombolysis in cerebral infarction*.

Figura 2. Ejemplos de arteriografías cerebrales según clasificación eTICI



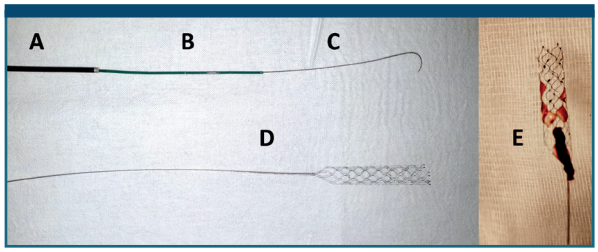
A) eTICI 2a. B) eTICI 2b. C) eTICI 2c. D) eTICI 3.
TICI: *thrombolysis in cerebral infarction.*

Figura 3. Materiales utilizados habitualmente durante una trombectomía mecánica



A) Introductor corto 9F con su respectiva guía, ambos sirven para conseguir el abordaje a nivel de la arteria femoral. B) Catéter diagnóstico tipo curva Sim 2 para cateterizar troncos supra-aórticos. C) Catéter guía-balón 9F a posicionar en carótida interna. D) Catéter guía-balón 9F inflado.

Figura 4. Materiales utilizados habitualmente durante una trombectomía mecánica



A) Catéter intermedio. B) Microcatéter. C) Microguía. D) *Stent retriever*. E) *Stent retriever con trombo.*

- **Trombectomía mecánica mediante *stent retriever***

  Con esta técnica se intenta capturar el trombo mediante un *stent*, para luego proceder a extraerlo al mismo tiempo que se bloquea e invierte el flujo sanguíneo mediante inflado de balón (en los casos en los que se accede mediante un catéter guía-balón) y aspiración desde el catéter guía que se encuentra posicionado a nivel proximal en un segmento arterial cervical (ej. arteria carótida interna) (Figura 5A-E). En algunos casos, como la presencia de trombos refractarios al tratamiento, se pueden desplegar dos *stent retrievers* (posicionados en «Y» o en paralelo dentro del segmento arterial ocluido), para luego proceder a su extracción simultánea al mismo tiempo que se bloquea e invierte el flujo sanguíneo como ya se ha descrito previamente (Figura 5I).

- **Trombectomía mecánica mediante aspiración directa (ADAPT: *A Direct Aspiration first Pass Technique*) (Figura 5F)**

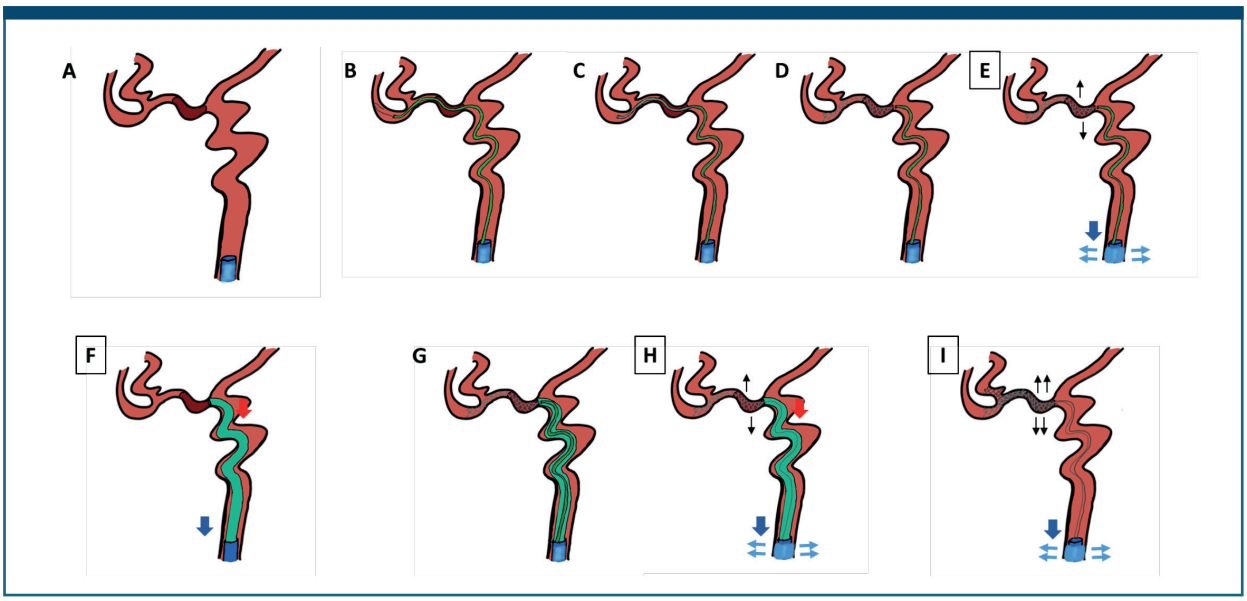
  En esta técnica, una vez posicionado el catéter guía a nivel cervical, se progresa un catéter intermedio (del mayor calibre posible que nos permita la arteria con el segmento ocluido) hasta posicionarlo en contacto con el extremo proximal del trombo, para luego aspirar desde ahí con el objetivo de capturarlo mediante presión negativa y proceder a su extracción (manteniendo una aspiración continua) hacia el interior del catéter guía.

- **Técnicas combinadas (*stent retriever* + aspiración directa) (Figura 5G-H)**

  Como indica su nombre, consisten en una combinación de las técnicas previamente mencionadas, con el objetivo de reforzar el efecto de la fuerza radial del *stent retriever* con la presión negativa creada al aspirar desde el catéter intermedio para la captura y extracción del trombo. En base a las variaciones en los distintos pasos de esta técnica o al uso o no de un catéter guía-balón, se han descrito una diversidad de ellas, denominadas por sus siglas en inglés: ADVANCE, ARTS, ASAP, BADDASS, CASPER, CAPTIVE, GUARD, PROTECT, SAVE y STRAP por citar algunas. Si bien, no es el objetivo de este tratado una descripción exhaustiva de todas ellas.

En las oclusiones en tándem (oclusión intracraneal asociada a una oclusión o estenosis crítica extra-

Figura 5. Técnicas de extracción del trombo en el tratamiento endovascular del ictus isquémico



A) Posicionamiento de catéter guía en segmento cervical de carótida interna. B, C) Progresión distal al trombo del microcatéter junto con la microguía. D) Despliegue de *stent retriever*. E) Trombectomía mecánica mediante extracción del trombo con *stent retriever* y bloqueo de flujo con aspiración proximal desde el catéter guía-balón. F) Trombectomía mecánica mediante aspiración directa desde catéter intermedio. G, H) Trombectomía mecánica mediante técnica combinada de *stent retriever*, aspiración directa desde catéter intermedio y bloqueo de flujo aspiración proximal desde catéter guía-balón. I) Técnica de extracción del trombo mediante el uso de dos stents desplegados en «Y» en el segmento ocluido.

craneal ipsilateral), además de extraer el trombo intracraneal, se debe tratar la oclusión o estenosis proximal mediante una angioplastia con o sin implantación de *stent* en el segmento afectado[25], técnicas que se describirán más adelante.

Los estudios que comparan las distintas técnicas de trombectomía mecánica en el ictus isquémico son escasos y/o limitados. Las técnicas de aspiración han demostrado ser igual de eficientes que aquellas con *stent retriever*, consiguiendo similares tasas de reperfusión exitosa y buen pronóstico funcional a tres meses. Es más, en los casos de oclusiones de arteria basilar, se ha descrito mejores tasas de reperfusión completa y una menor duración del procedimiento con las técnicas de aspiración en comparación con los *stent retrievers*[26]. Por el contrario, en aquellos pacientes con signo de arteria hiperdensa en la tomografía computarizada craneal (TC), se ha observado mejores tasas de reperfusión exitosa en el primer pase con los *stent retrievers*[27].

Las complicaciones asociadas a estos procedimientos se dividen en las que ocurren en el sitio de acceso o de punción (Tabla 2) y aquellas asociadas al procedimiento endovascular propiamente dicho (Tabla 3). Se estima que las complicaciones en el sitio de la punción inguinal pueden llegar a ocurrir hasta en 11 % de los casos, sin embargo, en los principales ensayos clínicos aleatorizadas se describen como graves solo en <3 %[28-31]. Respecto a las asociadas al TEV en sí, la transformación hemorrágica sintomática es probablemente la más temida de ellas, pero esta no ocurre con mayor frecuencia que en los pacientes que reciben solo fibrinolisis intravenosa.

El desarrollo de nuevos dispositivos busca mejorar la extracción de trombos ricos en fibrina, el tratamiento de oclusiones distales y abordar las dificultades presentes en anatomías vasculares tortuosas, entre otras situaciones[32]. En qué casos se puede realizar una trombectomía mecánica sin administrar fibrinolisis intravenosa (aunque esta última no esté contraindicada), la utilidad de la fibrinolisis intraarterial o el tipo de anestesia (general versus sedación consciente) a administrar durante el procedimiento son otras incógnitas que se busca resolver mediante los distintos trabajos de investigación que se van realizando. Por lo que, en un futuro cercano, probablemente se cuente con suficiente evidencia como para que determinadas características del paciente y/o del trombo guíen el tipo de TEV a realizar en cada caso.

Tabla 2. Complicaciones del tratamiento endovascular del ictus isquémico asociadas al sitio de acceso o de punción[28-31]

	%*
Hematoma inguinal	2-10 %
Pseudoaneurisma	2 %
Fístula arteriovenosa	0,30 %
Trombosis/oclusión arterial	-^
Hematoma retroperitoneal o de la vaina de los rectos	0,50 %
Infección	-^
Trombosis venosa profunda	0,05 %
Neuropatía femoral	0,04 %

*Porcentajes descritos en trombectomías mecánicas o sus equivalentes en procedimientos percutáneos coronarios.
^Complicaciones muy poco frecuentes con porcentajes exactos no descritos en la literatura.

Tabla 3. Complicaciones asociadas al tratamiento endovascular del ictus isquémico propiamente dicho[29,30]

	%*
Vasoespasmo	3,9-23 %
Disección arterial	0,6-1,9 %
Hemorragia intracerebral sintomática	4,4 %
Perforación vascular	0,6-4,9 %
Embolización distal	4-6 %
Reoclusión o reestenosis vascular	3,4 %

3. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LAS ESTENOSIS VASCULARES EXTRA E INTRACRANEALES

La enfermedad ateromatosa de gran vaso es una causa frecuente de ictus isquémico, conforma alrededor del 20 % de las etiologías específicas determinadas según clasificación TOAST[33] y su manejo se basa en un tratamiento médico intensivo y la recuperación de la luz arterial mediante cirugía o la colocación de un *stent* en los casos de estenosis grave[34,35]. El tratamiento endovascular de las estenosis arteriales busca recuperar la luz vascular y evitar la formación de embolismos arterio-arteriales. Consiste en dilatar mediante un balón de angioplastia y/o colocar un *stent* en el segmento arterial estenosado (Figuras 6-9). Las indicaciones y procedimientos varían dependiendo de si la estenosis es intracraneal o extracraneal, por lo que pasaremos a describirlas por separado.

- **Tratamiento endovascular de las estenosis extracraneales**

  La más descrita en la literatura es la terapia endovascular de la estenosis carotídea. En la Tabla 4 se describen sus indicaciones y contraindicaciones, sin embargo, hay que tener en cuenta que la evidencia de algunas de ellas se basa en estudios de hace más de 10 años, por lo que, en espera de ensayos clínicos aleatorizados más recientes, es recomendable abordar determinados casos de forma individualizada y de preferencia en un comité multidisciplinario.

  La técnica consiste en posicionar un catéter guía proximal a la estenosis, para luego progresar una microguía distal al segmento afectado que servirá de soporte para colocar el balón de angioplastia que se insuflará para dilatar la estenosis. Esta dilatación debe hacerse de forma progresiva usando balones de distinto diámetro, durante las mismas se debe prestar especial atención a la situación hemodinámica del paciente, pues puede ocurrir una hipotensión arterial inducida por estimulación de los barorreceptores carotídeos. Una vez conseguida una luz arterial adecuada, se procederá a desplegar el *stent* intentando que el centro de este coincida con el segmento de la estenosis, lo cual suele conducir a ubicar su extremo distal en la carótida interna y su extremo proximal en la carótida común (Figura 6 y 7). Si existe una estenosis residual significativa (más del 30 %) después de desplegar el *stent*, podría ser necesario realizar angioplastias con balón *intrastent*.

Tabla 4. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento endovascular (angioplastia y *stent*) de la estenosis carotídeas[34,43,44]

Indicaciones
Estenosis grave sintomática con una de las siguientes condiciones: • Lesión en tándem con probable necesidad de tratamiento endovascular del segmento distal • Estenosis inducidas por radiación/radioterapia • Reestenosis tras endarterectomía • Estenosis secundarias a disecciones arteriales o displasia fibromuscular • Estesnosis secundaria a enfermedades inflamatorias vasculares como la arteritis de Takayasu
Estenosis grave de difícil acceso quirúrgico al segmento afectado
Estenosis grave en pacientes con alto riesgo quirúrgico
Estenosis grave asociada a oclusión carotídea contralateral
Pseudoaneurismas
Tratamiento agudo de ictus isquémico secundario a oclusión en tándem
Contraindicaciones
Estenosis que no pueda accederse o atravesarse de forma segura vía endovascular Historia de reacción alérgica grave al contraste yodado

Las angioplastias con balón pueden producir embolismos distales durante las mismas, por lo que es recomendable utilizar técnicas o dispositivos que eviten esto (dispositivos de protección embólica cerebral), los cuales pueden ser distales (filtros) o proximales (bloqueo y reversión de flujo). Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se ha conseguido establecer de forma definitiva el beneficio de estos dispositivos para evitar eventos isquémicos cerebrales periprocedimiento[36].

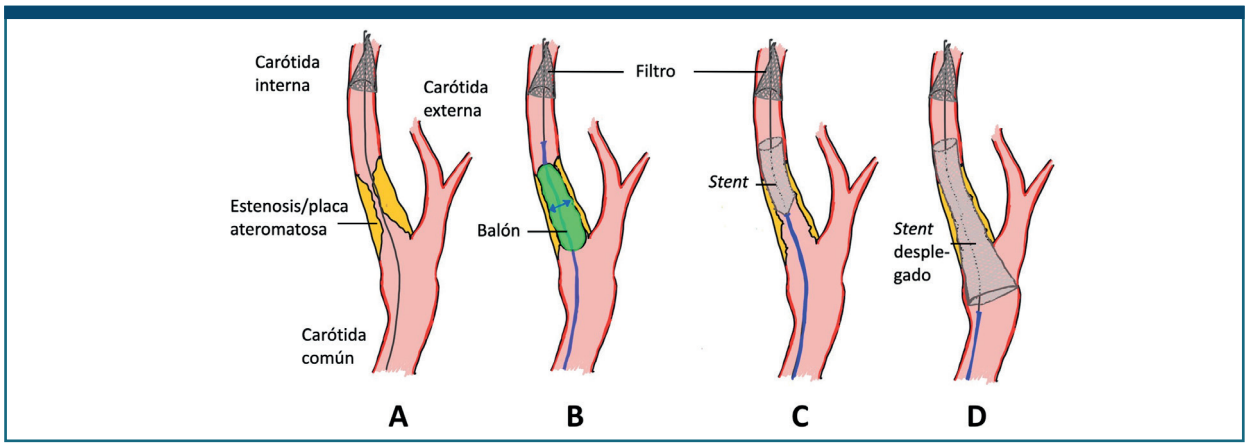
La doble antiagregación plaquetaria (ácido acetil salicílico y clopidogrel), está indicada previa a la implantación de un *stent* carotideo y debe mantenerse por lo menos 4 semanas tras el procedimiento[37]. En los casos de necesidad urgente de implantación de un *stent* carotideo (como puede ocurrir en el tratamiento endovascular de los ictus isquémicos agudos secundarios a una oclusión en tándem), se sugiere iniciar la antiagregación plaquetaria con solo un fármaco vía intravenosa en sala para después pasar a la doble antiagregación vía oral en las 24 horas siguientes si no hubiera alguna contraindicación para ello[38].

Las complicaciones asociadas a esta técnica pueden dividirse en aquellas secundarias al abordaje vascular (que en principio son similares a las descritas en la Tabla 2), las sistémicas y las propias del *stent*. En la Tabla 5 se enumeran las más frecuentes o relevantes. El ictus es de las complicaciones más temidas, sin embargo, en los últimos años, con la mejora de los materiales y técnicas empleadas, su incidencia ha disminuido hasta estar entre el 2 % y 4,6 % de los casos[39,40]. En general, alrededor de la mitad de las complicaciones ocurren en las primeras 6 horas, aunque poco más del 30 % de ellas pueden ocurrir tras las 24 horas de realizado el procedimiento[41].

- **Tratamiento endovascular de las estenosis intracraneales**

  En el caso de las estenosis intracraneales, las indicaciones de tratamiento endovascular son mucho más conservadoras que para las ex-

Figura 6. Tratamiento endovascular de una estenosis carotídea



A) Posicionamiento del dispositivo protector de embolismos (filtro) distal a la estenosis. B) Dilatación del segmento estenosado mediante balón de angioplastia. C y D) Despliegue de *stent* carotídeo.

Figura 7. Imágenes angiográficas del tratamiento endovascular de una estenosis carotídea



A) Imagen inicial de estenosis proximal en carótida interna izquierda (flecha roja). B) Mejora del calibre arterial en el segmento estenosado tras angioplastia con balón (flecha azul) y posicionamiento de filtro distal (flecha amarilla). C y D) Imagen final tras despliegue de *stent* carotídeo en el segmento afectado.

Tabla 5. Complicaciones del tratamiento endovascular de las estenosis carotídeas[39,40,45-48]

	%*
Ictus	2-9 %*
Síndrome de hiperperfusión cerebral	3,1-6,8 %
Trombosis de *stent* y reestenosis	2,4-6 %
Infarto de miocardio	<1 %
Insuficiencia renal	-
Encefalopatía por contraste	-

*Estos porcentajes son los descritos para la variable conjunta ictus y mortalidad en estudios realizados a lo largo de los últimos 15 años. En cuanto a la insuficiencia renal y la encefalopatía por contraste como complicaciones, no existen suficientes estudios al respecto para poder determinar su incidencia.

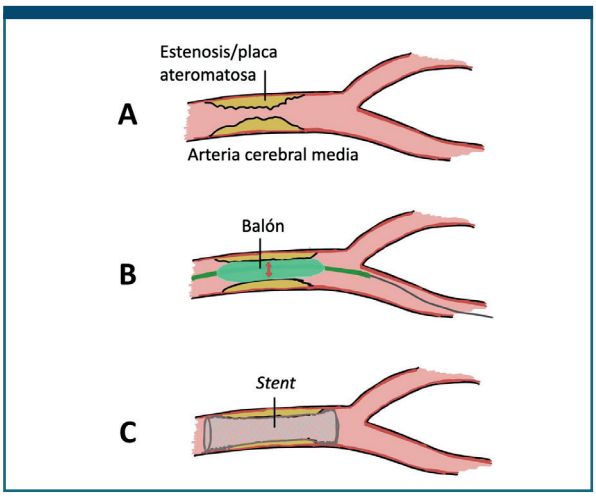
tracraneales, y solo se indica como terapia de rescate para aquellos casos seleccionados de estenosis intracraneales graves que persistan con recurrencias clínicas a pesar del mejor tratamiento médico[35].

La técnica consiste en posicionar un catéter guía en carótida interna o arteria vertebral (en ocasiones también se puede poner un catéter intermedio con la idea de conseguir más soporte), para luego progresar una microguía distal a la lesión estenótica, la cual nos permitirá colocar un balón de angioplastia en el segmento arterial afectado y proceder a dilatarlo de forma submáxima (hay que considerar que, el flujo sanguíneo, es proporcional al radio del vaso elevado a la cuarta potencia, por lo que

ganancias marginales en su luz consiguen mejorías significativas del flujo arterial) y después se valorará la implantación o no de un *stent* intracraneal (Figuras 8 y 9)[42]. En los casos de implantación de un *stent* intracraneal, la doble antiagregación plaquetaria deberá mantenerse por lo menos 3 meses tras el procedimiento.

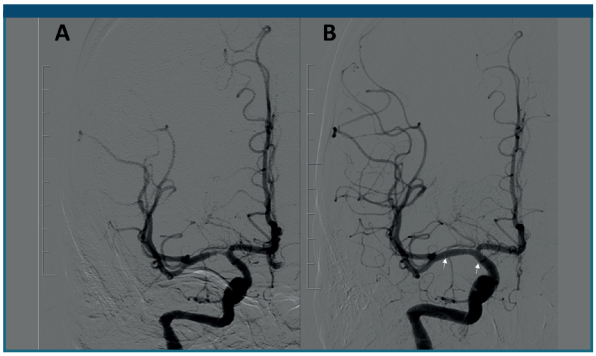
Las complicaciones asociadas a este procedimiento se dividen en las secundarias al abordaje vascular (Tabla 2) y las sistémicas o específicas de la técnica que incluye: ictus isquémico, hemorragia intracraneal, reestenosis/oclusión del *stent* y migración o mal posicionamiento de *stent*.

Figura 8. Tratamiento endovascular de una estenosis intracraneal



A) Estenosis ateromatosa a nivel de arteria cerebral media. B) Dilatación submáxima del segmento estenosado mediante balón de angioplastia insuflado hasta un 50-70 % del diámetro nominal del vaso. C) *Stent* intracraneal desplegado en segmento afectado.

Figura 9. Tratamiento endovascular de una estenosis intracraneal, en la que tras angioplastia con balón se deja implantado un *stent*



A) Estenosis nivel de arteria cerebral media. B) Calibre final arterial tras dilatación submáxima con balón de angioplastia e implantación de *stent* intracraneal (las flechas señalan extremos del *stent*).

4. TRATAMIENTO DE LOS ANEURISMAS CEREBRALES

Los aneurismas cerebrales se definen como la dilatación de una arteria y se clasifican de acuerdo a su aspecto macroscópico en aneurismas saculares, fusiformes y disecantes (Tabla 6).

Al ser los más frecuentes, en este apartado se hará referencia a la clasificación, características y técnicas endovasculares para el manejo de los aneurismas saculares.

En cuanto a su tamaño, se clasifican en[50]:

- Pequeño <5 mm.
- Mediano 5-10 mm.
- Grande 10-25 mm.
- Gigante >25 mm.

La incidencia en la población es de en torno al 1,5-8 %, siendo múltiples alrededor del 20-30 %, con un riesgo de rotura anual del 1-2 % acumulativo (20 % a los 10 años y 35 % a los 15 años) y del 6,8 % para los aneurismas múltiples, estando el tamaño directamente relacionado con el riesgo de ruptura. Los aneurismas saculares son la causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (HSA) no traumática. Una vez rotos, presentan un alto riesgo de resangrado: aproximadamente, 3-4 % en las primeras 24 horas, 20 % en los primero 15 días, 33 % en el primer mes y 50 % a los 6 meses, por lo que está indicado su tratamiento precoz. La mortalidad por resangrado se cifra en torno al 70 %[51-53].

El manejo terapéutico de los aneurismas puede ser quirúrgico, endovascular y/o mixto en función del tamaño, la morfología y la localización. Además, también existen aneurismas infecciosos cuya primera línea de tratamiento, sin hemorragia, es el tratamiento médico. A continuación, se hará referencia al tratamiento exclusivamente endovascular.

Actualmente, las pruebas de imagen angiográficas no invasivas como la tomografía y resonancia magnética han mejorado mucho, permitiendo la detección de aneurismas de menor tamaño, así como aumentando la detección de aneurismas incidentales. No obstante, a pesar de la gran resolución y procesamiento de las técnicas de imagen, sigue siendo precisa la realización de una arteriografía con sustracción digital (ASD) previa a la decisión terapéutica tanto en el manejo urgente como en los procedimientos programados. La ASD permite la valoración de la localización del aneurisma, su morfología, tamaño,

Tabla 6. Tipo de aneurismas cerebrales[49]

Tipos de aneurisma	Sacular	Fusiforme	Disecante
			
Morfología	«Uva». Carecen de capa elástica interna y muscular	«Huso»	La sangre entra por rotura de pared, separando sus capas y abombando
Frecuencia	Más frecuentes	Menos frecuentes	Raros
Localización	Bifurcaciones (90 % circulación anterior)	Carótidas y circulación anterior	Aneurismas vertebrobasilares son más sintomáticos que los carotideos

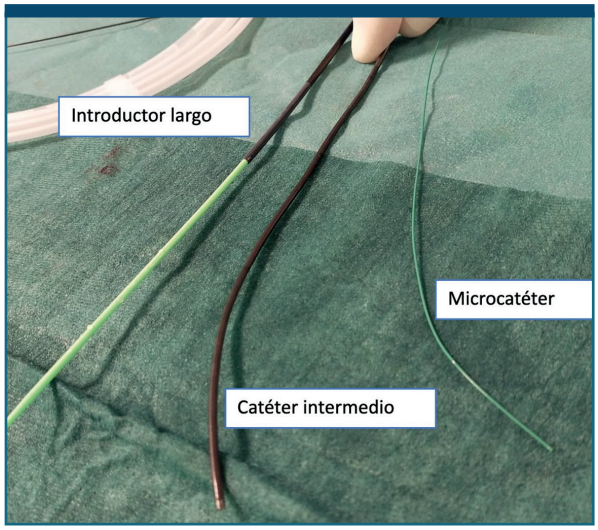
ángulo con respecto a la arteria aferente y la relación fondo-cuello aneurismático entre otros índices.

4.1 Técnicas

En los últimos 20 años, los procedimientos endovasculares en el tratamiento de aneurismas han ido en aumento, consiguiéndose grandes avances con la mejora de los materiales y la disminución de sus calibres (tanto de los microcatéteres como de los distintos tipos de *stent*) traduciéndose en una mejora en la maniobrabilidad y en la accesibilidad a aneurismas más distales y pequeños.

Todas las técnicas que se van a presentar a continuación tienen en común la primera parte del procedimiento. En primer lugar, requieren de un acceso arterial, siendo los más comunes en la actualidad, el abordaje de la arteria femoral o radial. Mediante la técnica Seldinger se coloca el introductor largo o catéter guía en la arteria principal desde donde sale el territorio vascular que aloja al aneurisma (arteria carótida en el caso de aneurismas de la arteria comunicante anterior o posterior; arteria subclavia o vertebral en el caso de aneurismas en el territorio vascular posterior). A continuación, en función de la técnica a realizar y de las características vasculares del paciente, será necesario el uso de un catéter intermedio, siendo éste de menor perfil, menor calibre y más atraumático que los catéteres guía, por lo que puede dejarse posicionado en segmentos distales de los vasos principales, normalmente en segmentos proximales intracraneales (Figura 10).

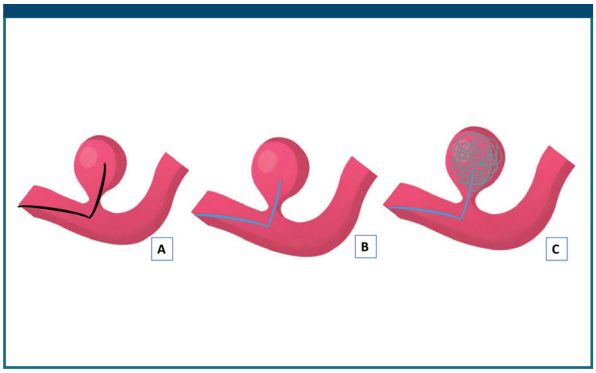
Figura 10. Ejemplo de materiales de embolización de aneurismas



En la actualidad, se realizan las siguientes **técnicas de embolización de aneurismas con preservación de la arteria aferente**:

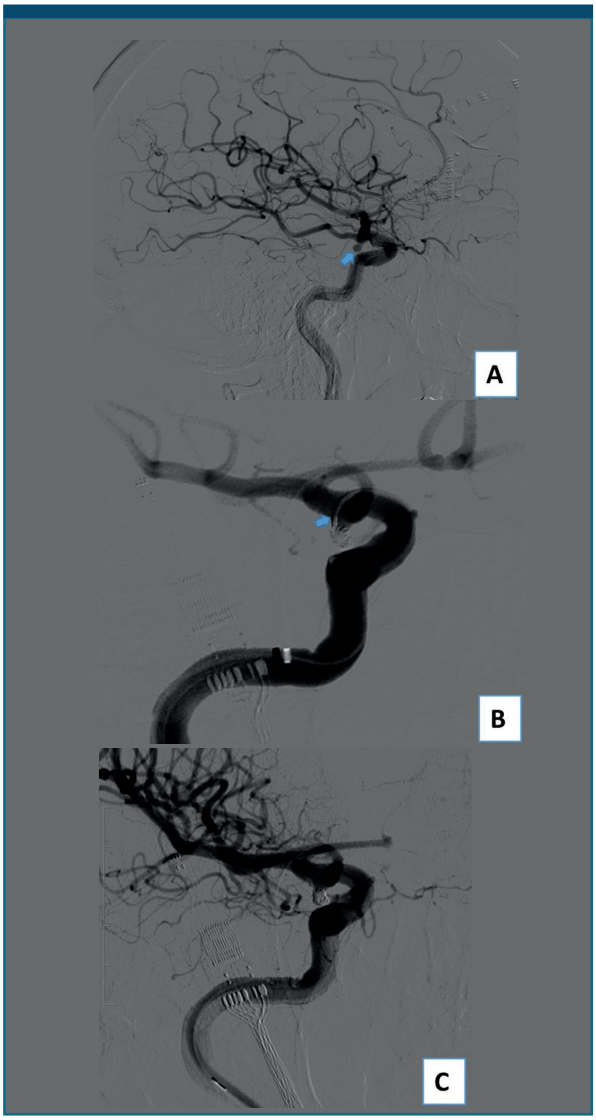
- *Coiling* simple[54]. Está técnica consiste en navegar un microcatéter a través de una microguía e introducirlo en el saco aneurismático. Una vez asegurada la posición y estabilidad del microcatéter, se introducen *coils* hasta la disminución o cese del flujo intraaneurismático. Un *coil* es un dispositivo implantable que consiste en un alambre de platino, de diferentes tamaños y morfologías. En neurorradiología intervencionista poseen un sistema de liberación controlada, que permite ser posicionado y reposicionado cuando sea necesario (Figuras 11 y 12).

Figura 11



A) Microguía introducida intrasacular. B) A través de microguía se introduce microcatéter y se retira microguía. C) Se introducen *coils* intrasaculares a través de microcatéter.

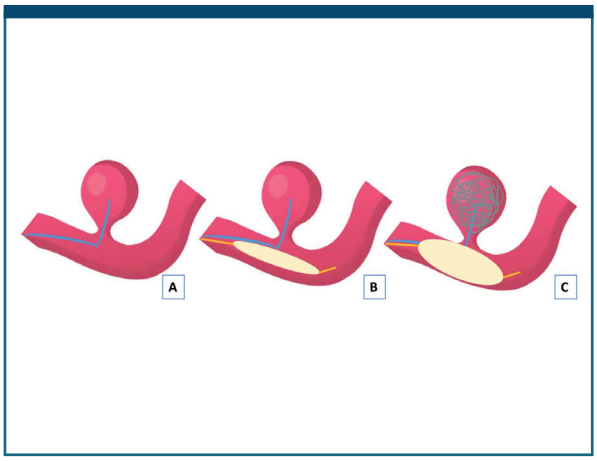
Figura 12



A) La flecha señala aneurisma comunicante posterior. B) La flecha indica el microcatéter por donde se están insertando los *coils*. C) Control angiográgico final con ausencia de flujo aneurismático.

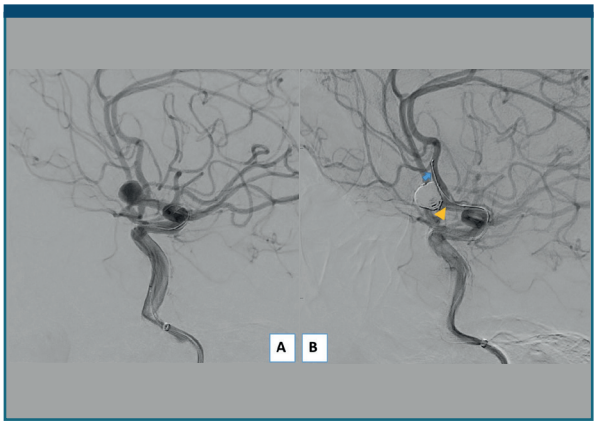
- Embolización de aneurisma asistida mediante balón[55]. Está técnica consiste, al igual que la anterior, en navegar un microcatéter con una microguía al interior del aneurisma y además se añade otro microcatéter con balón que se posiciona cubriendo el cuello aneurismático (Figuras 13, 14 y 15). Los principales objetivos de añadir el balón son de protección frente a posible rotura del aneurisma o impedir la migración, protrusión o salida de los *coils*, por lo que se considera un procedimiento más seguro que el anterior. No obstante, el uso del balón también implica riesgos, como ruptura del vaso portador por sobrellenado del balón o en caso de exceso de tiempo, isquemia por bloqueo de flujo.

Figura 13



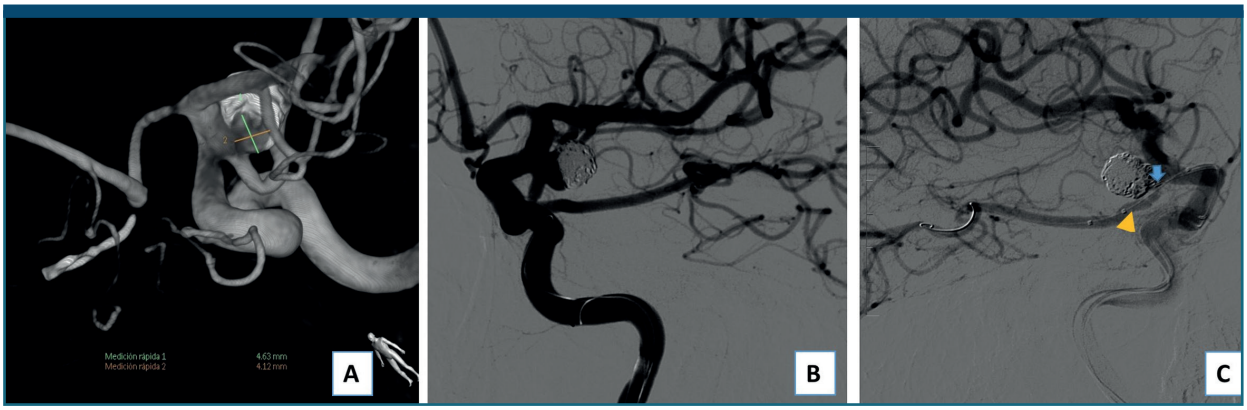
A) Microcatéter introducido intrasacular. B) Microcatéter balón. C) Balón inflado e inserción de *coils* a través de microcatéter.

Figura 14



A) Aneurisma en territorio silviano, situado en la bifurcación de arteria cerebral media. B) La flecha azul señala el balón que cubre el cuello aneurismático. La punta de flecha amarilla indica el microcatéter por donde se han insertado los *coils*.

Figura 15

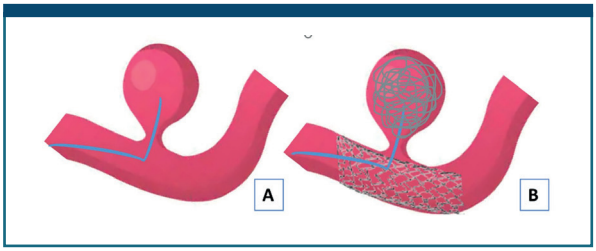


A) Reconstrucción 3D de resto aneurismático previamente embolizado con *coils*, con recanalización en controles sucesivos. B) Imagen de arteriografía del resto aneurismático. C) Flecha azul indica el microcatéter a través del cual se insertan los *coils* y la punta de flecha amarilla indica el balón.

- Embolización de aneurisma con *stent*. Para el tratamiento de aneurismas con *stent* el paciente debe estar correctamente antiagregado, pudiéndose usar diferentes líneas de tratamiento con doble antiagregación al menos 1 semana antes del procedimiento o bien antiagregación intravenosa si este procedimiento se realiza de forma urgente.

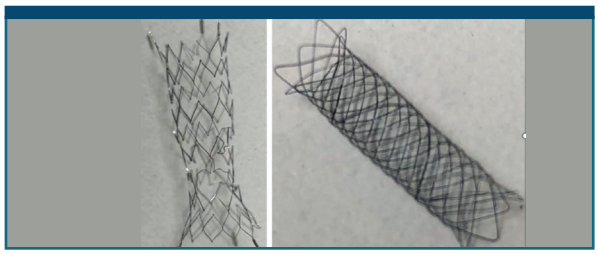
  - Técnica del *coiling* simple + *stent*. Consiste en disponer el microcatéter intrasacular como en el uso de *coil* simple y, además, se colocará otro microcatéter en la arteria portadora, distal al aneurisma. A través de este último microcatéter se desplegará el *stent* y a través del intrasacular se dispondrán los *coils* (Figuras 16 y 17). Esta técnica, igual que la anterior con balón, es más segura que el *coiling* simple, además el balón se usa para remodelar la arteria y evitar salida de *coils* a la arteria aferente. En cuanto a los riesgos que pueden ocurrir son la migración de *stent*, traumatismo de la arteria, formación de agregados *intrastent* o trombosis, estenosis e hiperplasia intimal.

Figura 16



A) Microcatéter introducido en el aneurisma. B) *Stent* y *coils* como tratamiento de aneurismas.

Figura 17. *Stents* convencionales, ver la diferencia con las celdas trenzadas con respecto a *stents* diversores de flujo (Figura 18)



  - Utilización de *stents* diversores de flujo[56-58]. Estos dispositivos son los que más han avanzado en los últimos 5 años, disponiendo de mejores materiales que facilitan su navegación y mejor adaptación al vaso (Figura 18). Son dispositivos cuya principal intención es la desviación del flujo del saco aneurismático promoviendo la trombosis intraneurismática y preservando el flujo normal de las arterias. Su utilización principal es en aneurismas complejos, consiste en remodelar la arteria con la colocación de un *stent*, están indicados, principalmente, en aneurismas situados en bifurcaciones (Figura 19). A veces su uso es único o junto con la colocación de *coils* previos.

- Dispositivos intrasaculares. A través de un microcatéter se navega hasta el saco aneurismático y se coloca el dispositivo, actualmente este mercado está en auge disponiendo de múltiples formas y tamaños. El dispositivo impide el flujo a través del cuello aneurismático favoreciendo la trombosis, tienen diferentes formas («paraguas invertido», «embudo», etc.).

Figura 18. Sistema diversor de flujo. Obsérvese el trenzado, siendo diferente a los *stent* convencionales

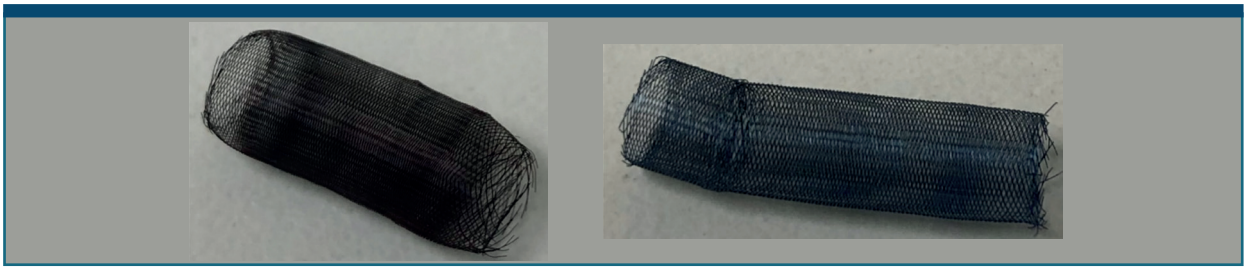
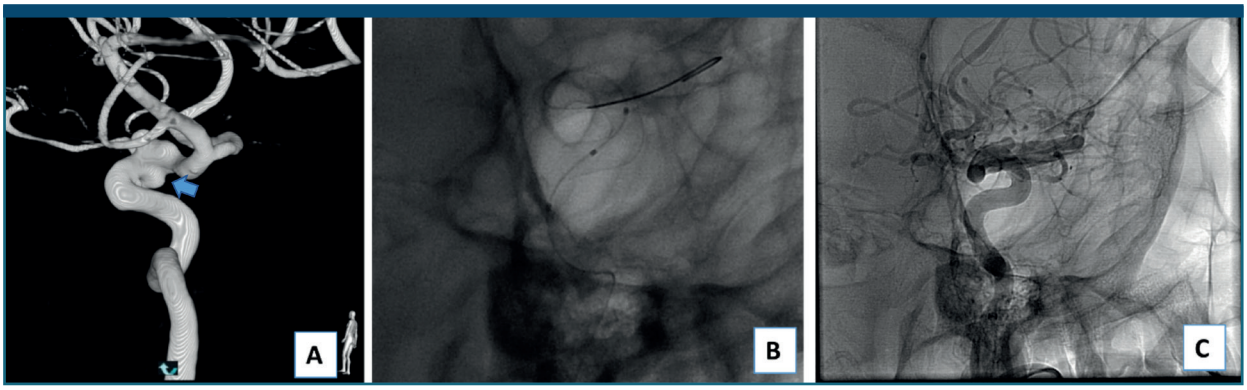


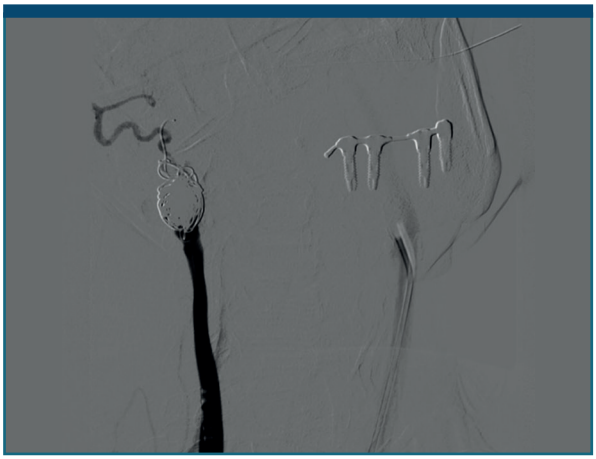
Figura 19



A) Aneurisma complejo mamelonado. B) *Stent* diversor de flujo implantado cubriendo el aneurisma. C) Serie de control final donde se objetiva el efecto diversor de flujo sin evidencia de contraste intraaneurismático.

Otra técnica menos usada en la actualidad es el **cierre de la arteria aferente**, consistiendo en la oclusión endovascular mediante *coils*[59] (Figura 20). Previo a la realización de esta técnica se recomienda realizar test de oclusión, para saber si el paciente tolera angiográfica y sobre todo clínicamente el cierre arterial. Se utiliza principalmente en aneurismas gigantes que no se pueden tratar mediante cirugía ni procedimiento endovascular. Se lleva a cabo con la introducción de un catéter y *coils*.

Figura 20. Exclusión carotídea mediante *coils*



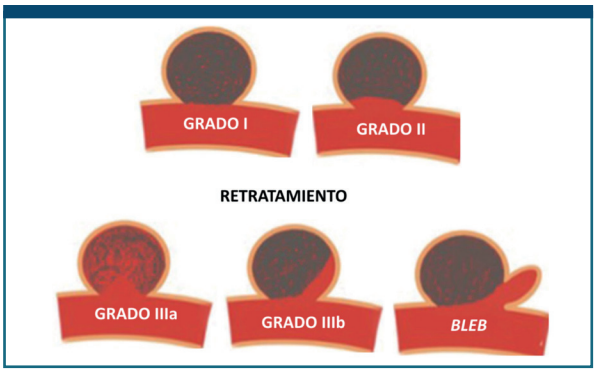
4.2 Complicaciones

Las complicaciones pueden ser las derivadas de la punción arterial (Tabla 2 del apartado correspondiente con el tratamiento endovascular del ictus isquémico) o las derivadas del procedimiento endovascular, dentro de las cuales, las principales son: ruptura arterial o del aneurisma, embolización distal, vasoespasmo, fístulas arteriovenosas, etc.

4.3 Seguimiento

En cuanto el seguimiento posterior al tratamiento, tanto quirúrgico como endovascular, de los aneurismas es necesario la realización de pruebas de imagen mediante arteriografía para valoración del estado del aneurisma (exclusión completa, cierre parcial o repermeabilización) (Figura 21) y, si es necesario, plantear nuevos tratamientos[60,61]. Una vez tratado por completo se debe realizar al menos una ASD que confirme el cierre completo del aneurisma entre 6-12 meses postembolización, después, los seguimientos se realizarán mediante pruebas de imagen no invasivas (angiotomografía computarizada o angiorresonancia magnética).

Figura 21



Clasificación de Raymond Roy: Grado I, oclusión completa. Grado II, cuello residual. Grado IIIa, residuo aneurismático con flujo *intracoils*. Grado IIIb resto aneurismático con flujo entre pared y *coil*.

5. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son entidades que se engloban dentro de la patología vascular malformativa del sistema nervioso central (SNC), siendo definidas en la clasificación de ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) como una malformación vascular de alto flujo (Tabla 7).

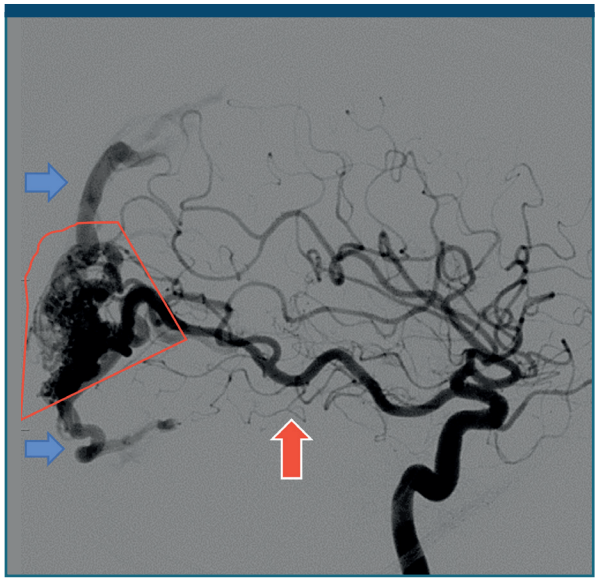
Esta anomalía vascular se encuentra constituida por vasos anómalos (nidus) con la persistencia de una comunicación directa entre canales arteriales y venosos sin una red capilar interpuesta y sin un parénquima cerebral sano subyacente. Su origen puede ser congénito o adquirido[62].

Tabla 7. Clasificación ISSVA

Anomalías vasculares	Anomalías vasculares en base al tipo de flujo
Tumores vasculares: • Hemangioma • Otros: angiosarcoma, hemangioendotelioma kaposiforme, etc.	Flujo bajo: • Malformaciones vasculares (venosas, linfáticas, capilares, venolinfáticas)
Malformaciones vasculares: • Venosas • Linfáticas • Arteriales • Capilares • **MAV** • **FAV** • Combinadas	Flujo alto: • Tumores vasculares • Malformaciones vasculares: - Arteriales - **MAV** - **FAC** - Combinadas arteriales

MAV: malformaciones arteriovenosas; FAV: fístulas arteriovenosas.

Figura 22. MAV occipital



Flecha roja: arteria nutricia dilatada (cerebral posterior fetal). Contorno rojo: nidus. Flechas azules: venas de drenaje.

Se distinguen distintos elementos (Figura 22):

- **Arteria nutricia**: según el flujo que presente la MAV se encuentran más o menos dilatadas.
- **Nido**: complejo vascular de arteriolas y vénulas arterializadas, tortuosas y con canales vasculares que las intercomunican. Recuerda a un plexo capilar primitivo en la vasculogénesis del parénquima cerebral.
- **Venas de drenaje**: habitualmente dilatadas por hiperpresión.

La localización más frecuente es a nivel supratentorial (86 %) con predilección por el neocórtex (47 % del total).

5.1 Epidemiología

Según series, en autopsias, presentan una prevalencia de 500-600/100 000 habitantes. Datos de difícil contraste. Más fidedigna resulta la incidencia de 1/100 000 habitantes/año siendo estas sintomáticas y de predominio en varones[62,63]. Suponen el 4 % de las hemorragias cerebrales no traumáticas siendo el 35 % en adultos jóvenes. Se describe una tasa de mortalidad anual de 0,7-2,9 % con exceso de mortalidad a largo plazo más acusado en las no tratadas[64].

5.2 Presentación clínica

- **Hemorragia**: según las series modernas, el 50 % de las MAV debutan con hemorragia, teniendo un riesgo anual del 1-2 % en las no rotas, con un aumento hasta el 5-10 % en el primer año tras la ruptura para volver a un riesgo bajo años después[65,66]. Es la forma más común de presentación siendo la hemorragia intraaxial la más frecuente. Los pacientes con hemorragia secundaria a la ruptura de una MAV son más jóvenes que los que sufren una hemorragia de otro origen. Tienen una morbimortalidad del 10-40 %. Existen ciertos factores asociados a un mayor riesgo hemorrágico: tamaño de la malformación, drenaje venoso (profundo, único o con ectasia) una localización profunda o infratentorial, aportes desde arterias meníngeas (alta presión) o la existencia de aneurismas intranidales[67].

- **Epilepsia**: segundo síntoma en frecuencia. El 18-35 % de los diagnósticos de MAV se producen por cuadros comiciales, es más frecuente en hombres y, el haber tenido una hemorragia previa, aumenta más de 6 veces el riesgo de sufrir una crisis epiléptica en estos pacientes[68]. Características de la MAV asociadas a mayor riesgo de crisis epiléptica: gran tamaño, localización cortical del nido y localización frontal, temporal o parietal. El 20 % de los cuadros de epilepsia secundarios a una MAV, son refractarios.

- **Cefalea**: ocurre en el 6-14 % de las MAV. Se asocia a MAV con aferencias arteriales, de alta presión, dependiente de la circulación meníngea.

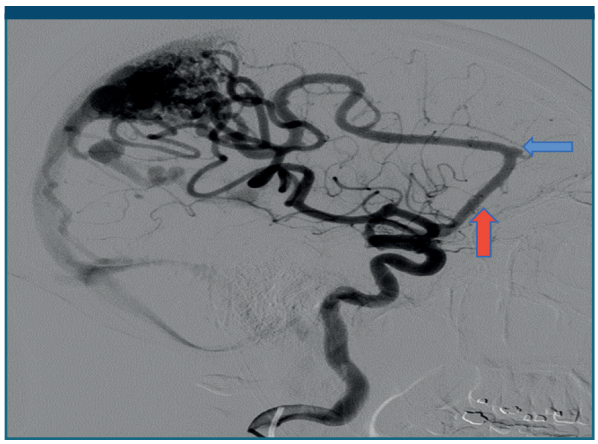
- **Déficit neurológico**: secundario a efecto masa o cambios hemodinámicos (robo de flujo). Ocurre en el 3-10 % de los casos. Se asocia a edad avanzada, localización profunda, aferencia dominante o la presencia de ectasia venosa (Figura 23).

- **Asintomática**: en las series previas de los años 80-90, suponían un 2 %. En la actualidad, debido al aumento de las pruebas de imagen diagnósticas suponen un 10 %[69].

5.3 Diagnóstico

Disponemos de tres herramientas fundamentales para su diagnóstico por imagen:

Figura 23. Paciente que debutó con déficit motor en miembro inferior izquierdo



MAV con aferencia fundamental desde cerebral anterior derecha (flecha roja). Nótese pequeño aneurisma a flujo en este vaso (flecha azul). Esta aferencia dilatada condiciona robo de flujo en área motora.

- **TAC y angioTAC**: con gran accesibilidad y mayor sensibilidad para hemorragia. En la TC sin contraste se puede obtener un resultado compatible con la normalidad en las MAV no rotas.

- **RM y angioRM**: mejor caracterización y posibilidad de estudio funcional.

- **Arteriografía con sustracción digital** (*gold standard*): se procede a cateterizar de forma selectiva y ultraselectiva las diferentes aferencias a la MAV consiguiendo caracterización de los aportes, factores de riesgo de hemorragia, la angioarquitectura de la MAV y la viabilidad de una posterior embolización.

5.4 Tratamiento

El tratamiento de una MAV precisa de una toma de decisiones consensuada entre las diferentes especialidades implicadas. Se tienen en cuenta factores como el estado general del paciente, la edad, la complejidad de la malformación, la presencia, o no, de factores de riesgo hemorrágico en ellas o antecedente hemorrágico.

A mediados de la pasada década, el estudio ARUBA (*a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations*) describió una superioridad del tratamiento médico sobre cualquier intervención en las MAV no rotas[70]. Sin embargo, en los últimos años han proliferado estudios y análisis que plan-

tean fallos en la ejecución y el desarrollo de este ensayo, y que plantean indicaciones de tratamiento para este tipo de anomalías vasculares[71,72].

El tratamiento de las MAV se sustenta en tres pilares: la cirugía, la radiocirugía y la embolización o una combinación de los mismos. En este capítulo nos centraremos en las técnicas de embolización.

5.4.1 Embolización

La embolización consiste en una oclusión endovascular permanente de las estructuras implicadas en la constitución de la MAV. Fundamentalmente el nidus.

- **Planteamiento**

  - Tratamiento combinado: en estos casos se programa una o varias embolizaciones previas a dichos tratamientos, bien para reducir el flujo o bien para ocluir aquello de difícil control para el cirujano (Spetzler-Martin III-V) (Tabla 8).

  - Sintomático: se ocluyen las aferencias que condicionan robo de flujo de parénquima adyacente o se embolizan aneurismas a flujo si estos se han roto.

  - Curativo: se programan múltiples embolizaciones, periódicas, para ocluir por completo la malformación, como puede ser en el caso de MAV complejas o de gran tamaño.

- **Técnicas y materiales**

  Se decide el acceso, habitualmente la embolización se realiza vía arterial, con acceso femoral, radial, humeral etc. En otras, en MAV con aportes de muy pequeño tamaño, profundas, con vena de drenaje única y resto malformativo, se realiza con acceso venoso (yugular interno). Como se ha mencionado previamente, el objetivo principal de la embolización de una MAV es ocluir el nido malformativo. Para ello es necesario el empleo de un microcatéter de muy bajo perfil (1,2-1,3F), con buena navegabilidad para progresar por las aferencias arteriales, que suelen ser tortuosas, y alcanzar una posición intranidal o lo más cercana posible. Algunos tienen punta desprendible que minimiza el riesgo de atrapamiento por adhesión del microcatéter al vaso tras administrar el material de embolización.

Tabla 8. Escala de Spetzler-Martin. Escala de riesgo de morbimortalidad quirúrgica. Grado I riesgo de 3 %. Grado V riesgo de 50 %

Características	Puntos
Tamaño de lesión: • Pequeña (<3 cm) • Mediana (3-6 cm) • Grande (6 cm)	• 1 pt. • 2 pts. • 3 pts.
Localización: • No elocuente • Elocuente	• 0 pt. • 1 pt.
Drenaje: • Exclusivamente superficial • Drenaje profundo	• 0 pt. • 1 pt.

Una vez alcanzado el sitio óptimo de embolización se decide qué material utilizar:

- N-Butil-cianoacrilato: éter insoluble en agua que polimeriza de forma rápida en presencia de agua, o medio salino, con efecto adhesivo. Uso principal en aportes de flujo rápido. Riesgo de adhesión del microcatéter al vaso.

- EVOH: etilen-vinil-alcohol: polímero disuelto en dimetilsulfóxido que, en contacto con la sangre, precipita en la luz vascular en estratos, de más periférico a central. Mejor difusión en el nido permitiendo mayor tiempo de trabajo con menor riesgo de adhesión del catéter al vaso.

- Micropartículas: partículas de alcohol polivinílico de diverso tamaño, que se aglutinan en el interior del lumen vascular condicionando su oclusión transitoria.

- *Coils*: ver apartado Tratamiento de aneurismas cerebrales.

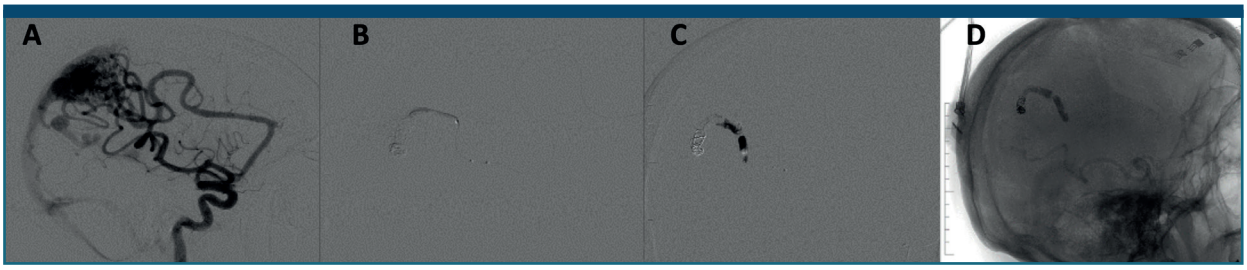
Y la técnica a emplear:

- Inyección simple: del material de embolización.

- Técnica «castor»: empleo de *coils* para proteger o redirigir la posterior inyección de material de inyección (Figura 24).

- Técnica *pressure cooker*: se añade a la técnica anterior el empleo de material adhesivo para ocluir por completo un vaso y redirigir o favorecer la inyección anterógrada del material de embolización.

Figura 24



A) MAV con aporte fistuloso desde ACA. B) Microcateterismo del aporte que muestra alto flujo. C) Se han insertado previamente *coils* para contener el material de inyección y evitar el paso a la vena. D) Imagen sin sustracción en la que se aprecian los *coils* y el molde de cianocrilato.

En cada malformación arteriovenosa, y según los hallazgos que nos encontramos con el estudio ultraselectivo, se decide qué materiales o qué combinación de estos emplear.

- **Complicaciones**

  - Las propias de la realización de un cateterismo cerebral selectivo, ya vistas en secciones anteriores.

  - Hemorragia por rotura de MAV durante la embolización o, incluso, horas después de la embolización.

  - Edema cerebral local. Se administra corticoterapia los días posteriores.

  - Adhesión del microcatéter al vaso embolizado. Se corta el microcatéter a nivel cutáneo en el acceso vascular. En el acceso arterial se inicia monoantiagregación que se mantendrá durante 6 semanas.

Conviene mencionar que las fístulas arteriovenosas cerebrales son otras malformaciones vasculares que también pueden tratarse vía endovascular, estas entidades son malformaciones vasculares de alto flujo, poco frecuentes y constituidas por una comunicación anómala entre el sistema arterial y venoso, sin interposición de lecho capilar. El tratamiento endovascular de las mismas y sus complicaciones son similares a las descritas previamente en este apartado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sussman B, Fitch T. Thrombolysis With Fibrinolysin in Cerebral Arterial Occlusion. J Am Med Assoc. 1958;167(14):1705-9.
2. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al*. Stent Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med. 2015;372(24):2285-95.
3. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med. 2015;372(11):1009-18.
4. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(1):11-20.
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(11):1019-30. 151.
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015;372(24):2296-306.
7. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018;378(1):11-21.
8. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018;378(8):708-18.
9. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A metaanalysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387(10029):1723-31.
10. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. Lancet Neurol [Internet]. 2016;15(11):1138-47.
11. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. N Engl J Med. 2020;382(24):2316-26.
12. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet [Internet]. 2021;6736(21):1-10.
13. Mocco J, Siddiqui AH, Fiorella D, et al. POSITIVE: Perfusion imaging Selection of Ischemic stroke patients for

endoVascular thErapy. J Neurointerv Surg. 2021;1-8.
14. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. N Engl J Med. 2023 Apr 6;388(14):1259-1271.
15. Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. N Engl J Med. 2023 Apr 6;388(14):1272-1283.
16. Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. N Engl J Med. 2022 Oct 13;387(15):1373-1384.
17. Tao C, Li R, Zhu Y, et al. Endovascular treatment for acute basilar artery occlusion: A multicenter randomized controlled trial (ATTENTION). Int J Stroke. 2022 Aug;17(7):815-819.
18. Nikoubashman O, Dekeyzer S, Riabikin A, et al. True First-Pass Effect. Stroke. 2019 Aug;50(8):2140-2146.
19. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. 2B, 2C, or 3: What Should Be the Angiographic Target for Endovascular Treatment in Ischemic Stroke? Stroke. 2020 Jun;51(6):1790-1796.
20. Flottmann F, Brekenfeld C, Broocks G, et al. Good Clinical Outcome Decreases With Number of Retrieval Attempts in Stroke Thrombectomy: Beyond the First-Pass Effect. Stroke. 2021 Jan;52(2):482-490.
21. Shi Z, Guo S, Zheng S, et al. Number of Stent Retriever Passes Associated with Clinical Outcome After Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020 Nov;29(11):105199.
22. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, et al. eTICI re perfusion: defining success in endovascular stroke therapy. J Neurointerv Surg. 2019 May;11(5):433-438.
23. García-Tornel Á, Rubiera M, Requena M, et al. Sudden Recanalization: A Game-Changing Factor in Endovascular Treatment of Large Vessel Occlusion Strokes. Stroke. 2020 Apr;51(4):1313-1316.
24. Munoz A, Jabre R, Orenday-Barraza JM, et al. A review of mechanical thrombectomy techniques for acute ischemic stroke. Interv Neuroradiol. 2022 Mar 3:15910199221084481.
25. Feil K, Herzberg M, Dorn F, et al. Tandem Lesions in Anterior Circulation Stroke: Analysis of the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. Stroke. 2021 Apr;52(4):1265-1275.
26. Gory B, Mazighi M, Blanc R, et al. Mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: influence of reperfusion on clinical outcome and impact of the first-line strategy (ADAPT vs stent retriever). J Neurosurg 2018;129:1482-1491.
27. Mohammaden MH, Haussen DC, Perry da Camara C, et al. Hyperdense vessel sign as a potential guide for the choice of stent retriever versus contact aspiration as first-line thrombectomy strategy. J Neurointerv Surg 2021;13:599-604.
28. Shapiro SZ, Sabacinski KA, Mantripragada K, et al. Access-Site Complications in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Review of Prospective Trials. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Mar;41(3):477-481.
29. Pilgram-Pastor SM, Piechowiak EI, Dobrocky T, et al. Stroke thrombectomy complication management. J Neurointerv Surg. 2021 Oct;13(10):912-917.
30. Krishnan R, Mays W, Elijovich L. Complications of Me chanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. Neurology. 2021 Nov 16;97(20 Suppl 2):S115-S125.
31. Al-Momani MS, AbuRuz ME. Incidence and predictors of groin complications early after coronary artery intervention: a prospective observational study. BMC Nurs. 2019 Jun 28;18:24.
32. Fennell VS, Setlur Nagesh SV, Meess KM, et al. What to do about fibrin rich 'tough clots'? Comparing the solitaire stent retriever with a novel geometric clot extractor in an in vitro stroke model. J Neurointerv Surg 2018; 10: 907-910.
33. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke. 1993;24(1):35-41.
34. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. Eur Stroke J. 2021 Jun;6(2):CLXIII-CLXXXVI.
35. Psychogios M, Brehm A, López-Cancio E, et al. European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. Eur Stroke J. 2022 Sep;7(3):III-IV.
36. Müller MD, Lyrer P, Brown MM, et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 25;2(2):CD000515.
37. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2010 Jul 1;363(1):11-23.
38. Goyal M, Yoshimura S, Milot G, et al Considerations for Antiplatelet Management of Carotid Stenting in the Setting of Mechanical Thrombectomy: A Delphi Consensus Statement. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Dec;41(12):2274-2279.
39. Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD, et al. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2017 May 9;69(18):2266-2275.
40. Lal BK, Roubin GS, Rosenfield K, et al. Quality Assurance for Carotid Stenting in the CREST-2 Registry. J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 24;74(25):3071-3079.
41. Tan KT, Cleveland TJ, Berczi V, McKevitt FM, Venables GS, Gaines PA. Timing and frequency of complications after carotid artery stenting: what is the optimal period of observation? J Vasc Surg. 2003 Aug;38(2):236-43.

42. Seyedsaadat SM, Yolcu YU, Neuhaus A,et al. Submaximal angioplasty in the treatment of patients with symptomatic ICAD: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg. 2020 Apr;12(4):380-385.
43. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023 Jan;65(1):7-111.
44. Harrigan MR, Deveikis JP. Extracranial angioplasty and stenting. En: Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique (Contemporary Medical Imaging). Springer International Publishing; 2018. p. 1002.
45. Huibers AE, Westerink J, de Vries EE, et al. Editor's Choice - Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Artery Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Sep;56(3):322-333.
46. Alonso R. Reestenosis carotídea posterior a la colocación de stent y endarterctomía: un análisis secundario del CREST, estudio aleatorizado y controlado. Neurol Arg. 2013;5(1):49-53.
47. Brott TG, Calvet D, Howard G, et al. Carotid Stenosis Trialists' Collaboration. Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2019 Apr;18(4):348-356.
48. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006 Oct 19;355(16):1660-71.
49. Osborn AG. Angiografía Cerebral. 2ª ed. Madrid: Marban; 2000.
50. Merritt WC, Berns HF, Ducruet AF, Becker TA. Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization. Surg Neurol Int. 2021;12:506.
51. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn j. Incidente of subarachnoid haemorrhage: role of region year and rate of CT scanning: a meta-analysis. Stroke 1996;27:625-29.
52. De Marchis GM, Lantigua H, Schmidt JM, Lord AS, Velander AJ, Fernandez A, et al. Impact of premorbid hypertension on haemorrhage severity and aneurysm rebleeding risk after subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(1):56-9.
53. Neifert SN, Champman ML, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK ,et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. Transl Stroke Res. 2020;12:428-446.
54. Jin SC, Kwon OK, Wan Oh C, Bang JS, Hwang G, Mi Park N, Jung EA. Simple coiling using single or multiple catheters without balloons or stents in middle cerebral artery bifurcation aneurysms. Neuroradiology. 2013;55(3):321-326.
55. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F. Remodeling technique for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms had a higher rate of adequate postoperative occlusion than did conventional coil embolization with comparable safety. RSNA. 2011;258(2):546-553.
56. Lee KS, Zhang JJY, Nguyen V, Han J, Jhonson JN, Kirollos et al. The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. Neurosurg Rev. 2022;45(1):1-25.
57. Darsaut TE, Bing F, Salazkin I, Gevry G, Raymond J. Flow Diverters Can Occlude Aneurysms and Preserve Arterial Branches: A New Experimental Model. AJNR. 2012;33(10):2004-2009.
58. Tamer H, Ahmed YM, Hassan AA. The adverse effects of flow-diverter stent-like devices on the flow pattern of saccular intracranial aneurysm models: computational fluid dynamics study. Acta Neurochir (Wien). 2011;153(8):1633-40.
59. Lv X, Jiang C, Li Y, Yang X, Zhang J, Wu Z. Treatment of Giant Intracranial Aneurysms. Interv Neuroradiol. 2009;15(2):135-144.
60. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK et al. An update to the Raymond Roy occlusion Clasification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. J Neurointervent Surg 2015;7:496-502.
61. Darflinger R, Thompson LA, Zhang Z, Chao K. Recurrence, retreatment, and rebleed rates of coiled aneurysms with respect to the Raymond-Roy scale: a meta-analysis. NeuroIntervent Surg. 2015;0:1-5.
62. Dalton A, Dobson G, Prasad M, Mukerji N. De novo intracerebral arteriovenous malformations and a review of the theories of their formation. Vol. 32, British Journal of Neurosurgery. 2018.
63. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES, Mohr JP, et al. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. Vol. 47, Neurosurgery. 2000.
64. Laakso A, Dashti R, Seppänen J, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, et al. Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2008;63(2).
65. Rutledge C, Cooke DL, Hetts SW, Abla AA. Brain arteriovenous malformations [Internet]. Vol. 176. 2021. 171-178 p. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640345000201
66. Can A, Gross BA, Du R. The natural history of cerebral arteriovenous malformations. En: Handbook of Clinical Neurology. 2017.
67. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw A V., Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. Neurology. 2006;66(9).

68. Englot DJ, Young WL, Han SJ, McCulloch CE, Chang EF, Lawton MT. Seizure predictors and control after microsurgical resection of supratentorial arteriovenous malformations in 440 patients. Neurosurgery. 2012;71(3).
69. Laakso A. Epidemiology and Natural History of AVMs. En: Brain Arteriovenous Malformations. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 37-49.
70. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): A multicentre, non-blinded, randomised trial. The Lancet. 2014;383(9917).
71. Feghali J, Huang J. Updates in arteriovenous malformation management: The post-ARUBA era. Vol. 5, Stroke and Vascular Neurology. 2020.
72. 10. Patel SD, Saber H, Desai N, Otite FO, Kaneko N, Mehta T V., et al. Impact of ARUBA trial on trends and outcomes in symptomatic non-ruptured brain AVMs: A national sample analysis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2022;31(12).

CAPÍTULO 29

Neurosonología

Garbiñe Ezcurra Díaz
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Anna Ramos Pachón
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La ecografía es una de las técnicas de imagen con más aplicación en neurología, principalmente en la patología cerebrovascular. Entre sus múltiples ventajas se incluyen su baja invasividad y la posibilidad de realizarla a la cabecera del paciente, siendo su principal desventaja el hecho de ser una prueba explorador-dependiente, que requiere de un entrenamiento y práctica para ser fiable. Es importante para el residente de neurología familiarizarse con la técnica y sus múltiples usos, para lo cual es imprescindible entender su funcionamiento. Este capítulo se centrará en las bases de la técnica y sus usos más extendidos con los equipos de los que se dispone habitualmente, si bien sus aplicaciones más especializadas exceden la finalidad de este.

2. BASES FÍSICAS

Los ultrasonidos son un tipo de onda mecánica causada por la oscilación de las partículas de un medio a una frecuencia mayor que el sonido audible (>20 KHz). Se propagan a través de los distintos materiales de forma diferente: una parte de la energía penetrará y seguirá su camino y otra parte «rebotará» ocasionando ecos de ultrasonido. Estos ecos pueden sufrir cambios en función del material en el que se hayan originado.

- **Cambios de amplitud/intensidad**: al rebotar siempre se perderá parte de la intensidad, en mayor o menor medida según el material. El análisis de dichas variaciones permitirá distinguir entre unos tejidos y otros según su capacidad de absorber/reflectar ultrasonidos.

- **Cambios de frecuencia**: el efecto Doppler, descubierto en 1842 por Christian Andreas Doppler, se basa en el cambio de frecuencia de una onda mecánica al chocar con un cuerpo en movimiento. Este cambio de frecuencia no ocurre cuando la onda choca con un cuerpo estático.

La ecografía como método diagnóstico se basa en la emisión de una onda de ultrasonidos a través de los distintos tejidos y en el análisis de los cambios de características en las ondas reflejadas y/o dispersadas conforme atraviesan diferentes materiales (grasa, sangre, músculo…). Mediante una sonda o transductor que contiene un cristal piezoeléctrico con la propiedad de deformarse cuando se le aplica una diferencia de potencial, se emiten ultrasonidos y se recogen sus ecos, que se convierten en señales eléctricas diferentes en función de las variaciones en amplitud sufridas y la profundidad del tejido responsable de dichas variaciones. Se conoce como interfase el lugar de contacto entre dos tejidos diferentes en el que la onda sufrirá cambios en su amplitud. El procesamiento electrónico de estas señales creará una imagen en escala de grises que visualizaremos en el monitor[1], lo que se conoce como el «modo B dinámico», mediante el cual obtendremos un corte tomográfico de la zona explorada en tiempo real. Para orientarse espacialmente, hay que conocer que las sondas tienen una marca en uno de sus extremos que se corresponde con una marca en la pantalla, para orientar el sentido de la imagen.

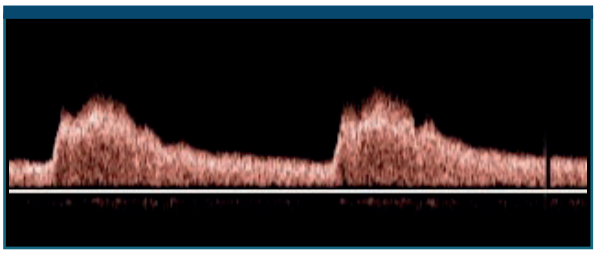
La velocimetría Doppler se basa en el efecto Doppler anteriormente explicado. Al insonar un vaso sanguíneo donde hay partículas en movimiento (hematíes) los ecos sufren un cambio de frecuencia. La diferencia de frecuencias (emitida-recibida) constituye la señal Doppler (o Doppler *shift*) que se encuentra en el rango de sonido audible y puede ser oída gracias a los altavoces de los dispositivos. Además, el análisis de dichas frecuencias se representará en el monitor mediante un espectro de flujo o espectrograma: en cada momento del tiempo (eje horizontal) se representarán mediante puntos las diferentes frecuencias (eje vertical) obtenidas, relacionadas directamente con la velocidad de las partículas. Cuanto mayor sea el número de partículas que circulen a determinada velocidad, mayor intensidad tendrá el color del espectrograma.

En condiciones normales, la sangre circula por las arterias siguiendo un flujo laminar: en el centro la velocidad de las partículas es máxima debido a la ausencia de rozamiento, mientras que irá disminuyendo conforme más cercanas estén estas a la pared del vaso. El espectrograma de un flujo laminar se caracterizará por una rápida subida de velocidades en sístole, con práctica ausencia de partículas de baja velocidad en este momento (y consecuente ausencia de color en la franja de bajas frecuencias) con descenso progresivo de las mismas y un contorno bien definido (dado que la mayor parte de las partículas circulan a velocidades altas y dibujarán muy bien el contorno del espectro) (Figura 1, Figura 3).

Cuando una arteria tiene irregularidades en su pared que condicionan estenosis de esta, o bien en estados de hiperperfusión, la sangre circulará con un flujo turbulento, siguiendo las partículas direcciones diferentes al eje longitudinal del vaso debido al «rebote» de las mismas en las zonas irregulares. El espectrograma se caracterizará por un contorno menos definido (pese a que las velocidades máximas pueden ser mayores de lo que sería normal en un flujo laminar, el número de partículas que logran atravesar la zona de estenosis a máxima velocidad es menor, por lo que la intensidad del color en el contorno será menor), concentrándose la mayor intensidad en la franja de las frecuencias (o velocidades) bajas. No es extraño encontrar flujos negativos o en espejo con respecto a la línea de base (Figura 2, Figura 3).

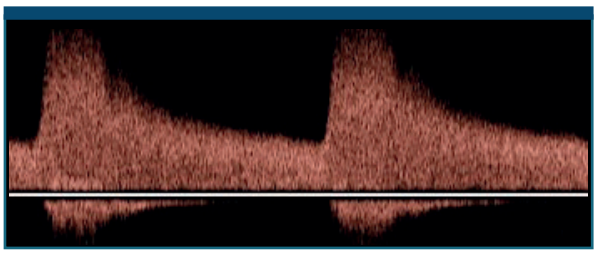
Además del tipo de flujo, hay una serie de parámetros que se deben conocer para valorarlo en su totalidad (Figura 4):

Figura 1



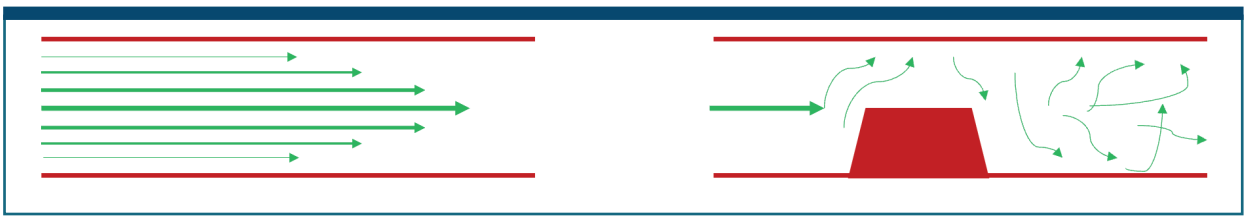
Flujo laminar: ventana acústica en frecuencias bajas (próximas a la línea de base) con contorno bien definido y mayor color en frecuencias altas, con contorno bien definido.

Figura 2



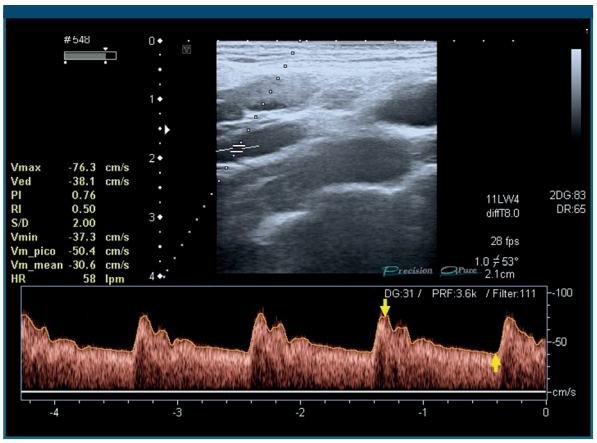
Flujo turbulento. Inversión del gradiente de velocidades con mayor «color» en frecuencias bajas, flujo invertido o reverberante y contorno peor definido.

Figura 3



Representación de la circulación de los hematíes en un flujo laminar (izquierda) donde la mayor parte va a gran velocidad por el centro del vaso, y una pequeña parte cercana a la pared experimenta una disminución de la velocidad debido al rozamiento; y un flujo turbulento (derecha) ocasionado por una irregularidad en la pared que altera la trayectoria de los eritrocitos pese a que pasen a una velocidad mayor por la zona de menor diámetro (ley de Poiseuille).

Figura 4. Representación de los distintos parámetros analizables en el espectrograma de un segmento de la arteria carótida interna



Señalados con flechas amarillas (hacia abajo y hacia arriba) se señalan respectivamente la velocidad sistólica máxima (VSM o Vmax) y la velocidad diastólica final (VDF o Ved como aparece en inglés en este equipo). Como se puede observar, la mayoría de equipos modernos cuentan con análisis automático del trazo del espectrograma para determinar estas velocidades y calcular la velocidad media (VM o VM_mean) y los índices de pulsatilidad (IP) y de resistencia (IR).

- **Velocidad sistólica máxima (VSM)**: la velocidad más alta en el pico sistólico.

- **Velocidad diastólica final (VDF)**: la velocidad en el final de la diástole, justo antes de que se inicie el siguiente ciclo.

- **Velocidad máxima promediada en el tiempo**, también conocida como velocidad media (VM):

$$\frac{VSM + 2 \cdot VDF}{3}$$

- **Índice de resistencia (IR)**: refleja la resistencia a la circulación arterial originado por el lecho microvascular distal a la medición. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\frac{VSM - VDF}{VSM}$$

- **Índice de pulsatilidad (IP)**: refleja la resistencia a la circulación de la sangre. Aumentará cuanto mayor sea la diferencia entre VSM y VDF según la siguiente fórmula:

$$\frac{VSM - VDF}{VM}$$

  Aumentará en casos de menor distensibilidad de la pared arterial: hipertensión arterial crónica, arterioesclerosis, o hipertensión intracraneal. En condiciones normales, las arterias que suplen la circulación intracraneal tienen un IP más bajo, con flujos sistólicos positivos; y las que suplen territorios periféricos (como la ACE —arteria carótida externa— o la subclavia) tendrán mayor IP, con VDF más bajas (en ocasiones incluso reversas), y rápido ascenso y descenso sistólico.

Por otro lado, el Doppler color permite valorar el flujo en el interior del vaso mediante una escala de colores basada en el cambio de frecuencia sufrido por los ecos. Si el flujo se dirige hacia la sonda se representará de color rojo, y si se aleja, de color azul. El sistema dúplex fusiona el modo B de la ecografía con Doppler pulsado, obteniendo un estudio anatómico que, la velocimetría Doppler por sí sola, no aporta.

2.1 Ecocontrastes o ecopotenciadores

En ocasiones en las que el estudio esté limitado por condiciones técnicas o anatómicas que disminuyan la intensidad de los ecos recogidos, es posible el uso de ecocontrastes o ecopotenciadores para mejorar la calidad de la imagen. Se componen de microesferas de gas (<8 µm de diámetro) recubiertas de distintos compuestos (polisacáridos, albúmina, lípidos) que se administran de forma intravenosa. En el espacio intravascular, al recibir ondas de ultrasonidos se contraen y expanden de forma armónica a los mismos, amplificando la señal de la onda. Se debe tener en cuenta que pueden aumentar falsamente las velocidades máximas del espectrograma hasta en un 30 %. En el mercado existen dos con aplicación en neurosonología (si bien no están disponibles en todos los países): Levovist®, llamado de primera generación, y Sonovue®, considerado de segunda generación. Aunque su uso más frecuente es en el estudio de arterias intracraneales cuando no hay buena ventana, entre otras aplicaciones está el estudio de placas de ateroma y estudios de perfusión cerebral.

2.2 Equipo

La elección de la sonda dependerá del tipo de estudio:

- **Sondas de alta frecuencia (7,5-13 MHz)**: proporcionan mayor resolución espacial, pero

tienen menor poder de penetración. Serán ideales para el estudio de troncos supraaórticos, de la arteria temporal o del sistema musculoesquelético.

- **Sondas de baja frecuencia (2 MHz)**: consiguen un mayor poder de penetración sacrificando resolución espacial. Son las utilizadas para los estudios intracraneales, tanto vasculares como de parénquima.

Hay muchos parámetros a modificar para obtener la imagen que mejor permita completar el estudio. Pese a que la mayoría de los ecógrafos modernos tienen programas predeterminados para optimizar la imagen en cada tipo de estudio (abdomen, vascular, musculoesquelético...) conviene conocer estos parámetros para poder modificarlos en situaciones concretas y realizar el mejor estudio posible.

- **Ganancia**: amplifica los ecos de retorno para compensar la atenuación que sufren las ondas conforme llegan a tejidos más profundos. Al aumentarla, obtendremos una imagen más «clara».

- **Potencia**: la fuerza con la que vibra el cristal piezoeléctrico, que aumenta el poder de penetración del haz de ultrasonidos. Se expresa en vatios.

- **Rango dinámico**: el equivalente a la «resolución». Al aumentar el rango dinámico, se detectan diferencias más pequeñas entre las amplitudes de los ecos, determinando con mayor precisión los cambios de interfase entre tejidos (aunque con menor contraste).

- **Enfoque**: sirve para colocar la parte más útil del haz de ultrasonidos a la profundidad que se desee estudiar con más detalle.

2.3 Artefactos

Es importante conocer los diferentes tipos de artefactos porque pueden dar imágenes erróneas que lleven a malinterpretar el estudio[2,3]. Los más importantes son:

- **Sombra acústica**: cuando el ultrasonido choca contra una interfase muy reflectante (el paradigma son sustancias calcificadas como el hueso o algunas placas ateromatosas) todo el haz es reflejado y no sigue penetrando, por lo que no se obtendrá imagen de las estructuras más profundas.

- **Refuerzo posterior**: la ganancia permite amplificar los ecos que llegan reflejados desde estructuras profundas para poder visualizarlos mejor en la pantalla. Cuando el ultrasonido choca con una interfase que atenúa poco el sonido (normalmente líquidos), el efecto de la no atenuación de esa estructura y la ganancia hará que los ecos de las estructuras más profundas sean amplificados en exceso, apareciendo más ecogénicos de lo que en realidad serían. Este artefacto puede aprovecharse como ventaja para el estudio de zonas profundas.

- **Artefacto por refracción**: cuando una onda incide en ángulo oblicuo en una interfase, el ángulo en el cual penetra en la misma cambia, así como el ángulo de reflexión (que no será paralelo al del haz emitido). Esto puede provocar que la posición en la que se observan estructuras profundas no sea del todo real, por lo que es importante intentar obtener un ángulo de insonación cercano a 90° respecto a la estructura de estudio.

- **Artefacto de movimiento**: el movimiento del paciente o de las estructuras estudiadas puede hacer borrosa la imagen.

- **Artefacto de color en estructuras no vasculares**: al utilizar el Doppler color, áreas de baja ecogenicidad como quistes o conductos pueden observarse en color cuando hay movimiento.

- **Artefacto de ruido eléctrico**: algunas radiaciones electromagnéticas (por ejemplo, la resonancia magnética o incluso equipos de quirófano) pueden disminuir la nitidez de la imagen.

El uso de la ecografía (principalmente en modo B) y la velocimetría Doppler permiten estudiar muchas partes del sistema nervioso. Aunque su uso más extendido está en el campo de la patología cerebrovascular, sus usos en otros ámbitos de la neurología (estudio del nervio periférico, valoración del parénquima en trastornos del movimiento...) se han multiplicado.

Este capítulo pretende resumir sus usos más extendidos (en el ámbito de la patología cerebrovascular principalmente), por lo que, para un mayor conocimiento de aplicaciones más específicas (estudio de nervio periférico, estudios de reserva hemodinámica cerebral...) se recomienda consultar fuentes más especializadas.

3. ESTUDIO VASCULAR DE TRONCOS SUPRAAÓRTICOS

El dúplex de troncos supraaórticos es una de las técnicas más utilizadas por los neurólogos que se dedican a la atención de la enfermedad cerebrovascular, por su baja invasividad y accesibilidad (puede ser realizada «a pie de cama»). Sus propiedades dinámicas permiten una valoración más ajustada de la hemodinámica cerebral que otras técnicas como la angiografía por tomografía computarizada.

Es importante conocer la anatomía de la zona y la existencia de variantes anatómicas para interpretar correctamente los hallazgos. Al igual que en todos los estudios ecográficos, deberá elaborarse un informe detallando el motivo de la exploración, los hallazgos y adjuntando una interpretación de estos si procede.

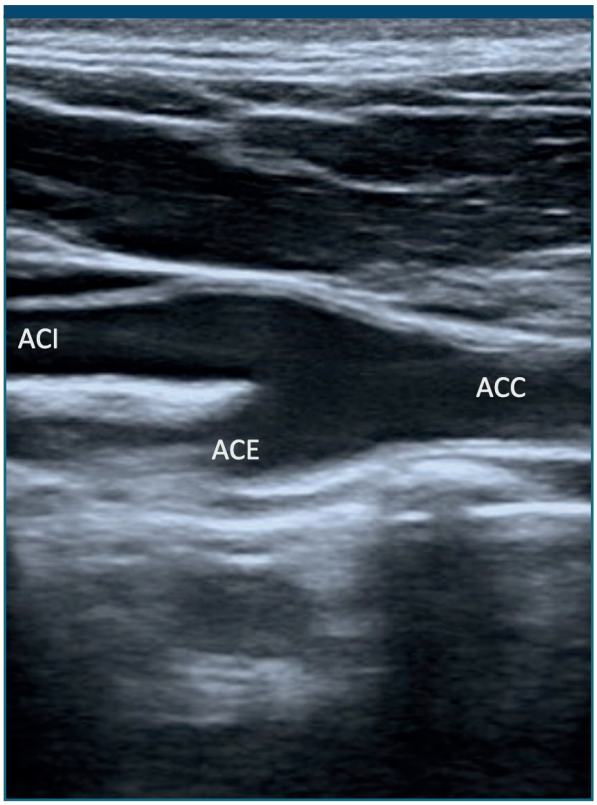
La exploración debe realizarse en condiciones de luz atenuada y a la cabecera del paciente, que se encontrará en decúbito supino con el cuello extendido y ligeramente rotado hacia el lado contrario a explorar. Se utilizará una sonda lineal de alta frecuencia. Es importante seguir siempre la misma sistemática, realizando la exploración completa (bilateral, de proximal a distal en el mayor rango posible) y complementada con un estudio orbitario y transcraneal.

Deberán registrarse la VSM y la VDF en cada vaso (evitando áreas de turbulencia como el bulbo carotideo) además de un análisis visual del espectrograma. A partir de estos parámetros se podrá calcular la VM y el IP. Para medir las velocidades, es importante hacerlo en una sección longitudinal, modificando el ángulo Doppler para colocarlo lo más paralelamente al flujo posible (siempre <60° para asegurar la fiabilidad de las cifras obtenidas)[4]. Hay que tener en cuenta que en los bucles o giros arteriales el flujo puede ser turbulento y de mayor velocidad, no debiendo ser confundido con un área estenótica.

3.1 Eje carotideo

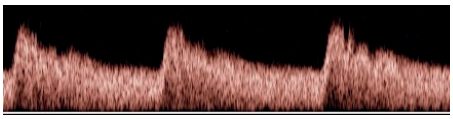
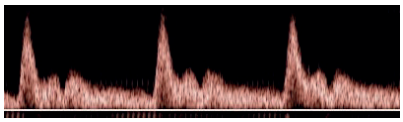
Se colocará la sonda longitudinalmente en el borde interno del esternocleidomastoideo (ECM) y lo más próximo a la clavícula para insonar la arteria carótida común (ACC). Desplazando la sonda lentamente hacia arriba se identificará el bulbo carotideo, pudiéndose en ocasiones visualizar simultáneamente arteria carótida interna (ACI) y la arteria carótida externa (ACE) (Figura 5). En este punto, manteniendo el borde proximal fijo, si se rota el borde distal del transductor hacia medial se insonará la ACE; y si se rota hacia lateral se insonará la ACI. En ocasiones la anatomía no será favorable y puede ser difícil distinguir la ACE de la ACI, y habrá que recurrir a otras características (Tabla 1). La ACI distal puede ser más fácil de valorar en un plano retroesternal (es decir, colocando la sonda detrás del ECM). Es útil y aconsejable empezar con un barrido en un plano transversal para identificar correctamente la bifurcación carotidea y resto de estructuras a estudio.

Figura 5



Bifurcación carotídea en modo M con la característica forma de «Y» con la arteria carótida común (ACC) dividiéndose en las arterias carótida interna (ACI) y externa (ACE). Cabe recordar que para distinguir estas dos últimas se hará indispensable un análisis del espectro Doppler no recogido en esta imagen.

Tabla 1. Características distintivas de ACI y ACE en dúplex TSA

	A. carótida interna (ACI)	A. carótida externa (ACE)
Ramas extracraneales	No	Sí
Pulsatilidad	Baja (ascenso y descenso sistólico lentos, velocidades diastólicas mayores y positivas en todo el ciclo) 	Alta (rápido ascenso y descenso sistólico, baja velocidad diastólica, muesca postsistólica) 
Respuesta al comprimir rama auricular de arteria temporal	No existe oscilación	Existe oscilación

A la hora de valorar la patología arterial (normalmente ateromatosa) habrá que analizar y describir:

- **Grosor íntima-media (GIM)**: en un corte longitudinal de la ACC puede valorarse la pared arterial. Inmediatamente adyacente a la luz y algo más externamente se pueden observar dos líneas hiperecogénicas correspondientes a las interfases luz-íntima y media respectivamente. La distancia entre ambas constituye el GIM, y se encuentra aumentada, básicamente, en procesos arterioescleróticos incipientes. Existen valores normalizados según la edad, el sexo y el lugar de medición.

- **Existencia y características de la placa ateromatosa**: la placa de ateroma se define como una estructura focal que protruye en la luz arterial al menos 0,5 mm o un engrosamiento mayor del 50 % del GIM circundante, o la demostración de un GIM mayor de 1,5 mm[5]. Habrá que describir la existencia, número y localización de la/s misma/s, así como su forma (concéntrica o excéntrica), tamaño, ecogenicidad (hiperecoica, isoecoica, etc.), si es homo o heterogénea y si la superficie es lisa o irregular. Las placas de predominio hipoecoico y superficie irregular parecen estar más asociadas a eventos embólicos cerebrales[6-8].

- **Grado de estenosis**: se calcula en base a parámetros hemodinámicos, no anatómicos. Para ello son importantes tanto los signos directos (velocidades, especialmente VSM en el punto de máxima aceleración) como los indirectos (repercusión hemodinámica en arteria oftálmica, ACC o circulación intracraneal). Cada laboratorio de neurosonología deberá validar sus propios valores de referencia. En la Tabla 2 se recogen valores orientativos basados en la literatura médica[9]. El parámetro hemodinámico más adecuado para la estimación de la estenosis será la VSM de la ACI, aunque en situaciones concretas como estenosis u oclusión contralateral o estados hiper/hipodinámicos será necesario apoyarse en otros parámetros como los índices sistólico o diastólico (Tabla 2). En estenosis de alto grado (80-90 %) se encontrarán signos de repercusión hemodinámica tanto proximales a la estenosis (aumento de IP y disminución de VDF con un patrón de «externalización de la ACI») como distales (onda amortiguada con retraso del pico sistólico y disminución de velocidades) (Figura 6).

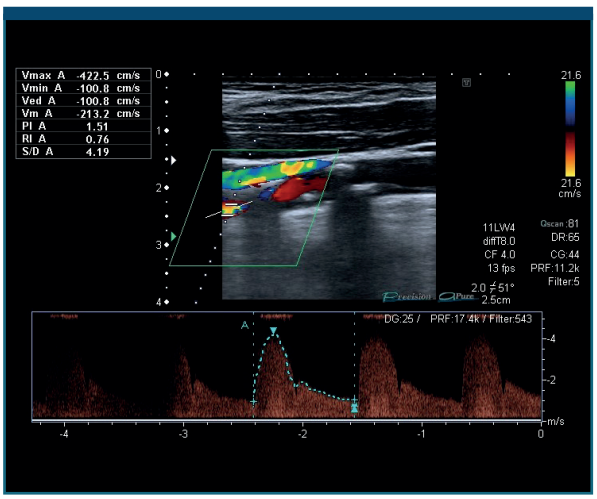
Será de utilidad en casos de estenosis carotideas evaluar la arteria oftálmica, idealmente mediante una sonda lineal de baja o alta frecuencia (según la profundidad a estudiar) colocada sobre el párpado cerrado del paciente, sin presionar. Para localizarla se debe orientar la sonda nasal y superiormente y buscarla a 20-25 mm de distancia del globo ocular, medial al nervio óptico y adyacente a la vena oftálmica (con flujo no pulsátil). El dúplex revelará si el flujo se dirige hacia la sonda (situación normal, en color rojo) o se aleja (en color azul), encontrándonos entonces ante una arteria oftálmica invertida, correlacionada con estenosis de alto grado (Figura 7). Es importante reducir la potencia acústica por lo menos al 64 % para disminuir el riesgo de lesión iatrogénica sobre el cristalino (en muchos equipos existe un preconfigurado para la órbita que adecúa la potencia, pero también se debe disminuir en la medida de lo posible el tiempo de exploración)[10].

Tabla 2. Parámetros para el cálculo de estenosis carotídea[9]

Grado estenosis	VSM_{ACI} (cm/s)	VDF_{ACI} (cm/s)	Índice sistólico (VSM_{ACI}/VSM_{ACC})	Índice diastólico (VDF_{ACI}/VDF_{ACC})	Arteria oftálmica	Intracraneal
Normal	<125	<40	≤2	-	Normal	Normal
<50 %	<125	<40	<2	-	Normal	Normal
50-70 %	125-230	40-100	2-4	-	Normal	Normal
≥70 %	>230	>100	>4	>2,6-3	Normal	Posible ↓IP ACM ipsilateral
Alto grado (80-90 %)	>300, en ocasiones no detectable	Variable (suele disminuir en casos por encima del 90 %)	>4	>5.5	Flujo reducido, ausenteo retrógrado	↓IP ACM ipsilateral Inversión A1 ipsilateral Hiperaflujo P1 ipsilateral

VSM: velocidad sistólica máxima; VDF: velocidad diastólica final; ACI: arteria carótida interna; ACC: arteria carótida común; IP: índice de pulsatilidad. Adaptado de Irimia P. *et al.*[9].

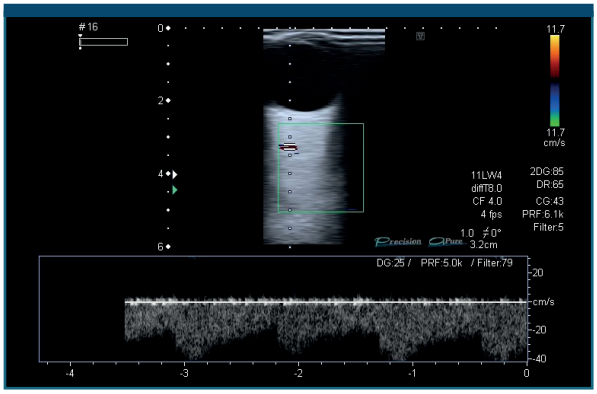
Figura 6



Ejemplo de estenosis crítica de ACI. Se observa una placa con componente cálcico que ejerce sombra acústica y que ocasiona disminución de la luz arterial y zonas de turbulencia (representadas en el Doppler color como mezcla de colores). El espectrograma muestra un flujo turbulento, con VSM muy elevadas y una «externalización» de la ACI con mayor pulsatilidad.

En caso de oclusión carotidea, el flujo proximal a la oclusión se encontrará disminuido, con ausencia de flujo en diástole o incluso flujo reverso. En ocasiones, dependiendo de las características de la placa, puede ser difícil determinar la oclusión en modo B (por ejemplo, en caso de placas muy calcificadas que generarán gran sombra acústica u oclusiones agudas donde el material trombótico puede ser isoecoico), por lo que habrá que estudiar siempre el resto de arterias y sus características hemodinámicas.

Figura 7



Ejemplo de arteria oftálmica invertida (el espectro invertido indica que el flujo se aleja del transductor).

3.2 Arterias vertebrales

Se colocará la sonda longitudinalmente lateral a la laringe, enfocando hacia posteromedial. Así se insonarán los segmentos V1 y V2 (estos últimos parcheados entre la sombra acústica que ejercen las apófisis transversas Figura 8). Es recomendable explorar proximalmente hasta la clavícula para intentar insonar el origen en la arteria subclavia (esta última identificable por un flujo de alta resistencia y morfología trifásica con flujo reverso al origen de la diástole). Es frecuente la existencia de una asimetría de velocidades entre ambas arterias vertebrales, debida a la dominancia de uno de los lados (más frecuentemente izquierdo) y la hipoplasia del otro. En estos casos, el lado hipoplásico tendrá un menor tamaño del canal y el flujo será más pulsátil y con velocidades menores que el lado dominante.

Por su localización más profunda y menor tamaño, la pared y morfología arterial no podrán explorarse con tanto detalle mediante dúplex como el eje carotideo, por lo que el diagnóstico de estenosis se basará más en criterios hemodinámicos que en morfológicos de la placa. El lugar de estenosis es más frecuentemente el origen de la arteria, en el segmento V1, no tan fácilmente visualizable como el V2. Aunque cada laboratorio de neurosonología deberá validar sus propias cifras, se consideran VSM normales del segmento V2 de las arterias vertebrales valores entre 20-60 cm/s, siendo valores <10 cm/s inferiores a la normalidad y >100 cm/s sugestivos de estenosis focal significativa[11].

El segmento V3 tiene una anatomía compleja dado que rodea al atlas y la articulación atlantooccipital para luego dirigirse al agujero magno. Dicho segmento puede insonarse con la sonda lineal de alta frecuencia o bien con una sonda de baja frecuencia en la ventana transoccipital con la que también valorará el segmento V4 y la arteria basilar (variando el plano de insonación). Con el paciente en decúbito supino y con la cabeza girada y levemente flexionada, se colocará la sonda entre el hueso occipital y la primera vértebra, apuntando a la glabela. De esta forma, las vertebrales y su unión formarán una estructura con forma de «Y» invertida, situándose la unión a unos 70-80 mm de profundidad. Cuando existe buena ventana en ocasiones pueden visualizarse las arterias cerebelosas posteroinferiores (PICA) de ambos lados y segmentos más distales de la arteria basilar (Figura 9).

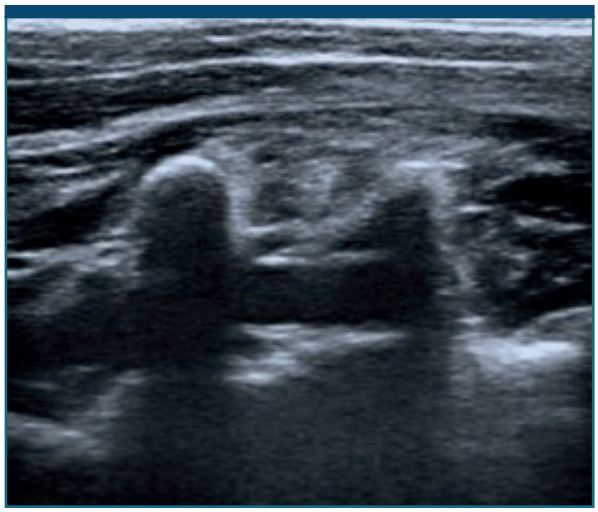
4. ESTUDIO VASCULAR INTRACRANEAL

El uso del dúplex transcraneal permite la valoración de las arterias intracraneales, ya sea para detectar estenosis u oclusiones, analizar la repercusión hemodinámica de una estenosis de troncos supraaórticos o incluso monitorizar en tiempo real la eficacia del tratamiento trombolítico.

Se utilizará una sonda de baja frecuencia por su mayor capacidad de penetración, sacrificando la resolución de la imagen, por lo que será muy importante conocer la anatomía para identificar las arterias según la profundidad, dirección y características del flujo.

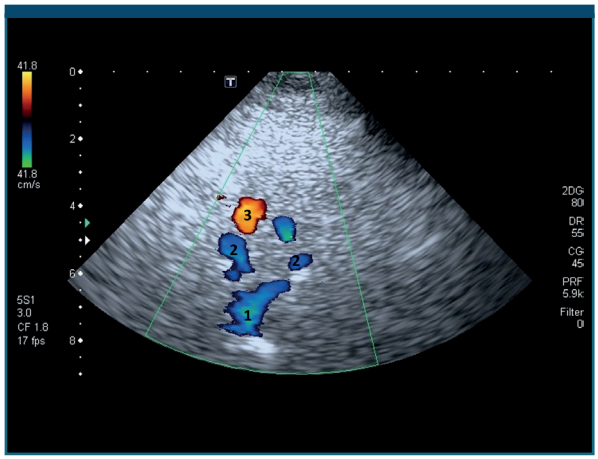
Las ventanas que se utilizan para visualizar las arterias intracraneales son principalmente dos:

Figura 8



Arteria vertebral en modo B. Se observa un canal anecoico atravesado por imágenes que generan sombra acústica posterior, correspondientes a las apófisis espinosas.

Figura 9



Por ventana transoccipital se observa la arteria basilar (1), las dos arterias vertebrales (2) y una PICA (3). Nótese que a diferencia de las otras, esta última se ve en rojo en el Doppler color porque su flujo se acerca al transductor.

- **Transtemporal**: con el paciente colocado en decúbito supino se coloca la sonda sobre la escama temporal (el punto de menor grosor óseo). Hasta en un 25-30 % de los pacientes (especialmente mujeres, y de edad avanzada) la ventana no será óptima[12] y habrá que recurrir al uso de ecocontraste. Desde aquí se describen cinco planos:

  - Mesencefálico: en un plano axial, se visualizará el mesencéfalo como una estructura hipoecoica con forma de «alas de mariposa»

(Figura 10). En este plano se visualiza el polígono de Willis: con las arterias cerebrales posteriores (ACP) rodeando el mesencéfalo en sentido posterior y en posición más anterior las arterias cerebral anterior (ACA) y cerebral media (ACM).

- Pontino: desde el plano mesencefálico, se angula la sonda en sentido caudal. En este plano puede verse el segmento C1 de la ACI y la arteria basilar distal.

- Diencefálico: desde el plano mesencefálico se angula la sonda en sentido craneal, visualizándose el tercer ventrículo como dos líneas hiperecoicas, además de los tálamos. Tiene menor utilidad en el estudio vascular.

- Ventricular: con una angulación craneal aún mayor pueden verse los ventrículos laterales. En Doppler color pueden visualizarse la rama pericallosa de la ACA y ramas M3 de la ACM.

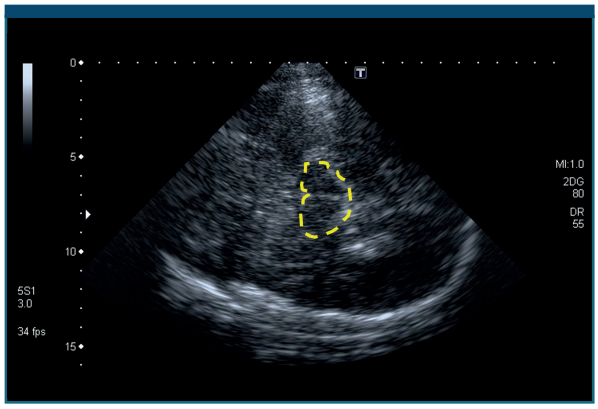
- Coronal: desde el plano mesencefálico, se gira la sonda 90° hasta colocarla en el plano coronal. Puede ser útil para visualizar el sifón carotideo y la arteria basilar distal.

- **Transoccipital**: en la misma posición, pero con la cabeza girada y ligeramente flexionada, se colocará la sonda entre el hueso temporal y la primera vértebra, con dirección hacia la glabela. Puede ser útil identificar la estructura hipoecoica que será el agujero magno. Permitirá visualizar el segmento V4 de las arterias vertebrales y la arteria basilar, modificando el plano de insonación también podrá explorarse el segmento V.

Se iniciará la exploración en la ventana transtemporal y plano mesencefálico en modo B, identificando el mesencéfalo. Posteriormente se aplicará el modo color para visualizar las arterias del polígono de Willis, realizando pequeños movimientos de angulación para seguir el recorrido de las arterias (Figura 11). Se analizará el sentido del flujo, la presencia de áreas de turbulencia o aceleración corrigiendo la angulación en cada segmento. Posteriormente se repetirá la sistemática con la ventana transoccipital para analizar las arterias vertebrales intracraneales y la arteria basilar como ya se ha explicado previamente.

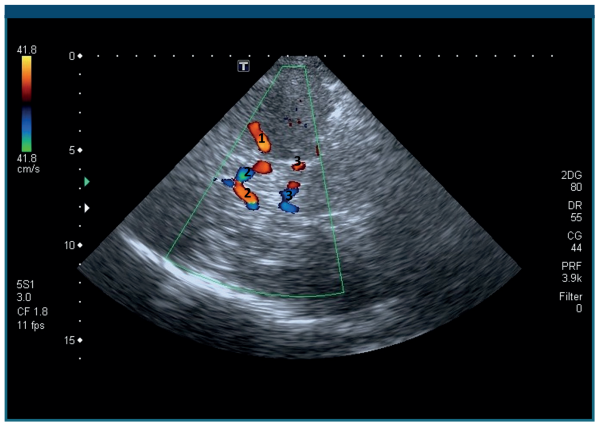
El diagnóstico de las estenosis intracraneales, al igual que en los troncos supraaórticos, está basado

Figura 10



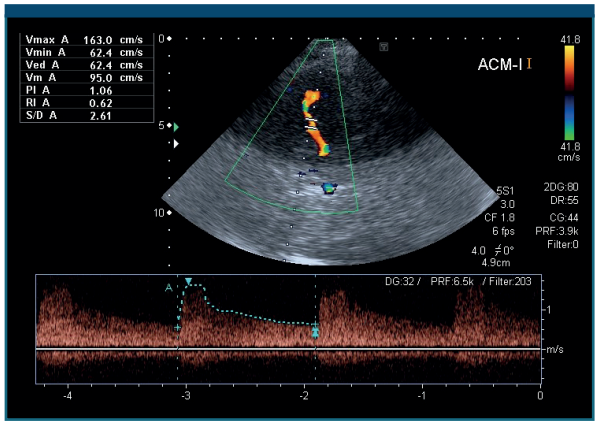
Señalado con líneas se visualiza una estructura hipoecoica con forma de «alas de mariposa» que corresponde al mesencéfalo.

Figura 11. Polígono de Willis por ventana transcraneal en modo color



1) arteria cerebral media ipsilateral. 2) segmento A1 de arteria cerebral anterior ipsilateral (en azul ya que el flujo se aleja del transductor) y contralateral (en rojo ya que el flujo se acerca al transductor). 3) segmentos P1 de la arteria cerebral posterior ipsilateral (rojo) y contralateral (azul).

Figura 12. Ejemplo de estenosis de ACM



En modo color de forma basal se ve una zona de afilamiento y flujo turbulento (representado por mezcla de colores). El espectrograma confirma el flujo turbulento y muestra VSM y VM aumentadas.

en criterios hemodinámicos (aceleración y/o turbulencia producida por la reducción del diámetro de un vaso) (Figura 12). Aunque también se basan en el aumento de la VSM o VM, los valores no están tan estandarizados como en el estudio carotideo, y menos aún su gradación. Además del valor absoluto, cabrá tener en cuenta:

- Se deben estudiar previamente los troncos supraaórticos para descartar repercusión hemodinámica de una estenosis extracraneal.
- La evaluación visual inicial del recorrido arterial en el dúplex permite indicar zonas de estenosis al aparecer estrechamientos focales o zonas de *aliasing* (mezcla de colores indicando turbulencia).
- Habrá que confirmar si la aceleración es focal (estenosis) o difusa (típica de estados hiperdinámicos). Se considerará significativa una diferencia en la VM >30 % respecto al lado contralateral (ACM y ACP) o 2:1 (estenosis 50-70 %) o 3:1 (estenosis >70 %) entre VM segmento estenótico: VM segmento sano del mismo vaso[13].
- En las estenosis es típica la pérdida del flujo laminar, en ocasiones se pueden escuchar soplos.
- El flujo pre y postestenótico se ve alterado al igual que en las estenosis extracraneales. Para su evaluación puede ser de ayuda la escala TIBI (*Thrombolysis In Brain Ischemia*)[14], entre otras, inicialmente desarrollada para la monitorización *in situ* de la respuesta de una oclusión intracraneal al tratamiento trombolítico: de una oclusión total (TIBI 0) se evoluciona a un flujo normal de recanalización (TIBI 5), pasando por un flujo acelerado cuando la resolución de la trombosis es parcial y se comporta como una estenosis (Tabla 3).
- En caso de estenosis significativas, podrá haber repercusión hemodinámica en el resto de las arterias. Por ejemplo, en una estenosis de la ACM podrá haber aumento de velocidades en ACA y ACP ipsilaterales (indicando una compensación vía arterias leptomeníngeas) o un hiperaflujo en la arteria comunicante posterior).

Cada laboratorio deberá establecer sus valores de referencia. En la Tabla 4 se adjuntan valores umbral para el diagnóstico de estenosis intracraneales (VM)[13]. Para la gradación se usan de manera menos extendida valores de VSM y evaluación de la repercusión hemodinámica.

Aunque la causa principal de una estenosis intracraneal es la ateromatosis, existen muchas otras causas que hay que tener en cuenta en el contexto del paciente (vasculitis, vasoconstricción, trombo parcialmente recanalizado…).

El dúplex transcraneal tiene muchas otras aplicaciones, especialmente dentro del ámbito de neurología crítica e intensivista. Aunque no se detallarán aquí, entre ellas se encuentran la medición de la desviación de línea media y del tamaño ventricular, la valoración y el seguimiento de hemorragias intracraneales e incluso de malformaciones y fístulas arteriovenosas[9].

5. MONITORIZACIÓN DE VASOESPASMO EN HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Una de las complicaciones después de una hemorragia subaracnoidea (HSA) es la aparición de vasoespasmo, normalmente entre los días 7 y 12 (aunque puede aparecer más precoz o más tardíamente). Si bien su fisiopatología no está convenientemente aclarada, la disminución del flujo sanguíneo secundario puede causar daño isquémico sobreañadido. Se diferencia entre vasoespasmo angiográfico (objetivado por técnicas como la arteriografía o el Doppler transcraneal) y el vasoespasmo clínico, que es aquel que causa síntomas neurológicos transitorios o permanentes.

El Doppler es la técnica de elección para la monitorización del vasoespasmo por, como ya enumerábamos previamente, su baja invasividad y alta disponibilidad con respecto a la arteriografía cerebral. Ha de ser realizada por un explorador experimentado, idealmente el mismo para detectar cambios. Los principios para la detección del vasoespasmo son los mismos que para una estenosis intracraneal: la reducción del diámetro del vaso ocasionará un aumento de las VM. Además, dado el aumento de la presión intracraneal (PIC) y el propio vasoespasmo, aumentarán tanto el IP como el IR. Esto también puede darse en una situación de hipervolemia, que precisamente es uno de los primeros escalones terapéuticos ante la sospecha de vasoespasmo. Para diferenciar el vasoespasmo de

otros estados hiperdinámicos se usa el índice de Lindegaard (IL), que se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IL = \frac{VM\ en\ ACM}{VM\ en\ ACI}$$

Validado para ACM, indicará vasoespasmo moderado cuando sea mayor a 3 y grave cuando sea mayor a 6. Existe un IL modificado para territorio posterior[15] comparando las VM de las arterias vertebrales en su segmento intra y extracraneal

$$(\frac{AV\ intra}{AV\ extra})$$

y con respecto a la basilar

$$(\frac{AB}{AV\ extra})$$

En la Tabla 5 se detallan los puntos de corte para determinar vasoespasmo. Es aconsejable realizar un estudio basal en fase aguda (previo al período de mayor riesgo de vasoespasmo) para contar con unos valores de referencia, evaluar la ventana y la anatomía del paciente. Posteriormente se realizarán estudios diarios preferiblemente para detectar y/o monitorizar la presencia del vasoespasmo.

Tabla 3. Escala TIBI (*Thrombolysis In Brain Ischemia*)

	TIBI 0 *Absent* (ausente)	Ausencia de señal pulsátil de flujo (puede existir ruido de fondo)	Indica oclusión (no confundir con ausencia de ventana)
	TIBI 1 *Minimal* (mínimo)	Espículas sistólicas sin flujo diastólico o flujo negativo en diástole	Indica oclusión distal al sitio de exploración (a mayor distancia, el flujo se asemejará más a un patrón TIBI 3)
	TIBI 2 *Blunted* (aplanado)	Aceleración sistólica aplanada con VDF positiva, pero IP <1,2	
	TIBI 3 *Dampened* (amortiguado)	Aceleración sistólica normal, pero con disminución de la VM >30 % respecto al lado contralateral	
	TIBI 4 *Stenotic* (estenótico)	VM >80 cm/s (o flujo turbulento) y diferencia >30 % del lado contralateral	Indica estenosis/ hiperdinamia en el lugar de exploración
	TIBI 5 Normal	Flujo de características normales con VM <30 % diferentes al lado contralateral	Normal (no descarta completamente estenosis)

VDF: velocidad diastólica final. Adaptado de Demchuk *et al.*[14].

Tabla 4. Valores umbral para la detección de estenosis intracraneales[13]

Arteria	Profundidad insonación	VM
Arteria cerebral media (M1, M2)	30-65 mm	≥80 cm/s
Arteria cerebral anterior (A1)	60-75 mm	≥80 cm/s
Sifón carotídeo	60-65 mm	≥70 cm/s
Arteria cerebral posterior	60-72 mm	≥50 cm/s
Arteria vertebral	80-100 mm	≥60 cm/s
Arteria basilar	40-80 mm	≥50 cm/s

VM: velocidad media. Adaptado de Alexandrov A.V. *et al.*[13].

Tabla 5. Criterios diagnósticos de vasoespasmo por Doppler transcraneal tras HSA[9]

Vaso	Vasoespasmo posible	Vasoespasmo probable	Vasoespasmo definitivo	Vasoespasmo moderado/grave	Índice Lindegaard
ACI	80 cm/s	110 cm/s	120-130 cm/s	>130 cm/s	
ACM	100 cm/s	110 cm/s	130 cm/s	>200 cm/s	>3 moderado >6 grave
ACA	110 cm/s	120 cm/s	130 cm/s	>50 % VM base	
AV	55 cm/s	60 cm/s	80 cm/s	>80 cm/s	
AB	60 cm/s	80 cm/s	90 cm/s	>115 cm/s	>3 grave
AB	80 cm/s	90 cm/s	110 cm/s	>110 cm/s	

ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; AV: arteria vertebral; AB: arteria basilar; ACP: arteria cerebral posterior. Adaptado de Irimia P. *et al.*[9].

6. ESTUDIO *SHUNT* DERECHA-IZQUIERDA

Una de las causas que pueden contribuir a desarrollar un ictus isquémico, especialmente en pacientes jóvenes, es la existencia de un foramen oval permeable. Si bien ni su tratamiento ni su peso etiológico en el ictus criptogénico se discutirán en este capítulo, se explicará la metodología de detección mediante el Doppler transcraneal, técnica fundamental en su diagnóstico junto con la ecografía cardiaca transesofágica (ETE).

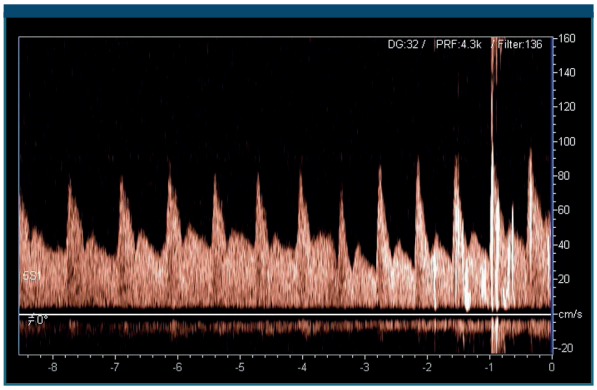
La demostración de la existencia de una comunicación entre la circulación derecha e izquierda se basa en la detección de microburbujas de aire inyectadas en la circulación derecha (vía periférica) en la circulación izquierda, ya sea de forma directa (ETE) o indirecta (Doppler transcraneal).

En cuanto al Doppler transcraneal, la metodología estandarizada para su detección es la siguiente[16]: insonando la ACM y con el paciente en decúbito supino se inyecta, vía venosa antecubital, una mezcla agitada mediante una llave de 3 pasos de aire (1 ml) y suero salino (9 ml), algunos laboratorios añaden sangre del paciente. Se espera al menos 25 segundos para visualizar señales en la ACM (Figura 13), registrando el tiempo en el que aparecen (esto indicará que existe paso precoz del contraste a la circulación izquierda). Habrá que realizar el proceso en situación basal y tras una buena maniobra de Valsalva (comprobada por descenso de VM en la ACM de más del 25 %) mantenida durante 5-7 segundos, haciendo coincidir el bolo de contraste con el final de la maniobra. Esto es porque, el aumento de presión intratorácica aumenta el *shunt*, incrementando por tanto la sensibilidad de la prueba, pero también existen diferentes protocolos. Se anotará el tiempo hasta el registro de la primera señal, y el número de señales ayudará a la clasificación de la magnitud de este:

- 0 señales: ausencia de *shunt*.
- 1-10 señales, pequeño.
- 10-25 señales, moderado.
- >25 señales: patrón ducha.
- Incontables señales: patrón cortina.

Los principales inconvenientes del Doppler transcraneal para la detección del *shunt* son que no diferencia entre shunt intracardiaco (como podría ser un FOP) y extracardiaco (por ejemplo, una fístula pulmonar) y que no aporta valoración morfológica del mismo, por lo que ante su detección será obligatorio completar el estudio mediante un ecocardiograma transesofágico.

Figura 13



Registro de flujo en ACM que muestra la aparición de señales (líneas blancas verticales) indicando paso de burbujas derecha-izquierda.

7. MUERTE ENCEFÁLICA

Este tema se trata en otro capítulo de forma más extensa, por lo que nos ceñiremos a la aportación del Doppler en este contexto. El diagnóstico de una muerte encefálica puede ser exclusivamente clínico. Tiene especial importancia en la donación de órganos o en la decisión de retirada de medidas de soporte vital, debe participar en el diagnóstico un neurólogo o neurocirujano entre otros. Aunque no son necesarias, existen pruebas complementarias que apoyan el diagnóstico de muerte encefálica, basándose en criterios electrofisiológicos (electroencefalograma o potenciales evocados) o circulatorios (arteriografía o Doppler transcraneal principalmente)[17]. Estas pruebas son de obligada utilización cuando la valoración clínica es más difícil (por ejemplo, en lesiones faciales graves, intoxicaciones por fármacos a dosis altas, en niños menores de 1 año, en ausencia de lesiones cerebrales demostrables, lesiones primariamente infratentoriales que dificulten la valoración o cuando se desee reducir el periodo de observación para el diagnóstico).

El Doppler transcraneal tiene especial interés por ser una técnica accesible y realizable a pie de cama. Su utilidad se basa en la demostración de la ausencia de flujo sanguíneo cerebral, que es una evolución que alcanza la muerte encefálica sea cual sea la etiología. Cuando la presión intracraneal (PIC) aumenta por encima de la presión arterial media (PAM), disminuye a cero la presión de perfusión cerebral (PPC), anulando la posibilidad de oxigenación/nutrición de las neuronas. La exploración debe realizarse por un explorador experto, en las mismas condiciones en las que se realizaría la exploración clínica y con un equipo adecuado (Doppler pulsado de 2 MHz con potencia suficiente)[18]. Se insonarán durante al menos 30 segundos ambas ACM y la arteria basilar, debiéndose encontrar flujos compatibles con muerte encefálica. Estos son (Figura 14):

- **Flujo reverberante**: fase sistólica picuda con diástole invertida. La suma del flujo sistólico y diastólico (áreas bajo la curva) debe ser <10 cm/s, tendiendo a cero.

- **Espículas sistólicas**: fase sistólica afilada y corta (<200 ms de duración) y VSM <50 cm/s; sin flujo en el resto del ciclo cardíaco.

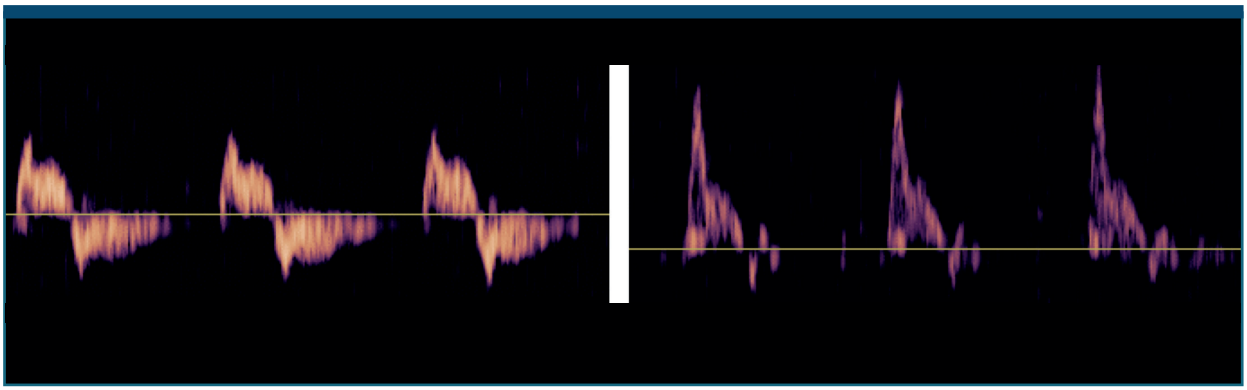
- **Ausencia de señal**: aunque fisiopatológicamente es definitorio de la ausencia de flujo cerebral, solo tiene valor si se disponen de exploraciones previas por el mismo especialista, ya que puede confundirse con una ausencia de ventana o mala técnica.

Se recomienda repetir la técnica a los 30 minutos para evitar falsos positivos, siempre es útil disponer de exploraciones seriadas realizadas por la misma persona.

8. ARTERITIS DE LA TEMPORAL

La arteritis de células gigantes o arteritis de la temporal es la vasculitis más frecuente en adultos en nuestro medio, afecta a vasos de mediano y gran calibre. La base del diagnóstico es la biopsia de la arteria temporal, que sin embargo ofrece una gran cantidad de falsos negativos debido a la naturaleza parcheada de la afección[19] en las arterias.

Figura 14



Ejemplos de flujo reverberante (izquierda) y espículas sistólicas (derecha); ambos compatibles con ausencia de circulación efectiva cerebral y por tanto, de muerte cerebral.

En 1995 se describió el signo del halo[20], es decir, la presencia de un área hipoecoica, homogénea y concéntrica alrededor de la pared de la arteria temporal, traduciendo inflamación de su pared. Puede llegar incluso a producir estenosis u oclusiones. Además de servir para guiar la biopsia, hay situaciones en las que la ecografía puede resultar prácticamente diagnóstica (por ejemplo, clínica típica y presencia del signo del halo en la arteria temporal bilateral) o, por el contrario, aportar un alto valor predictivo negativo (clínica atípica y ecografía negativa).

Los hallazgos que pueden encontrarse en un estudio de arteritis de la temporal son:

- **Signo del halo en la arteria temporal**. Se utilizará una sonda lineal de la mayor frecuencia posible (idealmente 9-14 MHz). Se explorará todo el recorrido de la arteria, en secciones tanto longitudinales como axiales, usando el modo color para comprobar que se trata efectivamente de la arteria temporal y detectar posibles estenosis de esta. Se iniciará la insonación a la altura del trago para luego ascender y seguir las dos ramas en las cuales suele dividirse la arteria.

- **Signo del halo en las arterias vertebrales**. Será de interés para el neurólogo por ser una de las causas de ictus de territorio posterior. El segmento extracraneal puede verse afectado mostrando el signo del halo (segmentos V2-V3). Pese a que faltan datos que avalen su sensibilidad y especificidad, una imagen típica ha de poner sobre aviso al neurólogo en el contexto clínico apropiado (Figura 15).

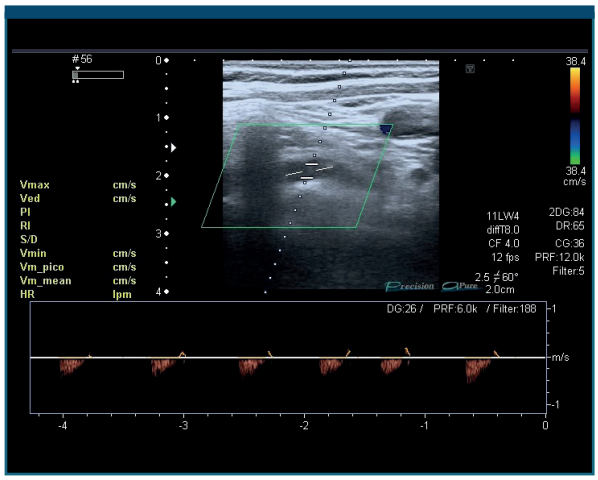
- **Afectación oftálmica**: pese a la alta tasa de afectación clínica, los hallazgos ecográficos tienen limitada sensibilidad y especificidad.

  - Signo de la órbita vacía: ausencia de señal Doppler a nivel de arterias ciliares posteriores cortas. Puede revertir tras tratamiento corticoideo.

  - Afectación hemodinámica variable (aumento de pulsatilidad, aumento o disminución de velocidades) a nivel de arteria oftálmica, arteria central de la retina y arterias ciliares posteriores cortas.

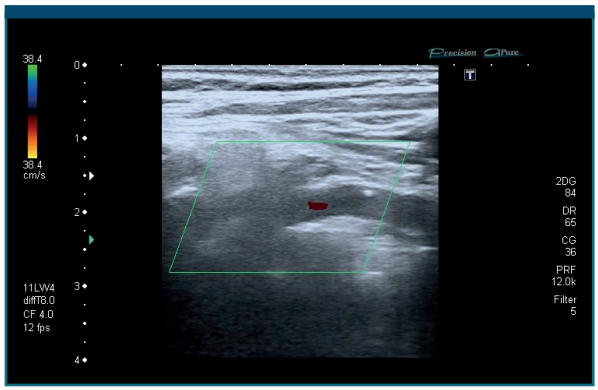
Es importante tener en cuenta que el signo del halo también puede aparecer en otras vasculitis o incluso en disecciones arteriales representando un hematoma intramural (con otra disposición), por lo que no es prueba suficiente para el diagnóstico en la mayoría de los casos y debe tenerse siempre en cuenta el contexto clínico del paciente. Además, la ecografía nunca deberá retrasar el tratamiento corticoideo cuando la sospecha clínica es alta.

Figura 15.1



Paciente diagnosticada de arteritis de la temporal. Se observa patrón de oclusión en arteria vertebral (flujo reverso en sístole sin flujo diastólico).

Figura 15.2



La misma paciente diagnosticada de arteritis de la temporal y oclusión de arteria vertebral. En modo color y en un segmento más proximal de la arteria se observa el signo del halo: el color correspondiente al flujo sanguíneo solo ocupa la zona central del vaso, que está rodeada de un halo hipoecoico correspondiente a la inflamación de la pared.

9. OTROS USOS DE LA ECOGRAFÍA EN NEUROLOGÍA

A continuación, se detallan otros usos de la ecografía más especializados dentro del ámbito de la

neurología. Por ello, el objetivo en este manual es simplemente que se conozcan.

9.1 Ecocardioscopia

En los últimos años, los neurólogos que se dedican a patología cerebrovascular han empezado a realizar ecoscopia transtorácica utilizando protocolos simplificados de ecocardiografía transtorácica, siempre bajo la instrucción de un cardiólogo acreditado y en estrecha colaboración con un laboratorio de ecocardiografía. Es una técnica accesible y con alta rentabilidad diagnóstica en el despistaje de cardiopatías embolígenas[21]. El estudio debe estar enfocado al estudio de fuentes cardioembólicas y nunca sustituye un ecocardiograma transtorácico reglado. Su realización está avalada tanto por la Sociedad Española de Neurología como por la Sociedad Española de Cardiología.

9.2 Estudio de parénquima cerebral en enfermedades neurodegenerativas

El estudio mediante ecografía del parénquima cerebral está cada vez más extendido, y tiene especial aplicación en la valoración de las enfermedades neurodegenerativas, donde puede ayudar al diagnóstico de una forma más accesible y menos invasiva que otras técnicas de imagen.

Mediante ecografía en modo B por ventana transtemporal, con una sonda de baja frecuencia y un mayor rango dinámico que en el estudio vascular, se analizará la ecogenicidad de diferentes estructuras (sustancia negra, núcleo lenticular, rafe medio, sistema ventricular...) con respecto al parénquima adyacente y el área que ocupan en un determinado plano para compararla con la población de referencia. Si ocupan un área mayor que la población de referencia se considerarán también hiperecogénicas, si ocupan un área menor, hipoecogénicas. Cada laboratorio deberá validar sus propios valores de referencia.

Las características de estas estructuras pueden ayudar al diagnóstico diferencial de los distintos síndromes parkinsonianos (por ejemplo, la sustancia negra es hiperecogénica en la enfermedad de Parkinson idiopática incluso en estadios presintomáticos; a diferencia de otros parkinsonismos atípicos) o incluso ser un marcador de atrofia cerebral (el tamaño del tercer ventrículo se correlaciona con este parámetro)[22].

9.3 Ecografía muscular y de sistema nervioso periférico

En el ámbito de la patología del sistema nervioso periférico se está extendiendo el papel de la ecografía para múltiples usos: desde el estudio de síndromes de atrapamiento hasta su posible papel en el estudio de las polineuropatías o enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). También está extendido su uso como guía para la infiltración de toxina botulínica en trastornos del movimiento o tratamiento de la espasticidad o como guía para el estudio electromiográfico de músculos profundos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kremkau FW. Diagnostic ultrasound: principles and instruments. 7th. St Louis, Mo: Elsevier Saunders. 2006.
2. Pozniak MA, Zagzebski JA, Scanlan KA. Spectral and color Doppler artifacts. RadioGraphics 1992;12(1):35-44.
3. Hedrick WR, Peterson CL. Image Artifacts in Real-Time Ultrasound. Journal of Diagnostic Medical Sonography. 1995;11(6):300-308.
4. Dhingra K, Chakko MN. Doppler Extra-Cranial Carotid Assessment, Protocols, And Interpretation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570624/ [09.03.2023]
5. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). Cerebrovasc Dis 2012; 34(4):290-6.
6. Grønholdt M-LM, Nordestgaard BG, Schroeder T V., et al. Ultrasonic Echolucent Carotid Plaques Predict Future Strokes. Circulation 2001;104(1):68-73.
7. Golledge J, Cuming R, Ellis M, et al. Carotid plaque characteristics and presenting symptom. Br J Surg 2005; 84(12):1697-701.
8. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent Plaques Are Associated With High Risk of Ischemic Cerebrovascular Events in Carotid Stenosis. Circulation 2001;103(17):2171-5.
9. Irimia Sieira P, Segura Martín T, Serena Leal J, et al. Neurosonología: aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica. Médica Panamericana. 2011.
10. Sánchez Torres L, Roman Soler A, Duran Feliubadaló C. Propuesta de protocolo para la ecografía ocular. Imagen Diagnóstica 2014;5(2):44-8.

11. Bartels E, Fuchs HH, Flügel KA. Duplex Ultrasonography of Vertebral Arteries: Examination, Technique, Normal Values, and Clinical Applications. Angiology 1992;43(3 Pt 1):169-180.
12. Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and Limitations of Transcranial Color-Coded Sonography in Stroke Patients. Stroke 1995;26(11):2061-6.
13. Alexandrov A V., Neumyer MM. Diagnostic Criteria for Cerebrovascular Ultrasound. Cerebrovasc Ultrasound Stroke Prev Treat 2008;79-129.
14. Demchuk AM, Scott Burgin W, Christou I, et al. Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) Transcranial Doppler Flow Grades Predict Clinical Severity, Early Recovery, and Mortality in Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. Stroke 2001;32(1):89-93.
15. Soustiel JF, Shik V, Shreiber R, et al. Basilar Vaso-spasm Diagnosis. Stroke 2002;33(1):72-7.
16. Jauss M, Zanette E. Detection of Right-to-Left Shunt with Ultrasound Contrast Agent and Transcranial Doppler Sonography. Cerebrovasc Dis 2000;10(6):490-6.
17. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, el al. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. Neurology 2010;74(23):1911-8.
18. Fages E, Ignacio Tembl J, Fortea G, et al. Utilidad clínica del Doppler transcraneal en el diagnóstico de muerte encefálica. Med Clin 2004;122(11):407-12.
19. Hall S, Lie JT, Kurland LT, el al. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. Lancet 1983;322(8361):1217-20.
20. Schmidt WA, Kraft HE, Völker L, el al. Colour doppler sonography to diagnose temporal arteritis. Lancet 1995;345(8953):866.
21. López-Dequidt I, Martínez-Monzonis A, Peña-Gil C, et al. Resultados de un programa de ecocardioscopia realizada por neurólogos en el proceso integrado en red de atención al ictus en unidades de imagen cardiaca. Rev Española Cardiol 2023;76(2):103-11.
22. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol. 2008;7(11):1044-55.

CAPÍTULO 30

Electroencefalografía y video-EEG

Carla Anciones Martín
Hospital Universitario Sanitas la Zarzuela, Madrid.

Javier Martínez Poles
Servicio Integrado de Neurología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Hospital Universitario Infanta Elena, Hospital Universitario General de Villalba, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

La electroencefalografía es la técnica no invasiva más utilizada para medir la actividad eléctrica cerebral. Constituye uno de los métodos clásicos de la tecnología BCI (*brain-computer interface*), empleada para adquirir información neural y analizarla en un ordenador[1]. La electroencefalografía da como resultado la generación de electroencefalogramas (EEG): registros digitales que representan mapas eléctricos de la corteza cerebral. Por esto, la historia del desarrollo de la técnica del EEG va de la mano del descubrimiento del mapa funcional del córtex cerebral. En 1861 Pierre Paul Broca describe la localización cerebral de las áreas del lenguaje en un hombre con afasia y una lesión en el lóbulo frontal izquierdo[2]. Años más tarde Hughlings Jackson lanzó la hipótesis de que las crisis epilépticas focales se originaban por descargas eléctricas cerebrales focales[3]. En 1875 Richard Caton observó mediante el uso de un primitivo galvanómetro aplicado directamente sobre la superficie del lóbulo occipital de conejos y monos, que existían variaciones del potencial eléctrico, al aplicar un estímulo visual intenso desarrollando así el primer potencial evocado visual. Dos años más tarde también descubrió que podrían registrarse señales más débiles con electrodos localizados sobre el cuero cabelludo. Este constituirá el primer EEG de la historia, pero no será hasta 1932 cuando Jan F. Tonnies desarrolla de la mano de Siemens el primer aparato electroencefalógrafo mediante el uso de un amplificador diferencial y dos canales representados con agujas y tinta sobre un papel[4]. En 1930 el neurocirujano canadiense Wilder Penfield ya había publicado el primer mapa de la corteza cerebral humana tras sus estudios en soldados de la Segunda Guerra Mundial con epilepsia postraumática[5] así que será la década de los años 30 cuando el EEG se consolide como la técnica fundamental para el estudio y evaluación de los pacientes epilépticos. En 1937, el doctor Penfield en colaboración con Hebert Jasper del Montreal Neurological Institute (MNI), empezó a realizar intervenciones combinando la estimulación cortical intraoperatoria con el registro EEG, es decir, registrando señales eléctricas directamente obtenidas de la superficie cerebral mediante electrodos localizados a nivel subdural y no en el cuero cabelludo. Las primeras series de EEG invasivo se llevaron a cabo a finales de la década de los 30 y supusieron un hito en la historia de la monitorización electroencefalográfica y de la cirugía de epilepsia[5]. En la década de los 50, el grupo francés liderado por Jean Bancaud y Jean Tailarach desarrolló una técnica más allá de la monitorización EEG subdural, consistente en el implante de electrodos en tejidos cerebrales profundos mediante estereotaxia (estereo-EEG). Este tipo de técnicas permite no solo hacer un análisis en profundidad de estructuras cerebrales de difícil acceso, sino también realizar un análisis tridimensional de la zona epileptógena en el contexto de la evaluación quirúrgica de estos pacientes[7,8].

Hoy en día, el EEG de superficie es la técnica fundamental para el diagnóstico y seguimiento del paciente con epilepsia y es de mucha utilidad en otras muchas situaciones clínicas, como la evaluación de pacientes con síntomas focales, con afectación del nivel de alerta o trastornos comportamentales de origen no aclarado. La incorporación de un registro de video (video-EEG) a los pacientes monito-

rizados ofrece una precisión y sensibilidad clínica adicional en todas estas situaciones y supone una herramienta fundamental para la evaluación prequirúrgica y el análisis del paciente con epilepsia de difícil control[9].

En los sucesivos apartados describiremos las indicaciones, los aspectos neurofisiológicos, técnicos y de interpretación básicos del EEG y video-EEG de superficie de adultos que todo residente de neurología debe conocer.

2. UTILIDAD DEL EEG: INDICACIONES

El EEG es una herramienta muy valiosa para entender la función eléctrica cerebral y por ello su realización está indicada en toda aquella patología que implique una disfunción cerebral. Aunque su objetivo principal es el diagnóstico y seguimiento ambulatorio del paciente con epilepsia, el EEG es fundamental en todos aquellos casos en los que hay un deterioro sin causa atribuible del nivel de conciencia o una focalidad neurológica no explicada mediante los hallazgos de la exploración o técnicas de neuroimagen. Debemos plantear la realización de un EEG en los siguientes supuestos clínicos[11]:

- Pacientes sin epilepsia conocida tras una primera crisis, para confirmar el diagnóstico y establecer el riesgo de recurrencia de cara a valorar el inicio de tratamiento anticrisis.
- Clasificación del tipo de epilepsia y de diferentes síndromes epilépticos.
- Tipificación de eventos paroxísticos y diagnóstico diferencial con crisis epilépticas.
- Respuesta al tratamiento anticrisis.
- Pronóstico tras cirugía de epilepsia.
- Valoración del paciente neurocrítico.
- Diagnóstico y monitorización del estatus epiléptico, incluyendo la monitorización del tratamiento anticrisis y profundidad de sedación.
- Pacientes con crisis epilépticas con recuperación parcial o no recuperación de la situación neurológica basal tras la misma, para descartar un estatus epiléptico no convulsivo.
- Estados confusionales prolongados, bajo nivel de consciencia de cualquier etiología y deterioro cognitivo rápidamente progresivo.
- Infección del sistema nervioso central si hay crisis sintomáticas agudas o si hay deterioro del nivel de consciencia.
- Déficit neurológico focal agudo con estudio vascular normal (sobre todo si hay evidencia de hiperperfusión focal en las técnicas de TC con contraste o hipermetabolismo en estudios de PET con glucosa) que puedan sugerir un estatus epiléptico focal.
- Primeras crisis, dado que la rentabilidad diagnóstica del EEG es mayor si se realiza en las primeras 24h.

Adicionalmente, el incluir monitorización con video al registro electroencefalográfico (video-EEG) es especialmente eficaz en la clasificación del tipo de epilepsia, en la detección de crisis sutiles, el diagnóstico de crisis disociativas, el diagnóstico diferencial de epilepsia con determinadas encefalopatías y encefalitis y en la monitorización del tratamiento anticrisis en el estatus epiléptico[12] .

3. BASES NEUROFISIOLÓGICAS DEL EEG

El EEG de superficie representa el mapa de la actividad eléctrica cerebral. El origen de este potencial eléctrico cerebral se basa en las propiedades electrofisiológicas de las neuronas: estas normalmente funcionan por gradientes iónicos generados por las membranas neuronales. Cuando la membrana de una neurona está en «reposo» existe un flujo hacia el exterior de iones positivos (principalmente de potasio) que generan un equilibrio electroquímico a ambos lados de la membrana de entre -55 y -75 microvoltios. Progresivamente, esta membrana se va haciendo más permeable a los iones de sodio, que pasan lentamente y se introducen través de ella hasta alcanzar un determinado voltaje que activa los canales iónicos dependientes de voltaje. Al activarse estos canales, se produce una entrada intracelular masiva de sodio. Este flujo, si es lo suficientemente intenso cambiará la polaridad de ese equilibrio electroquímico neuronal, que alcanzará los 30-40 microvoltios. Este cambio de polaridad llamado potencial de acción, llevará finalmente a la despolarización de la neurona. El potencial de acción en la hendidura

sináptica será el principal generador de la actividad eléctrica que registraremos en el EEG. La sumación de los potenciales post-sinápticos de las neuronas será el origen de la mayoría de las ondas que veremos en el electroencefalograma. Los potenciales excitatorios postsinápticos los generará la entrada de iones positivos (sodio y calcio) dentro de la membrana, mientras que los potenciales inhibitorios los generará la salida de iones negativos de potasio y cloro[10]. Las neuronas que van a producir estos potenciales son en su mayoría las neuronas piramidales localizadas en las capas corticales III, IV y VI que están orientadas perpendicularmente a la superficie de la corteza cerebral. Todo generador tiene un polo negativo y un polo positivo, por lo que las corrientes eléctricas interneuronales funcionarán a modo de «dipolo eléctrico» y el EEG representará mediante ondas ese continuo cambio en el voltaje entre distintos grupos de neuronas. Para registrar una onda en el EEG de superficie se requiere la despolarización de al menos 10 cm^2 de corteza cerebral, ya que los elementos líquidos intracraneales, las meninges, el hueso y el cuero cabelludo pueden atenuar la señal eléctrica (Figura 1)[13]. Mientras que la corteza cerebral va a actuar como generador, el tronco encefálico y los tálamos van a actuar como moduladores subcorticales que sincronizarán la actividad eléctrica en situaciones fisiológicas (por ejemplo durante determinadas fases de sueño) como en algunas patológicas (actividad de tipo punta-onda generalizada)[14].

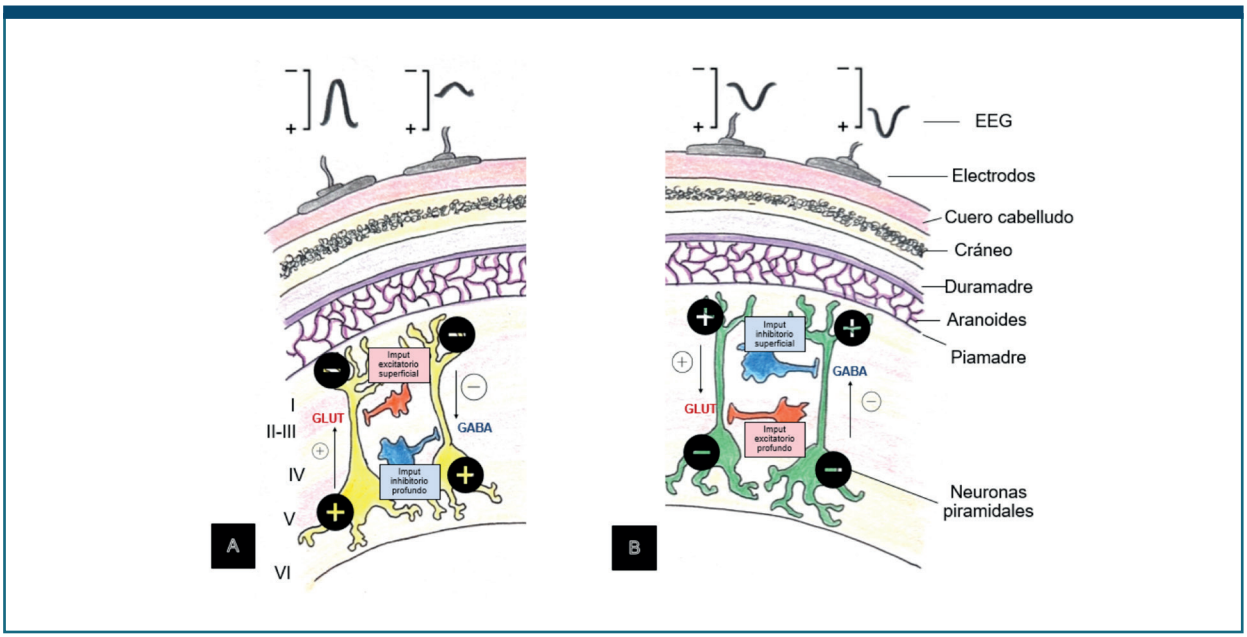
4. ASPECTOS TÉCNICOS FUNDAMENTALES DEL EEG

Una vez sabemos qué es lo que queremos registrar (actividad eléctrica cerebral) lo siguiente que debemos conocer son los medios para obtenerla y así tener un estudio fiable. El registro del EEG de superficie se realiza mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. La información obtenida por ellos, después pasará por un amplificador diferencial que amplíe la señal del voltaje registrado y posteriormente por un convertidor digital para que se pueda acceder a dicha señal depurada en una pantalla de ordenador. A continuación detallaremos algunos de estos aspectos técnicos.

4.1 Tipos de electrodos

Los electrodos son los dispositivos conductores que, una vez aplicados sobre el cuero cabelludo o el propio cerebro, recogen y transmiten los potenciales eléctricos neuronales. Su función es convertir las co-

Figura 1. Los generadores del EEG



Las ondas electronegativas (tienen una reflexión hacia arriba) se deben a estímulos excitatorios superficiales (imagen A a la izquierda) o a estímulos inhibitorios profundos (A a la derecha) de las neuronas piramidales. Las ondas electropositivas (deflexión hacia abajo) se deben a estímulos excitatorios profundos (B a la izquierda) o a estímulos inhibitorios superficiales (B a la derecha). La amplitud de las ondas del EEG dependen de la distancia del generador (neuronas piramidales) y el electrodo, y del gradiente electroquímico que producen las diferentes cargas. GABA: *gamma-amino butyric acid*; Glut: glutamato.

rrientes iónicas en señales eléctricas para que puedan ser medidas. En el caso del EEG de superficie, los electrodos deben minimizar la resistencia producida por los tejidos orgánicos localizados entre el córtex piramidal y la superficie del electrodo en sí (líquido cefalorraquídeo, meninges, cráneo, piel, pelo) sin atenuar las señales entre 0,5 y 70 hercios. Este es el rango de frecuencias que se estima, va a ser producido por las neuronas y no por generadores externos. Los electrodos deben asegurar un contacto y estabilidad adecuados para evitar artefactos por movimiento y conseguir un adecuado registro[15]. Los diferentes tipos de electrodos se resumen en la Tabla 1.

Los electrodos más adecuados para los registros prolongados y para la realización de video-EEG por su calidad de registro, capacidad de adherencia y facilidad de manejo son los electrodos de disco o cucharilla (Figura 2). Son pequeñas cucharillas de 6 a 10 milímetros de diámetro con un agujero central realizados en gran variedad de materiales (oro, plata, platino, estaño). Estos se colocan sobre el cuero cabelludo y se emplea una pasta o colodion como elemento líquido conductor.

4.2 Colocación de electrodos: el sistema 10-20

La colocación de los electrodos no se hace de forma aleatoria, se sigue un convenio internacional llamado «sistema 10-20» que garantiza una correlación anatómica fija de los electrodos, así como una separación uniforme de los mismos que será el 10 o el 20 % de la distancia total de las distancias medidas puntos de referencia concretos: el nasion a nivel anterior, el inion u occipucio en la región posterior y los puntos per-auriculares a los laterales. En el sistema 10-20, se empleará una nomenclatura específica para los electrodos, que serán frontopolares (Fp), frontales (F), centrales (C), parietales (P), auriculares (A), temporales (T) y occipitales (O). Se les añadirá un subíndice numérico que será par en caso de ser derechos, impar en caso de ser izquierdos o «z» si están localizados en la línea media. Además del sistema 10-20 se pueden emplear electrodos adicionales o sistemas ampliados de electrodos en caso de necesitar una mayor precisión y campo de registro (sistema 10-10). (Figura 3).

4.3 Montajes y derivaciones

Para la interpretación de la señal recogida por los electrodos, lo que obtendremos en la pantalla del electroencefalógrafo será una serie de líneas o «rayas». Cada una de estas «rayas» representará una derivación y la colocación de las derivaciones sucesivas conformará lo que se conoce como montaje. Una derivación es el registro de las diferencias de potencial de un par de electrodos (el electrodo 1 y el electrodo 2) conectadas a un canal. El montaje, como hemos

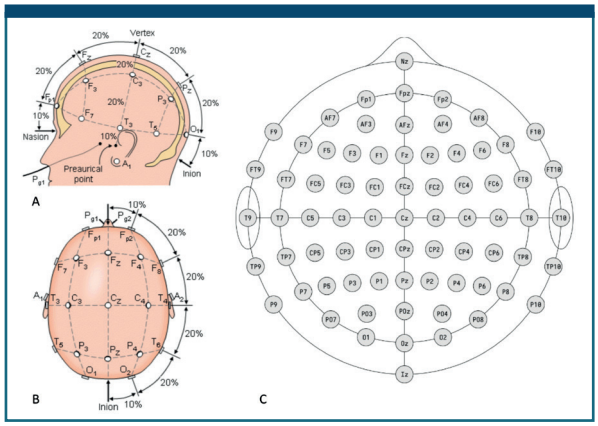
Tabla 1

Tipos de electrodos según su localización		
Electrodos de superfice	Electrodos intracraneales	
	Extracerebrales	Intracerebrales
• Electrodos de almohadilla • Gorros de electrodos • Electrodos de disco o cucharilla • Electrodos desechables	• Electrodos de agujero oval • Electrodos nasofaríngeo • Electrodos epidurales • Electrodos subdurales	• Electrodos de estéreo-EEG

Figura 2. Electrodos de disco o cucharilla de oro



Figura 3



Plano sagital (A) y axial (B) de la colocación de electrodos según el Sistema Internacional 10-20. Plano axial del montaje ampliado según el sistema 10-10.

dicho, será la disposición de una serie de derivaciones simultáneas empleando electrodos que siguen el sistema 10-20[16]. Existen multitud de opciones a la hora de colocar las derivaciones, y ello dará como resultado la posibilidad de optar por múltiples tipos de montajes. Sin embargo, las dos derivaciones clásicas que conformarán la mayoría de los montajes son:

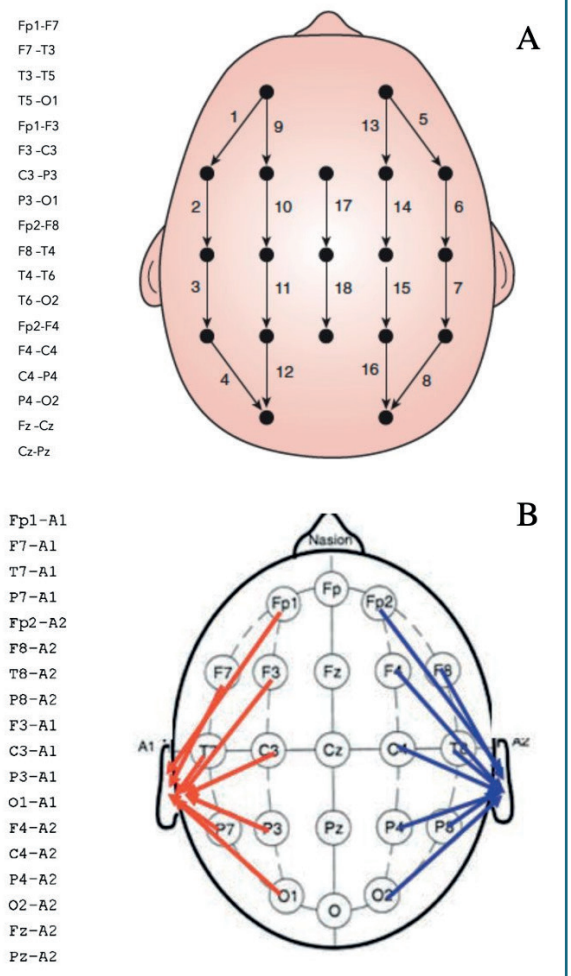
- **Derivación bipolar**: el electrodo 1 y el 2 son electrodos sucesivos y están colocados uno al lado de otro. Su agrupación dará lugar a montajes en forma de cadena, siendo la más utilizada la derivación bipolar longitudinal o «doble banana», llamada así por la forma de las cadenas formadas una vez se conforma el montaje.

- **Derivación referencial**: el electrodo 2 es el mismo para todas las derivaciones. Se compara la actividad de todos los electrodos con un electrodo común o una referencia con actividad eléctrica neutra. Los tres montajes más típicos que utilizan esta derivación son el montaje referencial a la línea media (el electrodo Cz), a los puntos preauriculares (A1 y A2) o bien al promedio (denominado *average* o AVG, en el que el electrodo 2 es un electrodo virtual que representa el promedio eléctrico del resto de electrodos). (Figura 4).

Las derivaciones también determinarán la forma de analizar el EEG. Ya hemos comentado, que las ondas cerebrales vienen generadas por los potenciales postsinápticos, y estas ondas pueden ser electronegativas (si se desvían hacia arriba) o electropositivas (si miran hacia abajo). La deflexión electropositiva o electronegativa va a estar condicionada por la diferencia de carga eléctrica entre los dos electrodos de cada derivación. Así, si el electrodo 1 y 2 tienen la misma carga eléctrica, el análisis de la derivación dará como resultado una línea plana, electroneutra. Si el electrodo 1 es más negativo respecto al electrodo 2, dará como resultado una onda hacia arriba o electronegativa; al contrario si el electrodo 1 es más positivo que el 2, la onda mirará hacia abajo y se considerará electropositiva (Figura 5).

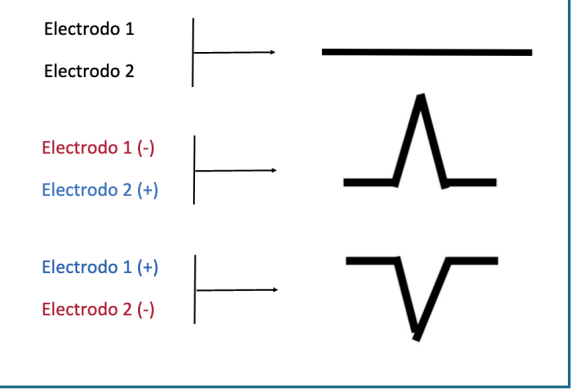
Decimos que una onda se origina en el lugar donde se produce la mayor despolarización de neuronas y esto se aplica también a los procesos patológicos. El origen de la actividad epiléptica se originará en el punto de máxima electronegatividad que vendrá condicionado por esos potenciales excitatorios postsinápticos activos. Cuando analizamos esto en las diferentes derivaciones del EEG y queremos

Figura 4. Ejemplos de diferentes tipos de montaje



A) Montaje bipolar longitudinal o «doble banana» por la forma de la disposición de las derivaciones. B) Montaje referencial auricular: en cada derivación se analizan las diferencias de potencial de cada electrodo con una referencia común, en este caso localizada en el punto preauricular de cada hemisferio.

Figura 5. Tipos de onda según la carga eléctrica de las derivaciones



averiguar el origen de esa actividad epiléptica debemos conocer los **principios de localización**. Estos determinan que, en una derivación referencial, el punto de máxima electronegatividad o el origen del foco eléctrico vendrá condicionado por aquella onda que tiene la mayor amplitud. Sin embargo, en un montaje bipolar, el punto de mayor electronegatividad está determinado por la **inversión o reversión de fase**, que se define como el punto en el que dos derivaciones adyacentes que comparten un electrodo tienen la misma carga eléctrica aunque una dirección diferente, creando un enfrentamiento contiguo de dos ondas (Figura 6).

4.4 ¿Cuánto debe durar el EEG? ¿Cuándo debe realizarse?

El electroencefalograma básico o «de rutina» debe durar al menos al menos 1 hora e idealmente incluir registro de sueño[17]. Para realizarlo, es preciso un montaje que incluya un mínimo de 21 electrodos colocados según el sistema internacional 10-20. Sin embargo, debido a la experiencia clínica en unidades de epilepsia y los diferentes trabajos publicados, en muchos pacientes con epilepsia es imprescindible la realización de estudios de mayor duración, que incluyan maniobras de activación, diferentes fases del ciclo vigilia-sueño e incluso montajes ampliados con electrodos adicionales del sistema internacional 10-10. Las últimas recomendaciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, International League Against Epilepsy), sugieren por consenso de expertos, para el diagnóstico en cualquier tipo de paciente con epilepsia y particularmente en aquellos con epilepsia refractaria, la realización de una monitorización mínima de 24 horas con electrodos de disco, registro electrocardiográfico y video asociado al EEG[18].

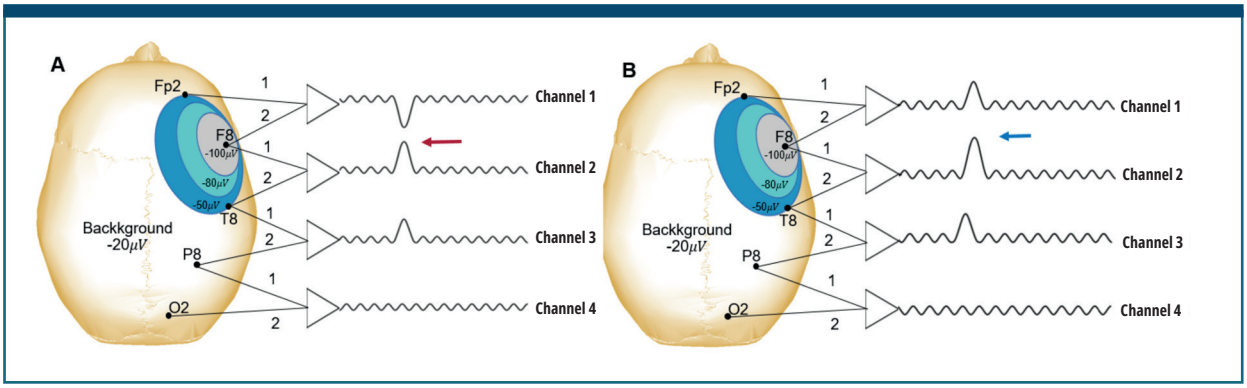
La realización de EEG puede realizarse en cualquier momento en el seguimiento de los pacientes con epilepsia. Sin embargo, en la evaluación de una primera crisis, se recomienda no demorar el estudio más allá de 12 a 24 horas, ya que la rentabilidad de los estudios disminuye a partir de ese periodo. Se estima que en las primeras 12 horas tras una crisis, aproximadamente el 50 % de los pacientes evaluados con EEG de rutina mostrarán actividad epileptiforme. Este porcentaje cae hasta el 20-23 % de las 12 a las 24 horas siguientes[19].

4.5 Maniobras de activación: métodos para optimizar el registro EEG

Por último, para obtener el mayor rendimiento diagnóstico de las pruebas de electroencefalograma, se recomienda incluir maniobras de activación. Estas consisten en determinadas técnicas de estimulación que pueden poner de manifiesto o «activar» la actividad epileptiforme en determinados grupos de pacientes. Las principales maniobras son:

- **La estimulación luminosa intermitente (ELI)**. Se utiliza una lámpara estroboscópica situada a 10-20 centímetros de la cara del paciente y se salvas de destellos de 5 a 10 segundos con frecuencias crecientes y decrecientes (entre 1 y 35 hercios) durante unos 6 minutos. Este tipo de maniobras es especialmente útil en epilepsias fotosensibles como por ejemplo la epilepsia mioclónica juvenil.

Figura 6. Mismo EEG analizado con dos derivaciones distintas



A) Montaje bipolar. El punto de máxima electronegatividad es F8, lo cual generará una inversión de fase (flecha roja) en dicho punto. B) Montaje referencial, aquí F8 aparece como la onda de mayor amplitud, (flecha azul) ya que al estar todos los electrodos referenciados al mismo punto F8 siempre será más electronegativo que el resto.

- **La hiperventilación**. Se le indica al paciente que realice inspiraciones y espiraciones profundas a un ritmo mínimo de 22 respiraciones/minuto durante 3 a 5 minutos. Es una maniobra muy eficaz sobre todo para el diagnóstico de epilepsias generalizadas de tipo ausencias infantiles.

Existen más tipos de maniobras a veces seleccionadas muy específicamente para el paciente y su tipo de crisis. Por ejemplo, la realización de tareas cognitivas (lectura, ejercicios de matemáticas, dictado) pueden ser útiles para detectar epilepsias focales temporales o el empleo de determinados patrones visuales en epilepsias focales de cuadrante posterior o ciertas encefalopatías genéticas. Los sonidos abruptos pueden emplearse para desencadenar crisis reflejas o crisis por sobresalto, y canciones o sonidos específicos pueden desenmascarar epilepsias musicogénicas[15].

5. ELECTROENCEFALOGRAMA NORMAL DEL ADULTO

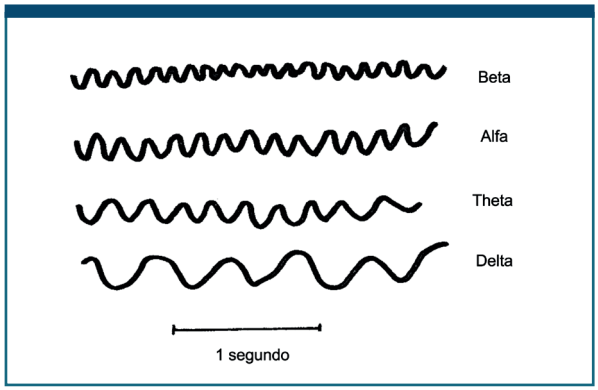
5.1 Filtros y frecuencias

La interpretación del EEG requiere un análisis sistemático de los diferentes parámetros que describen las ondas. Frecuencia, polaridad, amplitud, morfología y distribución son los principales elementos que definen a cada onda individualmente. La simetría, la reactividad y la sincronía determinarán las características temporales de las mismas. Los EEG de rutina y los video-EEG habitualmente son visualizados en una pantalla siguiendo unos parámetros estándar aunque modificables. En cada pantalla se visualizarán 10 segundos de registro a una velocidad de 30 milímetros por segundo con una sensibilidad del amplificador de 7 a 10 µV por milímetro. Los filtros de alta y baja frecuencia (representados por las siglas HFF, de *high frecuency filter* y LFF de *low frequency filter*) habitualmente de 70 y 1 Hz respectivamente, acotan las frecuencias registradas entre esos valores para asegurar que todo lo que se representa en el registro provenga de potenciales neuronales y no de generadores externos. Además, se añade el filtro de la muesca o *notch* que en Europa se sitúa en los 50 Hz y que elimina el artefacto producido por la corriente alterna ambiental[20].

5.2 Tipos de onda

Hay 4 bandas de frecuencia o «ritmos» que se utilizan para describir las ondas del EEG de superficie tanto fisiológicas como patológicas. Estas vienen determinadas en hercios (Hz) o ciclos por segundo. Los ritmos delta son menores de 4 Hz, los ritmos theta entre 4 y 7 Hz, los alfa entre 8 y 13 Hz y los beta aquellos superiores a 13 Hz (Figura 7).

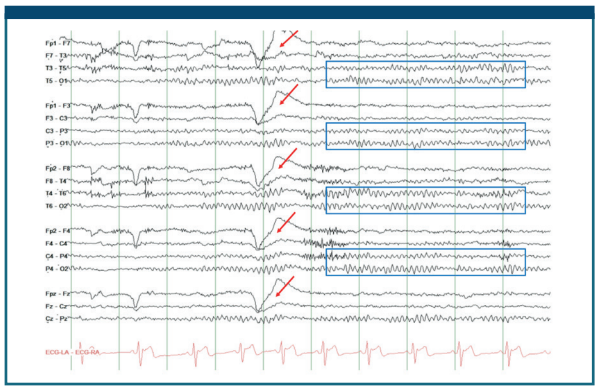
Figura 7. Tipos de ondas cerebrales según su frecuencia



5.3 Electroencefalograma en vigilia

En adultos sanos, el ritmo de base predominante en vigilia es el ritmo alfa posterior. Es un ritmo de morfología sinusoidal entre 8 y 12 Hz localizado en las regiones posteriores del cerebro y que aparece en adultos sanos en vigilia con los ojos cerrados en situación de reposo (Figura 8). Este ritmo debe ser simétrico entre ambos hemisferios y desparece con la apertura ocular. El ritmo posterior dominante aparece a los 3-4 meses de edad, pero no será hasta los 8 años cuando alcance un ritmo en rango alfa (8 Hz).

Figura 8. EEG normal en vigilia del adulto



Las flechas rojas representan el artefacto por movimiento de los ojos al parpadear, localizado en los electrodos frontales anteriores o frontopolares (Fp). En los recuadros azules se observa el ritmo posterior dominante, localizado en las regiones posteriores (electrodos P y O) a una frecuencia de 10 Hz (ritmo alfa). Véase cómo el ritmo alfa aparece con el cierre ocular, tras el artefacto de parpadeo.

Otra característica típica del EEG en vigilia es el gradiente anteroposterior de voltaje y frecuencias de los ritmos, que indica que a nivel occipital las ondas tienen mayor voltaje y menor frecuencia y a nivel anterior en regiones frontales, los voltajes son menores y las frecuencias aumentan (>13 Hz). En pacientes mayores de 65 años, además pueden observarse de forma ocasional ritmos theta en ambas regiones temporales.

5.4 Electroencefalograma de sueño

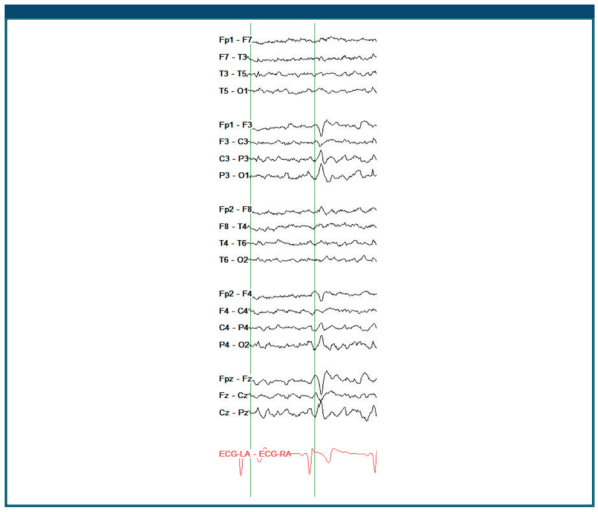
Durante el adormecimiento, el alfa posterior progresivamente se atenúa, se incrementan los ritmos beta que adquieren una distribución difusa, y pueden aparecer ritmos theta de distribución fronto-temporal. Además durante el adormecimiento, es típica la aparición de unos movimientos oculares horizontales lentos de tipo *roving* (a menos de 0,5 Hz).

Las sucesivas fases del sueño van a tener unas características determinadas que describiremos a continuación. Cada ciclo de sueño dura entre 80 y 120 minutos y la distribución por fases varía según la edad.

- **Sueño no REM**: ocupa alrededor del 80 % del registro total de sueño en condiciones fisiológicas. Clásicamente se ha dividido en 4 fases, siendo la II la más predominante y siendo controvertida la distinción entre las fases III y IV. La fase I comparte muchas similitudes con el adormecimiento, aunque típicamente incluye ondas del vértex. Estas son ondas electronegativas localizadas en la región del vértex (región central o Cz) de gran amplitud y morfología triangular (Figura 9). La fase II se caracteriza por la presencia de husos del sueño (trenes rítmicos de ondas a 10-14 Hz de 0,5-3 segundos de duración y distribución difusa más predominantemente frontal) y complejos K (ondas difásicas de gran voltaje de localización difusa a menudo asociadas a los husos del sueño (Figura 10). Las fases III y IV se caracterizan por la abundante presencia de ritmos delta (más del 20 % del trazado) de distribución generalizada (Figura 11).

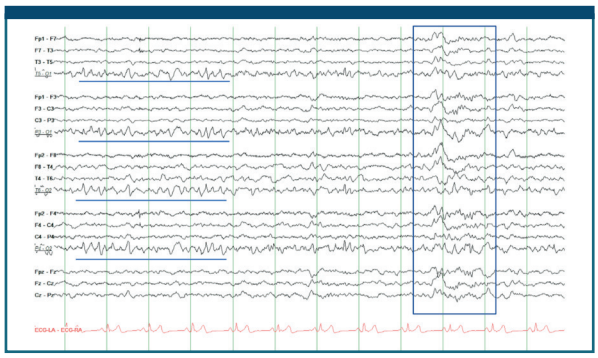
- **Sueño REM**: abarca aproximadamente el 20 % del registro de sueño y predomina en las horas previas al despertar. REM es el acrónimo de *rapid eye movements* o movimientos oculares rá-

Figura 9. Ondas del vértex



Son ondas de morfología triangular y alto voltaje cuya máxima electronegatividad se localiza en los electrodos frontales y del vértex (F3-C3, F4-C4 y FZ-Cz).

Figura 10. Fase II de sueño no REM



Se caracteriza por la presencia de complejos K y husos del sueño (ver recuadro). Los complejos K son ondas bifásicas de gran voltaje difusas a más de 500 milisegundos. Los husos del sueño son trenes de actividad en rango beta de predominio en las regiones frontales que a menudo preceden o suceden a los complejos K. En subrayado aparecen las POST (*posterior occipital transients of sleep*). Estas pueden aparecer tanto en la fase I como la fase II y son ondas electropositivas localizadas en las regiones occipitales.

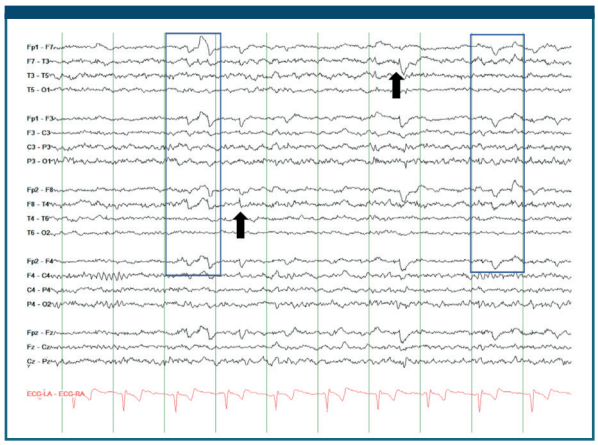
Figura 11. Fases III-IV de sueño no REM



Se caracteriza por la presencia de actividad delta generalizada.

pidos, ya que estos son el elemento definitivo de esta fase del sueño además de las ondas en forma de «dientes de sierra». El sueño REM tiene unos ritmos y frecuencias similares a los de vigilia aunque se caracteriza electroencefalográficamente por tener un voltaje de baja amplitud, por la presencia de movimientos oculares rápidos que producen un artefacto en las regiones frontopolares clásico (Figura 12) y por la atonía muscular fásica[21].

Figura 12. Sueño REM (*Rapid Eye Movement*)



En los recuadros están representados los movimientos oculares horizontales rápidos característicos de esta fase localizados sobre los electrodos frontopolares. En ocasiones este movimiento aparece acompañado de actividad en forma de punta localizada en las regiones frontobasales, que representa el artefacto miogénico producido por la contracción de los músculos rectos laterales (flechas negras).

5.5 Artefactos y variantes fisiológicas

Además de los elementos típicos descritos anteriormente, en el EEG de superficie pueden aparecer ondas y ritmos que, lejos de asociarse a fenómenos patológicos, a menudo representan situaciones fisiológicas. Algunas de las variantes del EEG más comunes aparecen reflejadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de algunas de las variantes electroencefalográficas más frecuentes

Variante EEG	Distribución	Morfología	Voltaje	Frecuencia	Generador	Momento de aparición
Variantes del alfa (lento y rápido)	Occipital	Alfa posterior «bifurcado» o con una muesca	Variable	La mitad o el doble del ritmo alfa	Córtex occipito-parietal	Vigilia
Ritmo de brecha	Variable (según el defecto craneal)	Afilada	Variable	Variable	Variable	Vigilia y sueño
Sincronía hipnagógica o hipnopómpica	Bifrontal	Brotes de actividad delta de gran amplitud	Hasta 300 µV	3-5 Hz	Lóbulo frontal	Fases iniciales o finales del adormecimiento
Ondas posteriores de la juventud	Córtex occipital del hemisferio no dominante	Brotes de actividad delta de gran amplitud	Variable	0,5-3 Hz	Córtex occipital, córtex temporal inferior	Vigilia
Wicket spikes (ritmo en empalizada)	Temporal anterior y medio	Puntas monofásicas, a menudo en trenes	60-200 µV	6-11 Hz	Lóbulo temporal	Adormecimiento
Punta-onda 6 Hz (punta-onda fantasma)	Frontocentral	Punta de baja amplitud en complejo punta-onda irregular	≤40 µV	6 Hz	Desconocido	Sueño ligero
Ondas positivas 14-6 Hz	Temporal posterior	Brotes de 0,5 segundos arciformes y espiculados	≤150 µV	Rango 6-14 Hz	Desconocido	Sueño ligero
BETS (*benign epileptiform transients of sleep*)	Lóbulo temporal	Puntas mono o difásicas breves	≤50 µV	Aisladas	Córtex posterior e insular	Adormecimiento, sueño ligero
SREDA (*subclinical rhythmic electro graphic discharge of adults*) o variante psicomotora	Parietal, temporal posterior	Theta y delta síncrono de larga duración	40-100 µV	5-7 Hz	Biparietal	Sueño ligero
Cigánek	Frontal/vértex	Ritmo sinusoidal o arciforme	>50 µV	4-7 Hz	Cíngulo anterior, frontal medial	Vigilia y adormecimiento

Hay dos variantes específicas desencadenadas por las maniobras de activación clásicas que deben conocerse por su alta frecuencia y para evitar confundirlas con fenómenos patológicos. La hiperventilación puede producir, especialmente en niños, una respuesta paradójica con actividad delta generalizada que puede mantenerse hasta un minuto después del cese de la misma. En adultos, esta respuesta es mucho menos frecuente y en ocasiones puede asociarse a contextos patológicos como la hipoglucemia. La fotoestimulación intermitente puede producir un fenmeno denominado «arrastre fótico» que consiste en la aparición de ondas en los cuadrantes posteriores al mismo ritmo que los trenes de estimulación luminosa. Se considera un potencial evocado visual, y su ausencia en una de las regiones occipitales puede ser indicativa de la existencia de patología estructural de la vía visual de ese lado (Figura 13).

Los artefactos en cambio, son señales eléctricas que aparecen en el EEG y que no están generadas por el cerebro. Algunos artefactos son útiles para comprobar el grado de alerta o fases del sueño (parpadeo, movimientos). Los artefactos se diferencian de las ondas fisiológicas por la falta de congruencia en cuanto al campo eléctrico que abarcan[22]. Algunos de los artefactos más frecuentes se encuentran representados en la Figura 14.

6. ELECTROENCEFALOGRAMA PATOLÓGICO

Un EEG puede considerarse anormal o patológico en multitud de situaciones, pero esencialmente hay que fijarse en dos aspectos fundamentales: la anormalidad en los ritmos del trazado de base (en su velocidad, simetría y reactividad) o en la presencia de actividad o descargas epilépticas o epileptiformes.

Las descargas epilépticas (DE) son potenciales electrofisiológicos específicos en forma de onda afilada generados por una despolarización abrupta de un grupo de neuronas y que habitualmente se encuentran en los EEG de personas con predisposición a presentar crisis. Las DE deben resaltar sobre el trazado de fondo y presentan una morfología aguda o afilada. Las ondas de origen epiléptico tienen una duración típica entre 70 y 200 milisegundos, mientras que las ondas agudas de origen fisiológico suelen durar más de 200 milisegundos.

Sin embargo, no toda onda con aspecto de DE es patológica. Hay que tener en cuenta algunos aspectos clave respecto a las DE (Tabla 3).

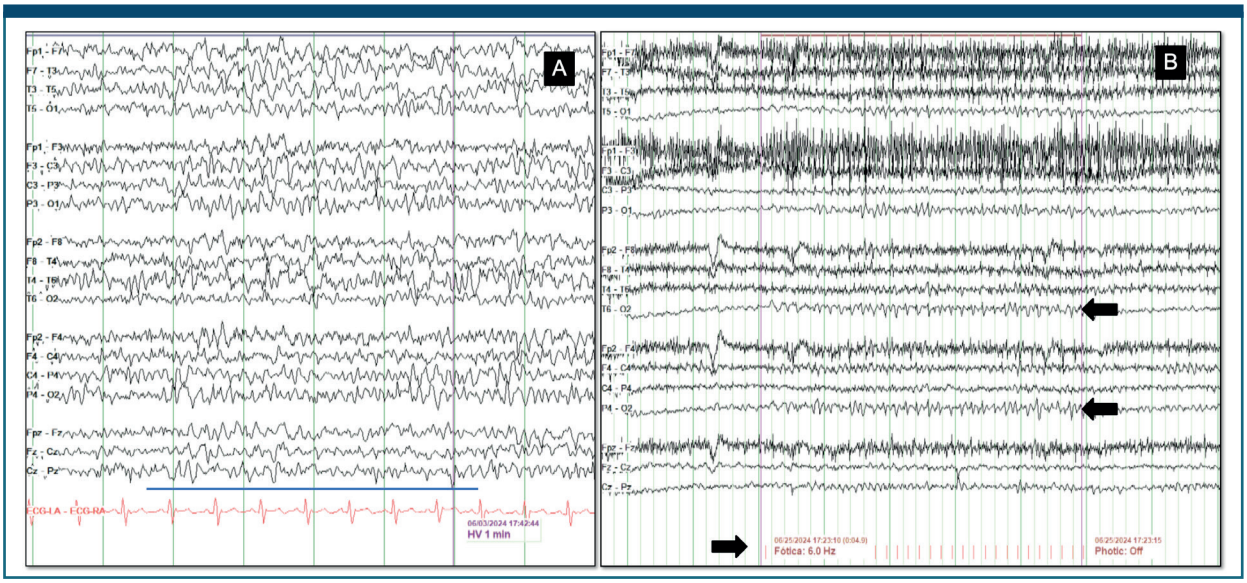
Estas DE pueden clasificarse en cuanto a:

- **Morfología**: las DE pueden adquirir diferentes aspectos según la amplitud, duración y características de las ondas que la componen. Las DE más significativas son (Figura 15):
  - Punta (P): ondas de morfología afilada y polaridad negativa de amplitud variable y duración entre 20 y 70 ms.
  - Onda aguda (OA): morfología similar a la punta aunque de duración entre 70 y 200 milisegundos. Su fase ascendente es similar a la punta pero la descendente es más lenta.
  - Polipunta (PP): puntas rítmicas repetitivas.
  - Punta-onda (PO): descargas compuestas por una punta seguida de una onda lenta.
  - Polipunta-onda (PPO): dos o más punta seguidas de una onda lenta.
- **Origen**: pueden ser DE focales si se generan en un área cerebral determinada con un campo eléctrico congruente o DE generalizadas si abarcan todos los canales de forma simétrica.
- **Persistencia**: las DE pueden aparecer en forma de descargas aisladas o en salvas o rachas repetitivas con un patrón rítmico o no.
- **Relación con las crisis**: si las DE aparecen de forma aislada sin tener relación con clínica se denominan descargas intericitales (DE). Si las DE aparecen en el contexto del desarrollo de una crisis epiléptica se denominan descargas ictales[23].

6.1 Descargas epileptiformes intericitales

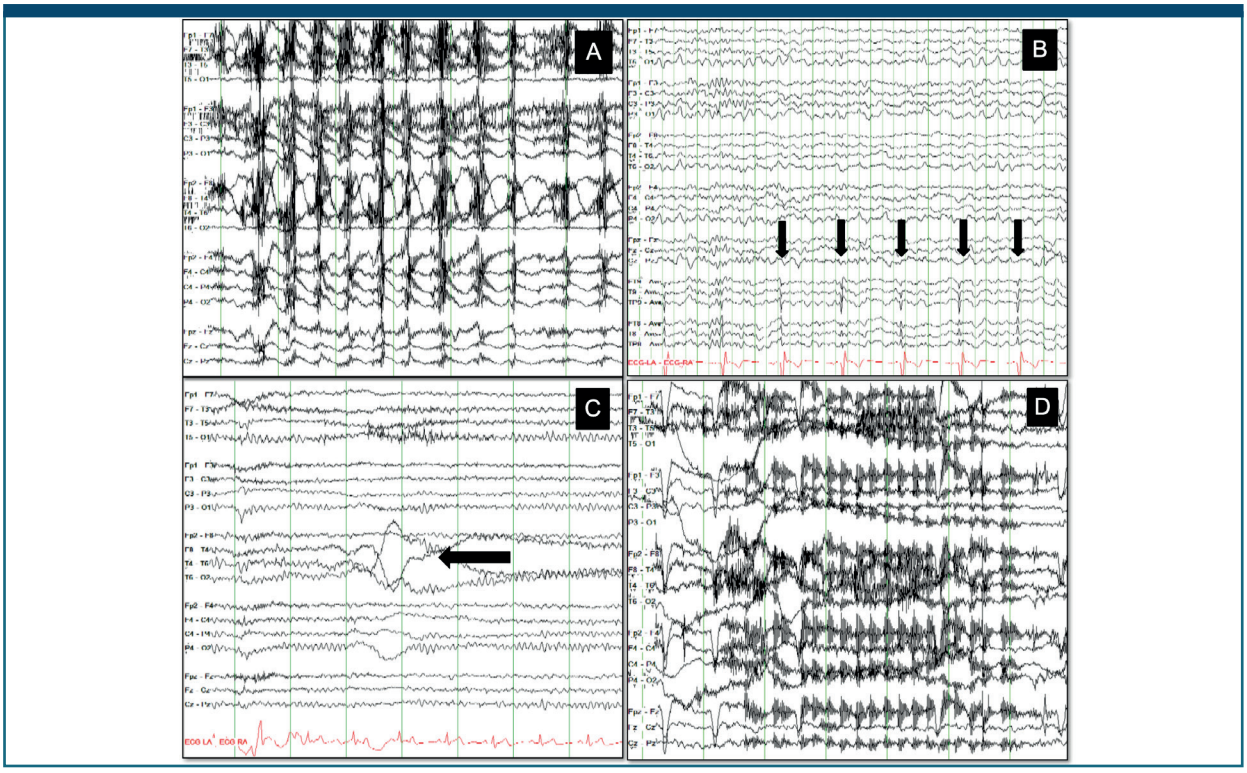
- **DE intericitales focales**: hacen referencia a las descargas epileptiformes localizadas o focalizadas en un área cerebral, habitualmente un lóbulo concreto (Figura 16).
- **DE generalizadas**: son aquellas DE que tienen una distribución difusa y simétrica entre ambos

Figura 13. Variantes producidas por las maniobras de estimulación



A) Bajo la línea azul se observa la actividad delta generalizada en un niño que está hiperventilando. B) Con la estimulación luminosa intermitente se observan descargas en la región posterior que coinciden con la frecuencia de descargas de estimulación de luces. Este fenómeno se denomina «arrastre fótico».

Figura 14. Algunos ejemplos de los artefactos más habituales que se pueden hallar en el EEG



A) Artefacto de masticación: se observan salvas rítmicas generalizadas de actividad ultrarrápida, correspondiente al artefacto miogénico de los músculos faciales durante la masticación. B) Artefacto del electrocardiograma: actividad afilada rítmica difusa que coincide con el latido cardíaco en el electrocardiograma (flechas negras). Este artefacto es particularmente prominente en los electrodos localizados alrededor de las orejas, o como en este ejemplo, en los electrodos temporales adicionales de cada hemisferio –FT9,T9,TP9 y FT8,T8 y TP8). C) Cuando un electrodo está mal conectado o no tiene la conectividad adecuada, puede resultar en un artefacto consistente en ondas irregulares de gran voltaje y morfología cambiante confinadas a un único canal (en este caso T4), también se conoce como «electrodo pop». D) Artefacto de temblor: se observa una actividad rítmica difusa a 4 Hz coincidente con un movimiento rítmico externo del paciente, como puede ser por ejemplo, lavarse los dientes.

Tabla 3

Aspectos clave sobre las DE
• Las ondas sospechosas confinadas a un único canal o derivación del EEG se considerarán artefactos hasta que se pruebe lo contrario
• Las DE generarán potenciales eléctricos con una distribución espacial congruente o lógica
• El componente más afilado o con el voltaje más alto de una DE es típicamente electronegativa (tendrá una deflexión hacia arriba)
• Las DE intericitales habitualmente van seguidas de una onda lenta
• Algunas DE pueden ser muy similares a ondas fisiológicas, por lo que la experiencia del intérprete es un factor esencial para la adecuada lectura del EEG
• Algunas maniobras de provocación específicas (estimulación luminosa intermitente, hiperventilación) pueden favorecer la aparición de DE en determinados tipos de epilepsia

Figura 15. Tipos de descargas epileptiformes según su morfología

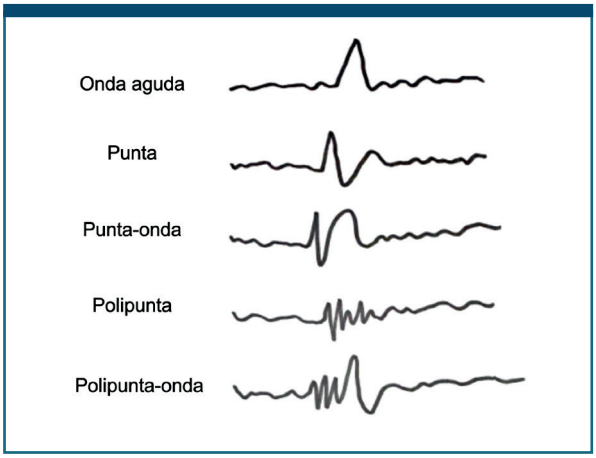
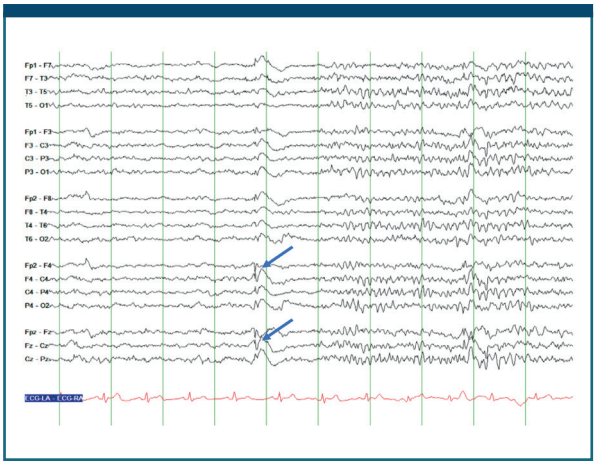


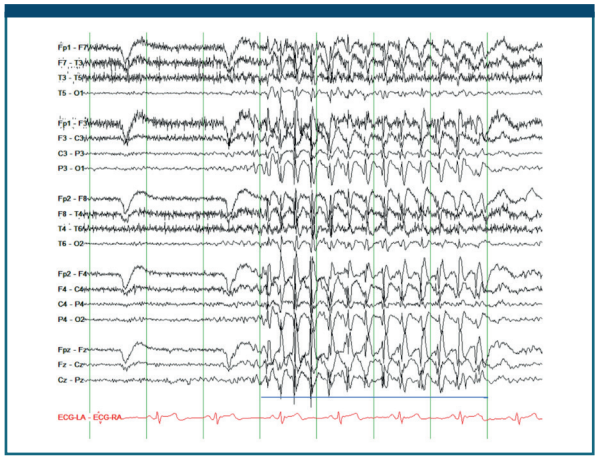
Figura 16



EEG con montaje bipolar longitudinal de un paciente con epilepsia focal frontal derecha y DE regionalizadas en la región frontotemporal derecha (máxima electronegatividad en electrodos F4, Fz, donde se localiza la reversión de fase que se señala con unas flechas).

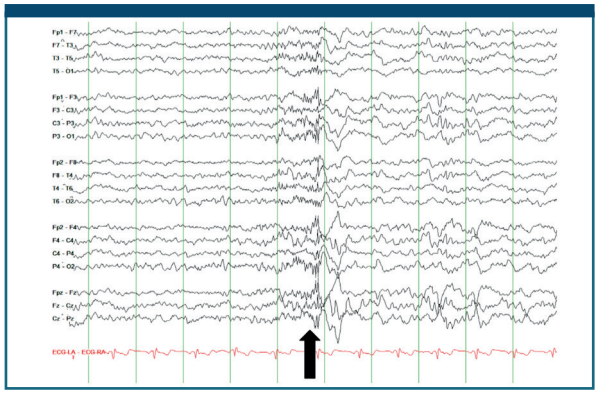
hemisferios. Las más conocidas son la punta o polipunta-onda generalizada, típica de las epilepsias generalizadas genéticas, aunque cada subtipo de estas puede tener particularidades específicas. Por ejemplo, las salvas de descargas de punta-onda generalizada a 3 Hz desencadenadas por la hiperventilación son típicas de la epilepsia de ausencias (Figura 17), mientras que la epilepsia mioclónica juvenil se caracteriza por las descargas de tipo polipunta-onda entre 4 y 6 Hz (Figura 18) a menudo provocadas por la estimulación luminosa (respuesta fotoparoxística).

Figura 17



Punta onda generalizada a 3 Hz en un paciente con epilepsia de ausencias.

Figura 18



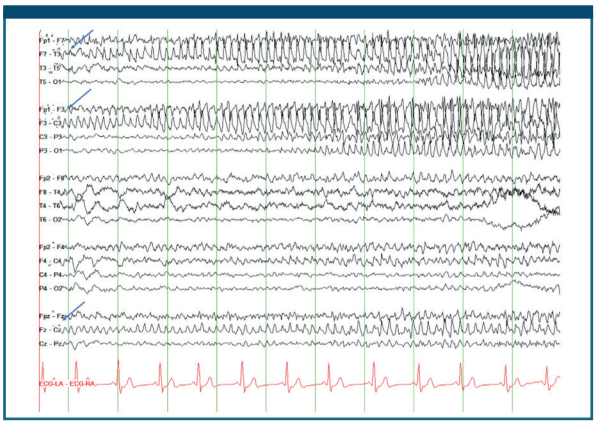
Polipunta-onda generalizada en paciente con epilepsia mioclónica juvenil.

6.2 Descargas epileptiformes ictales

Una crisis epiléptica se define como una aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal sincrónica anómala. Según su

inicio clínico y electroencefalográfico, las crisis se dividen en focales, generalizadas o de inicio desconocido. Los patrones ictales hacen referencia a los cambios EEG observados durante las crisis. Estos cambios en muchas ocasiones no se manifiestan en forma de puntas o polipuntas, sino en forma de cambios en la frecuencia, amplitud, distribución o morfología de las ondas (Figura 19)[24].

Figura 19

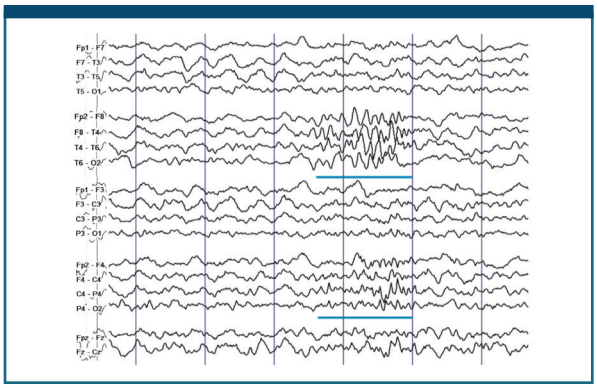


Inicio ictal en un paciente con una epilepsia focal temporal izquierda secundaria a una displasia en el giro central izquierdo. En el rectángulo azul se observa el inicio de la crisis, en forma de una actividad theta rítmica de morfología espiculada en la región central-frontal y temporal izquierda (flechas) que evoluciona en voltaje y frecuencia en todos los electrodos del hemisferio ipsilateral.

6.3 Descargas periódicas

Las descargas periódicas son ondas de morfología y duración uniforme que aparecen con una periodicidad rítmica a lo largo del trazado EEG. Este tipo de descargas a menudo se ve en pacientes neurocríticos, con bajo nivel de conciencia o en estudio por sospecha de estatus epiléptico, muchas veces como parte del conocido como ***continuum* ictal-interictal**. Este concepto hace referencia a la presencia de anomalías electroencefalográficas que, sin cumplir criterios eléctricos de crisis, su presencia aumenta el riesgo de presentar epilepsia y mal pronóstico clínico[25]. Estos patrones pueden ser desde hallazgos sutiles, como los BIRD por su acrónimo en inglés (*brief potentially ictal rhytmic discharges*) que son trenes rápidos de actividad focal o generalizada rítmica a más de 4 Hz (Figura 20) hasta patrones más evidentes con descargas periódicas con mayor potencial patogénico. Estas descargas generalizadas pueden clasificarse según su distribución (descargas generalizadas periódicas versus descargas lateralizadas periódicas) o bien según si presentan algunas características concretas, como la presencia de actividad rápida de bajo voltaje, el grado de enlentecimiento o reactividad del trazado de base o la morfología específica de las ondas observadas. Algunos ejemplos de descargas periódicas se observan en la Figura 21.

Figura 20



Ejemplo de patrón tipo BIRD (*brief potentially ictal rhythmic discharges*) en forma de descarga única de 1,5 segundos de actividad theta y alfa espiculada en el hemisferio derecho en un paciente con una epilepsia focal refractaria secundaria a una lesión hemisférica derecha extensa.

7. EL PAPEL DEL EEG EN EL DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA

Desde 2014, la Liga Internacional contra la Epilepsia indica que se puede hacer el diagnóstico de epilepsia en pacientes que han sufrido una primera crisis y el riesgo de recurrencia es mayor o igual al 60 %. Este riesgo de recurrencia viene determinado por la presencia de DE en el EEG o por la presencia de anomalías estructurales en las pruebas de neuroimagen[26].

En personas con epilepsia en muchas ocasiones la monitorización EEG de rutina no es suficiente para llegar a un diagnóstico preciso. La repetición de EEG convencionales seriados o la realización de EEG de sueño con privación en algunas ocasiones permite aumentar la rentabilidad diagnóstica del EEG de rutina. No obstante, en algunas situaciones es necesario realizar una monitorización EEG prolongada de al menos 24h para el diagnóstico definitivo del del paciente. Las indicaciones para la realización de video-EEG prolongado son:

- Diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y crisis funcionales (y otros eventos paroxísticos no epilépticos).

Figura 21. Ejemplos de descargas periódicas en diferentes tipos de montajes



A) Descargas generalizadas periódicas a 1,5 Hz en un paciente intubado tras un estatus epiléptico. B) Descargas generalizadas periódicas con actividad rápida sobreimpuesta (descargas generalizadas periódicas plus) a 1,5 Hz en una paciente con una encefalopatía hipóxico-isquémica. C) Descargas lateralizadas periódicas hemisféricas derechas (recuadro azul) en un paciente con una lesión isquémica temporal derecha. D) Descargas generalizadas periódicas con ondas trifásicas: se observan ondas periódicas de morfología trifásica (ondas de gran amplitud electropositivas precedidas de ondas negativas de menor amplitud) y enlentecimiento del trazado basal en un paciente con una encefalopatía hepática.

- Clasificación del tipo de epilepsia.
- Cuantificación de crisis.
- Caracterización de las crisis, como parte de un estudio prequirúrgico.

En los últimos años se han desarrollado softwares —tanto comerciales como académicos— que permiten determinar la fuente intracraneal que genera el potencial EEG medido en superficie y ayudar en la identificación de la zona epileptógena y la conectividad de cara a localizar la zona de inicio de las crisis[27]. Hay que tener en cuenta que hay un gran número de potenciales de fuente que se dan lugar en el mismo que el propio cuero cabelludo. Por ello, la solución del análisis de fuente sigue siendo una estimación que depende de muchos factores, que incluye numerosos artefactos y que tiene que interpretarse dentro de un contexto clínico adecuado[28].

7.1 Indicaciones de estudios con electrodos intracraneales (electrodos subdurales/E-EEG)

Como se ha señalado, en algunos pacientes, la monitorización video-EEG prolongada con electrodos de superficie no es suficiente para asegurar la zona epileptógena y, por tanto, poder realizar una cirugía de epilepsia con seguridad. En estos pacientes se debe explorar la posibilidad de realizar un estudio con electrodos intracraneales. Estas evaluaciones deben realizarse siempre con una hipótesis clínica sólida y guiadas por los resultados de otras pruebas complementarias no invasivas (EEG de superficie, RM, PET). Igual que la cirugía de epilepsia, las exploraciones con electrodos incapacitantes se deben reservar para pacientes con epilepsia focal farmacorresistente con crisis graves y discapacitantes en las que no hay una opción menos invasiva.

De forma general, las indicaciones para la realización de estos estudios son[29]:

- Localización de la zona epileptógena cuando los datos de pruebas no invasivas no son concluyentes: en estos pacientes la evaluación con estéreo-EEG guiada por la semiología y los hallazgos en neuroimagen y EEG de superficie permite identificar la zona epileptógena en un alto porcentaje (hasta el 90 %) de pacientes.

- Estudio prequirúrgico de pacientes con lesiones epileptógenas en áreas elocuentes o muy extensas, cuando se quiere preservar córtex funcional o minimizar déficits postoperatorios.

- Resolver la divergencia de pruebas no invasivas que señalen a dos o más regiones. Estas situaciones son comunes, por ejemplo, esclerosis mesiales bilaterales, lesiones extensas (encefalomalacias), lesiones múltiples (esclerosis tuberosas) o heterotopias.

- Identificar funciones corticales de forma precisa. Si bien muchas lesiones adquiridas (tumores, gliosis) tienden a desplazar las funciones cerebrales, en muchas ocasiones las alteraciones del desarrollo pueden conservar funciones elocuentes y pueden tener representaciones atípicas.

- Otras indicaciones: en pacientes con lesiones sutiles puede ser necesaria la monitorización con electrodos intracraneales para confirmar la zona epileptógena o proveer información pronóstica. El estéreo-EEG permite realizar una estimulación de la corteza cerebral para manifestaciones similares a las crisis habituales del paciente, provocar postdescargas para corroborar la zona epileptógena y realizar termocoagulación, que en ocasiones permite la mejoría al menos transitoria en el control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Müller-Putz GR. Electroencephalography. Handbook of Clinical Neurology, 2020. p 249-262.
2. Berker EA, Berker AH, Smith A. Translation of Broca's 1865 report. Localization of speech in the third left frontal convolution. Arch Neurol 1986;43:1065-72.
3. York 3rd GK, Steinberg DA. Hughlings Jackson's neurological ideas. Brain2011;134:3106-13.
4. Stone JL, Hughes JH. Early History of Electroencephalography and Establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. J CainNeurophysiol, 2013:20(1)28-44.
5. Foerster O, Penfield W. The structural basis of traumatic epilepsy and results of radical operation. Brain 1930;53:99-119.
6. Almeida AN, Martínez V, Feindel W. The first case of invasive EEG monitoring for the surgical treatment of epilepsy: historical significance and context. Epilepsia 2005;46:1082-5.
7. Talairach J, Bancaud J. Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus. ConfinNeurol 1966;27:91-4.
8. Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. Seizure 2016;41:191-195.
9. Lobello K, Morgenlander JC, Radtke RA, et. all. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness and limitations. Epilepsy Behav 2006;8:261.6.
10. Schevon CA, Trevelyan AJ. The cellular Basis of EEG. In Current Practice of Clinical Electroencephalography. Philadelphia; 2014. p. 1-27.
11. Anciones Martín C, García Morales I, Parejo Carbonell B. Monitorización Video-EEG y diagnóstico del estado epiléptico. In Trillo S, Llull L. Manual de Neurología Crítica para neurólogos.
12. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, et al. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. Epileptic Disord 2020;22(2):143-55.
13. Feyissa AM, Tatum OM. Adult EEG. In Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2019. 103-124.
14. Tatum WO, Husein HA, Benbadis SR, et al. Handbook of EEG interpretation. Demos Medical Publishing 2008. Madrid, Ediciones SEN; 2023. p. 51-62.
15. Beniczky S, Schomer DL. Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. EpilepticDisord2020;22:697-715.
16. Kutluay E, Kalamangalam GP. Montages for Noninvasive EEG Recording. J Clin Neurophysiol. 2019;36(5):330-36.
17. André-Obadia N, Lamblin MD, Sauleau P. French recommendations on electroencephalography. CoinNeurophysiol. 2015;45(1):1-17.
18. Tatum WO, Mani J, Jin K, et al. Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: A clinical practice guideline of the international league against epilepsy and international federation of clinical neurophysiology. Clin Neurophysiol. 2022;134:111-28.
19. Sofat P, Teter B, Kavak KS, et al. Time interval providing highest yield for initial EEG in patients with new onset seizures. Epilepsy Res. 2016;127:229-232.

20. Tatum WO. Normal adult EEG. In Current Practice of Clinical Electroencephalography, ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 90-124.
21. Rowan J, Tolunsky E. The normal adult EEG. In Primer of EEG with mini-atlas, ed. Philadelphia: Butter-worth Heinemann; 2003. p. 39-66.
22. Acevedo JM, Yelvington K, Tatum OM. Normal EEG variants. In Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2019. 143-160.
23. Payán Ortiz M, Fernández Pérez J. Neurofisiología clínica. In Manual del Residente de Neurología; 2012: p. 191-200.
24. Chen BH, Mohamad ZK. Electroencephalography in epilepsy evaluation. Continuum Minn 2019;25:431-53.
25. Rubinos C, Reynolds AS, Claasen J. The ictal-interictal continuum: to treat or not to treat (and how)? Neurocrit Care 2018;29:3-8.
26. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55(4):475-82.
27. Vespa S, Baroumand AG, Ferrao Santos S, et al. Ictal EEG source imaging and connectivity to localize the seizure onset zone in extratemporal lobe epilepsy. Seizure 2020;18-30.
28. Michel, Christoph M, and Denis Brunet. EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps. Frontiers in neurol 2019;10:325.
29. Jayakar P, Gotman J, Harvey A.S, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. Epilepsia 2016, 57:1735-47.

CAPÍTULO 31

Electromiografía y electroneurografía

Rodrigo Álvarez Velasco
Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

El estudio neurofisiológico es una técnica fundamental en el diagnóstico de trastornos neuromusculares. Este abarca dos pruebas principales: estudios de conducción nerviosa (ECN) y electromiografía con aguja. Para simplificar, frecuentemente se utiliza el término EMG para referirse a las dos técnicas anteriores.

El estudio neurofisiológico debe ser siempre un complemento a la anamnesis y exploración neurológica e ir precedido de un diagnóstico diferencial previo ya que en caso contrario es probable que los resultados nos lleven a error. Cuando se realiza correctamente este nos va a permitir:

- Localizar la lesión a nivel de segunda motoneurona o neurona sensitiva del ganglio raquídeo, raíz, plexo, nervio periférico, unión neuromuscular o músculo.
- Clasificar la lesión según el tipo de fibra nerviosa: sensitiva, motora o autonómica.
- Determinar el proceso fisiopatológico subyacente: por ejemplo, lesión axonal o desmielinizante.
- Determinar el grado de afectación, el tiempo de evolución y su pronóstico.

2. ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

Se basa en la estimulación eléctrica de las fibras nerviosas motoras, sensitivas o mixtas para producir potenciales de acción que se propagan por el nervio y son registrados en un punto alejado del lugar de estimulación. En el estudio de conducción sensitiva se estimula un nervio que contenga fibras sensitivas y se registra el potencial de acción del nervio sensitivo (PANS) en la superficie cutánea del mismo nervio ya sea en un punto más distal (conducción antidrómica) o más proximal (conducción ortodrómica). En el estudio de conducción motora se estimula un nervio que contenga fibras motoras y se registra el potencial de acción muscular compuesto (PACM) en la superficie de un músculo inervado por este nervio. Finalmente, en el estudio de conducción mixta se estimula un nervio con fibras sensitivas y motoras y se registra el potencial de acción mixto de ese mismo nervio en otro punto.

Otra modalidad de los estudios de conducción nerviosa son las respuestas tardías que valoran arcos reflejos.

2.1 Componentes de los estudios de conducción nerviosa

- **Estimulador**: pueden ser superficiales (más utilizados) o profundos (mediante inserción de aguja para acercarse más al nervio). Ejercen una corriente entre el cátodo (electrodo negativo) y el ánodo (electrodo positivo) lo que produce una despolarización de los tejidos subyacentes desencadenando la aparición y propagación de un potencial de acción nervioso. Es importante que el cátodo se sitúe siempre más proximal al electrodo de registro.
- **Electrodos de registro**: existen electrodos de registro superficiales (más frecuentes) y profundos en forma de aguja que suelen reservarse para el estudio EMG. Son dobles, contando con un electrodo activo (generalmente de color negro) y otro de referencia (de color rojo). Pueden

tomar diferentes formas para adaptarse mejor a la superficie en la que nos encontremos. Por ejemplo, para los dedos existen electrodos de anilla, para superficies más planas o superficie de un músculo electrodos de barra o pegatinas.

- **Tierra**: es un electrodo que se sitúa en la proximidad de los electrodos de registro y cuyo objetivo es registrar ruido eléctrico para sustraerlo a la señal detectada por los electrodos de registro.

- **Procesador**: la señal eléctrica obtenida por los electrodos de registro debe ser procesada mediante amplificadores que aumenten la amplitud de la señal de interés, filtros que eliminen el ruido eléctrico y un software que presente en forma de imagen y sonido la señal.

Figura 1. Estudio de conducción sensitiva

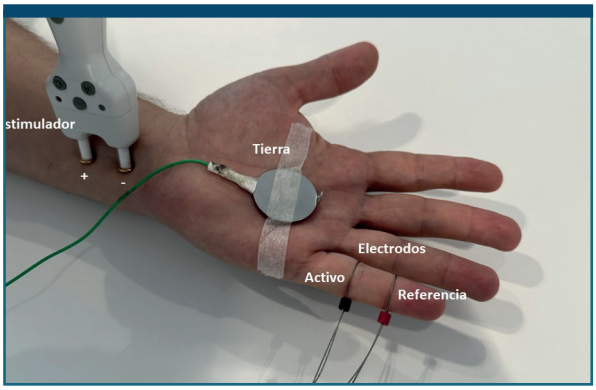
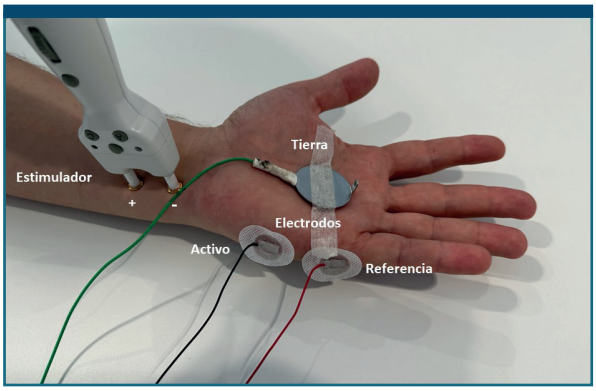


Figura 2. Estudio de conducción motora



2.2 Estudios de conducción sensitiva

Durante el estudio de conducción sensitiva se estimula un nervio que contenga fibras sensitivas (ya sea sensitivo exclusivamente o mixto) y se registra el potencial de acción del nervio sensitivo (PANS) en otro punto del nervio. Es más frecuente el registro antidrómico que registra el potencial de acción sensitivo en una zona más distal a la zona de estimulación aprovechando la propagación retrógrada (en sentido opuesto a la que se produce en condiciones fisiológicas). Es importante que el estímulo sea supramáximo, es decir, que al aumentar la intensidad del estímulo aplicado no aumente más la amplitud del potencial de acción sensitiva. Así nos aseguramos de que estamos estimulando todas las fibras sensitivas del nervio.

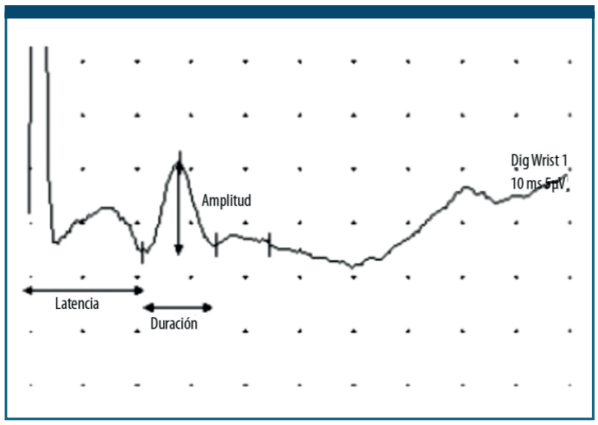
Una vez obtenemos el PANS medimos 3 características principales de este:

- **Amplitud**: el cálculo se realiza desde la línea de base hasta el pico negativo o desde el pico positivo hasta el pico negativo (amplitud pico-pico) y se expresa en microvoltios. Traduce la cantidad de axones del nervio.

- **Latencia**: es el tiempo transcurrido desde el momento del estímulo hasta el inicio del potencial de acción. Se expresa en milisegundos. Si dividimos la distancia entre el punto de estimulación y el de registro por la latencia obtenemos la velocidad de conducción (esta velocidad corresponde a la de las fibras sensitivas más rápidas).

- **Morfología**: un potencial sensitivo normal tiene forma de W, con una primera onda positiva (hacia abajo) una segunda negativa (hacia arriba) y finalmente otra positiva. Potenciales con más ondas son denominados polifásicos. Además, puede determinarse la duración de este, potenciales con mayor duración indican dispersión temporal por aumento de las diferencias de velocidad de conducción entre unas fibras y otras.

Figura 3. Potencial de acción del nervio sensitivo (PANS)



2.3 Estudios de conducción motora

En un estudio de conducción motora se estimula un nervio que contenga fibras motoras y se registra la superficie de un músculo inervado por este mismo nervio. Obtenemos así el potencial de acción compuesto motor (PACM). Se denomina así porque refleja la actividad eléctrica de todas las fibras musculares que se sitúan en el área de registro del electrodo activo. En este caso el registro es siempre ortodrómico (en el mismo sentido que la propagación fisiológica del potencial de acción eferente). De la misma forma que en los estudios de conducción sensitiva mediremos amplitud, velocidad de conducción y morfología con algunas peculiaridades:

- **Amplitud**: se mide entre la línea de base hasta el pico negativo, aunque algunos prefieren medir entre el pico negativo y el positivo (amplitud pico-pico). El PACM tiene una amplitud mayor a la del PANS del orden de los pocos milivoltios (frente a los pocos microvoltios del PANS).

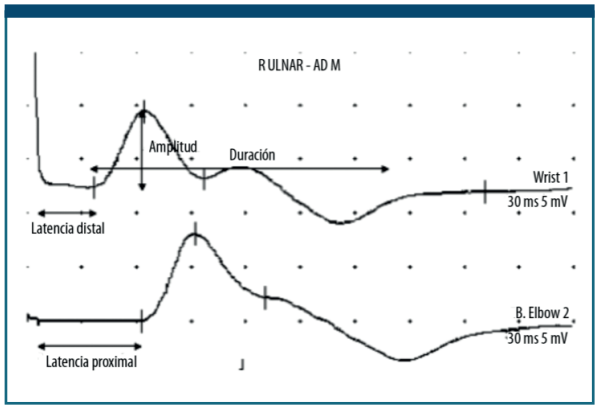
- **Velocidad de conducción**: en los estudios de conducción motora tenemos a la placa motora situada entre el punto de estimulación y el de registro lo que aporta una latencia variable difícil de predecir. Por este motivo no podemos medir directamente la velocidad de conducción entre el punto de estimulación y el de registro sino que debemos estimular en dos puntos diferentes uno distal y otro proximal para así calcular la velocidad entre esos dos puntos. Por este mismo motivo se utiliza menos el valor de la latencia distal que en los estudios de conducción sensitiva.

- **Morfología**: si el PACM cruza la línea de base más de 3 veces se denomina polifásico. El aumento de fases o de la duración del PACM indica pérdida de homogeneidad en la conducción nerviosa entre unas fibras u otras ya sea por desmielinización o por pérdida asimétrica de axones entre fibras de diversos tipos.

2.4 Estudios de conducción mixta

Cuando estimulamos un nervio mixto y registramos el potencial evocado en el mismo nervio, pero en un punto más cercano, estamos evaluando tanto las fibras motoras que inervan los músculos más distales al punto de estimulación (conduciendo en sentido antidrómico), como las fibras sensitivas que recorren el nervio en sentido ortodrómico. Esta técnica resulta útil para estudiar las fibras sensitivas más gruesas, como las fibras propioceptivas Ia y Ib, que no llegan a las terminaciones nerviosas de la piel y que no pueden ser evaluadas con los estudios de conducción sensitiva.

Figura 4. Potencial de acción motor compuesto (PACM)



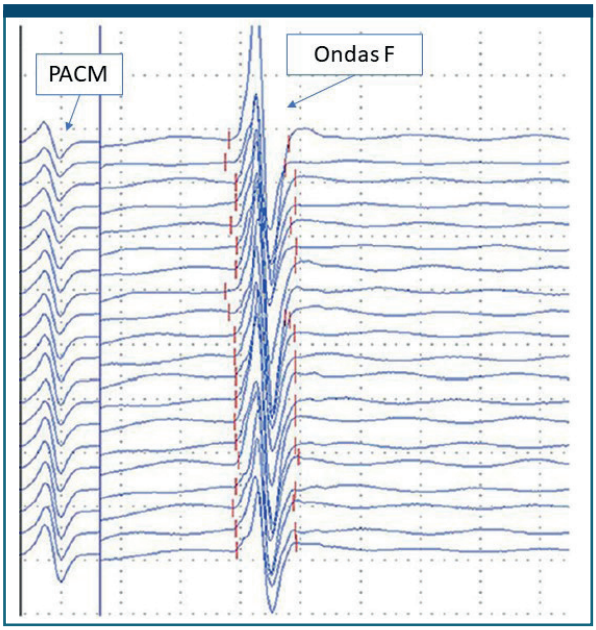
2.5 Respuestas tardías

Cuando un nervio motor es excitado eléctricamente, el estímulo es conducido tanto hacia el músculo en sentido distal como hacia la motoneurona espinal en sentido proximal. Algunas de estas motoneuronas, al recibir el estímulo, se despolarizan y envían un nuevo impulso nervioso que, al llegar al músculo, produce un potencial de acción denominado onda F. Es especialmente útil para calcular la velocidad de conducción en segmentos proximales del nervio y en las raíces motoras ya que estas no se pueden valorar adecuadamente con los estudios de conducción motora. La respuesta F suele tener una amplitud menor al PACM ya que solo un pequeño número de motoneuronas es excitado. Debe obtenerse en más del 70 % de los estímulos aplicados (el porcentaje de ondas obtenidas se denomina persistencia de la onda F). También puede calcularse la latencia de esta onda que no debe superar 32 ms en miembros superiores y 56 ms en miembros inferiores.

Por otro lado, el reflejo H es el equivalente eléctrico del reflejo miotático. Al estimular un nervio mixto, las fibras sensitivas conducen el estímulo en sentido proximal, atraviesan la raíz posterior y hacen sinapsis con las motoneuronas, generando su despolarización. La respuesta a esta despolarización se conduce por el nervio motor hasta llegar al

músculo. El reflejo H es monosináptico. Se obtiene comúnmente en el sóleo y se ve afectado por la lesión del arco reflejo a cualquier nivel por lo que no aporta mucha más información adicional a los estudios comentados previamente.

Figura 5. Ondas F del músculo tibial anterior



3. ELECTROMIOGRAFÍA DE AGUJA

Una unidad motora está compuesta por una neurona motora y las fibras musculares que esta inerva, con la característica de que cada motoneurona solo inerva fibras de tipo I o II, no ambas. Cuando se activa una motoneurona del asta anterior de la médula, todas las fibras musculares pertenecientes a esa unidad motora se despolarizan de manera sincrónica. La actividad eléctrica total de todas estas fibras musculares individuales produce una onda registrada por el electrodo de aguja del EMG como el potencial de acción de la unidad motora (PUM). El PUM usualmente tiene una configuración trifásica resultado de la propagación de la despolarización a lo largo de la unidad motora.

Los electrodos de aguja más utilizados son bipolares, cuentan con un cilindro hueco exterior que es el electrodo de referencia y un filamento interior que es el electrodo activo. Las agujas monopolares son más finas por lo que causan menos dolor. Requieren la colocación de un electrodo de referencia adicional en la superficie de la piel, lo que genera artefactos eléctricos por lo que son menos utilizados.

Los pasos para realizar una EMG con aguja son los siguientes:

1) Ubicar el punto de inserción de la aguja usando una referencia anatómica apropiada y conociendo la maniobra de activación del músculo explorado.

2) Inserción de la aguja, se generará una actividad de inserción debido a la irritación de las fibras musculares por la aguja que también aparece al desplazar esta. En condiciones normales esta desaparece en unos 50 ms. A continuación, si el músculo está en reposo debe existir ausencia de actividad eléctrica. Se debe cambiar de posición la aguja varias veces para confirmar la ausencia de actividad espontánea.

3) Se pide al paciente que realice una contracción mínima para que aparezcan unos pocos PUM y poder analizar su morfología.

4) Se pide al paciente que realice una contracción máxima contra resistencia para analizar el patrón de reclutamiento máximo.

3.1 Actividad espontánea

3.1.1 Actividad espontánea procedente de la fibra muscular

- **Actividad de placa**

  En reposo, una vez ha desaparecido la actividad de inserción, el músculo está silente y carece de actividad espontánea. Como excepción encontramos las uniones neuromusculares donde encontraremos actividad espontánea constante y variada de forma fisiológica. Esta actividad es de dos tipos: ruido de placa en forma de actividad constante irregular de 10-50 µV de amplitud y espigas de placa en forma de puntas intermitentes irregulares de 100-200 µV de amplitud.

  Además de la actividad de inserción y la actividad de placa que se consideran ambas actividades espontáneas fisiológicas existen varias formas de actividad espontánea anormales. Esta puede provenir de las fibras musculares (fibrilaciones, ondas positivas, descargas repetitivas complejas y descargas

Figura 6. Ruido de placa y espigas de placa

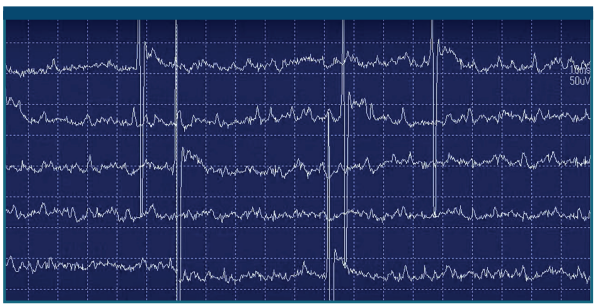
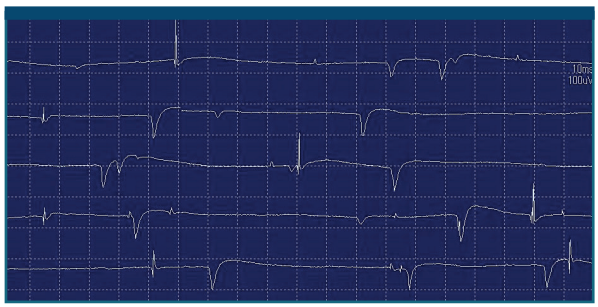


Figura 7. Fibrilaciones y ondas positivas



miotónicas) o de la motoneurona (fasciculaciones, mioquimias, actividad muscular continua y calambres).

La actividad espontánea en cada músculo se cuantifica de forma semicuantitativa gracias a un sistema de cruces:

0: ausencia de actividad espontánea
+1: actividad espontánea persistente (>2 segundos) en al menos dos áreas.
+2: actividad espontánea persistente en al menos 3 áreas.
+3: actividad espontánea en todas las áreas.
+4: presencia permanente y abundante de actividad espontánea en todas las áreas

- **Fibrilaciones**

Son potenciales producidos por una única fibra muscular que al encontrarse denervada se despolariza de forma espontánea. Tienen una amplitud <500 µV. Su morfología es bifásica o trifásica con una deflexión inicial positiva (descendente) y con una frecuencia generalmente regular de 0,5 a 10 Hz, aunque puede ir reduciéndose de forma progresiva. El sonido que producen es característico y se describe clásicamente como lluvia sobre tejado. Aparecen más frecuentemente en procesos denervativos aunque no es raro verlas en procesos miopáticos.

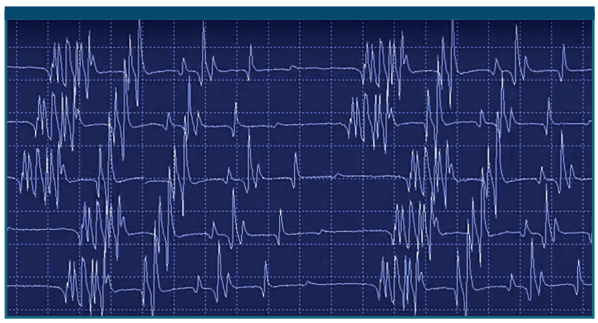
- **Ondas positivas**

Su fisiología es muy similar a la de las fibrilaciones y sus implicaciones patológicas son las mismas. La diferencia en su morfología depende principalmente de la colocación de la aguja con respecto a la fibra muscular. Tienen una fase inicial positiva seguida por otra negativa de mayor duración. Tienen una amplitud de entre 10 y 100 µV, aunque ocasionalmente puede llegar hasta 3 mV. Igual que las fibrilaciones tienen una frecuencia regular de entre 0,5 y 10 Hz.

- **Descargas repetitivas complejas (descargas de alta frecuencia o descargas pseudomiotónicas)**

Se producen por la despolarización secuencial de varias fibras musculares cercanas que forman un circuito que descarga de forma recurrente. Está formado por espigas similares a los potenciales de fibrilación que se repiten con una frecuencia elevada (5-100 Hz) con inicio y final bruscos. Las salvas sucesivas de descargas repetitivas son idénticas unas a otras lo que les confiere un sonido descrito como de máquina en marcha. Al igual que las anteriores aparecen en una gran variedad de procesos denervativos o miopáticos y generalmente traducen cronicidad.

Figura 8. Descargas repetitivas complejas

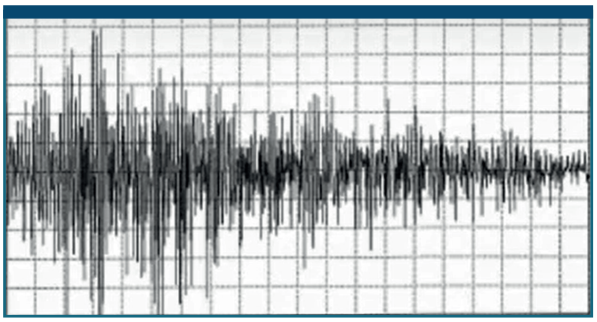


- **Descargas miotónicas**

Se producen por descarga espontánea de una fibra muscular al igual que las fibrilaciones y las ondas positivas por lo que están compuestas por repetición de potenciales similares a las fibrilaciones o a las ondas positivas. Tienen un

sonido muy particular que recuerda a una moto acelerando y decelerando debido al aumento y disminución progresivos de frecuencia y amplitud lo que las distingue de las descargas repetitivas complejas. Son muy características de la distrofia miotónica o las miotonías congénitas. También pueden aparecer en otras miopatías como la enfermedad de Pompe, algunas miopatías inflamatorias o la miopatía miotubular. De forma aislada pueden aparecer en denervación por cualquier causa, aunque en estos casos nunca es un hallazgo predominante.

Figura 9. Descarga miotónica



3.1.2 Actividad espontánea procedente de la motoneurona

- **Fasciculaciones**

Contrariamente a los potenciales anteriores, las fasciculaciones no proceden de la fibra muscular sino de la segunda motoneurona. Se componen de la suma de la actividad eléctrica de los potenciales de las fibras musculares inervadas por la motoneurona donde se ha originado la fasciculación. Por ello, la amplitud y duración son mayores a las de las fibrilaciones y ondas positivas y tienen una morfología similar a las de los PUM aunque con mayor grado de polifasia sobre todo si las fasciculaciones son patológicas. Las fasciculaciones aparecen de forma irregular con una frecuencia baja produciendo un sonido de palomita de maíz. Indican denervación generalmente crónica asociándose generalmente a enfermedades de motoneurona, radiculopatías o neuropatías de larga evolución. También aparecen de forma fisiológica (fasciculaciones benignas) en cuyo caso suelen tener la morfología de un PUM normal, son poco frecuentes y no se acompañan de otros datos clínicos ni neurofisiológicos de denervación.

- **Dobletes, tripletes y multipletes**

Los PUM que se activan espontáneamente en grupos de dos se denominan dobletes. Cuando descargan en grupos de tres o más, se conocen como tripletes o multipletes, respectivamente. Estos potenciales tienen el mismo significado que los potenciales de fasciculación, representan la despolarización espontánea de una unidad motora o su axón. A menudo, estos potenciales se observan junto a las fasciculaciones. Pueden aparecer en cualquier circunstancia en la que se produzcan potenciales de fasciculación (principalmente condiciones neuropáticas) aunque son especialmente frecuentes en casos de tetania provocada por hipocalcemia.

Figura 10. Fasciculaciones

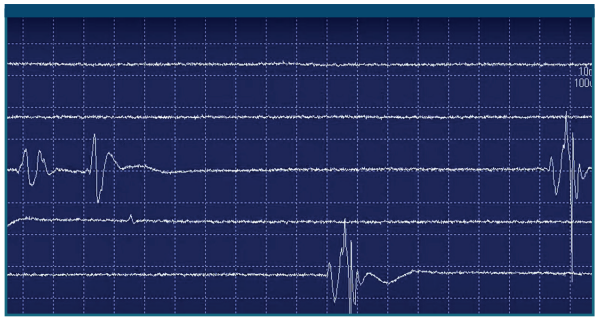
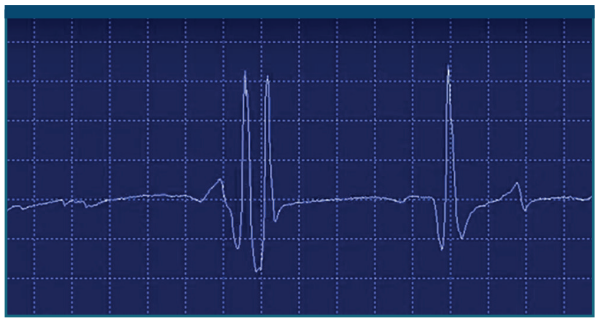


Figura 11. Doblete

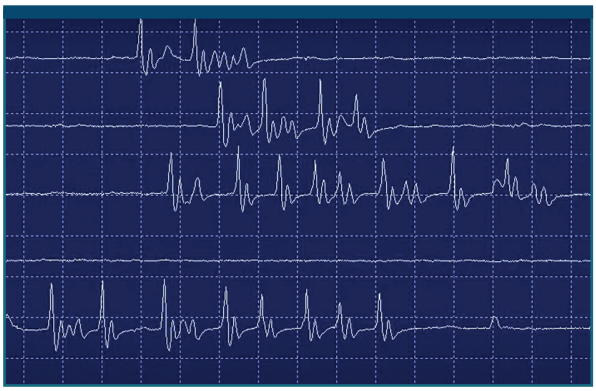


- **Mioquimias**

La mioquimia surge de descargas repetitivas agrupadas que se originan en una misma motoneurona. Generan contracciones musculares mantenidas y ondulantes bajo la piel que son observables. Estas descargas suceden a intervalos regulares de 1 a 5 segundos con una frecuencia media de 30-40 Hz. Se cree que su origen es ectópico en las fibras nerviosas motoras, amplificado por un aumento de la excitabilidad axónica.

Las mioquimias proceden generalmente de regiones con mielinización aberrante por lo que en la cara se relacionan con condiciones como gliomas del tronco del encéfalo, esclerosis múltiple o parálisis de Bell tardía. En las extremidades aparecen en plexopatías por radiación donde son un hallazgo característico y de forma menos frecuente en lesiones desmielinizantes focales o difusas (síndrome del túnel carpiano, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Guillain-Barré...).

Figura 12. Mioquimias



- **Calambres**

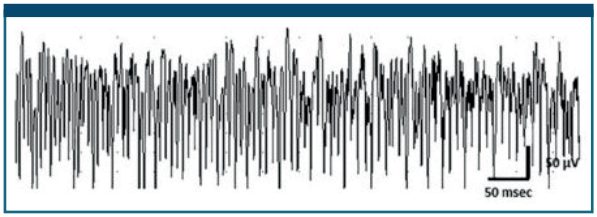
Los calambres son contracciones dolorosas e involuntarias del músculo. Los potenciales de calambres son en realidad descargas de alta frecuencia de los axones motores y no un fenómeno originado directamente en el músculo. El EMG muestra varios PUM de apariencia normal descargando de forma repetitiva y a veces de manera irregular a altas frecuencias (generalmente de 40 a 75 Hz). Los calambres pueden ser benignos (por ejemplo, calambres nocturnos en los músculos de la pantorrilla, calambres después del ejercicio, síndrome de calambres-fasciculaciones benignas) o pueden estar asociados con una amplia gama de condiciones neuropáticas, endocrinológicas y metabólicas. Clínicamente, los calambres pueden parecerse a las contracturas que ocurren en varias enfermedades musculares y metabólicas por defecto de relajación del músculo por un defecto energético de este y no por un fenómeno de hiperexcitabilidad como en el caso de los calambres. Desde el punto de vista electromiográfico las contracturas son clínicamente silenciosas.

- **Neuromiotonía**

Las descargas neuromiotónicas son contracciones repetitivas y rápidas de una sola unidad motora, que en el EMG aparecen como presencia de PUM con una alta frecuencia (150-250 Hz). Estas descargas son raras representando el extremo del espectro de la actividad anormal generada en el nervio motor. Clínicamente los pacientes con neuromiotonía experimentan rigidez muscular generalizada que persiste incluso durante el sueño y la anestesia. Los bloqueos nerviosos realizados de forma progresivamente más distal reducen la intensidad de las descargas tanto clínica como electromiográficamente. Se diferencian de la miotonía porque esta se produce por descargas espontáneas de las fibras musculares (con una morfología de onda positiva o fibrilación) mientras que los trastornos neuromiotónicos están asociados con descargas espontáneas involuntarias de las neuronas motoras o sus axones (con una morfología de PUM).

Las descargas neuromiotónicas son características del síndrome de Isaacs producido por anticuerpos anticanales de potasio dependientes de voltaje. También se han descrito en enfermedades neuropáticas extremadamente crónicas (especialmente la poliomielitis antigua y la atrofia muscular espinal del adulto) y en casos raros de neuromiotonía familiar no autoinmune. No es característica del síndrome de persona rígida donde la actividad proviene del SNC y mejora con la sedación.

Figura 13. Neuromiotonía



3.2 Actividad voluntaria

Una vez que hemos analizado la actividad eléctrica muscular en reposo solicitamos al paciente que active parcialmente el músculo para ver aparecer PUM y poder analizarlos. Posteriormente pediremos al paciente que realice un esfuerzo máximo para analizar el patrón de reclutamiento máximo.

3.2.1 Potenciales de unidad motora

La morfología de los PUM varía ampliamente tanto dentro de un mismo músculo como entre diferentes músculos. En general, los PUM en músculos proximales tienden a ser más cortos en duración que los de los músculos distales. Además, su amplitud aumenta con la edad como consecuencia de la pérdida de unidades motoras. Los parámetros normales se basan en la media de muchos PUM de diferentes unidades motoras. Este análisis puede realizarse de forma cualitativa o cuantitativa y se debe individualizar por edad y músculo explorado. Los parámetros más utilizados para analizar los PUM son los siguientes:

- **Duración**: se define como el tiempo desde la primera desviación desde la línea base hasta el retorno final del PUM a la línea base. La duración normal está entre 5 y 15 ms. Depende principalmente del número de fibras musculares en la unidad motora y la dispersión de sus despolarizaciones en el tiempo. Esta dispersión depende de la distribución de las placas terminales a lo largo del músculo y de las variaciones en las distancias de las terminaciones nerviosas y sus velocidades de conducción. La duración se prolonga a medida que aumentan el número de fibras y el territorio de una unidad motora; varía directamente con la edad e inversamente con la temperatura y depende del músculo individual que se esté estudiando. En general, los músculos proximales y bulbofaciales tienen PUM de menor duración. La duración media de los PUM está disminuida en las miopatías, y aumentada en los procesos neuropáticos.

- **Polifasia**: la polifasia es una medida de sincronía, es decir, la medida en la que las fibras musculares dentro de una misma unidad motora disparan más o menos al mismo tiempo. Es una medida inespecífica y puede ser anormal tanto en trastornos miopáticos como neuropáticos. Se calcula contando el número de cruces de la línea de base y sumando uno. Normalmente, los PUM tienen de dos a cuatro fases. Sin embargo, la polifasia en hasta el 5-10 % de los PUM se considera normal. En el deltoides, una polifasia de hasta el 25 % puede ser normal. Los potenciales satélite se observan en la reinervación temprana por brotes colaterales de unidades motoras adyacentes intactas. El brote recién formado suele ser pequeño, no mielinizado o escasamente mielinizado, y por tanto de conducción muy lenta por lo que las fibras musculares recién reinervadas se ven como potenciales de baja amplitud que siguen al PUM principal. Con el tiempo, el brote madura, y el grosor de la mielina y, en consecuencia, la velocidad de conducción aumenta. El potencial satélite entonces dispara más cerca del potencial principal y finalmente se convertirá en una fase adicional dentro del complejo principal.

- **Amplitud**: se mide generalmente de pico a pico del PUM. Varía considerablemente entre sujetos normales. La mayoría de los PUM tienen una amplitud entre 100 µV y 2 mV. Varios factores están asociados con un aumento de la amplitud, incluyendo: la proximidad de la aguja a la unidad motora, el aumento del número de fibras musculares en una unidad motora, el aumento del diámetro de las fibras musculares (es decir, hipertrofia de las fibras musculares), y un disparo más sincronizado de las fibras musculares. La amplitud media está disminuida en las miopatías debido a la disminución del número de fibras que contribuyen a la formación del PUM y está elevada en las neuropatías donde el número de fibras es mayor debido a la reinervación colateral posterior (las motoneuronas restantes deben asumir un mayor número de fibras musculares).

Figura 14. Potencial de unidad motora (PUM) normal

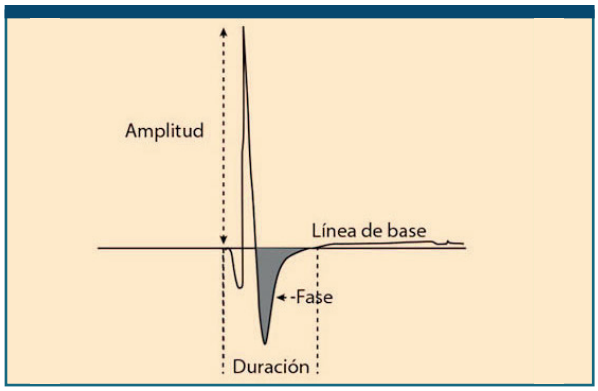
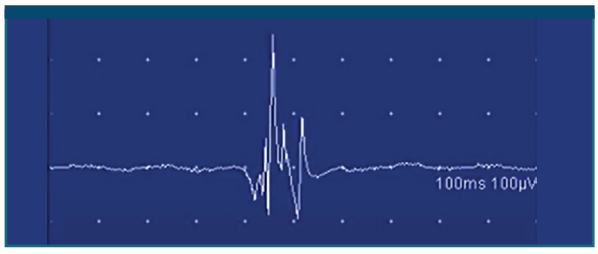


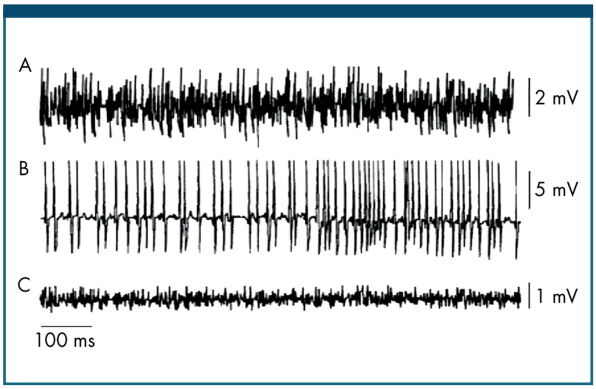
Figura 15. PUM polifásico



3.2.2. Patrón de reclutamiento

Con una contracción muscular de pequeña intensidad observamos cómo aparece un primer PUM que dispara de manera semi-rítmica a 4-5 Hz. A medida que el paciente aumenta la fuerza, el primer potencial de acción de la unidad motora aumenta su frecuencia de disparo. Posteriormente aparece un segundo PUM, y así sucesivamente. Durante la contracción máxima, múltiples PUM se superponen y crean un patrón interferencial en el que no se puede distinguir ningún PUM. Para la mayoría de los músculos, la frecuencia máxima de disparo es de 30-50 Hz.

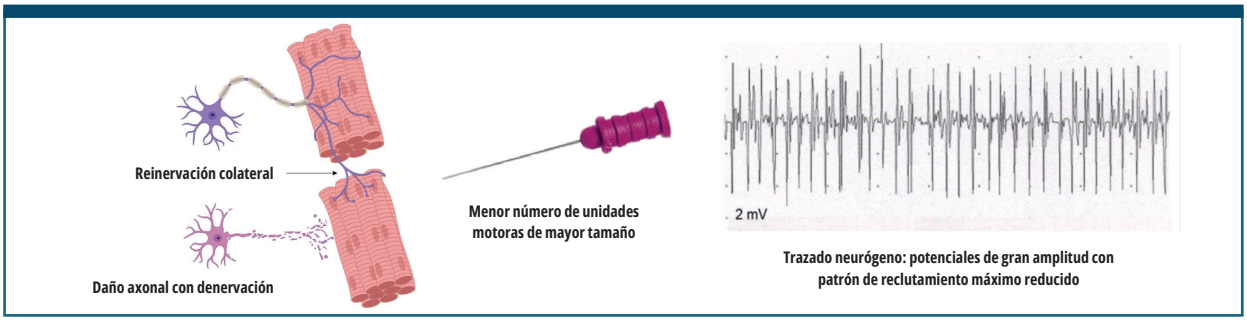
Figura 16. Patrón de reclutamiento normal (A), neuropático (B) y miopático (C)



El aumento de la fuerza depende de dos procesos: la activación y el reclutamiento. La activación se refiere a la capacidad de aumentar la frecuencia de disparo. Este es un proceso central. La mala activación puede verse en enfermedades del sistema nervioso central (SNC) o como una manifestación de dolor, mala cooperación o trastornos funcionales. El reclutamiento se refiere a la capacidad de agregar nuevos PUM a medida que aumenta la frecuencia de disparo. El reclutamiento se reduce principalmente en enfermedades neuropáticas, aunque rara vez también puede verse este fenómeno en miopatías avanzadas.

En las miopatías hay una caída del número de fibras musculares de una misma unidad motora. Debido a que cada unidad motora genera menos fuerza, muchas unidades motoras deben disparar al mismo tiempo para generar movimientos pequeños. Esto se conoce como reclutamiento temprano, que se refiere al disparo inapropiado de muchos PUM para generar una pequeña cantidad de fuerza. En el EMG se observa un trazado interferencial incluso con esfuerzos leves.

Figura 17. Procesos neuropáticos producen denervación de las fibras musculares dependientes de una unidad motora



Las motoneuronas adyacentes sanas reinervan las fibras musculares denervadas produciendo unidades motoras más grandes, aunque en número reducido. Esto da lugar en el EMG a PUM de gran amplitud con patrón de reclutamiento reducido.

Figura 18. Procesos miopáticos producen reducción del número de fibras musculares por unidad motora sin reducir el número de unidades motoras



Esto produce un patrón miógeno con PUM de pequeño calibre y patrón de reclutamiento precoz (patrón interferencial con esfuerzos pequeños).

4. PATRONES ELECTROMIOGRÁFICOS EN DIFERENTES LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El patrón de anomalías electrofisiológicas permite clasificar la patología subyacente como neuropática, miopática o secundaria a un trastorno de la unión neuromuscular (UNM). Además, en las lesiones neuropáticas, generalmente se puede determinar la fisiopatología del proceso, ya sea pérdida axonal o desmielinización. Además, es posible evaluar el curso temporal, la distribución y la gravedad. Un diagnóstico electrofisiológico final solo se puede alcanzar analizando el patrón general de los hallazgos del ECN y EMG en conjunto con la clínica y exploración.

4.1 Lesiones neuropáticas

4.1.1 Lesión axonal

Tras una lesión axonal, se desarrolla un patrón de anomalías que se van sucediendo ordenadamente en el tiempo tanto en los ECN como en el EMG.

Inmediatamente después de una lesión axonal (por ejemplo, sección parcial de un nervio) se inicia la degeneración walleriana proceso que culmina de los 3 a 5 días para las fibras motoras y de 6 a 10 días para las fibras sensitivas dependiendo de su longitud. Antes de ese tiempo, los potenciales distales permanecen normales cuando el nervio se estimula y se registra distalmente a la lesión. Tras la degeneración walleriana las amplitudes disminuyen mientras que las velocidades de conducción y las latencias distales permanecen relativamente conservadas. Es normal observar cierta reducción de las velocidades de conducción debido a la pérdida selectiva de los axones más grandes y rápidos que se produce en muchos procesos neuropáticos. Esta reducción nunca alcanza el rango de desmielinización (generalmente se acepta una caída de las velocidades de hasta el 75 % del límite inferior de la normalidad).

En la EMG con aguja, la reducción del patrón de reclutamiento ocurre en los músculos débiles inmediatamente con el inicio de la lesión. Sin embargo, la actividad espontánea tarda varias semanas en aparecer dependiendo de la distancia entre la lesión y el músculo estudiado.

Finalmente, en las etapas crónicas de las lesiones axonales, la reinervación sigue a la denervación, lo que generalmente lleva varios meses. Esto resulta en cambios de morfología de los PUM. Se empiezan a observar potenciales polifásicos cuyas fases se van acercando unas a otras según la reinervación se va completando hasta formar potenciales de gran amplitud y duración reflejando un mayor número de fibras musculares por unidad motora. Si la reinervación es exitosa, meses a años después la actividad espontánea desaparece.

4.1.2 Lesión desmielinizante

Los hallazgos típicos de lesiones desmielinizantes son los siguientes:

- Reducción de la velocidad de conducción nerviosa (CV) y prolongación de las latencias distales con amplitud de los potenciales de acción motor y sensitivo conservados. Hay que tener en cuenta que siempre existe un cierto grado de lesión axonal secundaria en las neuropatías desmielinizantes. Por ello las amplitudes puedes estar reducidas, pero siempre en un grado proporcional al grado de desmielinización (en términos generales se acepta una caída de hasta el 75 % del límite inferior de la normalidad, aunque este es un valor arbitrario que hay que individualizar).

- Bloqueo de la conducción y dispersión temporal: aparecen generalmente en neuropatías desmielinizantes adquiridas como el síndrome de Guillain-Barré o la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP). El bloqueo de la conducción ocurre cuando un impulso no puede pasar a través de un segmento desmielinizado del nervio. Esto produce que el PAMC tenga una amplitud menor del 50 % cuando estimulamos proximalmente al bloqueo en comparación con cuando lo estimulamos distalmente. Los bloqueos no son valorables en los estudios de conducción sensitiva por la dispersión que existe de forma fisiológica. La dispersión temporal se refiere a un retraso en la llegada de los impulsos de los diferentes axones del nervio de forma heterogénea, lo cual se traduce en un aumento de la duración y reducción de la amplitud de este según vamos estimulando más proximalmente. Se diferencia del bloqueo en que en este no existe aumento de la duración del potencial.

- Retraso o ausencia de ondas F: pueden ser el primer hallazgo en algunas neuropatías des-

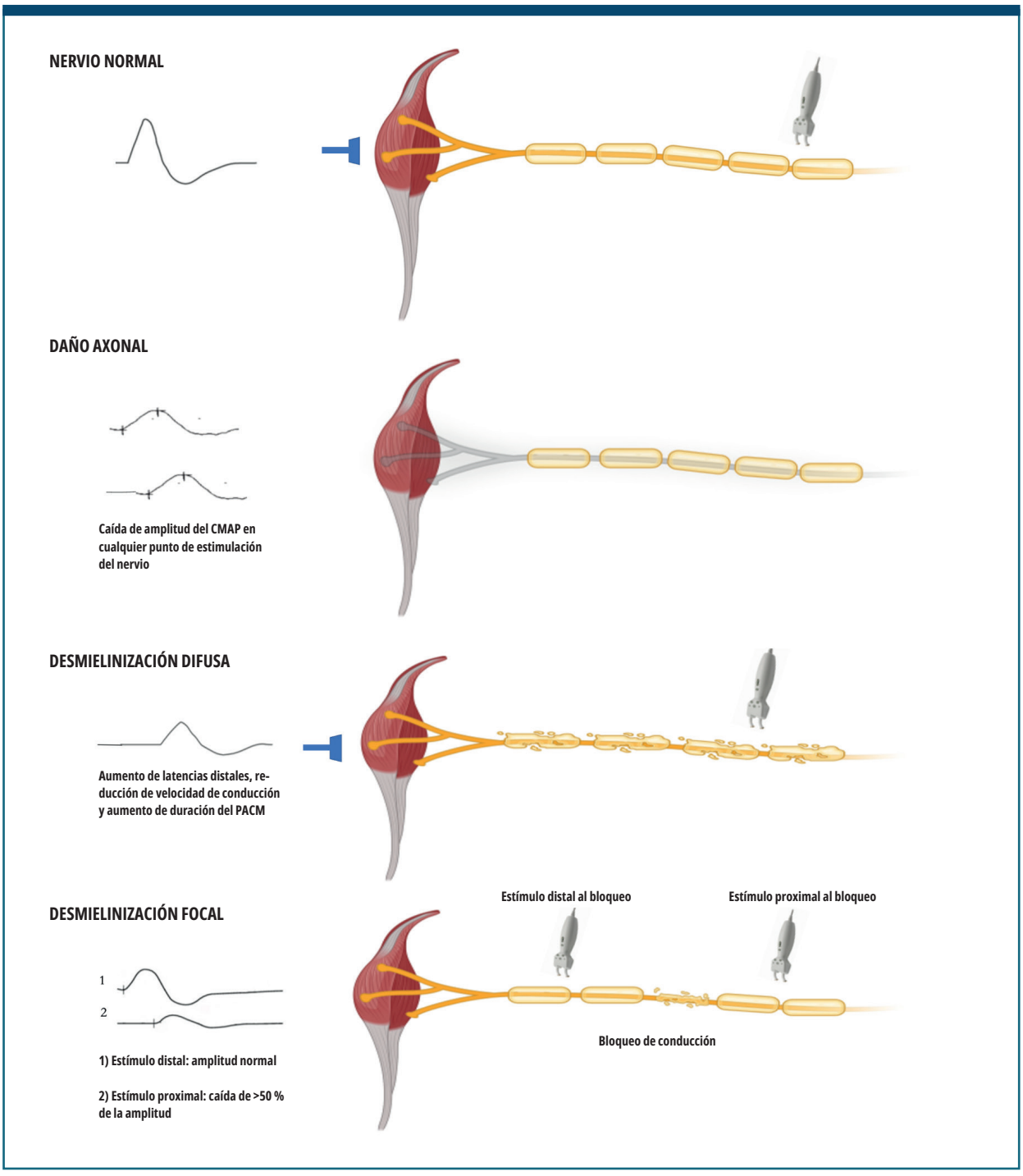
mielinizantes en las que la afectación predominante inicial ocurre a nivel proximal como es el caso del síndrome de Guillain-Barré.

- Ausencia de denervación en el EMG con aguja: en lesiones desmielinizantes puras, no se observan signos de denervación (como ondas agudas o fibrilaciones) en el EMG con aguja a no ser que haya pérdida axonal secundaria a la desmielinización.

4.2 Miopatía

El estudio neurofisiológico es útil para diferenciar entre patrón neuropático y miopático. Sin embargo una vez que hemos hecho esta distinción existen pocos hallazgos específicos que ayuden a ir más allá en el proceso diagnóstico de las miopatías. Algunas excepciones serían 1) la miotonía, que aparece en las distrofias miotónicas, la miotonía congénita, la para-

Figura 19. Patrones neurofisiológicos en los estudios de conducción nerviosa en función de la lesión subyacente



miotonía congénita, la parálisis periódica hiperpotasémica y la enfermedad de Pompe, y 2) la presencia de abundante actividad espontánea que puede sugerir causa inflamatoria. Otro inconveniente es que los hallazgos en el EMG pueden ser muy sutiles o incluso normales en miopatías poco evolucionadas.

En el estudio de aguja de las miopatías encontraremos:

1) **Potenciales de unidad motora de corta duración y baja amplitud**: se debe a la reducción en el tamaño y el número de fibras musculares activadas por cada unidad motora.

2) **Actividad espontánea**: generalmente en forma de ondas positivas y fibrilaciones, no de fasciculaciones. Ocurre menos frecuentemente que en los procesos neurógenos siendo más frecuentes en las miopatías inflamatorias.

3) **Patrón de reclutamiento precoz**: para generar una contracción suficiente, el músculo debe activar más unidades motoras. Esto se traduce en un patrón de reclutamiento máximo a niveles bajos de esfuerzo.

5. ESTUDIOS ESPECIALIZADOS DE ELECTRODIAGNÓSTICO

Además de las técnicas electrofisiológicas básicas que se realizan de forma rutinaria en casi cualquier proceso diagnóstico dentro de la patología neuromuscular existe gran cantidad de técnicas específicas aplicables a determinadas patologías. A continuación se resumen las más utilizadas.

5.1 Reflejo de parpadeo

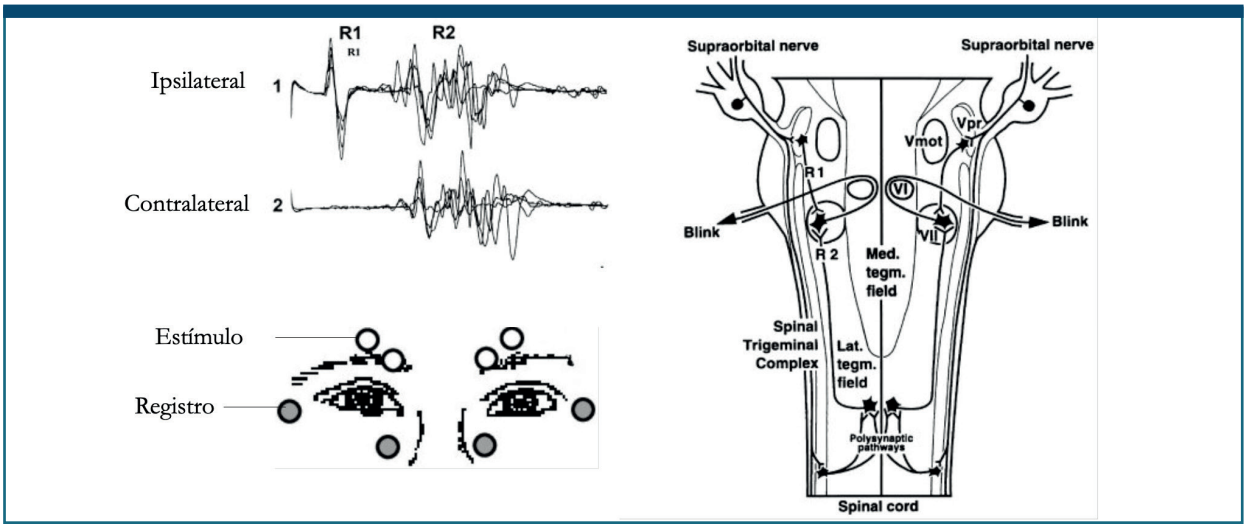
Durante el estudio de reflejo de parpadeo se estudia el arco formado por:

- Vía aferente sensitiva: nervio trigémino.
- Vía eferente motora: nervio facial.
- Conexiones entre ambas a nivel del tronco del encéfalo.

Tras estimular la rama supraorbitaria del nervio trigémino el estímulo se propaga hasta el ganglio de Gasser y posteriormente al tronco del encéfalo a las neuronas sensitivas del núcleo trigeminal. Estas hacen conexión con el núcleo motor del nervio facial que al excitarse activan la musculatura facial ipsilateral que se registra como respuesta R1. Desde el núcleo del trigémino también se emiten proyecciones que descienden por el tronco hasta el bulbo por la formación reticular bilateral y desde aquí de vuelta a ambos núcleos motores faciales. Esto produce una respuesta bilateral retrasada denominada R2i (ipsilateral) y R2c (contralateral). El patrón de ambas respuestas permite localizar la lesión:

- **Lesión trigeminal**: al estimular el lado afecto todas las respuestas están abolidas o disminuidas. Al estimular el lado sano todas las respuestas son normales.

Figura 20. Representación del arco reflejo de parpadeo y de las respuestas R1 y R2



Extraído de Gutiérrez Rivas E. Manual de Electromiografía Básica para Neurólogos, 3º ed. Ergón; 2021.

- **Lesión protuberancial**: si se afectan las conexiones entre trigémino y facial, al estimular el lado afecto la respuesta R1 está ausente o reducida, las respuestas R2i y R2c son normales.

  Al estimular el lado sano todas las respuestas son normales.

- **Lesión bulbar**: al estimular el lado afecto se obtiene una respuesta R1 normal, con ambas respuestas R2 alteradas. Al estimular el lado sano, respuestas R1 y R2i normales.

- **Lesión del facial**: la estimulación del lado afecto provocará respuestas R1 y R2i anormales, con R2c normal. Si se estimula el lado sano se obtendrán R1 y R2i normales, con R2c alterada.

5.2 Estudios de placa motora

5.2.1 Estimulación repetitiva

Se colocan los electrodos en el músculo a estudio y se estimula el nervio motor que inerva este músculo de la misma forma que en los estudios de conducción nerviosa motora. La diferencia es que aplicaremos múltiples estímulos pudiendo variar la frecuencia de estos. En condiciones normales la aplicación de estímulos repetidos produce la liberación de acetilcolina disponible bajo la superficie presináptica a la hendidura. Una vez que se agota esta acetilcolina se movilizan las reservas situadas en la terminal nerviosa lo que permite seguir liberando acetilcolina en cantidades inferiores pero suficientes para el desencadenamiento de potenciales de acción motores que se repiten con la misma amplitud. En patologías de la unión neuromuscular, ya sean presinápticos, en los que falla la liberación de acetilcolina, o postsinápticos, en los que falla la recepción de esta, la repetición de estímulos da lugar a variaciones de la amplitud del PAMC.

- **Estimulación repetitiva a bajas frecuencias (2-3 Hz)**

  Se aplican generalmente de 5 a 10 estímulos. En los trastornos de la unión neuromuscular postsinápticos (como la miastenia *gravis*), están disponibles un menor número de receptores de acetilcolina funcionantes. Por ello, conforme vamos aplicando despolarizaciones sucesivas del nervio la acetilcolina movilizada en las reservas intracelulares deja de ser suficiente para que los pocos receptores funcionantes sigan desencadenando potenciales de acción de la misma amplitud con el consiguiente decremento. En los trastornos de la unión neuromuscular presinápticos (como el síndrome de Lambert-Eaton), al no liberarse suficiente acetilcolina desde el inicio el potencial basal es bajo. Con la estimulación repetitiva a bajas frecuencias lenta, se produce un decremento adicional del PAMC causado por la mayor disminución de la liberación de acetilcolina. Un decremento de más del 10 % del PAMC confirma con una alta especificidad un trastorno de la unión neuromuscular sin discriminar entre pre y postsináptico. Es importante seleccionar un músculo clínicamente afectado para aumentar la sensibilidad. Aun así, su sensibilidad es baja sobre todo en miastenia *gravis* ocular.

- **Estimulación a altas frecuencias (20-50 Hz)**

  Se aplican en torno a 200 estímulos, lo que vuelve la prueba muy molesta para el paciente.

Figura 21. Caída de la amplitud del CMAP con la estimulación repetitiva en un paciente con síndrome de Lambert-Eaton

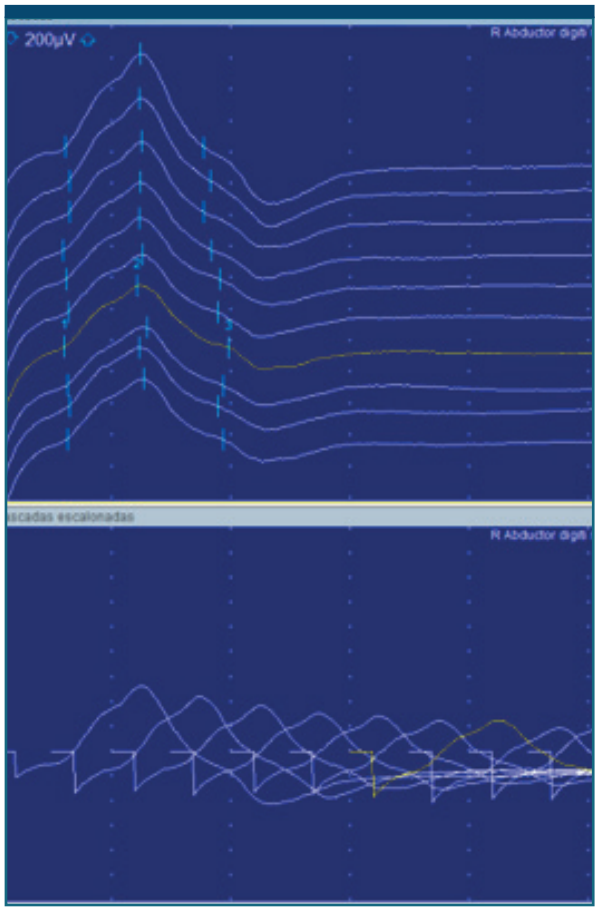
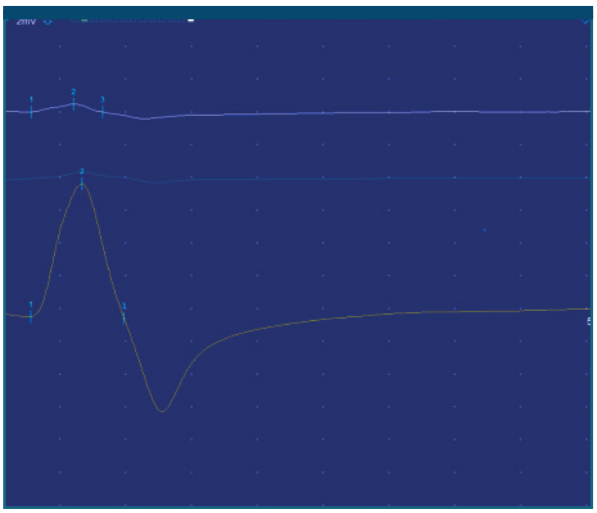


Figura 22. Potenciación post-esfuerzo en el mismo paciente con síndrome de Lambert-Eaton. El CMAP basal tiene amplitud reducida



Por eso se prefiere sustituir por realizar un estímulo único pre y postesfuerzo consistente en contracción mantenida durante unos 10 segundos, lo que tiene una sensibilidad y especificidad similares. En los trastornos postsinápticos el PAMC cae rápidamente igual que durante la estimulación repetitiva a bajas frecuencias. En los trastornos presinápticos la estimulación a altas frecuencias favorece la acumulación de calcio en la terminal presináptica, lo que favorece la movilización de acetilcolina y permite desencadenar PAMC de mayor amplitud. Se considera patológico un incremento del 100 % con respecto al potencial basal.

Esta prueba es molesta para el paciente por lo que se suele preferir realizar estimulación postesfuerzo. Tras un primer estímulo basal se solicita al paciente que active el músculo explorado contra resistencia durante 10-20 segundos y se aplica posteriormente un segundo estímulo.

5.2.2 Electromiografía de fibra aislada

Esta técnica registra selectivamente dos potenciales de acción de fibra muscular (PAFM) de una misma unidad motora. Para ello se utiliza un electrodo de aguja especializado con una superficie de registro de pequeño tamaño (aunque cada vez más se sustituye por una aguja convencional y unos filtros específicos). Los PAFM se obtienen mediante contracción voluntaria o estimulación eléctrica. Se analiza la variabilidad fisiológica del intervalo de descarga entre los dos PAFM que normalmente no excede los 40 µs. Esta variabilidad se denomina *jitter*. Habitualmente se recoge una serie de 20 registros de fibras con unas 100 descargas por registro. Si el *jitter* está aumentado en más de 2 registros (10 %), se considera que el resultado es anormal.

El bloqueo ocurre cuando falta el segundo PAFM en las descargas, lo que suele indicar dificultades en la generación del potencial de acción por parte de las fibras musculares. Tanto el aumento del *jitter* como la presencia de bloqueos son indicativos de patologías de la unión neuromuscular. El estudio de fibra única es muy sensible en la detección de un trastorno de la unión neuromuscular, siendo su principal aplicación la miastenia *gravis* sobre todo en caso de negatividad de los estudios serológicos. Sin embargo, este estudio tiene una baja especificidad pudiendo estar alterado en cualquier otra enfermedad en la que se vea afectada la transmisión neuromuscular como enfermedades de segunda motoneurona, polineuropatías, miopatías, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Rivas E, Jiménez Hernández MD, Pardo Fernández J. Manual de electromiografía básica para neurólogos (3a edición). Ergón; 2021.
2. Preston DC. Electromyography and Neuromuscular Disorders. Elsevier; 2013.
3. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle. Oxford University Press; 2013.

CAPÍTULO 32

Potenciales evocados visuales, auditivos, somatosensoriales y estimulación magnética transcraneal

Pablo Quiroga Subirana
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

1. POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV), POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS (PEA), POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES (PESS)

1.1 Potenciales evocados (PE)

A diferencia de la actividad eléctrica cerebral de los millones de neuronas que es registrada por el electroencefalograma (EEG), en los potenciales evocados se registran cambios eléctricos como resultado de un estímulo externo (visual, auditivo, somestésico). La estimulación de los órganos de los sentidos, o de los nervios periféricos, genera una respuesta eléctrica en las correspondientes áreas sensitivas corticales y en las áreas subcorticales de relevo. Estos potenciales son de muy baja amplitud, lo que junto a la actividad de fondo del EEG o del electromiograma (EMG) obliga a emplear un sistema de promediación de la señal para obtener un potencial que nos pueda ser de utilidad. El registro de esta actividad eléctrica promediada es la base de los potenciales evocados. Una de las principales características de los potenciales evocados es su conservación ante la anestesia, o el daño de los hemisferios cerebrales, en comparación con la actividad en el EEG, lo que ha permitido su uso para la monitorización intraoperatoria que explora la preservación de la integridad de las vías cerebrales en estas circunstancias en las que el EEG da menos información. Esto ha supuesto un gran avance en el campo de la cirugía traumatológica, y la neurocirugía, permitiendo conservar la integridad anatómica y evitando, en intervenciones con riesgos, daños o secuelas que antes no se podían predecir. La interpretación de los potenciales evocados (PE) se basa en el análisis de la prolongación de las latencias de las ondas tras el estímulo, las latencias inter-onda y la asimetría en los tiempos de una vía respecto a su homóloga contralateral. El estudio de PE puede hacerse tanto en pacientes despiertos, dormidos (espontánea o inducidamente) o en pacientes comatosos, lo cual influye cada situación en la duración del registro y en el grado de dificultad de su interpretación. Los PE más utilizados son los potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) y potenciales evocados somatosensoriales (PESS)[1-8].

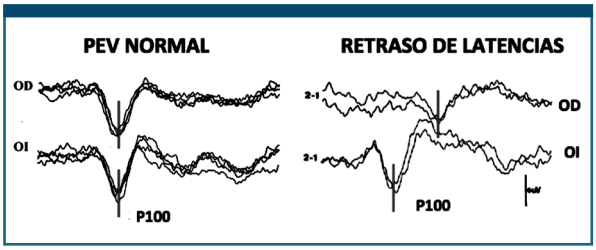
1.2 Potenciales evocados visuales (PEV)

Los PEV es una técnica no invasiva y segura que se utiliza para evaluar la función visual y detectar enfermedades o lesiones que deterioran el sistema visual. Los PEV miden la actividad eléctrica del cerebro en respuesta a estímulos visuales, lo que permite detectar y evaluar el progreso de enfermedades como la esclerosis múltiple (EM) y la neuropatía óptica. El estímulo visual que se suele utilizar es la inversión de patrón mediante un tablero de ajedrez (damero) de alto contraste, que se muestra en un monitor a una distancia de no menos de 70 cm. El registro se realiza mediante la colocación de unos electrodos en el cuero cabelludo occipital, según el sistema 10-20, los cuales se van a corresponder con la corteza visual. El potencial registrado tiene una morfología en uve, siendo la mayor onda

positiva (en PEV y PESS se consideran positivas las ondas con deflexión hacia abajo) el denominado P100 cuya latencia en sujetos sanos es de 100 ms. El retraso unilateral en la latencia de la P100 indica lesión a nivel del nervio óptico (Figura 1), no obstante, un retraso bilateral puede traducir una alteración quiasmática, una alteración posterior al quiasma o una lesión bilateral del nervio óptico, por lo que la correlación con la clínica es importante. El tamaño pupilar puede influir en la amplitud y latencia del potencial; por ello, se recomienda la realización en una habitación con una intensidad de luz intermedia. Un déficit visual previo del paciente puede alterar los resultados, por lo que se recomienda siempre el uso de las lentes que utilice de forma habitual si el paciente presenta algún tipo de alteración en su graduación[1,2].

La técnica de PEV es segura, no es invasiva y sin efectos secundarios significativos. Sin embargo, en algunos casos, puede haber efectos secundarios leves y transitorios, como mareos y molestias en el cuero cabelludo. Por lo tanto, los potenciales evocados visuales son una técnica útil en la evaluación de la función visual y de gran ayuda para la detección de enfermedades neurológicas y oftalmológicas[1,2].

Figura 1. PEV normal. PEV retraso de latencia OD

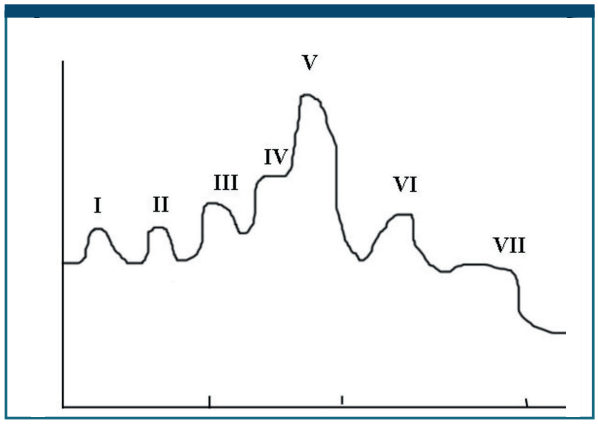


PEV normal; retraso en la latencia del componente P100 OD en un paciente con neuritis óptica derecha por EM.

1.3 Potenciales evocados auditivos de tronco[3,4] (PEAT)

Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), también se conocen por sus siglas en inglés como BERA (*brainstem evoked response audiometry*) o como BAEP (*brainstem auditory evoked potential*). Es una técnica sencilla que se genera tras un estímulo acústico consistente en un chasquido agudo con una frecuencia entre 8-10 Hz. En los primeros 10 segundos tras el estímulo se pueden detectar siete ondas positivas desde el nervio acústico hasta las radiaciones auditivas: la onda I se corresponde con el nervio auditivo, la II con el núcleo vestibular, la III con la oliva inferior, la IV con el lemnisco lateral, la V con el colículo inferior, la VI con núcleo geniculado medial y la VII con las radiaciones auditivas. En la práctica clínica las ondas que resultan útiles son la I, II y V pues el resto presentan latencias y morfologías inconstantes en individuos normales (Figura 2).

Figura 2. PEAT normal



La técnica de PEAT es segura, no invasiva y sin efectos secundarios significativos, siendo una técnica útil en la evaluación de la función auditiva y la valoración de enfermedades neurológicas y de auditivas[3,4].

1.4 Potenciales evocados somatosensoriales[4-8] (PESS)

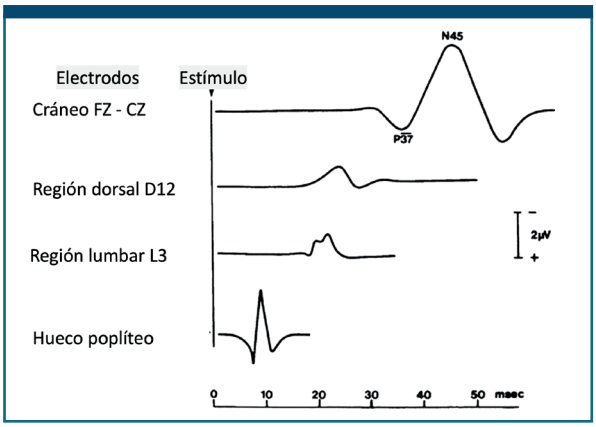
Los PESS consisten en el registro de los potenciales eléctricos generados, en respuesta a un estímulo reproducible, principalmente por las fibras gruesas de la vía somatosensorial en las porciones centrales y periféricas del sistema nervioso. Los PESS valoran, principalmente y únicamente, la función del fascículo espino-talámico posterior relacionado con cordones posteriores. Por lo tanto, se valora tres tipos de sensibilidad: la sensibilidad propioceptiva, la sensibilidad vibratoria y la sensibilidad táctil. Estas fibras tienen una organización somatotópica, las más caudales —sacras y lumbares— se colocan más mediales. Por lo tanto, no valora la sensibilidad térmica ni algésica, ni los cordones laterales que están relacionados con cuadros cerebelosos.

Los PESS se dividen por su relación temporal con el estímulo en: PES de corta latencia, aquellos que

se producen en los primeros 50 milisegundos, son los más constantes y de mayor uso en la clínica; PESS de media latencia; y los PESS de larga latencia, estos últimos más inestables, por lo tanto, con mucha mayor variabilidad por lo que su uso clínico es muy limitado.

Los PESS se obtienen tras la estimulación eléctrica de nervios periféricos. Se suele estimular el nervio mediano o el cubital en miembros superiores y nervio peroneo y tibial posterior en miembros inferiores. El registro se realiza colocando electrodos de forma bilateral en el cuero cabelludo en las zonas correspondientes al área somatosensorial, y otros en distintos niveles medulares o de los plexos correspondientes según el estímulo se realice en extremidades inferiores o superiores (Figura 3). La técnica de PESS es útil en la valoración de diversas enfermedades neurológicas y traumatológicas, como la esclerosis múltiple, la neuropatía periférica y lesiones de la médula espinal. Es segura, no invasiva y sin efectos secundarios significativos. Sin embargo, en algunos casos, puede haber efectos secundarios leves y transitorios, como dolor y molestias en la zona de estimulación.

Figura 3. PESS normal realizado en miembro inferior nervio tibial posterior



1.5 Indicaciones y aplicaciones de los potenciales evocados[1-8]

Los potenciales evocados tienen diversas utilidades en el campo de la investigación y como estudios de apoyo a la exploración clínica. Estas pruebas neurofisiológicas por lo general las realizan médicos especialistas en neurofisiología o médicos de otras especialidades que necesitan utilizar dichas pruebas en el desarrollo de su especialidad, siempre que estén entrenados para realizar dichas pruebas (por ejemplo ORL).

Los PEV son de gran utilidad para el diagnóstico de algunas enfermedades neurológicas, principalmente son muy sensibles en el estudio de desmielinización del nervio óptico. Se estima que el 80-85 % de pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan un retraso en la latencia de P100, con una amplitud conservada, aunque en la fase aguda de la neuritis óptica puede verse disminuida, presentando una posterior recuperación que no ocurrirá en el retraso de la latencia, que incluso se puede detectar en pacientes que nunca han presentado datos clínicos de neuritis óptica. Por todo ello los PEV constituyen una de las pruebas complementarias que apoyan al diagnóstico de la EM. Los PEV son también útiles para para distinguir entre lesión de retina o del nervio óptico, la evaluación oftalmológica y la combinación con estudio de electrorretinografía es una estrategia para aclarar esta situación clínica. En otras enfermedades neurológicas donde se pueden observar anormalidades se encuentra la ataxia de Friedreich, pudiendo encontrar prolongación de las latencias y disminución de la amplitud. En el Charcot-Marie-Tooth, en el déficit de vitamina B-12, en la diabetes, en la enfermedad de Parkinson, en la sarcoidosis, ambliopia tóxica, corea de Huntington y migraña...

Los PEAT se utilizan principalmente para la evaluación de la vía auditiva de pacientes que no colaboran en las exploraciones habituales; resulta útil en neonatos, a los que se realiza de forma rutinaria para descartar lesiones congénitas de la vía auditiva. Además, también es de gran utilidad en el estudio de neurinomas del acústico. Asimismo, se utiliza para evaluar la correcta colocación de implantes auditivo-cocleares. Los PEAT puede ser de utilidad en algunas enfermedades desmielinizantes con lesiones troncoencefálicas, aunque en EM solo se afectan un 15 % de los pacientes, por lo que no resultan especialmente útiles. También es una técnica de gran utilidad en el registro intraoperatorio de la cirugía del neurinoma, así como en cualquier cirugía del ángulo pontocerebeloso.

Respecto a los PESS, se pueden encontrar alteraciones en numerosas etiologías como: tumores medulares, radiculopatías, estenosis del canal cervical con compromiso medular y lesiones desmielinizantes. Resultan especialmente útiles en la evaluación de pacientes con politraumatismo ingresados en UCI o en la evaluación intraoperatoria de cirugía del canal medular.

Los potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) son pruebas neurofisiológicas de vital importancia en el diagnóstico de muerte cerebral. Los PEAT van a valorar la función del tronco encefálico mediante la respuesta a diferentes estímulos auditivos. Los PESS van a valorar la integridad de las vías somatosensoriales. En la muerte cerebral, ambas exploraciones mostrarán ausencia de respuesta, lo cual refleja la pérdida total de la actividad cerebral. Estos estudios son de gran importancia a la hora de establecer criterios neurofisiológicos y clínicos sólidos, con repercusión legal, de muerte cerebral, garantizando una evaluación precisa y ética en situaciones críticas, como la donación de órganos.

Los potenciales evocados (PE) en general (PEAT, PEV, PESS), pueden ser de gran ayuda en la evaluación de pacientes con trastornos psicógenos o funcionales con síntomas sin explicación orgánica. Los PE en estos casos son de gran ayuda para diferenciar entre causas orgánicas o psicógenas, ya que valoran diferentes parámetros neurofisiológicos medibles relacionados con respuestas neurológicas a diferentes estímulos sensoriales. Cuando los PE muestran respuestas dentro de la normalidad, debemos valorar un origen psicogénico de los síntomas. Por lo tanto, estas técnicas contribuyen a un diagnóstico y pronóstico más adecuado y/o de precisión, y a la orientación de un tratamiento apropiado.

1.6 Estimulación magnética transcraneal[9-13]

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica no invasiva de estimulación cerebral que se ha utilizado en la investigación, y que se utiliza cada vez más en el diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Barker y sus colaboradores desarrollaron en 1985 el primer estimulador compacto y de utilidad en la práctica neurofisiológica. En 1987 se desarrollan estimuladores magnéticos capaces de generar estímulos repetitivos a frecuencias de hasta 60 Hz, lo cual ha expandido notablemente las aplicaciones de la EMT en el campo de las neurociencias. La EMT consiste en la aplicación de un campo magnético en áreas específicas del cerebro, lo que puede provocar la activación o inhibición de un grupo de neuronas, o redes neuronales, según las características de los estímulos aplicados. De forma básica, se distinguen dos tipos de estimulación: EMT simple y EMT repetitiva (EMTr). La EMT simple hace referencia a la aplicación de estímulos únicos. La EMTr es la aplicación de estímulos regularmente repetidos a una misma zona de la corteza cerebral. Se establece la diferenciación entre EMTr rápida o de alta frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de estimulación por encima de 1 Hz; y EMTr lenta, o de baja frecuencia, cuando se utilizan frecuencias de 1 Hz o inferiores. Cuando el cerebro humano es estimulado transcranealmente, una secuencia compleja de eventos le sigue, con efectos tanto excitatorios como inhibitorios. Estos efectos dependen de la intensidad del estímulo, de la excitabilidad del córtex y de la médula. El estimulador consiste en un condensador que se descarga a través de una bobina y produce un campo magnético que, a través del cuero cabelludo, induce a su vez un campo eléctrico. Existen equipos con diferentes tipos de bobinas para utilidades diversas (Figura 4).

Figura 4. Bobinas y equipos de EMT



La EMT se puede realizar en una clínica o un hospital y es realizada por un médico entrenado en la técnica. El paciente se sienta en un sillón cómodo y se coloca una bobina magnética sobre la cabeza localizando un área determinada del cerebro a estimular. El médico luego envía pulsos magnéticos a través de una bobina para estimular el cerebro en áreas específicas a frecuencias e intensidades variables según protocolos estandarizados.

Por lo tanto, la EMT se utiliza en el área de la investigación y en el área clínica, pudiendo emplearse para realizar diagnóstico y tratamiento. En la investigación, la EMT se utiliza para estudiar la función cerebral normal y las alteraciones en diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Por otro lado, en la clínica, cada vez más, la EMT se utiliza

como una herramienta de diagnóstico y para el tratamiento de diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas. La EMT puede ayudar a localizar el nivel de la lesión a lo largo de los diferentes niveles del sistema motor, distinguiendo entre una lesión predominantemente desmielinizante o axonal y ayudar a predecir el resultado funcional motor tras una lesión. Para el tratamiento, la EMT ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la depresión farmacorresistente, y el dolor crónico farmacorresistente, lo cual significa que son pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos estándar. Sin embargo, la EMT también se está introduciendo en el tratamiento multidisciplinar dentro de la rehabilitación del daño cerebral adquirido (por ICTUS, TCE...), el Parkinson, la distonía focal, esclerosis múltiple (EM) y el deterioro cognitivo. Además, en fases de investigación se emplean en otras enfermedades de salud mental como la esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, etc. En el Parkinson y la distonía, la EMT se ha utilizado para mejorar la función motora y reducir los síntomas de temblor y rigidez. En el deterioro cognitivo, la EMT se ha utilizado para mejorar la memoria y otras funciones cognitivas. Asimismo, la EMT también se utiliza en la investigación de la función cerebral normal y la plasticidad cerebral en áreas como la memoria, el aprendizaje, la atención y la percepción. La EMT se está utilizando también en la investigación de la relación entre el cerebro y el comportamiento. Por ejemplo, se ha utilizado para estudiar cómo la estimulación cerebral puede afectar la toma de decisiones, la creatividad y la resolución de problemas.

La EMT es una técnica segura y no invasiva, sin efectos secundarios significativos. Sin embargo, en algunos casos, se pueden producir efectos secundarios a tener en cuenta. El efecto adverso que ha provocado más inquietud hasta ahora ha sido las crisis epilépticas, aunque teóricamente el riesgo es muy bajo. Son miles los pacientes que han sido sometidos a estimulación magnética y solo se han descrito crisis focales aisladas. No obstante, debemos saber que cuando utilizamos la EMTr a altas frecuencias, hay más posibilidades y se pueden desencadenar crisis en sujetos normales y/o en pacientes con alteraciones neurológicas. Por lo cual, la evaluación de los parámetros de estímulo pertinente a la inducción de las crisis (intensidad del estímulo, frecuencia, y la duración del tren y la frecuencia) ha llevado a unas específicas recomendaciones y una guía para EMTr. Otro aspecto a tener en cuenta es que, teóricamente, estructuras metálicas implantadas dentro del cráneo (clips de aneurismas) pueden moverse por la fuerza mecánica de la corriente inducida, aunque es muy improbable, pero a tener en cuenta. Por lo tanto, es razonable considerar ambos aspectos, la epilepsia y neurocirugía previa deben valorarse como una relativa contraindicación de la estimulación, aconsejándose individualizar cada caso. Asimismo, hay que tener precaución con los implantes cocleares. También se ha sugerido que los artefactos acústicos de la bobina del estimulador magnético pueden producir pérdida auditiva por lo que se recomienda el uso de tapones durante los procedimientos (tanto al paciente como al personal). Otros efectos adversos leves y transitorios son los dolores de cabeza, mareos y molestias en el cuero cabelludo.

En resumen, la estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica no invasiva, y por lo general muy segura, que se utiliza para el diagnóstico, tratamiento y valorar el pronóstico de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Además, actualmente está permitiendo mejorar la investigación y atención médica de los pacientes neurológicos y de salud mental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pihl-Jensen G, Schmidt MF, Frederiksen JL. Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review. Clinical Neurophysiology. Volume 128, Issue 7, July 2017, 1234-1245.
2. Maddess T, Lueck CJ. Correlating structure with visual function in patients with multiple sclerosis: Where is this leading?. Clinical Neurophysiology. Volume 130, Issue 1, January 2019, 157-159.
3. Habib SH, Habib SS. Auditory brainstem response: An overview of neurophysiological implications and clinical applications -A Narrative Review. J Pak Med Assoc. 2021 Sep;71(9):2230-2236.
4. Stone JL, Calderon-Arnulphi M, Watson KS, Patel K, *et al*. Brainstem auditory evoked potentials--a review and modified studies in healthy subjects. J Clin Neurophysiol. 2009 Jun;26(3):167-75.
5. Nuwer MR. New alert criteria for intraoperative somatosensory evoked potential monitoring. Clin Neurophysiol. 2019 Jan;130(1):155-156.
6. Rho YJ, Rhim SC, Kang JK. Is intraoperative neurophysiological monitoring valuable predicting posto-

perative neurological recovery? Spinal Cord. 2016 Dec;54(12):1121-1126.
7. NiedermeyerS, Szelenyi A, Schichor C, *et al*. Intramedullary spinal cord cavernous malformations-association between intraoperative neurophysiological monitoring changes and neurological outcome. Acta Neurochir (Wien). 2022 Oct;164(10):2595-2604.
8. Hamann J, Ettrich B, Hoffman KT. Somatosensory evoked potentials and their relation to microstructural damage in patients with multiple sclerosis-A whole brain DTI study. Front Neurol. 2022 Aug 29;13:890841.
9. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. Lancet 1985;1:1106-7.
10. Pascual-Leone A, Hallett M, Grafman J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive functions. In Shugishita M, ed. New horizons in cognitive neuroscience. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1994.
11. Pascual-Leone A, Grafman J, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation. A new tool for the study of higher cognitive functions in humans. In Grafman J, Boller F, eds. Handbook of Neuro- psychology. Vol. 11. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1997.
12. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009 Dec;120(12):2008-2039.
13. Rossi S, Antal A, Bestman S, *et al*. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. Clin Neurofisiol. 2021 enero;132 (1):269-306.

CAPÍTULO 33

OCT y exploración del campo visual en neurología

Alberto Gálvez Ruiz
Hospital Ruber Internacional, Madrid. University of Alberta, Edmonton (Canada).

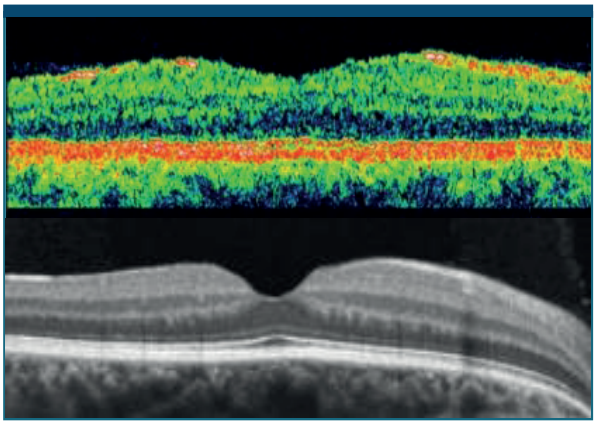
1. OCT (*OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY*)

1.1 Introducción

1.1.1 Evolución de la OCT

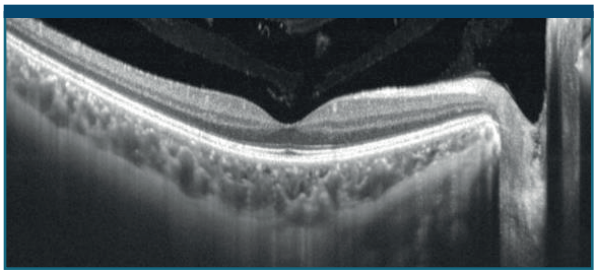
La tecnología de la OCT ha evolucionado rápidamente desde su aparición. Las primeras OCT con tecnología *time-domain* (TD-OCT) tenían una resolución axial pobre (1-3 µm). Sin embargo, la siguiente generación de OCT (*spectral-domain*) (SD-OCT) permite una resolución de 10 µm y una visualización en 3D (Figura 1). Más recientemente han aparecido el *swept-source* OCT que permite un campo más amplio (12 mm) y profundo permitiendo una buena visualización de la coroides (Figura 2). La angio-OCT permite visualización de vasos en las distintas capas retinianas y coroides. Tiene gran utilidad en isquemia macular, glaucoma y neuropatía óptica isquémica (Figura 3)[1,2].

Figura 1



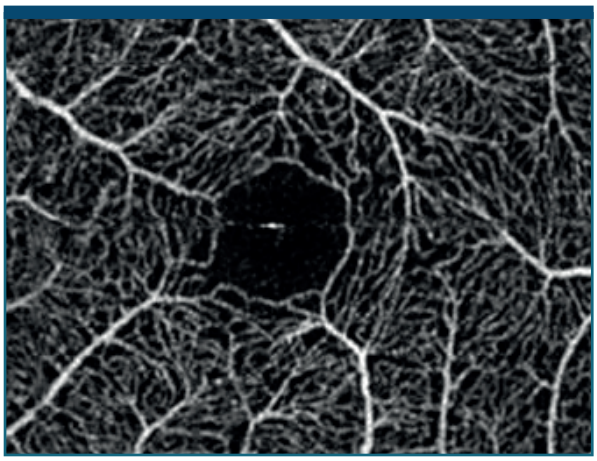
OCT con tecnología *time-domain* (TD-OCT) (arriba). OCT con tecnología *spectral-domain* (SD-OCT) (abajo).

Figura 2



OCT con tecnología *Swept-source*.

Figura 3



Angio-OCT mostrando una imagen de los vasos alrededor de la fóvea.

1.1.2 Funcionamiento de la OCT

Se basa en el principio de interferometría de baja coherencia. Esta técnica permite delimitar las diferentes capas de un tejido acorde con su reflectividad. Después realiza una comparación de la luz reflejada con un espejo de referencia.

1.1.3 Modelos de OCT

Existen muchos modelos en el mercado: Cirrus Zeiss, Spectralis-Heidelberg, Avanti-Optovue, OCT Triton-Topcon.

1.1.4 Protocolos de adquisición

Existen numerosos protocolos de adquisición de la OCT y varían según los diferentes modelos de OCT. Por ejemplo, la OCT Cirrus utiliza los siguientes protocolos: *macular cube*, *optic disc cube*, *corneal manual angle*, *macular thickness*, *ganglion cell analysis*, *RNFL thickness* y *enhanced depth imaging (EDI)*, entre otros.

1.1.5 Estructuras clave para la neuroftalmología

El rodete neuro-retiniano del nervio óptico, la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y la capa de células ganglionares de la retina son estructuras clave. La OCT mide la CFNR usando el protocolo *optic disc cube* 200 x 200 (Cirrus OCT) proporcionando el grosor de la CFNR en un círculo con un radio de 1,73 mm desde el centro del nervio óptico (Figura 4)[3].

Mediante un software específico se puede realizar una segmentación detectando la capa de células ganglionares de la retina (junto con capa plexiforme interna) (CCG) (Figura 5)[4].

El volumen macular total y el espesor macular promedio se miden usando el protocolo de cubo macular 518x128 (Cirrus OCT) con 128 líneas de escaneado horizontal (Figura 6).

1.1.6 Utilidad del análisis de la CFNR frente a la capa de células ganglionares.

El análisis de la CFNR es muy útil en evolución de crónica de enfermedades como esclerosis múltiple (EM). Sin embargo, frecuentemente este análisis se ve alterado por deformaciones anatómicas del disco óptico (papiledema, drusas del nervio, edema de nervio óptico en neuropatía óptica isquémica aguda). La ventaja de las CCG es que no se ve afectado por los cambios anatómicos del nervio óptico. Además, la pérdida de CCG se produce mucho más temprano que la de la CFNR (Figura 7)[4,5].

1.1.7 Resultados de la OCT

Una vez realizados los distintos protocolos de OCT, el aparato nos proporciona un gráfico de resultados. Cada aparato ofrece los resultados de forma distinta. En la Figura 8 se presenta un ejemplo de resultados del análisis con Cirrus OCT (Figura 8).

1.2 Aplicaciones de la OCT

1.2.1 OCT en neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA)

El análisis de la CFNR en el momento agudo de la NOIA nos va a mostrar un edema difuso del nervio óptico, pero sin cuantificar el daño axonal. El grosor de la CCG es más útil mostrando la pérdida de células ganglionares desde etapas incipientes del evento isquémico. Esto nos va a ayudar a pronosticar desde etapas tempranas el resultado visual final.

1.2.2 OCT en esclerosis múltiple (EM)

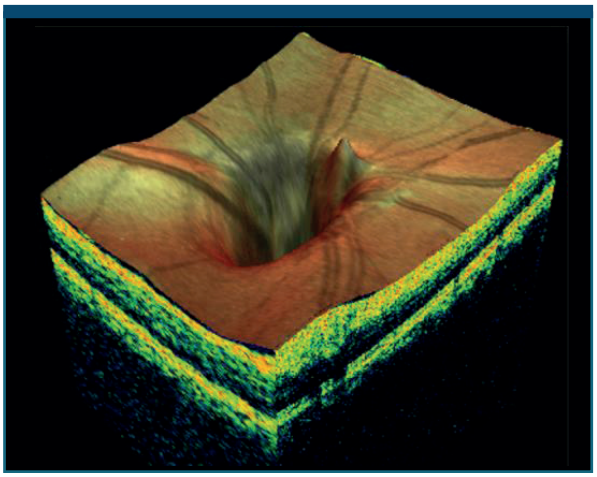
Es esta una de las aplicaciones más útiles de la OCT en neurología. Tanto para la cuantificación del daño axonal tras ataques de neuritis óptica como para el seguimiento de pacientes con EM donde a pesar de no haber historia previa de neuritis óptica se puede producir un daño axonal del nervio óptico.

En 1999, Parisi *et al*.[6] publicaron el primer estudio usando OCT en pacientes con EM. En concreto, estos autores describieron que el grosor de la CFNR se reduce un 46 % tras un ataque de neuritis óptica y que es más pronunciada en el sector temporal del nervio óptico. Incluso, ese progresivo adelgazamiento de la CFNR se puede observar en ojos sin historia previa de NO[7]. Existe una correlación entre CFNR y función neurológica y visual. Costello Costello *et all*. establecieron el umbral de adelgazamiento de la CFNR en 75 µm por debajo del cual ya se afecta la función visual.

Sin embargo, como ya se ha comentado la CCG es más sensible y detecta antes el daño en comparación con la CFNR. El grosor de CCG correlaciona mejor con AV, CV y RM craneal en comparación con el CFNR[9].

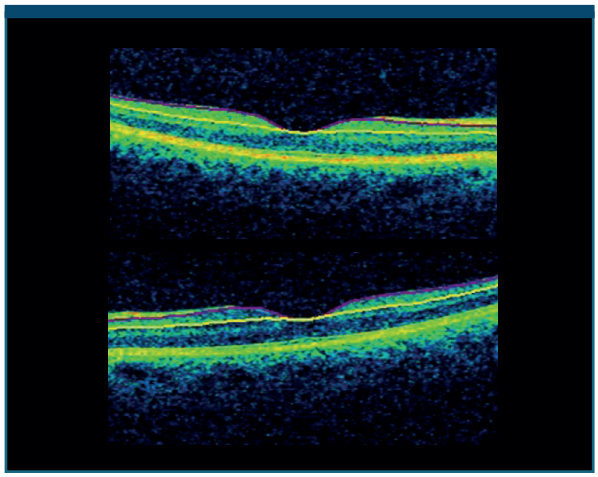
Puede detectarse edema macular en pacientes con EM secundariamente a la presencia de uveitis o por fingolimod. Se ha visto en pacientes con EM sin causa identificable y podría asociarse a la presencia de inflamación en la capa nuclear interna[10].

Figura 4



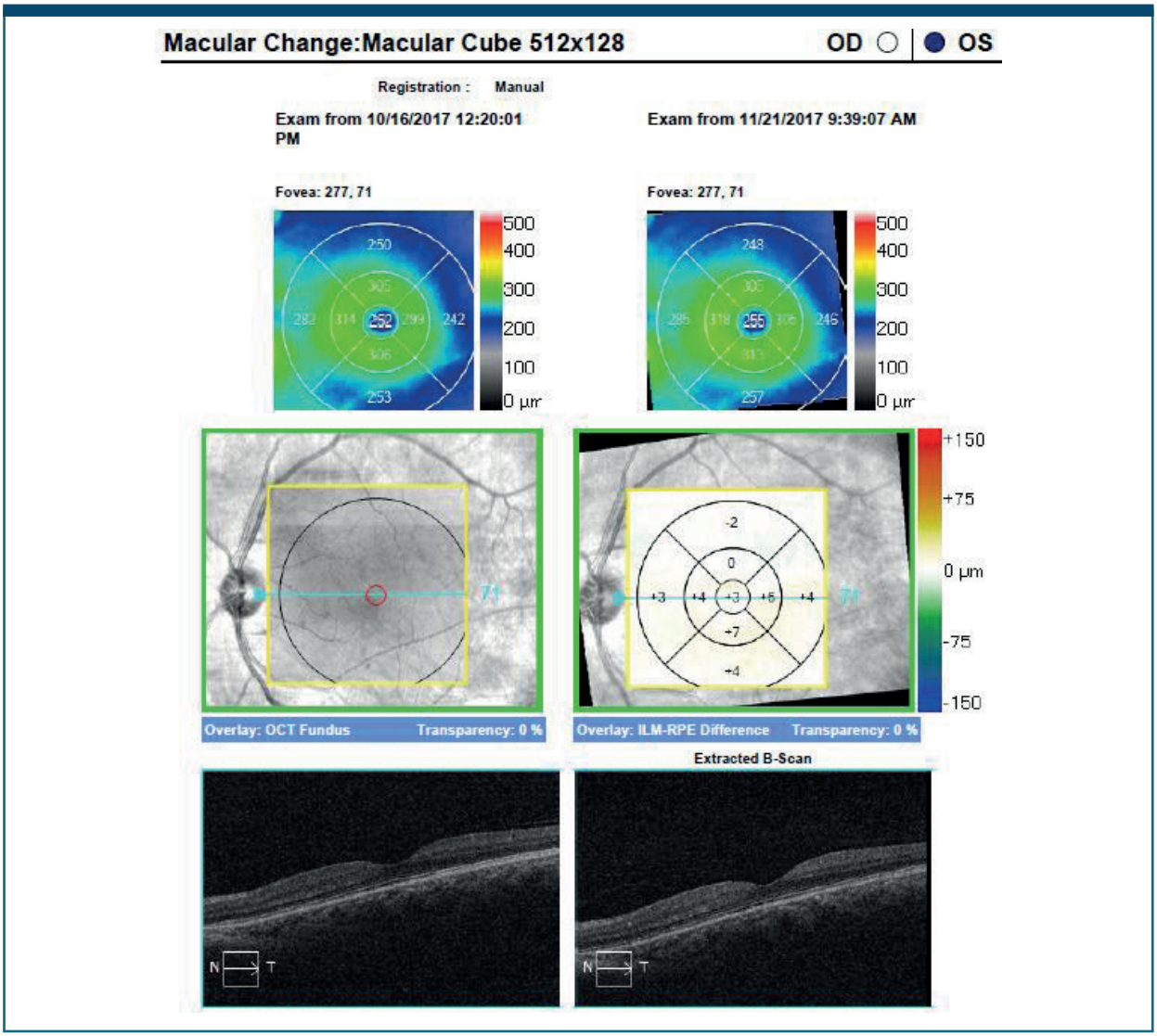
Medición de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNF) alrededor del nervio óptico.

Figura 5



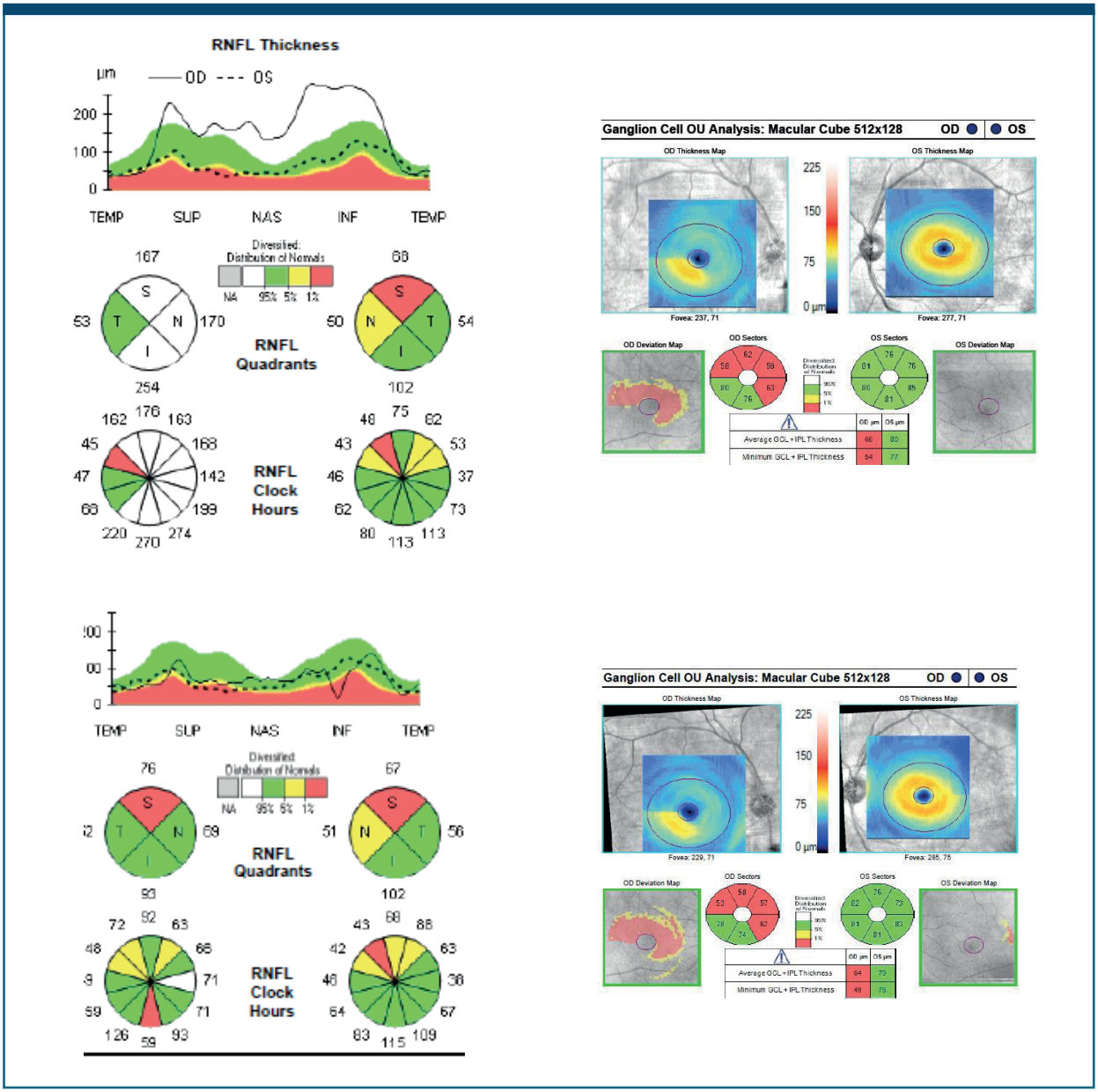
Protocolo de segmentación detectando la capa de células ganglionares de la retina (CCG) (junto con capa plexiforme interna).

Figura 6



Protocolo de cubo macular 518x128 (Cirrus OCT) para el cálculo del volumen macular.

Figura 7. Ejemplo de la utilidad del uso de la capa de células ganglionares de la retina (CCG)



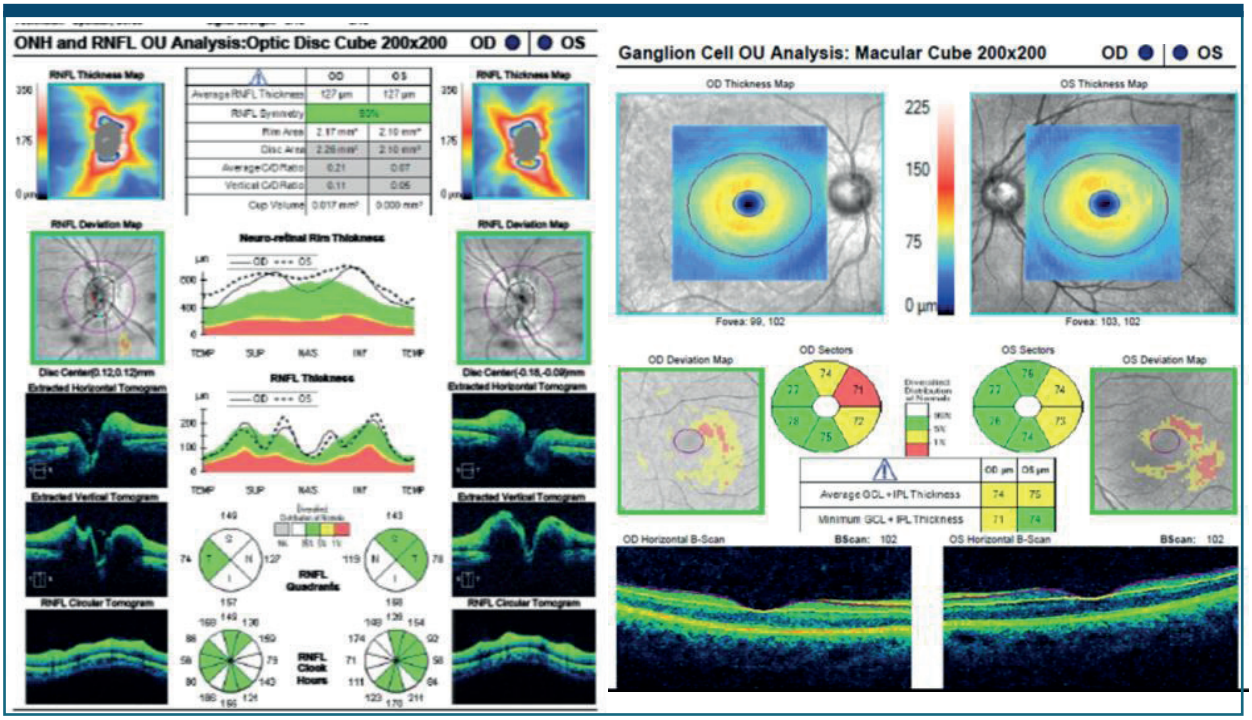
Se presenta un paciente con neuropatía óptica isquémica aguda en el ojo derecho. En la presentación aguda (arriba) el OCT con análisis de capa de fibras nerviosas de la retina (izquierda de la imagen) solo muestra el edema difuso del nervio óptico debido a la isquemia. Sin embargo, el análisis de células ganglionares de la retina (derecha de la imagen) ya presenta un claro defecto altitudinal desde fases incipientes del proceso. El OCT realizado un mes más tarde (abajo) ya muestra el defecto de la capa de fibras nerviosas de la retina, mientras que el análisis de la CCG apenas ha cambiado desde la presentación aguda.

1.2.3 OCT en papiledema

En casos con grados no muy severos de papiledema el análisis de la CFNR es muy útil. Sin embargo, cuando existe un papiledema severo (grosor de CFNR > 200 µm) se produce un fallo de software que no permite medir con exactitud. El problema se puede resolver con un protocolo basado en la cuantificación del papiledema en 3D. El volumen del nervio óptico correlaciona bien con el grado de papiledema, pero no con la presión de apertura de la punción lumbar[11,12].

También existen dificultades con la CFNR para el seguimiento del papiledema, pues la mejoría en el grosor de la CFNR puede deberse a mejoría del papiledema o a la progresiva pérdida de axones. El grosor de la GCA proporciona una información

Figura 8. Ejemplo de resultados de OCT Cirrus



En la imagen de la izquierda se presentan los resultados del análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina alrededor del nervio óptico. En el centro de la imagen se comparan el grosor del rodete neuro-retiniano del paciente y de la capa de fibras nerviosas de la retina del ojo derecho e izquierdo del paciente en comparación con lo esperado para su edad (zona verde de la gráfica). En la zona inferior central de la imagen se presentan el análisis en micras de la capa de fibras nerviosas de la retina por cuadrantes (nasal, temporal, inferior y superior). En la parte superior central, se ofrecen resultados numéricos de distintas variables, entre las que destaca el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina.
En la imagen de la izquierda se proporciona el análisis de la capa de células ganglionares de la retina (CCG). En el centro de la imagen se ofrece un resultado numérico por sectores en ambos ojos. En los laterales del análisis sectorial aparece la localización anatómica del defecto de la CCG alrededor de la fóvea. En la imagen superior aparece la densidad de la CCG alrededor de la fóvea (por convención en amarillo). Por último, en la parte inferior se ofrece una imagen del protocolo de segmentación.

mucho más rápida de la severidad de la situación en comparación con CFNR. En el NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT) 7,3 % de los pacientes partían de una presentación con GCA alterada desde el inicio[13,14].

Otro parámetro que ayuda a la cuantificación del papiledema es la membrana de Bruch. La deformación de la membrana de Bruch hacia la cavidad vítrea indica que hay una presión diferencial a través de la lámina cribosa. Este cambio se produce casi inmediatamente por ejemplo después de realizar una punción lumbar[15].

1.2.4 OCT en drusas del nervio óptico

Las drusas del nervio óptico provocan una elevación del nervio óptico considerada como pseudopapiledema. Las drusas del nervio óptico son benignas y generalmente no provocan ningún síntoma visual. Sin embargo, con los años no es infrecuente que aparezcan defectos periféricos del campo visual. La OCT nos ayuda a detectar daños incipientes de la CCG. El daño de las CCG se correlaciona de forma más precisa con los defectos del campo visual en comparación con la CFNR. Esto es debido a la distorsión anatómica secundaria a la presencia de drusas, lo que provoca que la CFNF no ofrezca una medición tan precisa como la CCG que realiza la medición en la mácula alejada del nervio óptico. En este sentido, la OCT permite detectar aquellos pacientes con drusas del nervio óptico con mayor riesgo de desarrollo de pérdida de campo visual[16,17].

1.2.5 Diagnóstico diferencial papiledema-pseudopapiledema

Hemos comentado por separado el papel de la OCT en el papiledema y en las drusas del nervio óptico. Sin embargo, en muchos casos se nos plantea

la duda de si estamos ante un papiledema real o pseudopapiledema (ya sea por la presencia de drusas o por nervios ópticos congénitamente anómalos). En este apartado discutiremos el papel crucial que tiene la OCT a la hora de distinguir papiledema-psedopapiledema.

Las drusas enterradas (no visibles con oftalmoscopia) plantean un reto diagnóstico importante. La detección de drusas enterradas ayudará a evitar pruebas innecesarias en pacientes con pseudopapiledema. ¿Cómo nos ayuda la OCT en el diagnóstico de drusas del nervio óptico? Los primeros aparatos de SD-OCT eran capaces de visualizar drusas del nervio óptico superficiales, pero con escasa precisión. Sin embargo, drusas más profundas eran invisibles por un problema de penetrabilidad. Existen en la actualidad nuevas técnicas de OCT que han hecho posible la visualización de coroides, esclera y estructuras del nervio óptico hasta la lámina cribosa. En concreto, la SD-OCT con EDI (*enhanced depth imaging*) y la *swept source* OCT (SS-OCT) son las dos técnicas que más se usan para la confirmación de drusas del nervio óptico. El EDI es una técnica modificada de la SD-OCT. Así mientras la SD-OCT se centra en la retina, el EDI cambia la máxima sensibilidad del sensor hacia la coroides y esclera, mejorando la visibilidad de esas estructuras. En cuanto a la SS-OCT es un sistema operacional distinto a la SD-OCT que permite perder menor sensibilidad con incrementos de profundidad y adquiere imágenes con una mayor rapidez. Comparando EDI con SS-OCT, en general la visualización de drusas es más clara en EDI que con SS-OCT[18].

Hoy en día la técnica de OCT-EDI es considerada el *gold-standard* para la detección de drusas del nervio óptico. Mientras que otras modalidades de imágenes como la ecografía ocular solo detectan drusas en el 48 % de los pacientes, la OCT convencional detecta el 82 % y la técnica de EDI-OCT alcanza el diagnóstico en el 100 % de los pacientes.

Las características de las drusas en OCT-EDI fueron descritas por el Optic Disc Drusen Studies Consortium[19,20]:

- Estructuras hipointensas situadas por delante de la lámina cribosa a veces rodeadas de formación linear hiperintensa.
- Conjuntos de múltiples agregados hiperreflectivos en fondo de baja intensidad.
- Líneas horizontales hiperintensas.
- El concepto de PHOMS (*peripapillary hyperreflective ovoid mass-like structure*) alude a zonas de distensión preliminar que abulta hacia la retina peripapilar (Figura 9).

Las nuevas técnicas de OCT como la EDI-OCT y la SS-OCT no solo permiten detectar drusas del nervio óptico, sino que también permiten detectar cambios en la anatomía de estas estructuras. Las drusas al comienzo de la vida están enterradas y no calcificadas. Con el tiempo se hacen más superficiales y se calcifican. Estos cambios pueden ser detectados por la OCT de seguimiento que también va a mostrar que los espacios hiporeflectivos aumentan de tamaño y coalescen unos con otros, y que las bandas horizontales hiperintensas forman nuevos espacios hiporeflectivos.

La EDI-OCT cuantifica de forma precisa el tamaño de las drusas del nervio óptico. Esto es importante pues a mayor volumen de drusas del nervio óptico mayor posibilidad de daño axonal y de afectación del campo visual. Incluso, hay posibilidad de delinear imágenes tridimensionales de drusas del nervio óptico. Estas imágenes ayudan a detectar cambios en el tamaño de las drusas. Nos ayudan a entender la progresión del daño axonal según la localización.

En cuanto al papiledema, también la OCT ha desarrollado nuevas técnicas y protocolos que nos ayudan a diagnosticar con relativa seguridad que estamos delante de un papiledema y descartar los pseudopapiledemas.

En este sentido se han desarrollado técnicas novedosas que nos ayuda a estudiar cualitativamente el papiledema. Una de ellas es la *en face*-OCT. Trabaja con secciones frontales o paralelas a la cabeza del nervio óptico (C-scan). En eso se diferencia de los cortes perpendiculares del nervio óptico o de la retina que se obtienen con otras técnicas de OCT. Tiene utilidad especialmente en casos de papiledema de bajo grado y en su diferenciación con el pseudopapiledema. En concreto, ayuda a caracterizar cambios anatómicos sutiles que se producen alrededor del nervio óptico solo en casos de papiledema real (arrugas, pliegues y crestas). Los diferentes tipos de pliegues peripapilares que se detectan en papiledema real son las arrugas peripapilares o líneas de Paton (46 %), pliegues re-

tinianos internos o marcas de agua peripapilares (47 %), pliegues retinianos externos y crestas (20 %) y pliegues coroideos (10 %). Casi todos los pliegues se suelen resolver tras la desaparición del papiledema. Sin embargo, los pliegues coroideos suelen persistir en el tiempo. Es característica la ausencia de pliegues en drusas del nervio óptico y esto nos ayuda al diagnóstico diferencial[21,22].

1.2.6 Evaluación de la vías visuales retroquiasmáticas

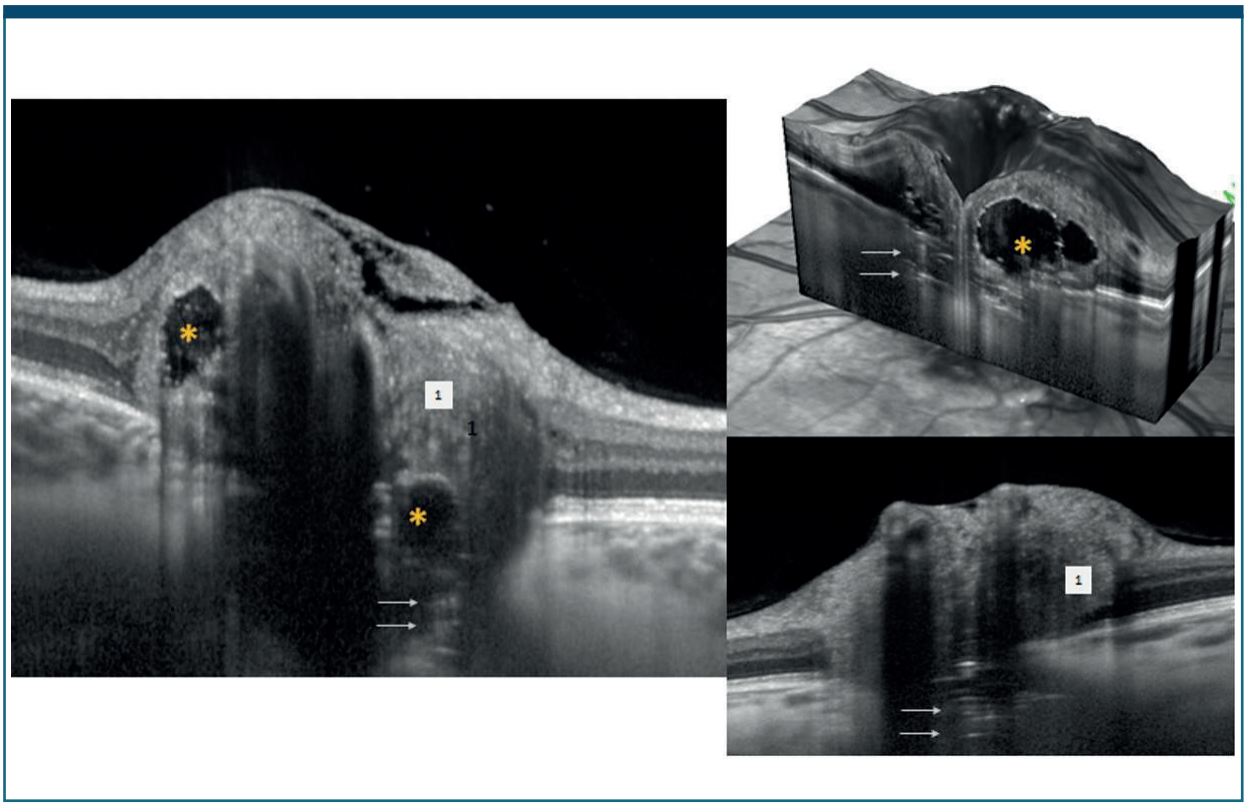
El análisis de CCG nos permite obtener una correlación casi exacta con los defectos del campo visual en pacientes con afectación de las vías retroquiasmáticas. Por ejemplo, en los casos de adenomas pituitarios con desplazamiento de quiasma óptico el análisis de CCG muestra un defecto nasal con respeto del meridiano vertical que se corresponde perfectamente con una hemianopsia bitemporal (Figura 10).

En casos de afectación de la cintilla óptica, por ejemplo, por craneofaringioma, el análisis de CCG va a mostrar un defecto nasal en un ojo y un defecto temporal en el ojo contralateral que se corresponden de forma precisa con la hemianopsia homónima contralateral (Figura 11). Esto es importante porque el defecto de CCG presente en un paciente con hemianopsia va a tener valor localizador porque solo se da en pacientes con lesiones de la vía visual localizadas antes del núcleo geniculado lateral. De todos modos, hay artículos que también demuestran el daño de la CCG en pacientes con lesiones de la vía visual posteriores al núcleo geniculado lateral (degeneración trans-sináptica)[23].

1.3 Angiografía-OCT

Permite un análisis directo y tridimensional de la microvasculatura retiniana, coroidea y del nervio

Figura 9. OCT-EDI mostrando las distintas características de las drusas



*Estructuras hipointensas redondas u ovoideas situadas por delante de la lámina cribosa a veces rodeadas de estructuras aisladas o confluentes hiperintensas. Patrón específico de drusas del nervio óptico.

→ Líneas o bandas horizontales hiperintensas.

1) El concepto de PHOMS (*peripapillary hyperreflective ovoid mass-like structure*) alude a zonas de distensión prelaminar que abulta hacia la retina peripapilar.

Cortesía de la doctora Gema Rebolleda. Jefa de Unidad de Neuroftalmología, Hospital Ramón y Cajal. Profesora titular de Oftalmología en la Universidad de Alcalá.

óptico. Detecta con fiabilidad cambios vasculares presentes en la neuropatía óptica isquémica, papiledema, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica hereditaria de Leber y en enfermedades neurodegenerativas. También permite realizar un seguimiento de la evolución de la enfermedad y de una posible respuesta al tratamiento. En neuroftalmología es especialmente útil el análisis de la red capilar radial peripapilar (no visible con angiografía fluoresceínica). Esta red capilar se sitúa en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar y se correlaciona con el grosor de la misma y fluctúa con los cambios de presión intraocular[5].

1.4 Artefactos

A la hora de interpretar una OCT es fundamental saber reconocer posibles artefactos. En general se deben a defectos refractivos (alta miopía o en pacientes hipermétropes), presencia de cataratas o presencia de opacidades vítreas (hemorragia o condensaciones vítreas)[24,25].

1.5 Conclusiones

Es imposible hablar de técnicas diagnósticas en neuroftalmología sin hacer mención especial a la OCT. En los últimos años ha habido un sorprendente perfeccionamiento de la OCT. En concreto la aparición de nuevas técnicas como la EDI-OCT y SS-OCT son especialmente útiles para el diagnóstico diferencial del papiledema-pseudopapiledema al detectar la mayoría de las drusas enterradas del nervio óptico. La técnica en *face*-OCT detecta cambios cualitativos del papiledema que nos permite afianzar el diagnóstico con mayor seguridad particularmente en casos de papiledema leve. Por último, es importante no olvidar que la OCT es una herramienta de apoyo diagnóstico que complementa, pero en ningún caso sustituye la historia clínica y la exploración física neurológica.

2. TÉCNICAS DE CAMPIMETRÍA VISUAL

2.1 Introducción

La exploración del campo visual (CV) es uno de los elementos más importantes dentro de la evaluación neuroftalmológica. No solo es una herramienta de diagnóstico al darnos en muchos casos una localización de la lesión de las vías visuales, sino que también se utiliza como herramienta de seguimiento de lesiones intracraneales (tumores, ictus, traumatismos, etc.) y en pacientes con patología del nervio óptico como el glaucoma. El CV debería ser de obligada realización para conceder o renovar el carnet de conducir.

2.1.1 Definición de campo visual

De forma clásica se ha descrito como una «isla con forma de montaña en un mar de oscuridad». Se trata de una isla con pendiente, dependiendo de la sensibilidad:

- Mayor sensibilidad en la fóvea (los puntos más altos de la isla).
- Cae rápidamente más allá de los 50° (los puntos más bajos de la isla)[26].

2.1.2 Dimensiones del campo visual

El límite superior se extiende 60°; el inferior 70-75°; el nasal 60° y el temporal 100-110°. La mancha ciega se sitúa 15° en el sector temporal de cada ojo. La retina y el campo visual tienen relación invertida[28].

2.2 Técnicas de exploración del campo visual

Comentaremos en este capítulo las diferentes técnicas de exploración del CV.

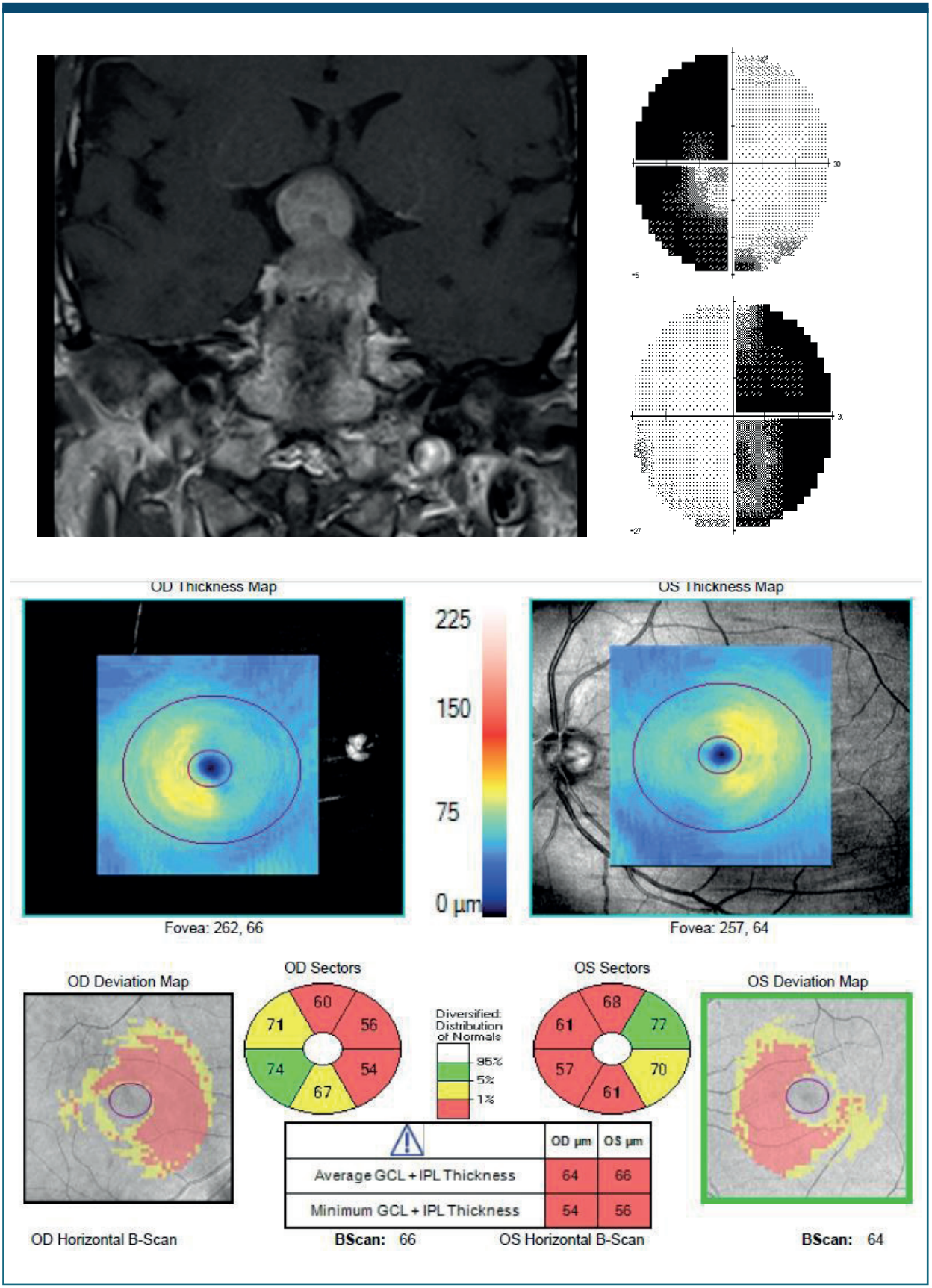
1) Básicas (a pie de cama):
   - CV por confrontación.
   - Rejilla de Amsler.

2) Instrumentadas:
   - Pantalla tangente.
   - Campimetría de Goldmann (cinética).
   - Campimetría tipo Humphrey (estática).

2.2.1 Campimetría por confrontación

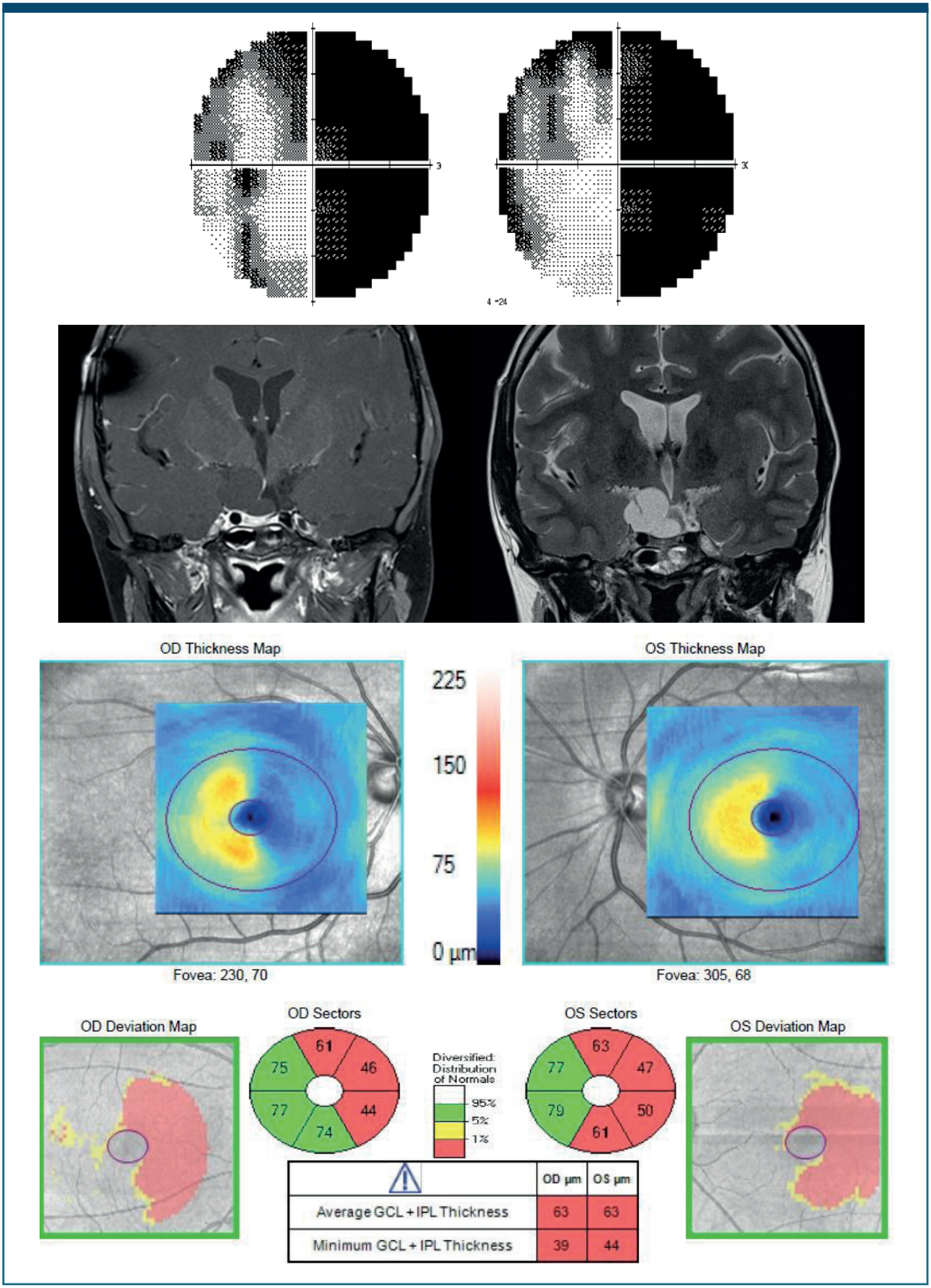
Es poco fiable, pero de muchísima utilidad debido a la facilidad de su realización. Confronta el CV del explorador con el del paciente. Se pide al paciente que fije su mirada en la nariz del explorador. Exploramos uno por uno los cuatro cuadrantes en los 30° centrales. La exploración de la extinción visual se realiza presentando dedos

Figura 10



Paciente con macroadenoma pituitario con desplazamiento de quiasma óptico en el que el análisis de CCG muestra un defecto nasal con respeto del meridiano vertical que se corresponde perfectamente con la hemianopsia bitemporal.

Figura 11



Paciente con craneofaringioma afectando la cintilla óptica izquierda. El análisis de CCG muestra un defecto nasal en un ojo y un defecto temporal en el ojo contralateral que se corresponden de forma precisa con la hemianopsia homónima contralateral.

de forma simultánea en dos cuadrantes. El límite periférico del CV se explora moviendo dedos desde la periferia del campo visual hacia la zona central. Las hemianopsias sutiles a veces solo se manifiestan con desaturación de colores. Esto se puede detectar presentando dos objetos de color rojo a ambos lados del meridiano vertical. El paciente con hemianopsia percibirá uno de los objetos de color anaranjado y no rojo[28,29].

2.2.2 Rejilla de Amsler

Es también una técnica muy sencilla de hacer en pacientes encamados. Evalúa los 10° centrales y es especialmente útil para detectar pequeños escotomas centrales (cuando la CV por confrontación es normal). El paciente fija un punto central y nos dice si hay una zona de rejilla que «pierde» (Figura 12)[30].

2.2.3 Campimetría visual cinética vs. estática

La CV cinética se realiza moviendo un objeto luminoso del mismo tamaño e intensidad desde la periferia hacia el centro del campo visual hasta que el paciente es capaz de verlo.

La CV estática estimula un determinado punto del CV con un objeto luminoso estático que va aumentando de intensidad hasta que el paciente es capaz de verlo[31,32].

Campimetría Goldmann o cinética

Muy usada en el pasado, actualmente ha dejado paso a la campimetría tipo Humphrey. Esta técnica usa objetos luminosos de diferente tamaño e intensidad que se mueven desde la periferia hasta el centro del campo visual para elaborar las diferentes isópteras del CV (puntos del campo visual de idéntica sensibilidad). Ofrece ciertas ventajas: puede examinar de forma más amplia el CV (no solamente los 30 grados centrales, como es habitual en el campo visual Humphrey), el evaluador establece una relación directa con el paciente (aumenta la fiabilidad), es rápido (evita la fatigabilidad del paciente), y finalmente, con el uso de isópteras establece muy bien patrones de pérdida de CV. Sin embargo, tiene claras desventajas: depende mucho de un buen evaluador, no detecta defectos sutiles, no cuantifica (lo que representa un problema para el seguimiento de pacientes con patología evolutiva como el glaucoma) (Figura 13)[33].

Campimetría Humphrey o estática

Es importante entender que fue una técnica desarrollada originalmente para el seguimiento de los pacientes con glaucoma. Los protocolos más frecuentemente usados son el 24-2, el 30-2 y el 10-2 que aluden a la amplitud del campo visual explorada (24°, 30° y central o 10°). El tamaño de estímulo más utilizado es el III (0,43°) aunque se puede utilizar tamaño V (1,72°) en pacientes con baja visión. El concepto de umbral alude a la intensidad de luz que se ve el 50 % de las ocasiones en que se presenta a un paciente. Los decibelios (dB en *log unit*) son relativos a la máxima intensidad de la máquina[34].

1) Inicio del examen Humphrey

Utiliza una rejilla prestablecida para examinar diferentes puntos retinianos (separados entre sí por 6°). La técnica SITA utiliza un estímulo de

Figura 12. Rejilla de Amsler. Muy útil en la detección de defectos centrales del campo visual

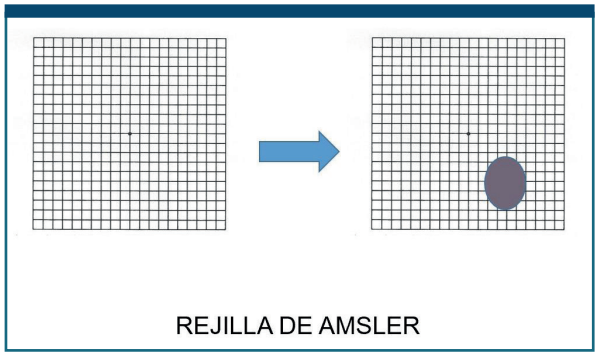
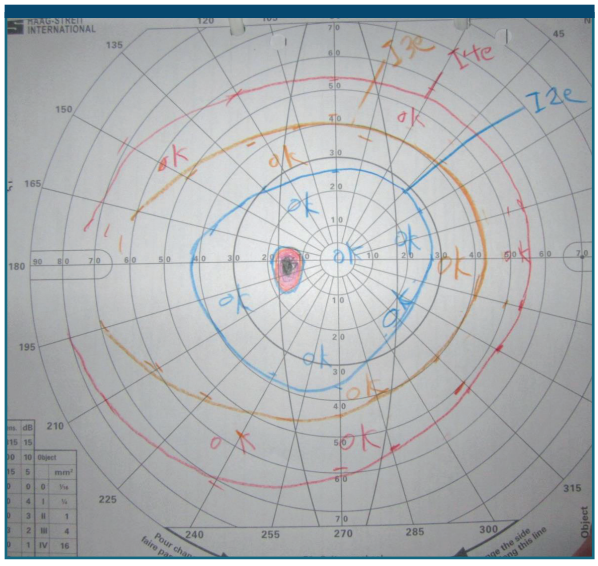


Figura 13. Gráfica resultado de una campimetría tipo Goldman



acuerdo con la edad del paciente (en los cuatro cuadrantes del campo visual). La técnica SITA *fast* permite reducir sustancialmente el tiempo de examen evitando el cansancio del paciente durante la prueba.

2) Resultados de la campimetría tipo Humphrey

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta para una lectura correcta del CV son los índices de fiabilidad que nos indican la fiabilidad con la que el paciente ha realizado el test. El test se considera no fiable si los falsos positivos superan el 20 %, si los falsos negativos superan el 33 % y si las pérdidas de fijación superan el 20 % (Figura 14).

En la gráfica de resultados el aparato nos muestra una gráfica de resultados numéricos en dB en todos los puntos estimulados. Posteriormente, la máquina realiza una extrapolación artificial de los resultados de sensibilidad trasladándolos a una escala de gris. Finalmente, se proporciona una gráfica de desviación total (probabilidad estadística) y una gráfica de desviación patrón (Figura 15)[35-37].

Aunque la interpretación del CV es responsabilidad última del médico examinador, el software ofrece automáticamente unos parámetros muy útiles para la valoración del CV. El primero de ellos es el *glaucoma hemifield test*. Los valores posibles son fuera de los límites normales, *borderline*, reducción global de la sensibilidad, sensibilidad anormalmente alta y dentro de los límites normales. El segundo parámetro es la desviación media (DM) que compara la desviación total con la esperada para la edad (se afecta por defectos globales del CV como por ejemplo cataratas). El tercer parámetro es la desviación estándar patrón (PSD): compara la desviación patrón con la esperada para la edad (se afecta por defectos locales del CV) (Figura 16)[38,39].

2.3 Ejemplos de Defectos del campo visual

Es importante tener en cuenta la distribución anatómica de las vías visuales para una correcta correlación anatómica de los defectos del campo visual[27,40-42].

2.3.1 Depresión generalizada del campo visual

No se observa ningún defecto focalizado. Por el contrario, el paciente tiene una sensibilidad reducida en todos los puntos del campo visual examinados. Se da fundamentalmente en cataratas, pero se puede ver en defectos refractivos no corregidos y neuritis óptica.

2.3.2 Defectos en cuña

Si están centrados en la mancha ciega se trata muy probablemente de lesiones retinianas (Figura 17). Los defectos causados por lesiones del núcleo geniculado lateral (NGL) producen patrones raramente vistos como la sectoranopia (por ejemplo, en la isquemia del territorio dependiente de la arteria coroidea lateral que irriga la parte dorsal del NGL). El defecto inverso a la sectoranopia se produce por afectación de la arteria coroidea anterior (Figura 18)[43].

2.3.3 Defectos arciformes del campo visual

Los más frecuentes son los asociados al glaucoma (Figura 19). Aunque también pueden ocurrir en miopía, drusas del nervio óptico y otras neuropatías ópticas (por ejemplo, en neuritis ópticas)[44].

2.3.4 Aumento de la mancha ciega

Son frecuentes en el papiledema (hipertensión intracraneal idiopática) (Figura 20) y también en retinopatía externa zonal oculta aguda (AZOOR).

2.3.5 Escotomas centrales del campo visual

Puede tratarse de un escotoma central puro o de un escotoma ceco-central (que une la mancha ciega con el escotoma central) (Figuras 21 y 22). La localización de este tipo de escotomas puede ser el área central de la retina (DMAE, oclusión de una arteria cilio-retiniana, hemorragia retiniana macular), neuropatías ópticas (especialmente en neuropatías ópticas hereditarias, carenciales, tóxicas, neuritis óptica) o córtex occipital (Figura 23 y 24).

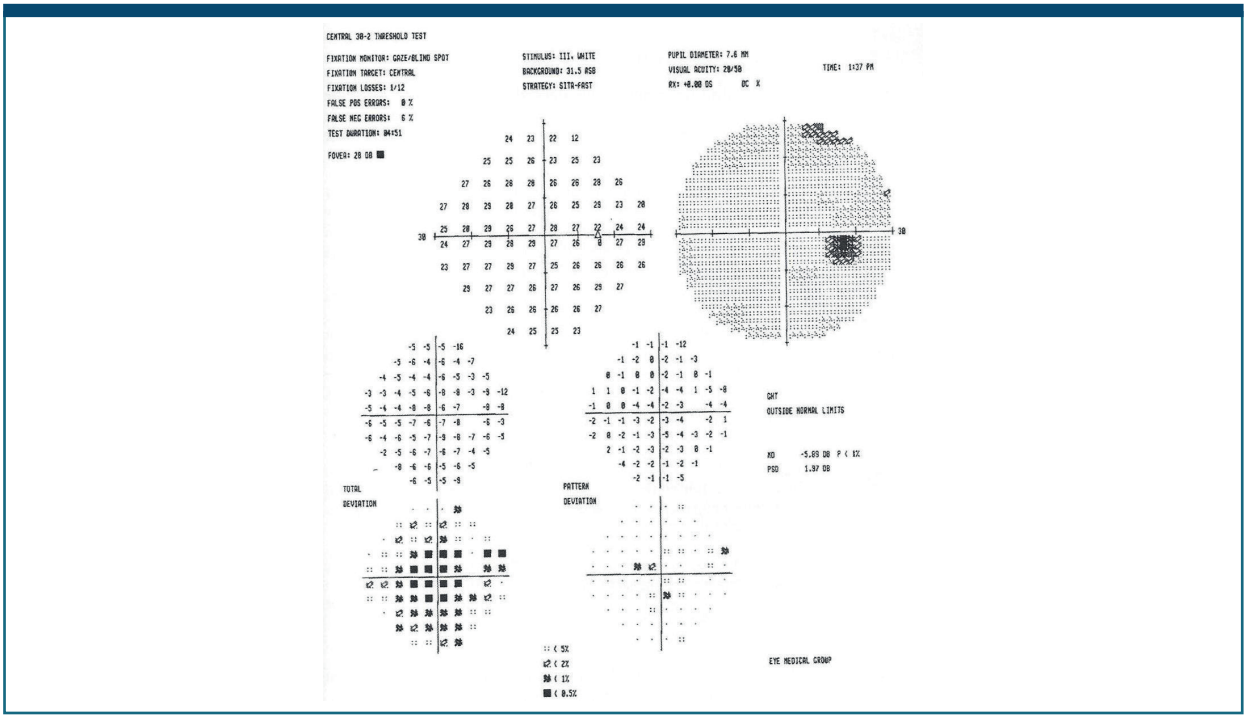
2.3.6 Defectos altitudinales

Respetan el meridiano horizontal y su etiología puede ser diversa: embolismo de rama de arteria central de la retina, neuropatía óptica isquémica, glaucoma avanzado y lesiones del córtex occipital (Figura 25 y 26).

2.3.7 Hemianopsias homónimas

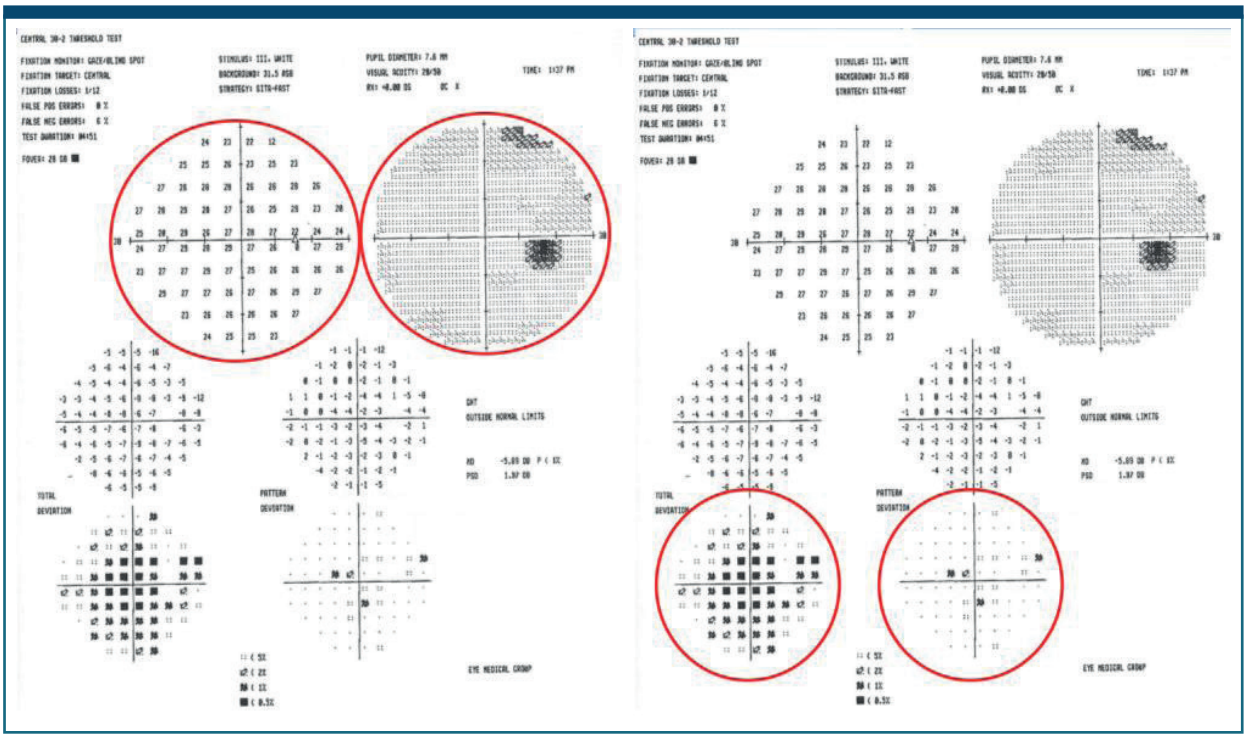
Se dan en defectos de la vía visual retroquiasmáticos. Si son completas no se pueden localizar ana-

Figura 14



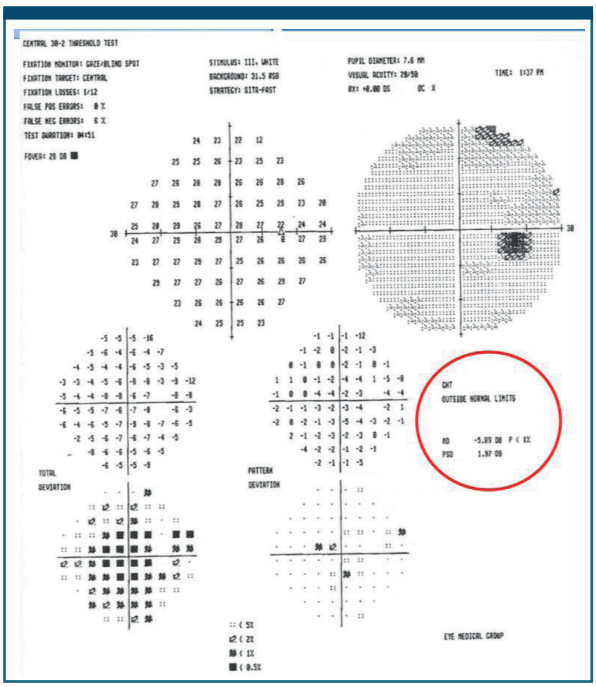
La campimetría Humphrey ofrece una hoja de resultados con múltiples datos. En la parte superior izquierda se detalla el estudio realizado (30-2 en este caso) y la fiabilidad de la prueba (falsos positivos, falsos negativos y pérdidas de fijación). En la parte superior central se encuentra el tamaño del estímulo (III. Blanco) y la estrategia utilizada (SITA-FAST).

Figura 15



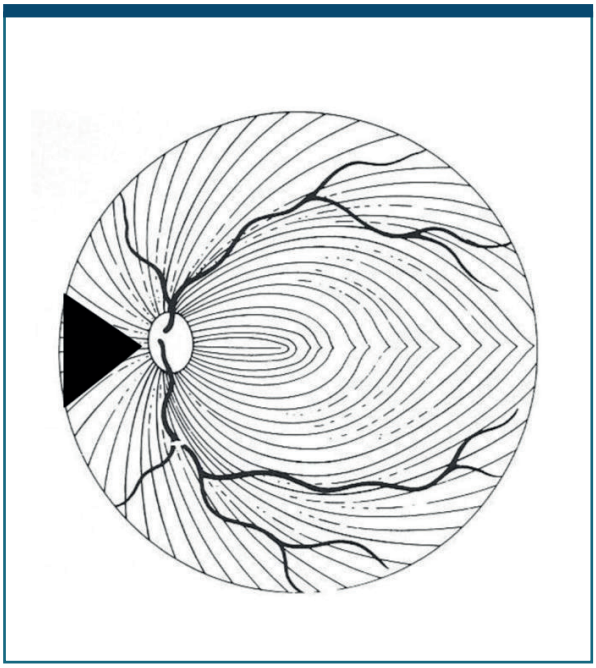
En la gráfica de resultados el aparato nos muestra una gráfica de resultados numéricos en dB en todos los puntos estimulados (círculo de arriba a la izquierda). Posteriormente, la máquina realiza una extrapolación artificial de los resultados de sensibilidad trasladándolos a una escala de gris (círculo de arriba a la derecha). Finalmente, se proporciona una gráfica de desviación total (probabilidad estadística) (abajo a la izquierda) y una gráfica de desviación patrón (abajo a la derecha).

Figura 16. Parámetros de utilidad diagnóstica ofrecidos por el Humphrey



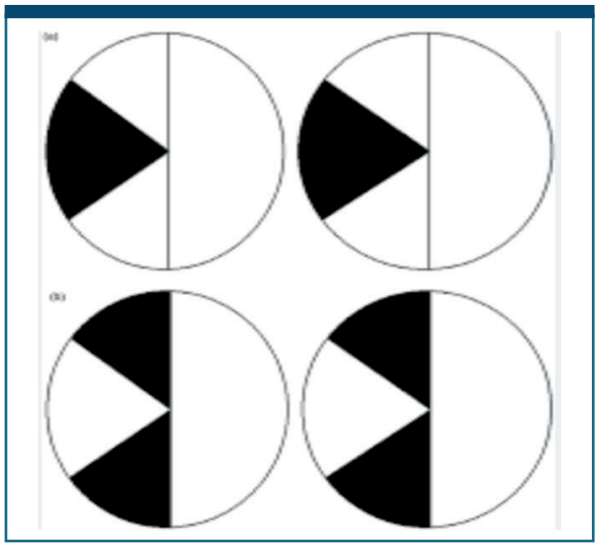
Glaucoma hemifield test: los valores posibles son fuera de los límites normales, *borderline*, reducción global de la sensibilidad, sensibilidad anormalmente alta y dentro de los límites normales. La desviación media (DM) compara la desviación total con la esperada para la edad (se afecta por defectos globales del CV como por ejemplo cataratas). La desviación estándar patrón (PSD): compara la desviación patrón con la esperada para la edad (se afecta por defectos locales del CV).

Figura 17



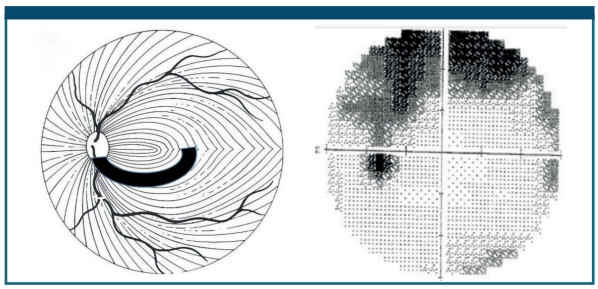
Defectos en cuña: si están centrados en la mancha ciega se trata muy probablemente de lesiones retinianas.

Figura 18



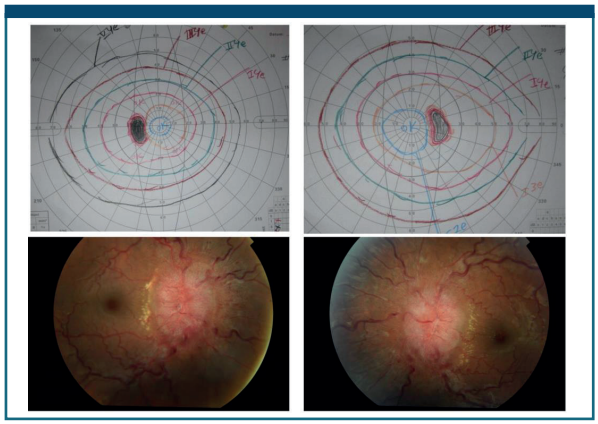
Los defectos causados por lesiones del núcleo geniculado lateral (NGL) producen patrones raramente vistos como la sectoranopia (por ejemplo, en la isquemia del territorio dependiente de la arteria coroidea lateral que irriga la parte dorsal del NGL). El defecto inverso a la sectoranopia se produce por afectación de la arteria coroidea anterior.

Figura 19



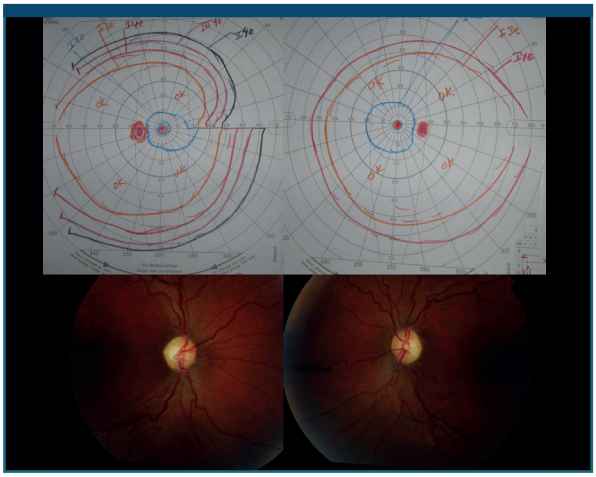
Defecto arciforme superior del campo visual en un paciente con glaucoma. Se corresponde con un defecto de la capa de fibras nerviosas de la retina arciforme inferior.

Figura 20



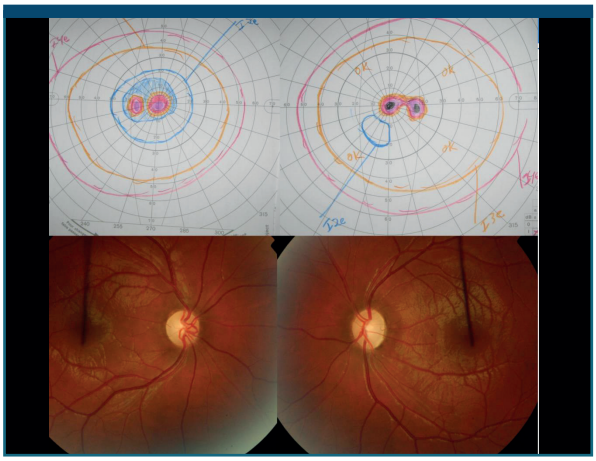
Aumento de la mancha ciega de forma bilateral en campimetría Goldman (arriba) y paciente con hipertensión intracraneal idiopática.

Figura 21



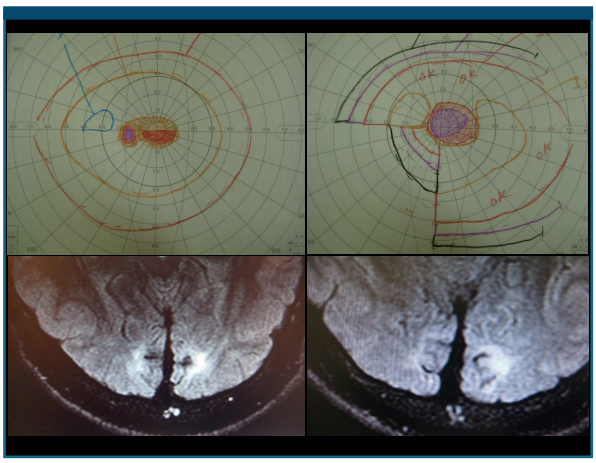
Campimetría tipo Goldmann mostrando un pequeño defecto central en un paciente con neuropatía óptica tóxico-nutricional.

Figura 22



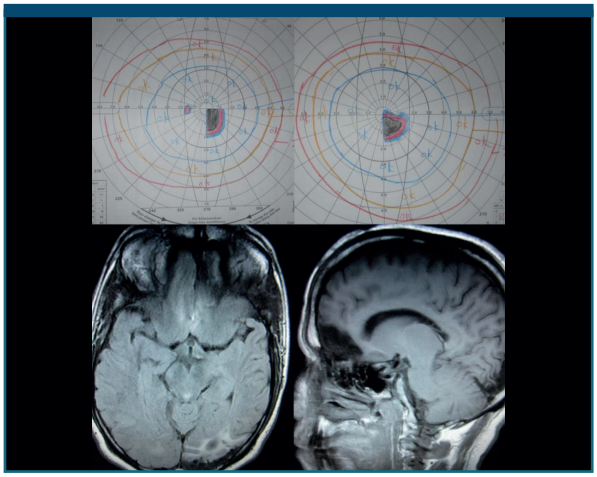
Campimetría tipo Goldmann con defecto ceco-central bilateral en paciente con neuropatía optica hereditaria.

Figura 23



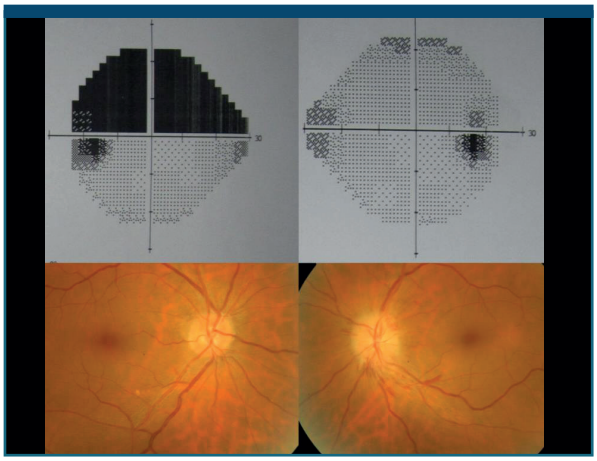
Campimetría tipo Goldmann con defecto ceco-central bilateral en paciente con neuropatía optica hereditaria.

Figura 24



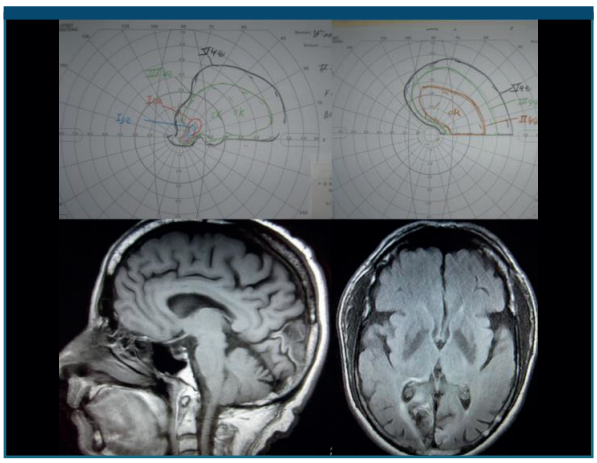
Escotoma central hemianópico inferior-derecho en paciente con isquemia residual del polo occipital izquierdo.

Figura 25



Defecto altitudinal superior ojo izquierdo en paciente con neuropatía óptica no arterítica ojo izquierdo.

Figura 26



Hemianopsia homónima izquierda con defecto altitudinal inferior en paciente con ictus del lóbulo occipital.

tómicamente (el defecto anatómico puede estar en cualquier punto de la vía visual desde la cintilla óptica hasta el lóbulo occipital). Existen hemianopsias con respeto macular (normalmente en alteraciones del córtex occipital) o con afectación macular. El mecanismo del respeto macular sigue en debate en la actualidad, pero podría deberse a una representación dual de la mácula en ambos polos occipitales. Otra teoría, quizás más aceptada, es la irrigación bilateral de ambos polos occipitales. De esta manera la oclusión vascular de un lado se compensaría con la irrigación contralateral. Sea cual sea el mecanismo es importante reconocerlo pues nos ayuda a localizar el defecto en el lóbulo occipital (Figura 27)[45,46].

2.3.8 Hemianopsias incompletas incongruentes (asimetría entre ambos ojos)

Suelen deberse en lesiones de la cintilla óptica (Figura 28) y en lesiones del lóbulo temporal en el asa de Meyer (lesión del polo anterior del lóbulo occipital con una profundidad mayor de 20 mm). Este último suele producir un defecto que se describe como un *pie in the sky* (Figura 29)[47-50].

2.3.9 Creciente temporal

Es un defecto que raramente se detecta pues es unilateral y afecta la parte más periférica de uno de los ojos (no examinada de manera habitual con la campimetría visual tipo Humphrey). Se debe a que la parte más anterior de la cisura calcarina (8-10 %) solo tiene representación de fibras nasales contralaterales (Figura 30). Si hay respeto de la cisura calcarina anterior se produce el patrón contrario produciéndose una hemianopsia con respeto de la periferia temporal unilateral. Si se sospecha este defecto debería explorarse la periferia del campo visual con campimetría visual cinética tipo Goldmann[51].

2.3.10 Cuadrantanopsias superiores

Se suelen producir en lesiones que afectan más de 4 cm de profundidad del polo anterior del lóbulo temporal. También se ven en lesiones del lóbulo occipital (labio inferior de la cisura calcarina o áreas de asociación adyacentes) (Figura 31)[52].

2.3.11 Cuadrantanopsias inferiores

En lesiones del lóbulo temporal, ya que la radiación óptica es más compacta en comparación con el lóbulo temporal. También se ven en lesiones del lóbulo occipital (labio superior de la cisura calcarina o áreas de asociación adyacentes. Figura 32).

2.3.12 Hemianopsias bitemporales

Se pueden dar tres posibles situaciones: tumores hipofisarios que producen una hemianopsia bitemporal de inicio superior, tumores supraquiasmáticos que producen una hemianopsia bitemporal de inicio inferior y por último, tumores que comprimen desde zona posterior produciendo escotomas hemianópsicos (Figura 33).

2.3.13 Defectos binasales del campo visual

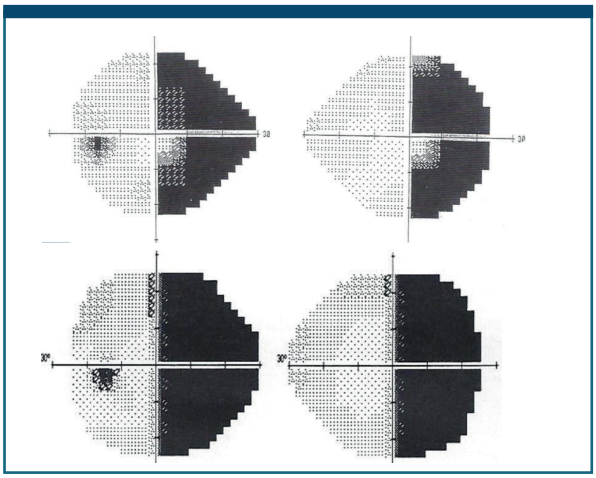
Son poco frecuentes. Las principales causas son la dilatación fusiforme o aneurismas (uni o bilaterales), defectos retinianos, glaucoma, hipertensión intracraneal benigna y alteraciones congénitas de la decusación de fibras en el quiasma óptico (Figura 34).

2.4 Conclusiones

La campimetría visual más frecuentemente usada en la actualidad es el tipo Humphrey. Está desarrollada para seguimiento y medición de progresión de pacientes con glaucoma y eso implica que algunas funcionalidades no sean del todo aplicables a pacientes neurológicos. Es un test subjetivo y como tal hay que tener en cuenta que el rendimiento y comprensión del test por parte del paciente tienen una importancia vital en la fiabilidad de la prueba.

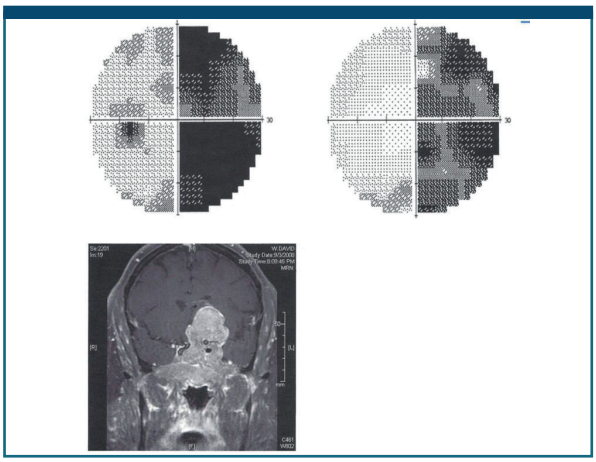
La campimetría cinética o tipo Goldmann proporciona información de un campo visual mucho más amplio en comparación con los protocolos habituales de Humphrey. Es muy útil en pacientes neuroftalmológicos con bajo rendimiento en el Humphrey que se enfrentan por primera vez al CV por lo que la fiabilidad puede ser superior con Goldmann. Por último, es importante no despreciar las técnicas manuales de exploración del campo visual a pie de cama del paciente pues pueden ser incluso más útiles y superiores a una campimetría en un paciente con baja comprensión del CV tipo Humphrey.

Figura 27



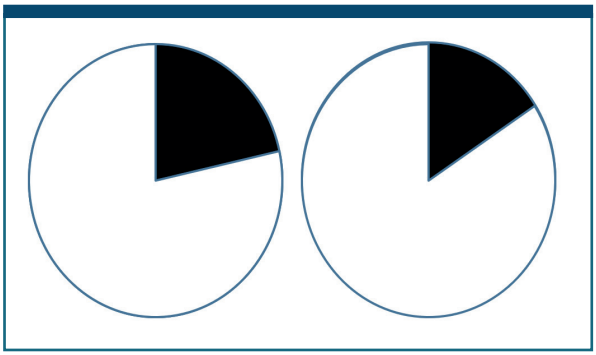
Hemianopsia homónima derecha con respeto macular (arriba) y sin respeto macular (abajo).

Figura 28



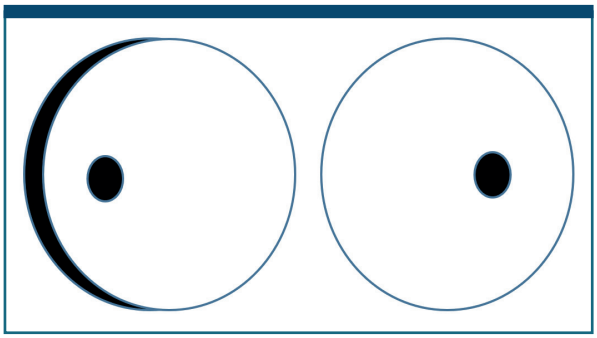
Paciente con lesión supraselar afectando la cintilla óptica izquierda y produciendo una hemianopsia homónima derecha incongruente (más densa en ojo izquierdo).

Figura 29



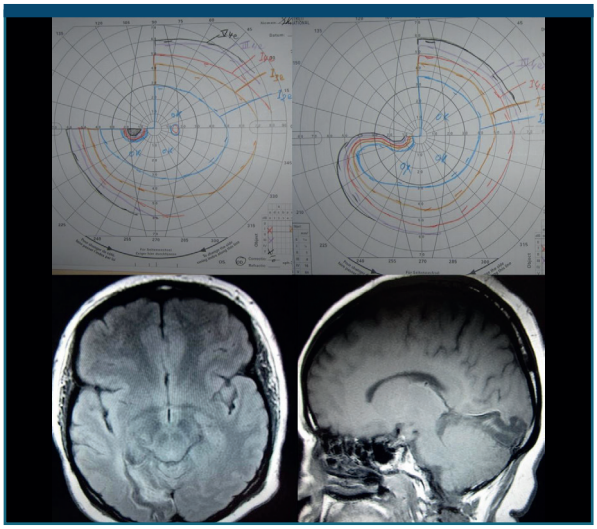
Las lesiones del lóbulo temporal en el asa de Meyer (lesión del polo anterior del lóbulo occipital con una profundidad mayor de 20 mm) pueden producir defectos incongruentes que se describen como un *pie in the sky.*

Figura 30



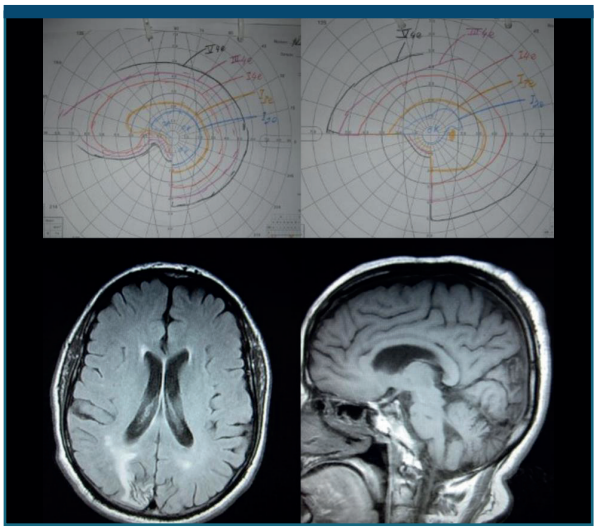
Defecto tipo creciente temporal. Se debe a afectación de la parte más anterior de la cisura calcarina.

Figura 31



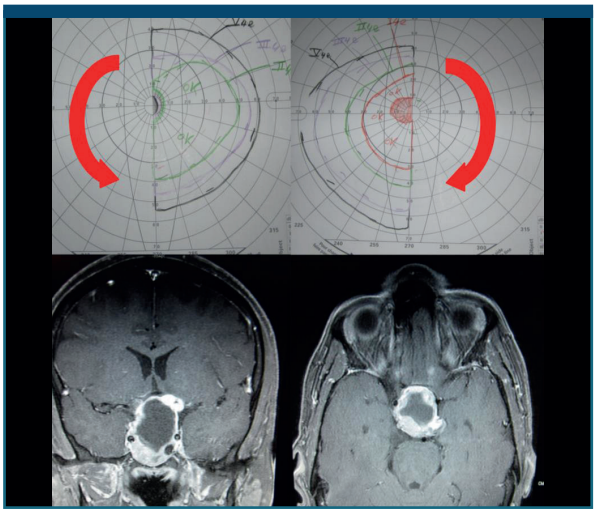
Cuadrantanopsia superior izquierda en paciente con ictus occipital derecho.

Figura 32



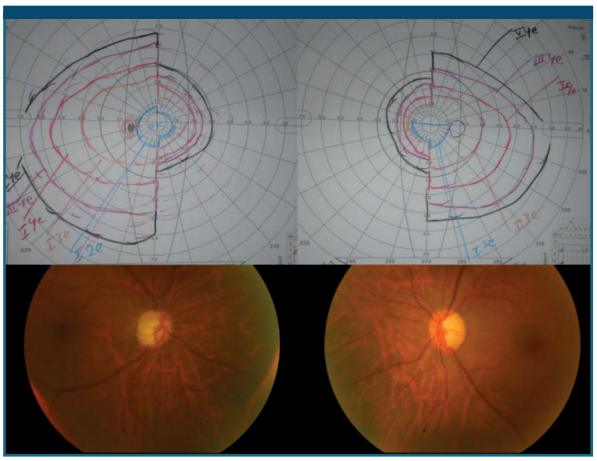
Cuadrantanopsia inferior izquierda en paciente con ictus del lóbulo occipital.

Figura 33



Hemianopsia bitemporal en paciente con lesión supraselar con desplazamiento superior de quiasma óptico.

Figura 34



Paciente con glaucoma y defecto binasal del campo visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abreu-González R, Gallego-Pinazo R, et al. Swept Source OCT versus Spectral Domain OCT: Myths and realities. Arch Soc Esp Oftalmol. 2016 Oct;91(10):459-60. doi: 10.1016/j.oftal.2016.03.004. Epub 2016 Apr 8.
2. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. Prog Retin Eye Res. 2017 Sep;60:66-100.
3. Warner CV, Farrell SK, Oakley JD, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. Ratchford JN, Nguyen QD, Calabresi PA.Brain. 2011 Feb;134(Pt 2):518-33.
4. Sotirchos ES, Seigo MA, Calabresi PA, et al. Comparison of point estimates and average thicknesses of retinal layers measured using manual optical coherence tomography segmentation for quantification of retinal neurodegeneration in multiple sclerosis. Curr Eye Res. 2013 Jan;38(1):224-8.
5. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology.Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ.Saudi J Ophthalmol. 2015 Jan-Mar;29(1):9-25.
6. Minakaran N, de Carvalho ER, Petzold A, et al. Optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology. Eye (Lond). 2021 Jan;35(1):17-32.
7. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al.Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 Oct;40(11):2520-7.PMID: 10509645
8. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, et al. longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010 Jun;67(6):749-60.
9. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. Ann Neurol. 2006 Jun;59(6):963-9. doi: 10.1002/ana.20851.
10. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. Mult Scler. 2011 Dec;17(12):1449-63.
11. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, et al. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. Brain. 2012 Jun;135(Pt 6):1786-93.
12. Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, et al. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. Arch Ophthalmol. 2010 Jun;128(6):705-11.
13. Wang JK, Kardon RH, Kupersmith MJ, et al. Automated quantification of volumetric optic disc swelling in papilledema using spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jun 29;53(7):4069-75.
14. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. AMA Neurol. 2014 Jun;71(6):693-701.
15. Kardon R.J. Optical coherence tomography in papilledema: what am I missing? Neuroophthalmol. 2014 Sep;34 Suppl:S10-7.
16. Kupersmith MJ, Sibony P, Mandel G et al. Optical coherence tomography of the swollen optic nerve head: deformation of the peripapillary retinal pigment epithelium layer in papilledema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Aug 22;52(9):6558-64.

17. Rosa N, De Bernardo M, Abbinante G, et al. Optic Nerve Drusen Evaluation: A Comparison between Ultrasound and OCT. J Clin Med. 2022 Jun 27;11(13):3715.
18. Hamann S, Malmqvist L, Costello F. Optic disc drusen: understanding an old problem from a new perspective. Acta Ophthalmol. 2018 Nov;96(7):673-684.
19. Sim PY, Soomro H, Karampelas M, et al. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Optic Nerve Head Drusen in Children. J Neuroophthalmol. 2020 Dec;40(4):498-503.
20. Costello F, Rothenbuehler SP, Sibony PA, et al. Diagnosing Optic Disc Drusen in the Modern Imaging Era: A Practical Approach. Optic Disc Drusen Studies Consortium. Neuroophthalmology. 2020 Oct 26;45(1):1-16.
21. Lasse Malmqvist, Lulu Bursztyn, Fiona Costello, et al. The Optic Disc Drusen Studies Consortium Recommendations for Diagnosis of Optic Disc Drusen Using Optical Coherence Tomography. J Neuroophthalmol. 2018 Sep;38(3):299-307.
22. Sibony PA, Kupersmith MJ, Kardon RH. Optical Coherence Tomography Neuro-Toolbox for the Diagnosis and Management of Papilledema, Optic Disc Edema, and Pseudopapilledema. J Neuroophthalmol. 2021 Mar 1;41(1):77-92.
23. Andrew R Carey 1, Thomas M Bosley, Neil R Miller, et al. Use of En Face Optical Coherence Tomography to Monitor Papilledema in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Pilot Study. J Neuroophthalmol 2021 Jun 1;41(2):212-216.
24. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014 Jan;75(1):98-107.
25. Bontzos G, Kabanarou SA, Garnavou-Xirou C, et al. Segmentation errors and motion artifacts in OCT-A associated with epiretinal membranes. Can J Ophthalmol. 2020 Aug;55(4):293-300.
26. El-Nimri NW, Micheletti E, Mohammadzadeh V, et al. OCT-Angiography Face Mask-Associated Artifacts During the COVID-19 Pandemic. J Glaucoma. 2022 Jun 1;31(6):399-405.
27. Johnson CA, Wall M, Thompson HS. A history of perimetry and visual field testing. Optom Vis Sci. 2011 Jan;88(1):E8-15.
28. Wall M. Perimetry and visual field defects. Handb Clin Neurol. 2021;178:51-77.
29. Anderson AJ, Shuey NH, Wall M. Rapid confrontation screening for peripheral visual field defects and extinction. Clin Exp Optom. 2009 Jan;92(1):45-8.
30. Johnson LN, Baloh FG. The accuracy of confrontation visual field test in comparison with automated perimetry. J Natl Med Assoc. 1991 Oct;83(10):895-8.
31. Su D, Greenberg A, Simonson JL, et al. Efficacy of the Amsler Grid Test in Evaluating Glaucomatous Central Visual Field Defects. Ophthalmology. 2016 Apr;123(4):737-43. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.003. Epub 2016 Jan 9.
32. Wong AM, Sharpe JA. A comparison of tangent screen, goldmann, and humphrey perimetry in the detection and localization of occipital lesions. Ophthalmology. 2000 Mar;107(3):527-44.
33. Kuritzky S. Goldmann vs. Humphrey perimetry for occipital lobe lesions. Ophthalmology. 2001 Feb;108(2):242.
34. Cohen S, Kawasaki A. Introduction to formal visual field testing: Goldmann and Humphrey perimetry. J Ophthalmic Nurs Technol. 1999 Jan-Feb;18(1):7-11; quiz 35-6.
35. Ruia S, Tripathy K. Humphrey Visual Field. 2023 Feb 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.PMID: 36256759 Free Books & Documents.
36. Mansoori T. "Trigger happy" visual field: Ten pointers. Indian J Ophthalmol. 2022 Dec;70(12):4471.
37. Heijl A, Patella VM, Flanagan JG, et al. False Positive Responses in Standard Automated Perimetry. B.Am J Ophthalmol. 2022 Jan;233:180-188.
38. Rutkowski P, May CA. The peripheral and Central Humphrey visual field - morphological changes during aging. BMC Ophthalmol. 2017 Jul 17;17(1):127.
39. Kimura S, Kimura T, Ono K, et al. Correlation between visual field index values and mean deviation values of Humphrey field analyzer]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2011 Aug;115(8):686-92.
40. Tattersall CL, Vernon SA, Menon GJ. Mean deviation fluctuation in eyes with stable Humphrey 24-2 visual fields. Eye (Lond). 2007 Mar;21(3):362-6.
41. Cho J, Liao E, Trobe JD. Visual Field Defect Patterns Associated With Lesions of the Retrochiasmal Visual Pathway. J Neuroophthalmol. 2022 Sep 1;42(3):353-359.
42. Zhang X, Kedar S, Lynn MJ, et al. Homonymous hemianopias: clinical-anatomic correlations in 904 cases. Neurology. 2006 Mar 28;66(6):906-10.
43. Hanna KL, Hepworth LR, Rowe F. Screening methods for post-stroke visual impairment: a systematic review. Disabil Rehabil. 2017 Dec;39(25):2531-2543.
44. Wein F, Miller NR. An unusual homonymous visual field defect. Surv Ophthalmol. 2000 Jan-Feb;44(4):324-8.
45. Chaum E, Drewry RD, Ware GT, et al. Nerve fiber bundle visual field defect resulting from a giant peripapillary cotton-wool spot. J Neuroophthalmol. 2001 Dec;21(4):276-7.
46. Horton JC, Economides JR, Adams DL. The Mechanism of Macular Sparing. Annu Rev Vis Sci. 2021 Sep 15;7:155-179.
47. Leff A. A historical review of the representation of the visual field in primary visual cortex with special refe-

rence to the neural mechanisms underlying macular sparing. Brain Lang. 2004 Mar;88(3):268-78.
48. Monserrate AE, De Jesus O. Homonymous Superior Quadrantanopia. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.PMID: 32644408 Free Books & Documents.
49. Hoyt WF. Geniculate hemianopias: incongruous visual defects from partial involvement of the lateral geniculate nucleus. Proc Aust Assoc Neurol. 1975;12:7-16.
50. Vakharia VN, Diehl B, Tisdall M. Visual field defects in temporal lobe epilepsy surgery. Curr Opin Neurol. 2021 Apr 1;34(2):188-196.
51. McDonald CR, Hagler DJ Jr, Girard HM, et al. Changes in fiber tract integrity and visual fields after anterior temporal lobectomy. Neurology. 2010 Nov 2;75(18):1631-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fb44db. Epub 2010 Sep 29.PMID: 20881271 Free PMC article.
52. Ali K. The temporal crescent syndrome. Pract Neurol. 2015 Feb;15(1):53-5.
53. Ruddy J, Cardenas AC. Hemianopsia. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.PMID: 32965933 Free Books & Documents.

CAPÍTULO 34

Anatomía patológica en neurología

Elena Martínez Sáez
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

María José López Martínez
Banco de Tejidos Neurológicos CIEN, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Fundación CIEN, ISCIII, Madrid.

Alberto Rábano Gutiérrez
Banco de Tejidos Neurológicos CIEN, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Fundación CIEN, ISCIII, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

En los servicios de anatomía patológica (AP), la evaluación diagnóstica de muestras biológicas procedentes de pacientes neurológicos suele ser responsabilidad de patólogos especializados en este tipo de enfermedades. La neuropatología es la subespecialidad de la AP dedicada al diagnóstico y estudio de las enfermedades neurológicas. Los hospitales que cuentan con servicios de neurocirugía disponen también de neuropatólogos en sus plantillas de AP que se ocupan a tiempo parcial o total de la neuropatología quirúrgica. En algunos centros de referencia, la sección de neuropatología incluye también en su cartera de servicios el diagnóstico de muestras de músculo y nervio. El estudio post mortem del SNC forma parte de la autopsia clínica y, en los centros que disponen de un banco de tejidos neurológicos, este estudio se realiza como complemento diagnóstico de la donación de cerebro para investigación. La citología de LCR, por último, forma parte del trabajo habitual del laboratorio de citología en todos los servicios de AP.

2. CITOLOGÍA DE LCR

La citología de LCR se aplica al diagnóstico de procesos patológicos que afectan de forma primaria o secundaria al espacio subaracnoideo, como las meningitis infecciosas (bacterianas, fúngicas o virales), hemorragias subaracnoideas, o la extensión a este espacio de distintos tipos de neoplasias. El estudio del LCR en pacientes oncohematológicos se realiza hoy en día en los servicios de hematología y mediante citometría de flujo. La evaluación de la posible presencia de células neoplásicas no hematológicas en el LCR se realiza en el laboratorio de AP. Las muestras de LCR obtenidas por punción lumbar deben ser procesadas antes de 2 horas tras la extracción para evitar la lisis celular. En el laboratorio, las muestras de LCR se centrifugan a 600-700 rpm en una citocentrífuga (cytospin) que concentra el contenido celular del LCR directamente sobre un portaobjetos. Las preparaciones citológicas así obtenidas pueden ser teñidas mediante tinción de Papanicolaou o May-Grünwald-Giemsa (Diff-Quick es el procedimiento rápido más utilizado), o con técnicas de inmunohistoquímica que permiten la caracterización fenotípica de la celularidad tumoral detectada. Los cánceres que con mayor frecuencia dan lugar a extensión subaracnoidea son los de pulmón, mama, cánceres gastrointestinales, hematológicos y los tumores cerebrales primarios. Entre estos últimos, algunos tumores pediátricos, como el meduloblastoma y el ependimoma, presentan con frecuencia diseminación leptomeníngea[1].

3. NEUROPATOLOGÍA QUIRÚRGICA

El diagnóstico histológico de los tumores cerebrales se hace actualmente siguiendo la clasificación de la OMS de 2021 (5ª edición, OMS-SNC5)[2,3]. Para este diagnóstico el patólogo ha de integrar datos radiológicos, histológicos y moleculares (que podrán obtenerse utilizando distintas técnicas). Estos tumores se dividen en 11 grupos (sin tener en cuenta las metástasis), ver Tablas 1 y 2. En este capítulo, se tratarán únicamente los tumores más frecuentes.

Tabla 1. Grupos tumorales definidos en la clasificación de la OMS de SNC, 2021

Gliomas, tumores glioneuronales y neuronales	Ver Tabla 2
Tumores de plexos coroideos	• Papiloma, papiloma atípico, carcinoma
Tumores embrionarios	• Meduloblastoma, tumor rabdoide/teratoide atípico, tumor neuroepitelial cribiforme, tumor embrionario con rosetas multicapa, neuroblastoma de SNC con activación de *FOXR2*, tumor de SNC con duplicación interna en tándem de BCOR, tumor embrionario de SNC, NOS/NEC
Tumores pineales	• Pineocitoma, tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma, tumor papilar de la región pineal, tumor mixoide desmoplásico de la región pineal con mutación de *SMARCB1*
Tumores de nervios craneales y paraespinales	• Schwannoma, neurofibroma, perineurioma, tumor híbrido de vaina nerviosa, tumor melanótico maligno de vaina nerviosa, tumor maligno de vaina nerviosa periférico, tumor neuroendocrino de cauda equina
Meningiomas	
Tumores mesenquimales, no meningoteliales, afectando a SNC	• De partes blandas: tumores fibroblásticos y miofibroblásticos, vasculares, tumores de músculo esquelético y tumores de diferenciación incierta • Tumores condro-óseos • Tumores de la notocorda
Tumores melanocíticos	• Difusos: melanocitosis y melanomatosis
Tumores hematolinfoides afectando a SNC	• Linfomas: linfoma primario difuso B de célula grande de SNC, linfoma de SNC asociado a inmunodeficiencia, granulomatosis linfomatoide, linfoma B de célula grande intravascular, otros • Tumores histiocitarios: enfermedad de Erdheim-Chester, Rosai-Dorfman, xantogranuloma juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma histiocítico
Tumores de células germinales	• Teratoma maduro/inmaduro/con malignidad de tipo somático, germinoma, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma, tumores mixtos
Tumores de la región selar	• Craneofaringioma adamantinomatoso, craneofaringioma papilar, pituicitoma, tumor de células granulares de la región selar, oncocitoma fusocelular, adenoma hipofisario/tumor neuroendocrino pituitario, blastoma pituitario

Adaptado de Louis DN, Perry A, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.

Tabla 2. Familias de tumores dentro del grupo de gliomas, tumores glioneuronales y neuronales

Gliomas difusos de tipo aduto	Astrocitoma con mutación de IDH, oligodendroglioma con mutación de IDH y codeleción de 1p/19q, glioblastoma sin mutación de IDH
Gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico	Astrocitoma difuso con alteración de *MYB/MYBL1*, glioma angiocéntrico, tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado, glioma difuso de bajo grado con alteración de la vía MAPK
Gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico	Glioma difuso de línea media con alteración de histona 3 K27, glioma difuso hemisférico con mutación de H3 G34, glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico sin mutación de H3 ni de IDH, glioma hemisférico del lactante
Gliomas astrocitarios circunscritos	Astrocitoma pilocítico, astrocitoma de alto grado con rasgos piloides, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma subependimario de células gigantes, glioma cordoide, astroblastoma con alteración de *MN1*
Tumores glioneuronales (TGN) y neuronales	Ganglioglioma, gangliocitoma, ganglioglioma o astrocitoma infantil desmoplásico, tumor neuroepitelial disembrioplásico, TGN difuso de características *oligo-like* con *clusters* nucleares, TGN papilar, TGN formador de rosetas, TGN mixoide, TGN leptomeníngeo difuso, tumor neuronal multinodular y vacuolizante, gangliocitoma cerebeloso displásico (Lhermitte-Duclos), neurocitoma central, neurocitoma extraventricular, liponeurocitoma cerebeloso
Tumores ependimarios	Ependimoma supratentorial (ST), ependimoma ST con fusión de ZFTA, ependimoma ST con fusión de YAP, ependimoma de fosa posterior (FP), ependimoma FP grupo A, ependimoma FP grupo B, ependimoma espinal (E), ependimoma E con amplificación de N-MYC, ependimoma mixopapilar, subependimoma

3.1 Procesamiento de las muestras

Tras la cirugía, la muestra puede ponerse directamente en formol o ser enviada en fresco al servicio de AP. El envío en fresco ha de hacerse lo más rápido posible, y permite el estudio intraoperatorio de la lesión (que nos da una información limitada pero podría permitir guiar la cirugía si fuera necesario), la toma de muestras para estudios microbiológicos (si hay sospecha de proceso infeccioso), para citometría/citogenética (si hay sospecha de proceso linfoproliferativo), o para proyectos de investigación/biobanco (tejido congelado). La muestra se conserva en formol alrededor de 24 horas, y pasado ese tiempo se hace el estudio macroscópico, se toman

muestras representativas y el tejido pasa por un procesador que lo deshidrata. Se hacen entonces los bloques de parafina, que se cortan y se tiñen con hematoxilina-eosina (HE). Este proceso, desde la toma de la biopsia o resección de la lesión, lleva un mínimo de 48 horas. A partir del estudio con HE, en el diagnóstico de tumores cerebrales, serán necesarias técnicas inmunohistoquímicas y probablemente técnicas moleculares (PCR, FISH, NGS...).

3.2 Gliomas difusos de tipo adulto (GDTA)

Esta familia engloba los tumores primarios más frecuentes en el adulto: astrocitoma con mutación de IDH, oligodendroglioma con mutación de IDH y codeleción de 1p/19q, y glioblastoma sin mutación de IDH. Para el diagnóstico de estos tumores se tienen en cuenta características histológicas, pero en ocasiones una alteración molecular puede modificar el grado de malignidad de la lesión.

La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una enzima del ciclo de Krebs, con 2 isoformas implicadas en tumores cerebrales (IDH1 e IDH2). Su estudio es necesario en los GDTA, y se hace en primer lugar mediante estudio inmunohistoquímico (anticuerpo contra la forma mutada *IDH1 R132H*, que supone más del 90 % de las mutaciones de IDH). Si fuera necesario, se estudiarán mediante secuenciación u otras técnicas otras mutaciones en *IDH1/2*. Junto al estudio inmunohistoquímico de IDH, en este grupo de tumores se realizará con frecuencia estudio inmunohistoquímico de *ATRX* (se encuentra mutación de ATRX en la mayoría de astrocitomas con mutación de IDH, esta mutación supone la pérdida de expresión de la proteína) y de p53 (sobreexpresada en astrocitomas con mutación de IDH por la frecuente mutación de *TP53* en estos tumores).

3.2.1 Astrocitoma con mutación de IDH, grado 2, 3 o 4

Estos gliomas son lesiones infiltrantes con mutación de *IDH1* o *IDH2*, con frecuente mutación de *ATRX* y/o *TP53*, en ausencia de codeleción de 1p/19q. Se pueden encontrar en cualquier localización, incluyendo troncoencéfalo y médula espinal, pero lo más frecuente es que sean lesiones supratentoriales, con frecuencia cerca de lóbulos frontales. Radiológicamente tienen una presentación altamente sugestiva, el «T2-FLAIR *mismatch*», lesiones hiperintensas en T2 y relativamente hipointensas en FLAIR. El aspecto histológico es variable, y en función de sus características la lesión será de grado 2, 3 o 4. Las lesiones de grado 2 son lesiones con aumento de la densidad celular y escasa atipia (núcleos de mayor tamaño, hipercromáticos), sin mitosis (o muy aisladas), necrosis ni proliferación microvascular. En las lesiones de grado 3 se encontrará actividad mitótica significativa y núcleos francamente atípicos (anaplasia), sin necrosis ni proliferación microvascular. Las lesiones de grado 4, además de las características de grado 3, deben tener necrosis y/o proliferación microvascular. La alteración molecular que puede modificar el grado de malignidad en este grupo es la deleción homocigota de *CDKN2A/B*. Si una lesión presenta esta alteración, será una lesión de grado 4 independientemente de la histología que presente. Es siempre necesaria, para este diagnóstico, la demostración de una mutación en *IDH*.

3.2.2 Oligodendroglioma con mutación de IDH y codeleción de 1p/19q, grado 2 o 3

Estos gliomas son lesiones infiltrantes con mutación de *IDH1* o *IDH2*, y codeleción de los brazos cromosómicos 1p y 19q. La localización más frecuente de estas lesiones es el lóbulo frontal, y radiológicamente suelen tener calcificaciones. La morfología celular característica de este tumor es su aspecto «en huevo frito», con núcleos redondos monomorfos y halo claro perinuclear (artefacto por el procesamiento de la muestra). Con frecuencia se encuentran calcificaciones (microcalcificaciones o mineralización de paredes vasculares). Las lesiones de grado 3 pueden tener elevada densidad celular, atipia citológica marcada, actividad mitótica evidente, proliferación microvascular y necrosis, con o sin pseudoempalizada. Aunque la mayoría de los oligodendrogliomas de grado 3 tendrán varias de estas características, no está claro el impacto individual de cada una de ellas. Es indispensable demostrar una mutación en IDH, además de la codeleción del 1p y del 19q. Este estudio suele hacerse por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), pero puede hacerse mediante otras técnicas. También en estas lesiones la deleción homocigota de *CDKN2A/B* tiene impacto diagnóstico, siendo signo de lesión de grado 3.

3.2.3 Glioblastoma sin mutación de IDH, grado 4

Es el tumor cerebral maligno más frecuente en adultos. El aspecto histológico más frecuente es el de un glioma infiltrante con elevada densidad celular, compuesto por células astrocitarias o poco diferenciadas, con núcleos irregulares e hipercromáticos, atípicos.

Suele encontrarse una actividad mitótica elevada, y los hallazgos histológicos diagnósticos son la proliferación microvascular y la necrosis (una sola de estas dos características es suficiente para el diagnóstico). Desde el punto de vista molecular, estas lesiones no tienen mutaciones en IDH, ni en H3 (histona 3). Existen unas alteraciones moleculares diagnósticas: amplificación de *EGFR*, mutación del promotor de *TERT* y pérdida de heterozigosidad del cromosoma 7 y del 10. Aunque un glioma infiltrante en un adulto no presente criterios morfológicos de alto grado, será diagnosticado de glioblastoma sin mutación de IDH si se demuestra una de esas tres alteraciones.

Nota: puede ocurrir que no sea posible clasificar la lesión en uno de estos tres grupos, ya sea porque no se han podido realizar estudios moleculares (añadiremos el término *not otherwise specified*, NOS), o bien porque las alteraciones encontradas no están recogidas en estos grupos (añadiremos el término *not elsewhere classified*, NEC).

3.3 Gliomas difusos de tipo pediátrico (GDTP)

Desde la clasificación de la OMS de 2021 se reconocen los gliomas difusos de tipo pediátrico (lesiones que se dan con mayor frecuencia en la edad pediátrica, pero que pueden llegar a encontrarse en el paciente adulto). Se diferencian los GDTP de bajo grado (la mayoría de grado 1), y los GDTP de alto grado (la mayoría de grado 4), ver Tabla 1.

Dentro de este grupo, cabe destacar el **glioma difuso de la línea media con alteración de histona 3 K27, grado 4:** estas lesiones pueden encontrarse tanto en el compartimento supratentorial, como infratentorial y en la médula espinal, pero siempre en la línea media (condición indispensable). La localización más frecuente es la protuberancia, y deben ser lesiones infiltrantes con morfología de glioma. Para este diagnóstico es necesaria la demostración de una alteración en la histona 3 K27. Para ello suele utilizarse el estudio inmunohistoquímico de la forma trimetilada de H3 K27 (H3 K27me3), que se expresa de manera constitutiva y se pierde en células tumorales cuando existe una alteración. Detrás de la alteración de la H3 K27me3 puede existir una mutación de H3 K27 (H3 K27M principalmente, existe un anticuerpo contra esta forma mutada que facilita el diagnóstico), una mutación en *EGFR* o una sobreexpresión de EZHIP. Independientemente de la histología, que puede ser muy variada, estas lesiones son de grado 4.

3.4 Gliomas astrocitarios circunscritos

La mayoría de estas lesiones son lesiones de bajo grado. Dentro de este grupo, la lesión más frecuente es el **astrocitoma pilocítico**, glioma más frecuente en niños. Se localiza principalmente en cerebelo (con imagen radiológica característica de lesión quística con nódulo mural), o vía hipotálamo-quiasmática como 2ª opción. Se trata de una lesión de grado 1, de morfología mixta astrocitaria con citoplasmas piloides (bipolares) y morfología oligodendroglial (puede predominar uno u otro componente). La alteración molecular más frecuente es la fusión *BRAF-KIAA1549*.

3.5 Tumores ependimarios

Los ependimomas, tienen una morfología característica: núcleos redondeados, monomorfos, con pseudo-rosetas perivasculares (alrededor de los vasos se encuentra una zona acelular que da imagen de roseta). Se clasifican actualmente en función del compartimento anatómico donde se encuentren (supratentorial: ST, fosa posterior: FP, o espinal: ESP), de su grado histológico (grado 2 o 3, aunque no existe una buena correlación entre este grado y el comportamiento de la lesión) y de sus alteraciones moleculares [ST: fusión de *ZFTA*, fusión de YAP1; FP: pérdida de histona 3 trimetilada (grupo A) o conservación de la misma (grupo B); ESP: amplificación de N-MYC].

Existen, dentro de este grupo, otros tumores: el ependimoma mixopapilar (lesión localizada frecuentemente en cauda equina, grado 2) y el subependimoma (lesión de grado 1 que puede encontrarse en cualquiera de los 3 compartimentos anatómicos).

3.6 Meduloblastoma (MB)

Es el segundo tumor cerebral maligno más frecuente en la infancia (aproximadamente el 20 % de los tumores intracraneales en ese grupo de edad). Son lesiones cerebelosas que van a extenderse más o menos al cuarto ventrículo. Se realiza un diagnóstico integrado, con diagnóstico histológico acompañado de diagnóstico molecular. Todos los tipos de MB son lesiones de grado 4 de malignidad.

Desde el punto de vista histológico, se trata de un tumor embrionario: son lesiones densamente celu-

lares, con núcleos hipercromáticos y diferenciación neuronal. Se distinguen 4 subtipos morfológicos: clásico, nodular/desmoplásico, nodularidad extensa (mejor pronóstico) y anaplásico/célula grande. Las alteraciones moleculares clasifican los MB en 4 grupos: MB con activación de la vía WNT (expresión nuclear de beta-catenina, mejor pronóstico), MB con activación de la vía SHH, con o sin mutación de p53 (expresión de YAP y GAB), y grupo no WNT/no SHH (grupo 3/4, que no podemos clasificar en ninguno de los anteriores grupos).

3.7 Meningioma

Los meningiomas son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en adultos. Tienen su origen en las células meningoteliales de la aracnoides. Son lesiones extraaxiales que van a ejercer un efecto masa sobre el parénquima cerebral subyacente, pudiendo infiltrarlo. Su grado de malignidad varía de 1 a 3. Su morfología es variada, con 9 subtipos morfológicos reconocidos. La mayoría son de grado 1, pero existen 2 subtipos de grado 2 (meningioma de célula clara y meningioma cordoide), y uno de grado 3 (meningioma anaplásico). La infiltración del parénquima cerebral, la actividad mitótica moderada o determinadas alteraciones histológicas son criterios de grado 2, mientras que una actividad mitótica muy elevada o una anaplasia extrema son criterios de grado 3. También son meningiomas de grado 3 los que tienen mutación del promotor del gen *TERT* o deleción homocigota de *CDKN2A/B*.

4. BIOPSIA DE MÚSCULO Y NERVIO

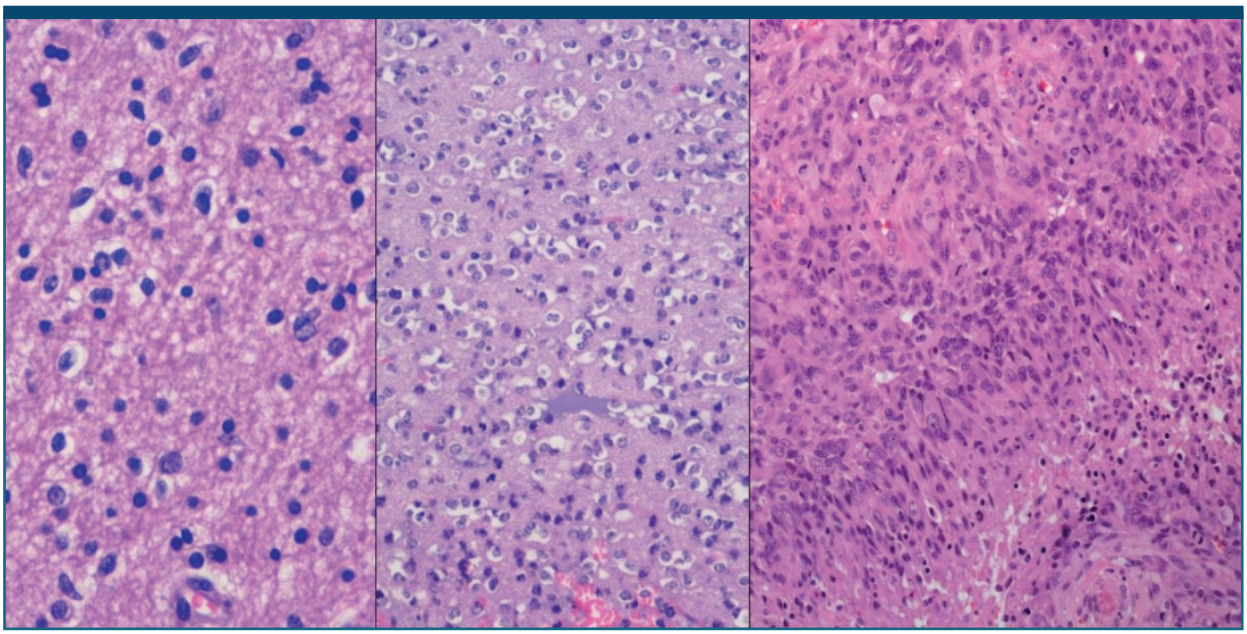
El diagnóstico de las enfermedades neuromusculares requiere un **abordaje multidisciplinar** en el que el estudio neuropatológico constituye con frecuencia una pieza fundamental. La colaboración entre neurólogos y neuropatólogos es crucial para determinar la necesidad de una biopsia y facilitar su interpretación. El estudio de estas muestras resulta complejo y debe llevarse a cabo por patólogos expertos y en centros en los que se garantice un adecuado procesamiento del tejido.

4.1 Biopsia muscular[4-7]:

El papel de la neuropatología está evolucionando como consecuencia de los progresos en el campo de la **genética molecular**. La biopsia muscular ha contribuido a dirigir estos avances, especialmente con el empleo de **técnicas que permiten visualizar defectos proteicos** en el tejido.

Inicialmente los estudios moleculares se realizaban gen a gen, pero gracias a los avances en

Figura 1



Imágenes histológicas de un astrocitoma con mutación de IDH, grado 2 (izquierda), un oligodendroglioma con mutación de IDH y codeleción de 1p/19q, grado 2 (centro) y un glioblastoma sin mutación de IDH, grado 4 (derecha). Tinción de hematoxilina-eosina.

secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*) hoy disponemos de paneles genéticos que consumen menos tiempo y recursos. Hay que tener en cuenta qué genes se cubren con estas pruebas y recordar que existen mutaciones (como deleciones extensas o algunas duplicaciones, reordenamientos y expansiones) que podrían escaparse del alcance de los paneles. Por otra parte, se pueden identificar variantes genéticas, en particular en los genes de mayor tamaño, cuyo valor patogénico sea difícil de determinar. La biopsia muscular aporta una ayuda importante en la **descripción y confirmación de nuevas entidades descritas genéticamente, sirviendo también para ampliar el fenotipo clinicopatológico asociado a genes ya conocidos**.

En algunas **enfermedades mitocondriales**, la mutación responsable solo se encuentra presente en el músculo, por lo que no serían identificadas sin una biopsia que, además del análisis genético, posibilita estudiar las alteraciones morfológicas, la expresión proteica y la actividad enzimática.

En el caso de las miopatías congénitas (como las miopatías nemalínicas, centronucleares o miotubulares y de cores centrales), la biopsia muscular permite demostrar alteraciones estructurales características. En las **miopatías inflamatorias**, la biopsia tiene un valor esencial para dar un diagnóstico definitivo que permita dirigir el tratamiento.

4.1.1 Selección del paciente

La integración de los datos clínicos (edad de inicio de los síntomas, patrón de afectación muscular, antecedentes personales médicos y farmacológicos e historia familiar), los resultados de los estudios electrofisiológicos, de laboratorio (niveles de creatinquinasa) y de las pruebas de imagen permite formular las hipótesis diagnósticas iniciales. Gracias a este conjunto de información, se determina la indicación del procedimiento, lográndose además una valoración dirigida y un manejo más eficiente del material.

En los pacientes con sospecha de formas hereditarias de enfermedad, la biopsia se precede de un estudio genético. En algunos casos, como en la atrofia muscular espinal, las distrofias miotónicas o la distrofia facioescapulohumeral, el estudio molecular es tan fiable que permite dar un diagnóstico directo sin necesitar una biopsia. Sin embargo, la gravedad clínica no puede ser juzgada en base a un estudio genético aislado, siendo la anatomía patológica un complemento importante en el estudio de muchos de estos pacientes.

4.1.2 Localización de la biopsia

La elección del sitio de biopsia ha de individualizarse, considerando el patrón de distribución de la debilidad muscular, las alteraciones objetivadas en el electromiograma y pudiéndose usar las pruebas de imagen como guía (resonancia magnética). El músculo ideal mostrará una **afectación moderada**, evitándose aquellos que sufran un daño intenso, ya que podrían revelar únicamente cambios terminales no diagnósticos (sustitución por tejido conectivo y/o adiposo) y los que muestren alteraciones leves, en los que los cambios histopatológicos podrían ser menores. La obtención del tejido no debe realizarse en los mismos puntos de entrada de las agujas del estudio electromiográfico, ya que la posible reacción necroinflamatoria focal supondría un sesgo en la valoración. Cuando predomina la debilidad proximal, los grupos musculares más frecuentemente biopsiados son el cuádriceps femoral y el bíceps braquial; en otros casos, el deltoides, el tibial anterior o el gastrocnemio son músculos adecuados.

4.1.3 Técnica

El abordaje puede ser a cielo abieto o con una aguja percutánea (en sacabocados o *punch*). Las principales ventajas de la técnica abierta son la obtención de una mayor cantidad de material y la posibilidad de una mejor orientación del mismo. Como inconvenientes, implica una incisión más amplia, precisando puntos de sutura y dejando una pequeña cicatriz. Las complicaciones son menores, principalmente el dolor local, y más raramente la aparición de un hematoma y la infección de la herida.

El **abordaje abierto** es el preferido en la mayor parte de los centros. En general, en las biopsias musculares se aplica **anestesia local** (infiltrando únicamente la piel y el tejido subcutáneo, sin alcanzar el tejido muscular), aunque en casos seleccionados se requiere sedación (pacientes en edad pediátrica o adultos que no toleren el procedimiento).

Dependiendo de la técnica escogida, la experiencia y la organización interna del centro, el procedimiento es llevado a cabo por el neuropatólogo, el neurólogo o por el cirujano.

La muestra se remite **en fresco** y con la mayor inmediatez posible al laboratorio de neuropatología. Es fundamental no emplear formol ni otros fijadores químicos, ya que provocarían cambios en la estructura proteica que invalidarían la interpretación de los estudios histoenzimáticos. Tampoco se ha de sumergir el tejido en suero salino, porque su cristalización ocasionaría artefactos que dificultarían enormemente la valoración histológica. Sí se puede colocar el músculo en una gasa ligeramente humedecida con suero salino.

Los centros de referencia pueden recibir biopsias obtenidas en otros hospitales, en cuyo caso el tejido viajará en una cámara fría (sin contactar de forma directa con el hielo), contenido en un envase (sin formol u otros líquidos) y envuelto en una gasa ligeramente humedecida con suero salino. Para acortar el tiempo de recepción, en lugar de enviar la muestra, se puede remitir al propio paciente hasta el centro en el que se efectuará el estudio.

4.1.4 Procesamiento del tejido

Una vez el músculo llega al laboratorio **se orienta el tejido** con precisión y se practica una sección transversal, perpendicular al eje mayor de las fibras.

Es habitual separar un pequeño fragmento, fijarlo con glutaraldehído, y reservarlo por si se estima necesario un futuro estudio con **microscopía electrónica.** Esta técnica mantiene su indicación en algunas enfermedades que presentan anomalías ultraestructurales características, como las miopatías nemalínicas, o cuando las alteraciones solo pueden apreciarse a nivel ultraestructural, como sucede con las miopatías por cuerpos de inclusión. También se usa como complemento diagnóstico en casos seleccionados, para determinar si una biopsia es normal tras haberse estudiado en profundidad o para aclarar en detalle los hallazgos observados con el microscopio óptico.

El resto del músculo se somete a **congelación** rápida y se corta con criostato. Así se obtienen finas secciones de tejido que, una vez montadas en cristales, se tiñen para su observación mediante microscopía óptica y sobre las que pueden realizar las técnicas requeridas. Es habitual conservar una pequeña parte del tejido en congelación para permitir análisis diferidos (como Western blot, estudios de actividad enzimática o estudios genéticos).

La técnica de rutina imprescindible en la valoración morfológica es la **hematoxilina-eosina**, existiendo otras técnicas histológicas complementarias (Tabla 3). Se realiza una batería de técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas acordes a la orientación diagnóstica de cada caso (Tablas 4 y 5).

4.1.5 Interpretación de la biopsia

El músculo esquelético se compone de células contráctiles multinucleadas denominadas fibras musculares, separadas por endomisio y agrupadas en fascículos rodeados por perimisio (Figura 2A).

Las fibras se organizan en grupos, estando cada grupo inervado por una misma motoneurona (unidad motora). Todas las fibras de una unidad motora son del mismo tipo. Durante el desarrollo embrionario, las fibras musculares se entremezclan, dando lugar al típico patrón en damero observado en las preparaciones histoquímicas (Figura 2B-D). Las proporciones de cada tipo de fibra varían entre grupos musculares, dependiendo de la función de estos (las de tipo 1 son fibras de contracción lenta y las 2 de contracción rápida) y según se estudie la superficie o la profundidad de un mismo músculo. Para interpretar bien la biopsia, se ha de estar familiarizado con esta distribución diferencial.

Tabla 3. Técnicas histoquímicas habituales en el estudio de la biopsia muscular

Hematoxilina-eosina (HE)	Valoración morfológica y de las reacciones patológicas generales, como necrosis de fibras, regeneración, hipertrofia, atrofia y detección de infiltrados inflamatorios
PAS	Revela la presencia de glucógeno, que se acumula en las glucogenosis, miopatía esteroidea y en la miopatía del hipotiroidismo
Van Gieson	Destaca las fibras de colágeno, que aumentan en muchas enfermedades musculares crónicas, particularmente en las distrofias
Tricrómico de Gomori	Tiñe las fibras musculares de color verde, mientras que las mitocondrias y algunas inclusiones citoplasmáticas (como los bastones de nemalínicos) se tiñen de rojo. Permite identificar las fibras rojo-rasgadas típicas de las miopatías mitocondriales
Rojo Congo	Pone de manifiesto la presencia de amiloide. Hay una versión modificada útil para visualizar inclusiones en la enfermedad por cuerpos de inclusión

Adaptado de Hilton DA, Shivane AG.
Neuropathology simplified: a guide for clinicians and neuroscientists. Springer; 2021.

Tabla 4. Técnicas histoenzimáticas habituales en el estudio de la biopsia muscular

Adenosina trifosfatasa de miosina (ATPasa)	Demuestra los distintos tipos de fibra muscular al variar el pH de la reacción: • Con pH ácido de 4,3 se tiñen las fibras tipo 1 • Con pH alcalino de 9,4 se tiñen las fibras tipo 2 • Con pH ácido de 4,6 las fibras de tipo 2 se subdividen en tipos 2a (tinción pálida) y 2b (tinción intermedia)
Nicotinamida adenina dinucleótido reducida-tetrazolio reductasa (NADH-TR)	Enzima oxidativa presente en el retículo sarcoplásmico y en las mitocondrias. Útil como marcador sensible de la arquitectura interna de la fibra, que se altera en múltiples miopatías. También marca los agregados tubulares y, en la denervación, las fibras atróficas se tiñen intensamente pudiendo mostrar morfología en diana
Succinato deshidrogenasa (SDH)	Enzima oxidativa específica de las mitocondrias. Útil como indicador del número de mitocondrias, que pueden acumularse (o más raramente ser escasas) en las enfermedades mitocondriales
Ciclooxigenasa (COX)	Enzima oxidativa presente en las mitocondrias, parcialmente codificada por ADN mitocondrial. En las enfermedades mitocondriales hay segmentos de fibras deficientes en COX (ocurre también en el envejecimiento, de forma menos intensa). Se puede hacer una preparación combinada con SDH
Miofosforilasa	Enzima glucolítica ausente en las fibras musculares en la enfermedad de McArdle
Mioadenilato deaminasa	Útil para detectar enfermedad por deficiencia de miodenilato deaminasa
Fosfofructokinasa	Enzima glucolítica ausente en la glucogenosis tipo VII
Fosfatasa ácida	Enzima lisosomal que se acumula en las enfermedades lisosomales por depósito, miopatías vacuolares y en el déficit de maltasa ácida

Adaptado de Hilton DA, Shivane AG.
Neuropathology simplified: a guide for clinicians and neuroscientists. Springer; 2021.

La respuesta de la fibra muscular a la lesión resulta relativamente estereotipada. Esto permite identificar reacciones básicas celulares y patrones histológicos, que son determinantes en el diagnóstico.

Las **reacciones básicas fundamentales de la fibra muscular** incluyen las variaciones en el tamaño y la forma de la fibra, la atrofia y la hipertrofia, el predominio o la disminución de un tipo de fibra, las anomalías estructurales (nucleares o citoplasmáticas) y los cambios intersticiales.

Tabla 5. Técnicas inmunohistoquímicas más importantes en el estudio de la biopsia muscular

Antígeno humano leucocitario de clase I (HLA-I)	Expresión aumentada en el sarcolema y en el sarcoplasma en las miopatías inflamatorias, incluso en áreas de la biopsia alejadas de los infiltrados
p62 (secuestrosoma-1)	Útil para identificar inclusiones en las fibras musculares, incluyendo las propias de las miopatías miofibrilares y las de las miopatías por cuerpos de inclusión
Complejo de ataque de membrana (complemento C5b-9)	Presenta expresión aumentada en los vasos capilares en caso de dermatomiositis y miopatía del síndrome anti-sintetasa. También podría expresarse en el perimisio y la fascia
CD3 y CD20	Útiles para tipificar linfocitos T y B, respectivamente, en el estudio de las miopatías inflamatorias
Distrofina	Deficiente en las distrofinopatías
Sarcoglicanos	Deficiente en la distrofia muscular de cinturas 2C-2F
Disferlina	Deficiente en las disferlinopatías
Caveolina-3	Deficiente en la distrofia muscular de cinturas 2B/miopatía de Miyoshi
Laminina α2 o merosina	Deficiente en la distrofia muscular congénita por deficiencia de merosina
Colágeno tipo VI	Deficiente en la distrofia muscular congénita de Ullrich
Emerina	Deficiente en la distrofia muscular ligada al X de Emery Dreifuss
SERCA1	Deficiente en la enfermedad de Brody
Miotilina y desmina	Se acumulan en las miopatías miofibrilares
Teletonina	Deficiente en la distrofia muscular de cinturas 2G
Plectina	Deficiente en la distrofia muscular de cinturas 2Q
Proteína asociada a la membrana de los lisosomas (LAMP-2)	Deficiente en la enfermedad de Danon
Actina	Se acumula en los bastones nemalínicos

Adaptado de Hilton DA, Shivane AG.
Neuropathology simplified: a guide for clinicians and neuroscientists. Springer; 2021.

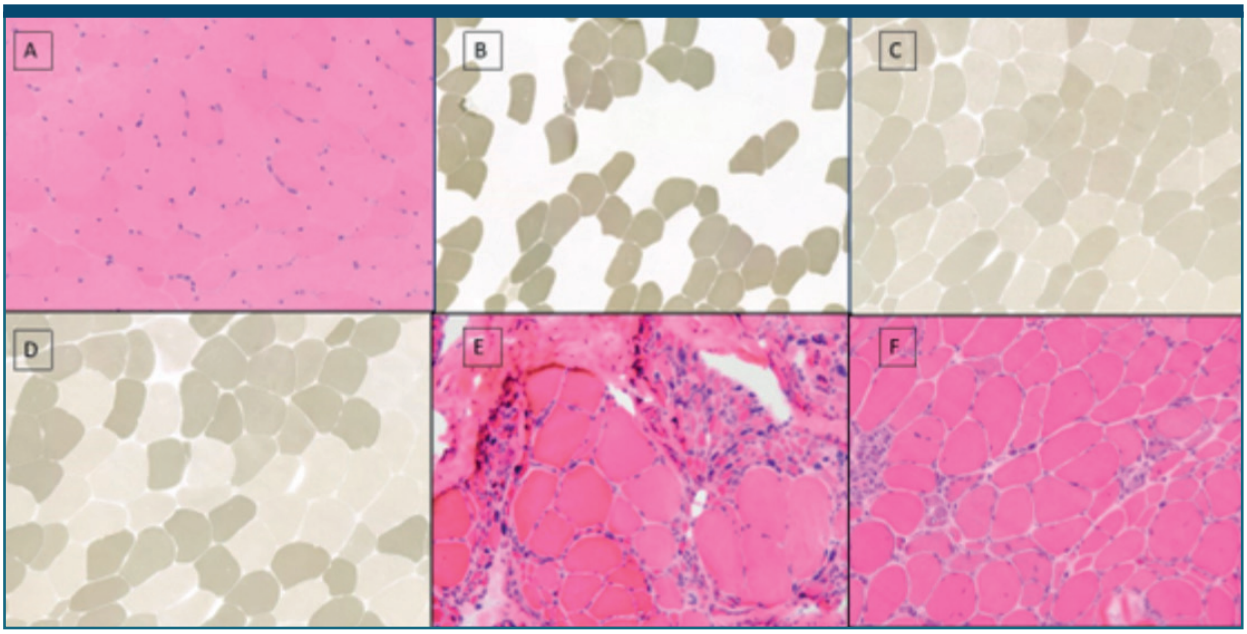
Los patrones histológicos pueden agruparse en dos categorías mayores, los patrones neurógeno y miopático, que son reflejo de las diferencias en la patogénesis de cada enfermedad.

El **patrón neurógeno** (Figura 2E) es propio de las enfermedades que cursan con denervación, condi-

cionando el desarrollo de atrofia muscular. Se produce la reducción del tamaño de la fibra muscular y una pérdida de sus proteínas contráctiles, preservándose la integridad de la membrana celular, las organelas y el núcleo. La reducción del calibre celular conlleva la pérdida del contorno poligonal habitual de los cortes transversales del miocito sano, tomando las fibras una morfología angulosa. Al comienzo, estas **pequeñas fibras anguladas** se disponen dispersas en el tejido, formando después grupos que, con la evolución, darán lugar a la típica imagen de atrofia fascicular. En ocasiones, pueden verse fibras necróticas o en proceso de regeneración. Con los intentos de reinervación pueden aparecer las típicas **fibras en diana**, que se visualizan mejor al teñirse intensamente con técnicas para enzimas oxidativas. Si se produce reinervación, se aprecia un **reagrupamiento por tipo de fibra** (grupos compuestos por fibras del mismo tipo histoquímico). Teniendo en cuenta que el tipo histoquímico de cada fibra depende de la motoneurona que la inerva, al alcanzarse una reinervación por medio de brotes colaterales desde axones sanos, el tipo de fibra puede cambiar. Así surgen grupos contiguos de fibras del mismo tipo histoquímico y desaparece el patrón en damero habitual del músculo normal. Si en los estadios finales de la enfermedad la neurona responsable de la reinervación se ve afectada, aparecerá la llamada **atrofia de grupo**. En los casos crónicos y progresivos, acompañando a los cambios neurógenos previamente descritos, pueden darse cambios pseudomiopáticos.

En las enfermedades por denervación, el lugar de la lesión puede encontrarse en el cuerpo de la motoneurona de la médula espinal o del tronco encefálico, el axón de la raíz anterior de la médula espinal, el nervio periférico o las terminaciones nerviosas intramusculares. El examen neuropa-

Figura 2



A) En esta sección transversal de un músculo esquelético normal, se observan fibras musculares con contornos de redondeados a ligeramente poligonales. Los citoplasmas son homogéneos, con estriaciones periódicas. Los núcleos muestran una localización periférica. (HE, 20x). B y C) En estos cortes seriados, teñidos con técnicas histoquímicas para ATPasas de miosina a pH 4,3 y pH 9,4 respectivamente, se aprecia el patrón en tablero de ajedrez de los distintos tipos de fibra muscular. Nótese la reciprocidad tintorial entre ellas, con fibras de tipo 1 pálidas a pH 9,4 y oscuras a pH 4,3, mientras que las fibras tipo 2 son oscuras a pH 9,4 y pálidas a pH 4,3. D) En la ATPasa de miosina a pH 4,6 se pueden apreciar los tres tipos de fibras, apareciendo las de tipo 1 oscuras, las 2A claras y las 2B con una tinción de intensidad intermedia. E) Este músculo muestra un clásico patrón neurógeno, en el que se identifican grupos de fibras atróficas y anguladas. Estas agrupaciones adquieren aspecto de «sacos nucleares» cuando la agregación nuclear aparece densamente empaquetada debido a la llamativa reducción de los volúmenes citoplasmáticos. (HE, 20x). F) En este músculo se evidencian cambios miopáticos, con imágenes de atrofia e hipertrofia de las fibras musculares y centralizacón nuclear (ésta se considera anormal cuando se observa en más de un 3-5 % de las fibras). Se identifican ocasionales fibras necróticas invadidas por células inflamatorias. (HE, 20x). (Imágenes E y F cedidas por cortesía del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario 12 de Octubre de Madrid.).

tológico del músculo de forma aislada no permite determinar la localización precisa de la lesión, resultando esencial la correlación con los datos clínicos y neurofisiológicos

El **patrón miopático** (Figura 2F) se observa en las enfermedades en las que el daño primario se produce sobre los constituyentes de la propia fibra muscular, desencadenándose anomalías estructurales y la potencial destrucción de la célula. Estas enfermedades pueden ser adquiridas (tóxicas o inflamatorias) o determinadas genéticamente. Estas últimas pueden subdividirse en distrofias musculares (miopatías progresivas caracterizadas por degeneración y regeneración, con excepción de las distrofias miotónicas que muestran una gran heterogeneidad), miopatías congénitas (caracterizadas por alteraciones histopatológicas distintivas que permiten un diagnóstico morfológico específico) y miopatías metabólicas (fundamentalmente, las glucogenosis, las miopatías lipídicas y las miopatías mitocondriales).

Desde el punto de vista general, las características neuropatológicas de los procesos miopáticos son un **aumento de la variabilidad del tamaño de las fibras musculares**, presencia de **internalización nuclear** (aumento del número de núcleos situados en una posición central del citoplasma), aparición de **fibras necróticas y basófilas**, fenómenos de **regeneración y sustitución fibroadiposa y fibrosis intersticial**. En algunas enfermedades crónicas, en particular en las distrofias, la hipertrofia de fibras se asocia a su **fragmentación (*splitting*)**. En algunas miopatías congénitas puede haber un predominio de fibras de tipo 1 junto con atrofia. Otros cambios miopáticos generales incluyen distintas formas de desorden arquitectural de la fibra muscular (**fibras arremolinadas, lobuladas o en anillo**). Aunque los **infiltrados inflamatorios** son propios de las miopatías inflamatorias, pueden verse también en algunas distrofias musculares.

Una biopsia sin alteraciones no es excluyente de enfermedad neuromuscular. En ocasiones una biopsia puede mostrar aparente normalidad, cambios mínimos o inespecíficos, en el contexto de un cuadro clínico evidente. Esto puede suceder en algunas enfermedades metabólicas, síndromes miasténicos o en canalopatías, siendo en estos casos fundamental dirigir otras pruebas para alcanzar el diagnóstico.

4.1.6 Puntos clave

En la era molecular, la biopsia muscular sigue siendo una prueba vigente, constituyendo una herramienta útil para el diagnóstico, pronóstico y planificación terapéutica de muchos pacientes. Para maximizar su rendimiento diagnóstico se han de controlar varios factores limitantes: una adecuada selección del paciente, la determinación del músculo a biopsiar, la calidad de la muestra, su correcto procesamiento y la experiencia del equipo. Su interpretación no es simple y precisa el trabajo conjunto del neurólogo y el neuropatólogo.

4.2 Biopsia de nervio periférico[8-13]

La necesidad de realizar biopsia de nervio periférico en la actualidad es cada vez menor, gracias a los avances en los estudios genéticos e inmunológicos. En la práctica, sus principales indicaciones son las **vasculitis**, algunas **amiloidosis** y los casos atípicos de neuropatía inflamatoria (como las **neuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas**). La mayor rentabilidad diagnóstica se obtiene en pacientes con neuropatías periféricas asimétricas o focales, neuropatías desmielizinantes y neuropatías de fibra fina; la menor, en las neuropatías periféricas axonales crónicas, simétricas y lentamente progresivas.

Es un procedimiento cruento y no exento de complicaciones, que con frecuencia deja un déficit sensitivo y, en ocasiones, dolor crónico. Por este motivo, la biopsia de nervio representa el **último paso de la investigación diagnóstica**. Únicamente estará justificada si ya se ha llevado a cabo un estudio exhaustivo con el que no se haya podido esclarecer la causa de la enfermedad, en cuadros atípicos y cuando el resultado de la biopsia sea determinante para decidir la actitud terapéutica.

Se seleccionará un **nervio sensitivo, distal y afecto** clínica o electrofisiológicamente. El nervio sural, sensitivo puro, es el más frecuentemente biopsiado por ser de fácil acceso y por inervar únicamente un pequeño territorio en el lateral del pie. Otras alternativas son el nervio peroneo superficial (si se toma también una muestra del músculo peroneo brevis se aumentará la sensibilidad en la sospecha de vasculitis) o el radial superficial.

El procedimiento es técnicamente difícil. Ha de ejecutarse por personal experto y de forma cuidadosa,

ya que la mielina es extremadamente sensible al daño mecánico. Se recomienda obtener una sección transversal completa del nervio, ya que una biopsia de fascículos aislados no disminuye las complicaciones, aportando menor información.

La muestra se divide en tres fragmentos: un fragmento se fija en formol y se incluye en parafina para estudiar con microscopía óptica (en cortes teñidos con hematoxilina-eosina, técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas); otro fragmento se fija en glutaraldehído y se incluye en resina para estudio morfométrico y de fibras nerviosas (en cortes semifinos teñidos con azul de toluidina) y para valoración con microscopía electrónica (de cortes ultrafinos); el resto del tejido se procesa en congelación, permitiendo estudios de inmunofluorescencia directa, técnicas moleculares y análisis proteicos.

El primer paso en la valoración es el estudio de cortes transversales y longitudinales teñidos con **hematoxilina-eosina**, para buscar alteraciones en los vasos epineurales, inflamación, vasculitis o depósito de amiloide. No es útil para estudiar alteraciones de las fibras nerviosas, patología de la mielina ni cuantificar la pérdida de fibras. Las técnicas histológicas e inmunohistoquímicas completan el estudio (Tablas 6 y 7).

En los **cortes semifinos teñidos con azul de toluidina** se cuantifican las poblaciones de fibras (grandes, medianas y pequeñas), se estudia la patología de la mielina (grosor de las vainas y desproporción del ratio mielina-axón, desmielinización, presencia de axones desnudos y bulbos de cebolla) y la patología axonal (ovoides de degeneración y *clusters* de degeneración axonal).

El **estudio ultraestructural** con microscopía electrónica es útil para el estudio de las fibras amielínicas, en el diagnóstico de enfermedades por depósito hereditarias (como algunas leucodistrofias o la enfermedad de Fabry), CADASIL y en el estudio de alteraciones de la compactación o engrosamientos focales de la mielina.

4.2.1 Neuropatía de fibra fina

Las neuropatías de fibra fina no pueden diagnosticarse mediante estudios de conducción nerviosa convencionales, ya que con estos solo se valoran las fibras mielinizadas. Una **biopsia de piel** nos permite la **cuantificación intraepidérmica de las fibras nerviosas de pequeño diámetro** (generalmente no mielinizadas). En estos casos, la toma de biopsia es percutánea y aplicando anestesia local. No se precisan puntos de sutura y las complicaciones son menores e infrecuentes. El tejido se obtiene de la región distal de la pierna o de la cara lateral superior del muslo. El fijador preferido es el paraformaldehído-lisina peryodato (si se fija con formol puede haber fragmentación de las fibras nerviosas).

Mediante técnicas inmunohistoquímicas para marcación axonal se logra cuantificar visualmente la densidad de inervación del tejido.

Tabla 6. Técnicas histológicas útiles en la valoración de la biopsia de nervio periférico

Hematoxilina-eosina (HE)	Valoración inicial de vasos epineurales, presencia de inflamación, signos de vasculitis o sospecha de depósito de material amiloide
Rojo Congo	Confirma la presencia de amiloide
Perls	Destaca los depósitos férricos que pueden estar presentes en caso de sangrado, como sucede en las vasculitis
Luxol fast blue (LFB)	Tiñe la mielina
Fibras elásticas y reticulina	Ayuda a valorar las alteraciones de la pared vascular
Tricrómmico de Gomori	Pone de manifiesto el aumento de colágeno
Fite	Revela la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (como *Mycobacterium leprae*)

Adaptado de Gray F, Duyckaerts C, de Girolami U. Escourolle and Poirier's manual of basic neuropathology, Oxford, 2019.

Tabla 7. Técnicas inmunohistoquímicas útiles en la valoración de la biopsia de nervio periférico

CD3, CD20, CD4, CD8 y otros marcadores linfoides	Útiles para tipificar el infiltrado en el estudio de las vasculitis En general, se recomienda hacer un CD3 de rutina para identificar linfocitos T aislados endoneurales, que pueden ser determinantes en el diagnóstico de la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria
PGP9.5, neurofilamentos	Marcadores axonales
EMA	Tiñe las células perineurales
S100	Tiñe las células de Schwann
Proteína básica de mielina (PBM)	Tiñe la mielina

Adaptado de Gray F, Duyckaerts C, de Girolami U. Escourolle and Poirier's manual of basic neuropathology, Oxford, 2019.

4.2.2 Puntos clave

La biopsia de nervio periférico no es un procedimiento de rutina, reservándose su uso en casos muy seleccionados y como uno de los últimos recursos en la batería diagnóstica.

5. NEUROPATOLOGÍA POST MORTEM

El estudio del SNC post mortem implica en todos los casos una autopsia clínica (que también forma parte, naturalmente, de una autopsia médico-legal), y puede realizarse en tres contextos clínicos diferentes:

1) La **autopsia de un paciente hospitalario**, adulto o pediátrico, fallecido en el hospital con o sin enfermedad neurológica conocida.

2) Una **autopsia perinatal**, que requiere un estudio exhaustivo de posibles malformaciones del SNC.

3) Una **donación de tejido cerebral** (o cerebro y médula espinal) post mortem, cuando el hospital cuenta con un biobanco de tejidos neurológicos (BTN). En este caso se suele hablar de autopsia neuropatológica, limitada al SNC.

Antes de abordar el procedimiento de la autopsia conviene recordar el marco ético-legal y de bioseguridad en el que se realiza este trabajo. La autopsia clínica es un procedimiento médico diagnóstico regulado por la Ley de Autopsias (19/1980 de 21 de junio), y su realización requiere la existencia de un **consentimiento informado (CI)** por parte de un familiar. En los BTN, existe además un CI que autoriza la donación de tejido para su almacenamiento en régimen de biobanco. La actividad de donación de tejido para investigación y el funcionamiento de los biobancos están regulados en nuestro país por la Ley de Investigación Biomédica (14/2007, de 3 de julio) y por el Real Decreto de Biobancos (1716/2011 de 18, de noviembre) que la desarrolla. En el contexto de los BTN, se trabaja con tres modelos de CI, en función de las circunstancias del donante:

- CI para sujeto capaz, que firma el propio donante.
- CI para sujeto incapaz, no incapacitado judicialmente, que firma el guardador de hecho del donante.
- CI para sujeto incapacitado judicialmente, que firma el tutor legal del donante.
- Acreditación post mortem, que firma un familiar o allegado del donante después del fallecimiento de este.

En todos los casos, el procedimiento implica la apertura de la cavidad craneal, y puede implicar también la extracción de la médula espinal. Si la autopsia clínica es completa, con apertura de las cavidades torácica y abdominal, la médula se extrae mediante un abordaje anterior. Cuando se realiza una autopsia neuropatológica, la médula se extrae mediante un abordaje posterior. La extracción se realiza mediante un corte longitudinal medio sobre las apófisis espinosas y posterior sección bilateral de los arcos vertebrales con una sierra mecánica. La retirada de los arcos permite acceder a la médula, que se extrae después de seccionar los nervios raquídeos.

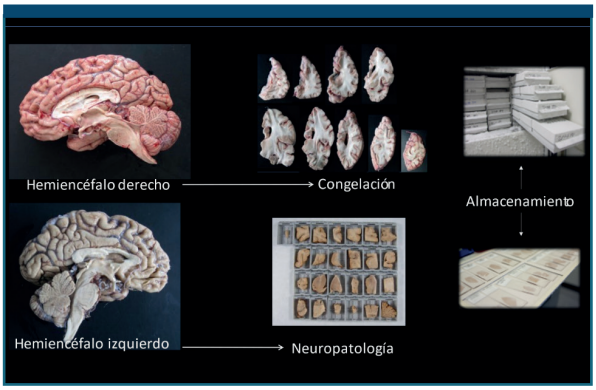
Tabla 8. Fases en el diagnóstico post mortem de las enfermedades neurodegenerativas

Fase	Descripción
Autopsia clínica neuropatológica ↓	• Evaluación de bioseguridad • Técnica y alcance de la extracción (cerebro, médula espinal, etc.) • Toma de muestra de LCR • Toma de muestras no-SNC (músculo, nervio, globo ocular, etc.) • Procesamiento para banco de tejidos neurológicos (material congelado, fijadores especiales) • Fijación en formaldehído tamponado al 4 %
Tallado y toma de muestras ↓	• Examen macroscópico: vasos superficiales, meninges, patrones de atrofia global y regional, cortes seriados, lesiones focales • Macrofotografía • Muestreo de regiones de interés (protocolo de tallado conforme a criterios de diagnóstico de consenso)
Evaluación histológica ↓	• Tinción de hematoxilina/eosina • Técnicas neurohistológicas de rutina: Luxol-fast blue, Kluver-Barrera, Gallyas, etc. • Técnicas de inmunohistoquímica: - Beta-amiloide - Fosfo-tau - Alfa-sinucleína - TDP-43 - p62 - Otras: neurofilamentos, ubiquitina, FUS, etc.
Diagnóstico neuropatológico • **Clasificación / estadios** • **Co-patología**	• Diagnóstico y clasificación (estadios, fases) de la patología principal • Criterios de diagnóstico de consenso actualizados • Diagnóstico y clasificación de todas las patologías combinadas

Tabla 9. Histopatología y patología molecular de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes (demencias, trastornos del movimiento, enfermedad de motoneurona)

Enfermedad/patología	Pat. molecular/inmuno-histoquímica	Lesiones histológicas características	Criterios de diagnóstico/ clasificación NP
Enfermedad de Alzheimer (esporádica o genética)	Beta-amiloide	Placas neuríticas, angiopatía amiloide cerebral (AAC)	National Institute on Aging-Alzheimer's Association (Sistema ABC)[15]
	Tau 3R/4R	Ovillos neurofibrilares (ONF), hebras neuropílicas	
Enfermedad de cuerpos de Lewy (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy)	Alfa-sinucleína	Cuerpos de Lewy, neuritas de Lewy, cuerpos pálidos	Estadios de Braak[16] Sistema Newcastle-McKeith[17] LP consensus criteria (LPC)[18]
Atrofia multisistémica	Alfa-sinucleína	Inclusiones gliales citoplásmias (GCI) e inclusiones neuronales	Ref. 19
Parálisis supranuclear progresiva	Tau 4R	Astrocitos en penacho, *coiled bodies*, ONF globosos	Ref. 20
Degeneración córtico-basal	Tau 4R	Placas astrocitarias, neuronas balonizadas, cuerpos *Pick-like*	Ref. 20
Enfermedad de granos argirófilos	Tau 4R	Granos argirófilos, pre-ONF, *coiled bodies*	Ref. 20
Taupatía con inclusiones gliales globulares	Tau 4R	Inclusiones gliales globulares (IGG)	Ref. 20
Enfermedad de Pick	Tau 3R	Cuerpos de Pick, astrocitos en espina	Ref. 20
Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG)	Tau 4R>3R	*Fuzzy-granular astrocytes*	Ref. 20
Primary age-related tauopathy (PART)	Tau 3R/4R	ONF	Ref. 20
Degeneración lobar frontotemporal – TDP (subtipos A, B, C y D)	TDP-43	Inclusiones neuronales (citoplásmicas y nucleares) y gliales, fibras +	Ref. 21
Esclerosis lateral amiotrófica – TDP	TDP-43, p62	Inclusiones neuronales y gliales, fibras +	Ref. 22
Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)	TDP-43	Inclusiones neuronales, fibras +	Ref. 23
Enfermedad de Huntington	Huntingtina	Inclusiones neuronales intranucleares y citoplásmicas, fibras +	Fases de Vonsattel[24]
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Proteína priónica patológca (PrP^{Sc})	Depósitos de tipo sináptico, perineuronal, perivacuolar, placas tipo kuru	Histotipos moleculares[25]

Figura 3



Esquema de procesamiento básico del cerebro tras la extracción en el contexto de un banco de tejidos neurológicos. La elección del hemiencéfalo (izquierdo o derecho) y la extensión de tejido destinado a congelación puede variar entre BTN.

Todas las autopsias clínicas requieren una evaluación de bioseguridad antes de comenzar el procedimiento. En pacientes neurológicos, especialmente, esta evaluación debe permitir descartar razonablemente la posibilidad de que el paciente hubiera padecido una enfermedad priónica. Para ello, es conveniente aplicar estrictamente los criterios de diagnóstico de la OMS para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)[14]. Si existe alguna posibilidad de ECJ, la autopsia deberá realizarse en un centro de referencia dotado de las medidas de seguridad correspondientes. En nuestro país, cada Comunidad Autónoma dispone de un centro de estas características.

Como en cualquier procedimiento de autopsia clínica, una vez extraído el tejido post mortem, se fija

mediante inmersión en formaldehido tamponado al 4 % durante al menos 3 semanas para su posterior disección y toma de muestras. Cuando la autopsia se realiza en el contexto de una donación de cerebro, parte del tejido se congela inmediatamente tras la extracción y se conserva a largo plazo a -80 °C para su posterior cesión a investigadores (Figura 3).

En **pacientes no neurológicos**, el estudio neuropatológico del SNC puede proporcionar información esencial para explicar la muerte y la evolución clínica del paciente: presencia de encefalopatías metabólicas, metástasis cerebrales, infartos o hemorragias cerebrales, infecciones del SNC, etc. Desde los servicios de AP se recomienda la realización de una autopsia clínica completa (incluyendo apertura craneal) en todos los casos. Es también en este tipo de autopsias donde es posible detectar patología neurológica subclínica, y ello es especialmente importante en el ámbito de las patologías neurodegenerativas. Las autopsias clínicas de pacientes no neurológicos son igualmente una fuente importante de cerebros de «control» para los bancos de tejidos neurológicos, siempre que se procesen adecuadamente desde el punto de vista ético-legal (consentimiento informado de donación) como una donación de tejido cerebral, bien pre mortem, o bien post mortem.

En **pacientes neurológicos**, la autopsia neuropatológica es fundamental para la correlación clínico-patológica en patología cerebrovascular, infecciosa y tumoral. El estudio neuropatológico del SNC post mortem tiene un papel especial en la evaluación de las **enfermedades neurodegenerativas**. Salvo en el caso de enfermedades genéticas (p. ej., enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer, de Parkinson o enfermedad de motoneurona con mutación patogénica conocida), el diagnóstico clínico de las enfermedades neurodegenerativas (esporádicas) es de probabilidad, y el diagnóstico definitivo es el que resulta del estudio neuropatológico del tejido post mortem. Las Tablas 8 y 9 resumen los pasos y los procedimientos empleados en el diagnóstico neuropatológico de estas enfermedades, por lo general en el contexto de bancos de tejidos neurológicos.

Aunque en los cortes teñidos con H/E, y con otras técnicas de rutina, es posible observar un buen número de inclusiones celulares, son las técnicas de inmunohistoquímica las que nos permiten observar la gran variedad de depósitos extracelulares y de inclusiones neuronales y gliales en los que se basa el diagnóstico neuropatológico final del caso. Con vistas a aplicar los criterios de diagnósticos de consenso, distinguiremos, pues, de una forma sistemática, entre:

- Depósitos extracelulares de proteína anómala (principalmente de β-amiloide).
- Inclusiones extracelulares, que representan inclusiones previamente intracelulares, tras la muerte neuronal.
- Pre-inclusiones neuronales, esto es, la presencia difusa de la proteína anómala en el citoplasma neuronal.
- Inclusiones neuronales, con diversas morfologías y localizaciones, incluyendo las inclusiones intranucleares.
- Inclusiones astrocitarias, altamente diversas (especialmente en las taupatías).
- Inclusiones oligodendrogliales, que siempre tienen un alto valor para el diagnóstico.

La distribución regional de las áreas de atrofia y el patrón de inclusiones observado con el panel de inmunohistoquímica ofrecen finalmente el cuadro completo que permite hacer el **diagnóstico neuropatológico** de todas las patologías presentes y el estadio de progresión de cada una de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahimi J, Woehrer A. Overview of cerebrospinal fluid cytology. Handb Clin Neurol. 2017;145:563-571.
2. Louis DN, Perry A, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed: Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
4. Nix JS, Moore SA. What every pathologist needs to know: the muscle biopsy. J Neuropathol Exp Neurol. 2020 Jul 1;79(7):719-733.
5. Dubowitz V, Sewry C, Oldfors A. Muscle biopsy: a practical approach. Elsevier; 2020.
6. Gray F, Duyckaerts C, de Girolami U. Pathology of skeletal muscle. Escourolle and Poirier's manual of basic neuropathology. Oxford; 2019 p. 299-340.
7. Hilton DA, Shivane AG. Neuropathology simplified: a guide for clinicians and neuroscientists. Springer; 2021.

8. Gray F, Duyckaerts C, de Girolami U.Pathology of peripheral nerves. Escourolle and Poirier's manual of basic neuropathology. Oxford; 2019 p. 341-372.
9. Weis J, Brandner S, Lammens M, et al. Processing of nerve biopsies: a practical guide for neuropathologists. Clin Neuropathol 2012;31:7-23.
10. Sommer C, Brandner S, Dyck PJ, et al. 147th ENMC International Workshop: guideline on processing and evaluation of sural nerve biopsies, 15-17 December 2006, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders 2008;18:90-6.
11. Vallat J-M, Funalot B, Magy L. Nerve biopsy: requirements for diagnosis and clinical value. Acta Neuropathol 2011;121:313-26.
12. Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ, et al. Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. Journal of the Peripheral Nervous System 2010;15:164-75.
13. Vallat J-M, Vital A, Magy L, et al. An Update on Nerve Biopsy. Journal of Neuropathology 2009;68:833-44.
14. https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html
15. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. Acta Neuropathol. 2012;123(1):1-11.
16. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. J Parkinsons Dis. 2017;7(s1):S71-S85.
17. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017 Jul 4;89(1):88-100.
18. Attems J, Toledo JB, Walker L et al. Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology in post-mortem brains: a multi-centre study. Acta Neuropathol. 2021 Feb;141(2):159-172.
19. Virameteekul S, Revesz T, Jaunmuktane Z, Warner TT, De Pablo-Fernández E. Pathological Validation of the MDS Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2023 Mar;38(3):444-452.
20. Kovacs GG. Tauopathies. Handb Clin Neurol. 2017;145:355-368.
21. Neumann M, Mackenzie IRA. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019 Feb;45(1):19-40.
22. Brettschneider J, Del Tredici K, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2013 Jul;74(1):20-38.
23. Nelson PT, Lee EB, et al. LATE-NC staging in routine neuropathologic diagnosis: an update. Acta Neuropathol. 2023 Feb;145(2):159-173.
24. Rüb U, Seidel K, Heinsen H, Vonsattel JP, den Dunnen WF, Korf HW. Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain. Brain Pathol. 2016 Nov;26(6):726-740.
25. Parchi P, de Boni L, et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. Acta Neuropathol. 2012 Oct;124(4):517-29.

BLOQUE IV

Patologías neurológicas

Patología sistémica

Coordinadores

Elda María Alba Suárez

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas Madrid.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Irene Gómez Estévez

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Neuróloga del CSUR de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Jose Antonio Monge Argilés

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Coordinador de la Consulta de Demencias, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica (ISABIAL), Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

Francisco Carlos Pérez Miralles

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Unitat d'Esclerosi Múltiple-Neuroimmunologia (CSUR). Miembro de ERN-RITA (European Reference Network for Immunodeficiency, Autoinflammatory, Autoimmune and Paediatric Rheumatologic Diseases).
Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

CAPÍTULO 35

Manifestaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas

Rafael Ángel Villino Rodríguez
Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Inés Esparragosa Vázquez
Servicio de Oncología Médica, Instituto del Cáncer de Montpellier (ICM), Montpellier (Francia).

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades sistémicas se caracterizan por una presentación variada, afectando frecuentemente a distintos órganos y sistemas. Dentro de estas localizaciones se encuentra el sistema nervioso, tanto central (SNC) como periférico (SNP), cuya afectación puede dar lugar a multitud de síndromes neurológicos superponibles a una etiología diferente. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son las alteraciones del nivel de consciencia, los trastornos del sueño, los cambios de comportamiento y las crisis epilépticas.

Durante este capítulo se desarrollarán los cuadros neurológicos secundarios a enfermedades sistémicas. Las manifestaciones derivadas de la anoxia cerebral, así como las de origen infeccioso, tóxico-metabólico o carencial se tratarán en sus capítulos correspondientes.

Tabla 1. Índice de contenidos

Enfermedades endocrinológicas	• Disfunción tiroidea • Disfunción pancreática
Enfermedades reumatológicas autoinmunes	• Arteritis de células gigantes • Arteritis de Takayasu • Enfermedad de Behçet • Lupus eritematoso sistémico (LES) • Artritis reumatoide (AR) • Síndrome de Sjögren • Sarcoidosis • Enfermedad relacionada con IgG4 • Otras vasculitis
Enfermedades digestivas	• Encefalopatía hepática. Enfermedad de Wilson • Enfermedad celíaca • Disfunción pancreática • Enfermedad inflamatoria intestinal • Cirugía bariátrica
Enfermedades oncológicas	• Afectación neurológica del cáncer sistémico • Complicaciones de tratamientos oncológicos
Enfermedades nefrourológicas	• Insuficiencia renal
Enfermedades cardíacas	• Accidente cerebrovasculares • Hemorragias cerebrales • Embolias sépticas • Complicaciones de tratamientos
Enfermedades hematológicas	• Déficit de hierro o vitamina B12 • Accidentes cerebrovasculares por hiperviscosidad • Complicaciones infecciosas de la inmunodepresión
Trasplante	

2. ORIGEN ENDOCRINOLÓGICO

2.1 Glándula tiroidea

Hipertiroidismo: las manifestaciones neurológicas asociadas a esta entidad son variadas. Los pacientes suelen referir inquietud motora, nerviosismo, insomnio y en ocasiones cuadros similares a la manía. El temblor tanto postural, como de acción es frecuente, así como las crisis epilépticas. La alteración de los movimientos oculares por infiltración

de los músculos extraoculares puede aparecer en la enfermedad de Graves (olftalompatía distiroidea). Aquellos pacientes con anticuerpos antiperoxidasa rara vez presentan cuadros de encefalopatía, que corresponde a la encefalitis de Hashimoto. También puede observarse patología muscular de curso subagudo sin elevación enzimática.

Hipotiroidismo: los síntomas más frecuentes corresponden a astenia, apatía, somnolencia e inatención, muchas veces se confunde con cuadros depresivos. Los estados de delirio y disminución del nivel de conciencia solo suceden en casos de cuadros graves de hipofunción tiroidea.

2.2 Páncreas

Diabetes: los pacientes con diabetes pueden desarrollar numerosas complicaciones neurológicas, derivadas mayormente de la vasculopatía diabética. Entre las complicaciones más frecuentes están los accidentes isquémicos agudos (se trata de forma más profunda en el capítulo de enfermedades vasculares), la neuropatía periférica (se trata de forma más profunda en el capítulo de polineuropatías), la miopatía diabética o las neuropatías craneales (más frecuente afectado el nervio facial y el nervio motor ocular común). El tratamiento va dirigido al buen control glucémico y a los síntomas desencadenados de la patología, como el dolor.

Hipoglucemia: los síntomas clínicos dependen de la causa precipitante de la edad del paciente y de otros factores concomitantes. El cuadro agudo puede presentarse como malestar, mareo y sudoración, inestabilidad, y finalmente alteración del nivel de conciencia. La administración errónea de insulina o hipoglucemiantes son las causas más frecuentes del cuadro. La hipoglucemia mantenida y crónica puede manifestarse como alteraciones del comportamiento o quejas de memoria. La hipoglucemia es una emergencia médica, el tratamiento depende de la intensidad de los síntomas; en ocasiones puede similar un evento isquémico agudo.

Hiperglucemia: las descompensaciones cetósicas de la diabetes tipo 1 pueden producir desorientación y coma, con un patrón respiratorio característico de Kussmaul. El tratamiento agresivo del edema cerebral podría mejorar el pronóstico de estos pacientes. La hiperglucemia no cetósica con hiperosmolaridad de la diabetes tipo 2 es una situación clínica que en ocasiones sugiere el debut de la enfermedad. Esta puede manifestarse como crisis, estupor o trastornos del movimiento (hemicorea/hamibalismo).

En las autopsias de pacientes con encefalopatía pancreática, se ha encontrado mielinosis central pontina, hemorragias petequiales y zonas de desmielinización.

3. ORIGEN INFLAMATORIO-REUMATOLÓGICO

Estas enfermedades están caracterizadas por un compromiso inflamatorio y una reacción autoinmune en el tejido conectivo, los vasos sanguíneos, las articulaciones y los músculos. Se clasifican en 3 grandes grupos: vasculitis, enfermedades del tejido conectivo y desórdenes inflamatorios crónicos.

3.1 Vasculitis

Arteritis de células gigantes: es una vasculitis granulomatosa de arterias de medio y gran calibre, con afectación principal de arteria temporal y ramas del cayado aórtico. Aparece principalmente a personas mayores de 50 años y de raza caucásica. El cuadro clínico corresponde a deterioro del estado general (febrícula, artralgias, mialgias, astenia, pérdida de peso) junto con cefalea, alodinia en el cuero cabelludo y dolor al masticar, asociado a elevación parámetros inflamatorios. Puede asociar dolor a nivel de cintura escapular, dolor y rigidez matutina.

La arteritis de células gigantes puede complicarse con ictus isquémicos de territorio posterior y ceguera brusca. En menor medida pueden ocasionar multineuritis craneal, de predominio en oculomotores, hipoacusia y vértigo; mientras que en las fases más avanzadas se observa necrosis focal de mucosas, cuero cabelludo y lengua.

En el diagnóstico de esta etiología la ecografía dúplex puede tener un papel importante. La presencia del halo hipoecoico en la zona arterial enferma, siendo esta la zona de mayor rendimiento para la biopsia. En el estudio de medicina nuclear se muestran áreas de captación del trazador en múltiples arterias (aorta y sus ramas).

El tratamiento de la enfermedad es a base de corticoides, si el paciente no tiene disminución de agudeza visual la dosis es de 60-80 mg de prednisona.

El caso contrario se recomienda metilprednisolona 500 mg asociada a ácido acetilsalicílico.

Poliarteritis nodosa (PAN): el SNC se ve afectado en el 45 % de los pacientes. La presentación clínica más frecuente es la encefalopatía, crisis epilépticas, ictus, hemorragia subaracnoidea o mononeuritis múltiple (60 %).

Arteritis de Takayasu: es una vasculitis granulomatosa que afecta principalmente a mujeres jóvenes en la 2ª-3ª década de la vida. Compromete principalmente a la arteria aorta, troncos supraórticos, arterias coronarias, renales y mesentéricas. El cuadro es de instauración progresiva y de curso insidioso, dado por claudicación de miembros superiores, cefalea, vértigo, dolor torácico de tipo anginoso, amaurosis fúgax, junto con alteración del estado general. En la exploración física puede objetivarse soplo carotideo y ausencia de pulso radial. Los estudios de angio-RM permiten objetivar estenosis y dilatación de las diversas arterias. En los estudios de PET-FDG se pueden proporcionar datos de la extensión y actividad de la enfermedad. Los corticoides es el tratamiento del momento agudo, pero pueden inducir remisiones; pero de mantenimiento se deben emplear inmunodepresores como azatioprina, metotrexato y micofenolato mofetil.

Enfermedad de Behçet: es una enfermedad sistémica crónica, de origen inflamatorio-autoinmune, aunque su etiología no está aclarada. Corresponde a una vasculitis con afectación de arterias y venas. Afecta principalmente en varones de tercera década; tiene un curso en brotes y remisiones. La afectación neurológica afecta en un porcentaje variable de pacientes (5-30 %). En muy pocos pacientes es la forma de debut. Las manifestaciones clínicas pueden clasificarse en tres grupos: a) vasculares (trombosis de senos venosos y aneurisma cerebral), b) parenquimatosas (meningoencefalitis, troncoencefálicas y medulares), c) neuromuscular (mononeuritis múltiple, neuropatía sensitivo-motora simétrica, síndrome de Guillain-Barré). Desde el punto de vista anatomopatológico lo característico es la presencia de manguitos perivasculares de infiltración por linfocitos, neutrófilos y esosinófilos con desmilinización, necrosis focal y gliosis. En la RM y angio-RM se detectan lesiones agudas, únicas o múltiples de tamaño variable, hipo-isointensas en secuencias T1 y T2-FLAIR que captan o no contraste; la localización suele ser en la unión meso-diencefálica, pedúnculo cerebeloso, protuberancia y bulbo raquídeo, ganglios basales, cápsula interna y nervio óptico. En el análisis de LCR puede ser normal o con leve pleocitosis mixta con hiperproteinorraquia y normoglucorraquia; pueden observarse bandas oligoclonales (BOC) con aumento de IgG. Para el tratamiento del neuro-Behçet se han utilizado corticoides, clorambucilo, metotrexato, talidomida y ciclofosfamida, micofenolato mofetil, anti-TNFα y tocilizumab.

Otras vasculitis: cabe nombrar la **vasculitis aislada** del SNC, que cursa con clínica de cefalea, encefalopatía, crisis epilépticas, deterioro cognitivo/demencia e ictus; la **polimialgia reumática**, con clínica de cefalea y dificultad para elevar los brazos; la arteritis de la temporal, que se presenta en forma de cefalea, pérdida visual incluso ceguera, encefalopatía, demencia e ictus; la **granulomatosis eosinofílica** (el síndrome de Churg-Strauss) que puede presentar problemas de memoria, síndromes confusionales, crisis epilépticas, hemorragia subaracnoidea o neuropatías; y la **granulomatosis con poliangeítis** (enfermedad de Wegener), donde es frecuente una meningitis granulomatosa basilar con afectación de pares craneales. Dentro del diagnóstico habría que realizar una analítica sanguínea, buscando una elevación de la VSG y de otros parámetros inflamatorios como la PCR. Podría ayudar una imagen vascular cerebral (ecografía Doppler según localización, resonancia magnética cerebral o estudio nuclear). El tratamiento se basa en el uso de corticoides en la fase aguda, y tratamiento inmunosupresor cuando sea necesario de mantenimiento.

3.2 Enfermedades del tejido conectivo

Lupus eritematoso sistémico (LES): es una enfermedad inflamatoria multisistémica con un abanico muy amplio de manifestaciones clínicas. Los criterios diagnósticos de esta enfermedad, implican la presencia de cuatro o más de las siguientes: exantema malar o discoide, fotosensibilidad cutánea, úlceras orales, artritis, serositis, nefropatía, alteraciones hematológicas, positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) y afectación neurológica (psicosis o crisis epilépticas). El curso de la enfermedad puede ser monofásico o en brotes, similar a la enfermedad de Behçet. Las manifestaciones clínicas del LES aparecen en el 10 % de los pacientes. Agrupándose en:

1) Periférico: mononeuritis múltiple, síndrome de Guillian-Barré, neuropatía autonómica y periférica, neuropatías craneales e inclusive miastenia *gravis.*

2) Central: crisis epilépticas, deterioro cognitivo y síndrome confusional, cefalea, trastornos del movimiento, patología vascular, patología desmielinizante.

3) Psiquiátrico: psicosis, trastornos emocionales y psicosis.

En los hallazgos de neuroimagen podemos ver una mielitis transversa. El tratamiento se divide en tratamiento sintomático y tratamiento de la enfermedad. Es importante la determinación de anticuerpos del síndrome antifosfolípido en los pacientes con lesiones isquémicas asociadas al LES, ya que esto condicionará la decisión terapéutica entre antiagregación y anticoagulación. Como tratamiento inmunosupresor se emplean corticoides, hidroxicloroquina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida o rituximab.

Artritis reumatoide (AR): las manifestaciones neurológicas de la AR son: polineuritis o multineuritis, neuropatía compresiva por las deformidades articulares y lesiones vasculíticas en SNC.

Síndrome de Sjögren: es una enfermedad autoinmune en la cual se produce destrucción de las glándulas exocrinas, principalmente las glándulas lagrimales y salivares, produciendo el cuadro clásico de xerostomía y xeroftalmia. Para el diagnóstico de esta enfermedad se deben cumplir los siguientes criterios: síntomas orales y oculares, test de Schimmer o rosa de Bengala positivo, sialoadenitis linfocítica en estudios de anatomía patológica; afectación de glándulas salivales por sailografía, gammagrafía o medida de flujo; y positividad para anticuerpos SSA (anti-Ro) o SSB (anti-La). Los síntomas neurológicos de la enfermedad son muy variables: alteraciones psiquiátricas, cefalea de características migrañosas, meningitis aséptica, meningoencefalitis, lesiones de aspecto desmielinizantes a nivel de cerebro y/o médula, mononeuritis múltiple y polineuropatía. Las lesiones en RM, en secuencias potenciadas en T2/FLAIR, son extensas y similares a las de neuromielitis óptica. En el LCR existe pleocitosis linfocitaria y bandas oligoclonales. Los ANA son positivos en la mitad de los pacientes, mientras que los anticuerpos anti-Ro y anti-La están presentes en un tercio de los pacientes. En el tratamiento se emplean corticoides, metotrexato, ciclofosfamida; y en cuadro de mayor gravedad fármacos biológicos anti-TNFα. El rituximab no tiene gran eficacia.

Sarcoidosis: Es una enfermedad granulomatosa sistémica con afectación multisistémica, con afectación fundamental de piel, aparato respiratorio y sistema linfático. Los síntomas neurológicos aparecen en alrededor del 5-10 %. La sarcoidosis es más frecuente en mujeres jóvenes entre 25-50 años. Menos del 15 % de los casos de afectación neurológica son aislados, pueden estar combinadas con afectación sistémica. La afectación de pares craneales es relativamente frecuente, donde la afectación del VII par craneal aparece en el 50 % de los casos. También puede haber lesión del nervio óptico (uni o bilateral) y la neuropatía del VIII par generalmente en su porción auditiva. La sarcoidosis se puede presentar a su vez como meningitis aséptica de curso crónico, cefalea, deterioro cognitivo, crisis epilépticas y trastornos de la marcha. A su vez, se puede manifestar como mielopatía sarcoidótica, neuropatía periférica y como miopatía. En resonancia magnética (con y sin contraste) se puede observar un engrosamiento focal o difuso de la duramadre o de las leptomeninges, así como también inflamación del nervio óptico y de otros pares craneales. El LCR es normal en una tercera parte de los pacientes; mientras que en el resto existe hipoglucorraquia con pleocitosis linfocitaria, presencia de bandas oligoclonares, aumento de IgG y elevación de ECA (sensibilidad <25 %). El tratamiento de primera línea son los corticoides con pulsos de metilprednisolona (0,5-1 g) durante 3-5 días, con posterior paso a vía oral y con una lenta pauta descendente (6-12 meses) hasta su retirada. En los casos refractarios se administran inmunosupresores orales como azatrioprina, metotrexato, micofenolato mofetil; mientras que para casos más severos como la mielitis se reservan los antagonistas de TNFα y CD20.

Enfermedad relacionada con IgG4: la afectación intracraneal de esta enfermedad se ha descrito como: hipofisitis inflamatoria, paquimeningitis hipertrófica, aneurismas de tipo micótico y leptomeningitis con deterioro cognitivo rápidamente progresivo. La IgG4 está elevada en suero en el 70 % de los casos. Los corticoides son los tratamientos de primera línea, si fracasan se puede emplear azatioprina, micofenolato mofetil o metotrexato.

4. ORIGEN DIGESTIVO

Enfermedad celíaca: es un proceso crónico inflamatorio y autoinmune que afecta al duodeno e intestino delgado, produciendo un síndrome malabsortivo

asociado a dolor abdominal, esteatorrea y pérdida de peso. Puede presentarse a cualquier edad.

Las manifestaciones neurológicas son múltiples y aparecen en un 15 % de los pacientes. Dentro de ellas están: la cefalea crónica, la fibromialgia, las crisis epilépticas, la neuropatía periférica, la afectación vestibular y ataxia cerebelosa, el deterioro cognitivo y los trastornos de la conducta, así como el déficit de atención e hiperactividad. La cefalea y las crisis epilépticas son más frecuentes en los niños y adolescentes. El diagnóstico se basa en la determinación sérica de los niveles de IgA así como de anticuerpos anti-transglutaminasa, acompañado del estudio histopatológico de la mucosa duodenal. El tratamiento es la dieta libre de gluten. Si la neuropatía no mejora hay evidencia del uso de inmunoglobulinas vía endovenosa.

Enfermedad inflamatoria intestinal: en la enfermedad inflamatoria intestinal las manifestaciones neurológicas más frecuentes son las alteraciones vasculares, los fenómenos tromboembólicos que obedecen a estados de hipercoagulabilidad, las complicaciones carenciales como neuropatía periférica de tipo axonal, la afectación del nervio auditivo junto con la lesión del nervio facial, una mayor incidencia de esclerosis múltiple y las vasculitis.

Cirugía bariátrica: la cirugía bariátrica para el tratamiento de pacientes con obesidad mórbida puede llevar a una afectación del SNC, similar a una encefalomielitis aguda diseminada, o del sistema nervioso periférico como polineuropatía crónica. El origen de la clínica puede ser compresivo, inmunológico o carencial múltiple.

Las complicaciones neurológicas más frecuentes por resección, derivación y plicatura gástrica son: disfunción cerebelosa, enfermedad de motoneurona, mielopatía por compromiso de los cordones posteriores y del haz corticoespinal, que se manifiesta con alteraciones en la sensibilidad propioceptiva y discriminativa, hiperreflexia y ataxia.

A la malabsorción de vitamina E se le han atribuido alteraciones neurológicas como el síndrome espinocerebeloso, que se produce después de la resección de intestino delgado, la radioterapia, el síndrome de asa ciega y la linfagiectasia telangiectasia. Este déficit se presenta en la atresia biliar y en la fibrosis quística. Los pacientes con diverticulosis yeyunal y síndromes de proliferación bacteriana pueden tener manifestaciones debidas al déficit de vitamina B12.

Las enfermedades hepáticas más frecuentes son encefalopatía hepática, enfermedad de Wilson (alteración del metabolismo del cobre que se deposita en el hígado, el cerebro, el riñón y la córnea) y degeneración hepatolenticular adquirida (la mayoría tiene desviaciones pontocerebelosas).

Enfermedad de Wilson: es una enfermedad hereditaria de origen autosómico recesivo, por mutaciones en el gen que codifica la proteína (ATP7B), que actúa como ATP-asa en el transporte del cobre. El defecto metabólico primario es la secreción lisosomal de cobre en la bilis. Fisiológicamente la eliminación del cobre se realiza a través de las heces, mientras que en estos pacientes se elimina por vía urinaria. A su vez, existe déficit de ceruloplasmina, la cual es la proteína transportadora del cobre, producida a nivel hepático. La edad más frecuente es entre los 8-16 años, y la forma de presentación más común es el síndrome parkinsoniano con distonía orofaríngea, junto con disartria, babeo y dificultad para comer. En otros pacientes predominan el temblor postural e intencional. El 10 % presenta cuadros psiquiátricos como trastornos afectivos, cambios de personalidad y/o deterioro cognitivo. La manifestación oftalmológica más común es el anillo de Kayser-Fleischer, se detecta en el 60-95 % de los pacientes con clínica hepática crónica y casi en el 100 % cuando tienen síntomas neurológicos. La enfermedad de Wilson debe sospecharse en cualquier paciente con un síndrome parkinsoniano/discinético o síndromes neuropsiquiátricos en personas jóvenes o con historia familiar positiva. La sospecha se incrementa cuando existe una elevación persistente de transaminasas o episodios de ictericia. El diagnóstico se establece con un nivel bajo de ceruloplasmina en sangre (<20 mg/dl); valores de cobre bajos en sangre (<80 mg/ml); cupruria superior a 100 mcg/24 horas. En los estudios de neuroimagen se objetiva hiperseñal en el tronco alrededor de los núcleos rojos conocido como signo de cara de panda gigante.

El objeto del tratamiento es disminuir los niveles de cobre, inicialmente con dieta pobre en este mineral (suprimir hígado, café, mariscos, chocolate, queso, frutos secos o setas); asociado a limitar la absorción con yoduro potásico (20 mg cuatro veces al día) o sales de zinc (50 mg cada 8 horas). También se puede aumentar su eliminación con quelantes (D-penicilamina 1-2 g/día; trietilenatetramina 900-

1200 mg/día en dos o tres tomas). Si se indica tratamiento con D-penicilamina se debe asociar vitamina B6 y vigilar la aparición de efectos adversos (lupus inducido por fármacos, síndrome nefrótico, miastenia, trompo/pancitopenia, etc.). La D-penicilamina se debe suspender en el tercer trimestre. En casos extremos se plantea trasplante hepático con buenos resultados en el 80 % de los pacientes.

5. ORIGEN ONCOLÓGICO

5.1 Complicaciones derivadas de los tratamientos

Las complicaciones derivadas de los tratamientos oncológicos (quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia), pueden tener formas de presentación aguda/subaguda o crónica, y afectar el sistema nervioso central, más frecuentemente, o el sistema nervioso periférico, requiriendo la valoración neurológica del paciente oncológico.

Neurotoxicidad secundaria a quimioterapia: la neurotoxicidad con afectación del sistema nervioso central y/o periférico es un efecto secundario común de muchos agentes quimioterápicos. Las formas de presentación clínica más frecuente son: la **neuropatía periférica** (síndrome neurológico más frecuentemente asociado con la quimioterapia), con clínica característica de dolor, alodinia e hiperalgesia en palmas y plantas, con parestesias y sensación de entumecimiento en las piernas, afectación de fibras longitud-dependientes, simétricas, de predominio sensitivo. Aparece frecuentemente en pacientes tratados con platinos —que en algunas ocasiones puede empeorar incluso con la retirada del fármaco (fenómeno de *coasting*)—, o con vincristina. En algunos casos, puede verse afectación motora o disautonomía, con estreñimiento y dolor abdominal. La evolución clínica de la neuropatía sensitiva es globalmente favorable tras la retirada del fármaco aunque variable en función del agente, con mejoría progresiva a lo largo de los años, aunque la recuperación es incompleta hasta en el 15-20 % de pacientes; la **encefalopatía difusa**, con clínica de alteración del nivel de consciencia (confusión, somnolencia, estupor o coma), pudiendo asociar crisis epilépticas, alucinaciones y algún signo de focalidad neurológica. Los estudios de neuroimagen van a resultar frecuentemente normales; los **déficits focales agudos**, de causa mayormente vascular (el fármaco más relacionado con ello es la L-asparaginasa, utilizada en el tratamiento de la leucemia, o el cisplatino, que se asocia con daño endotelial y, en consecuencia, con ictus isquémico o hemorrágico); y el **síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)**: con clínica de cefalea, alteración del nivel de consciencia, alteraciones visuales y crisis epilépticas. Se observan áreas hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 o FLAIR, fundamentalmente en ambas regiones parietooccipitales, aunque algunos pacientes también pueden tener lesiones en troncoencéfalo/cerebelo, ganglios basales o sustancia blanca anterior. Suele resolverse a lo largo de varios días a expensas de la corrección de las cifras elevadas de presión arterial, de las alteraciones metabólicas (como hipomagnesemia) y del tratamiento sintomático de las crisis epilépticas.

Otras presentaciones neurológicas son la **cerebelopatía**, con clínica de disartria, dismetría, ataxia y nistagmo, característico de tratamientos con dosis altas de citarabina endovenosa. En algunos pacientes se ha descrito mejoría con el tratamiento con corticoides; la **meningitis aséptica**, frecuente en pacientes que reciben metotrexato o citarabina intratecal o intraventricular. Los pacientes pueden presentar cefalea, rigidez de nuca/signos meníngeos y fiebre en las primeras 24 horas tras su administración. El líquido cefalorraquídeo suele evidenciar una pleocitosis con hiperproteinorraquia. Suele autolimitarse en las primeras 72 horas y no contraindica la posterior administración del fármaco. La corticoterapia (dexametasona) endovenosa suele emplearse algunos días antes como profilaxis y sirve para agilizar la recuperación tras el cuadro.

Neurotoxicidad derivada de la radioterapia: las complicaciones neurológicas asociadas a la radioterapia son más frecuentes con mayor volumen irradiado, edades extremas, presencia de factores de riesgo vascular, el uso simultáneo de quimioterapia y factores genéticos, entre otros. Los distintos efectos neurotóxicos de la radioterapia pueden ocurrir en un amplio espacio de tiempo desde el momento de la radiación. El manejo habitualmente se basará en la administración de corticoides a dosis variables. Las complicaciones más frecuentes con la **encefalopatía posrádica**, con clínica de somnolencia, cefalea, náuseas y vómitos y, en ocasiones, fiebre. Puede aparecer tras las primeras horas o días desde el inicio de la RT. El curso suele ser transitorio, aunque en pacientes con tumores de gran tamaño o que condicionan hipertensión intracraneal, puede darse una evolución desfavorable y fallecer a causa de herniación cerebral. Cuando el tratamiento con

radioterapia abarca el tronco del encéfalo, pueden aparecer diplopía, nistagmo, disartria, ataxia y pérdida auditiva (rombencefalitis subaguda). El tratamiento se basa en la administración o aumento de la dosis de corticoides (al menos 16 mg de dexametasona) unas 48-72 horas antes del tratamiento radioterápico; el **síndrome de somnolencia** con aparición de somnolencia, malestar general, anorexia y en ocasiones síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos, incluso papiledema). Suele instaurarse entre 5 y 8 semanas tras la irradiación y el uso de corticoides no está bien establecido en este síndrome; la **patología vascular:** aquellos pacientes sometidos a radioterapia presentan un elevado riesgo de desarrollo de ictus isquémicos o hemorrágicos por aterosclerosis acelerada y también se ha relacionado el desarrollo de distintos tipos de malformaciones vasculares (aneurismas, cavernomas, angiomas); el **síndrome SMART** (siglas de *stroke-like migraine attacks after radiation therapy*) es una complicación infrecuente que se caracteriza por cefalea migrañosa y síntomas focales de instauración aguda. El estudio de RM cerebral mostrará alteraciones de señal en corteza y captación transitoria de contraste como hallazgos elementales. Será necesario realizar el diagnóstico diferencial con eventos comiciales y vasculares isquémicos; y la **plexopatía postrádica** es un cuadro de afectación aguda reversible que se manifiesta durante o justo tras finalizar el tratamiento, un cuadro que en ocasiones puede ser doloroso, de omalgia, y parestesias en mano y antebrazo que suele ir acompañado de debilidad e incluso se ha descrito atrofia, en el que los estudios de conducción nerviosa y el EMG puede demostrar bloqueo de la conducción, pero no mioquimias, y que es habitualmente reversible. Las complicaciones derivadas de la radioterapia pueden aparecer meses o años tras haber recibido este tratamiento, siendo las más frecuentes la **leucopatía posrádica**, que puede ser asintomática o manifestarse con deterioro cognitivo y alteración de la marcha o parkinsonismo.

Neurotoxicidad derivada del uso de inhibidores de checkpoint: los inhibidores de *check-point* (ICI) son un tipo de anticuerpos monoclonales que se dirigen contra receptores que modulan de forma inhibitoria la respuesta inmunológica (PD1, PDL1, CTLA4). Constituyen un tipo de inmunoterapia pasiva que estimula la respuesta antitumoral al activar de forma generalizada el sistema inmune. La toxicidad neurológica constituye una expresión poco frecuente pero relevante, por su potencial gravedad, que suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento, y puede afectar a cualquier área del sistema nervioso. Es importante conocer esta entidad para incluir su sospecha dentro del diagnóstico diferencial, para retirar el fármaco y tratar de forma dirigida, con un tratamiento inmunosupresor empírico con corticoides a dosis variables de acuerdo con lo establecido en las guías, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis. Algunos casos refractarios, principalmente aquellos asociados a la detección de anticuerpos antineuronales, requieren de abordajes agresivos con terapias de segunda línea como ciclofosfamida o rituximab.

Neurotoxicidad derivada del uso de terapia CAR-T: la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T por sus siglas en inglés) constituye un tipo de inmunoterapia indicada en neoplasias hematológicas refractarias que reprograma genéticamente los propios linfocitos T del paciente contra un antígeno tumoral. La neurotoxicidad aparece en el 60-80 %, típicamente de forma precoz, y habitualmente acompaña al síndrome de liberación de citoquinas (SLC), la complicación más frecuente de estas terapias. La gravedad del SLT es el principal predictor de riesgo de aparición de neurotoxicidad, que habitualmente se manifiesta como una encefalopatía que puede presentarse de forma leve con inatención y confusión pero que rápidamente puede evolucionar hacia un deterioro del nivel de consciencia y coma en casos de edema cerebral agudo. De forma característica, aparecen trastornos del lenguaje del tipo afasia expresiva y mutismo. Estaría indicada la realización de TC craneal para detectar signos de edema y descartar otro tipo de complicaciones y una punción lumbar con fines de despistaje microbiológico y medición de presión intracraneal. La realización de un electroencefalograma también es útil, pues estos cuadros pueden asociar crisis epilépticas hasta en un tercio de los casos. El manejo se basará en una vigilancia estrecha neurológica y sistémica, tratamiento con corticoides para la neurotoxicidad y asociación de tocilizumab o siltuximab solo en presencia de un SLC asociado de acuerdo con las guías de tratamiento específico.

5.2 Complicaciones neurológicas del cáncer sistémico

Las complicaciones neurológicas en los pacientes con cáncer pueden responder a un amplio abanico de mecanismos directos e indirectos del tumor.

Aunque estas complicaciones no sean exclusivas de los pacientes oncológicos, resulta esencial conocer las diferencias etiológicas y clínicas subyacentes en este grupo de pacientes.

Complicaciones vasculares: las complicaciones cerebro-vasculares ocurren en el 15 % de los pacientes con cáncer, constituyendo el segundo trastorno más frecuente del SNC después de la enfermedad metastásica. Aunque este subgrupo de pacientes comparte los factores de riesgo vascular comunes en la población general y por ende las principales etiologías de estas complicaciones coinciden, a menudo presentan causas específicas relacionadas con el cáncer subyacente. El **ictus isquémico** puede ocurrir secundariamente a la compresión de los vasos sanguíneos, a formaciones embólicas procedentes de metástasis o tumores cardíacos, y, más raramente, debido a la infiltración tumoral de vasos sanguíneos. El ictus isquémico en el paciente con cáncer es con mayor frecuencia secundario a estados de hipercoagulabilidad indirectamente relacionados con el tumor o con el tratamiento oncológico. De esta forma, pueden producirse ictus isquémicos y hemorrágicos simultáneos en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). En pacientes con cáncer avanzado, podemos encontrar endocarditis trombóticas no bacterianas como causa de ictus isquémico cardioembólico. El tratamiento de esta entidad se aborda con más detalle en el capítulo de patología vascular. La **hemorragia cerebral** intraparenquimatosa es el tipo de sangrado cerebral más frecuente en los pacientes con cáncer, más frecuente en los pacientes con metástasis cerebrales. En las pruebas de neuroimagen el realce periférico del hematoma o un marcado edema pueden sugerir la presencia de una lesión tumoral subyacente. Las causas indirectas más habituales de hemorragia cerebral en el paciente con cáncer son la coagulopatía, y la plaquetopenia. El tratamiento de estas complicaciones es fundamentalmente de soporte y debe incluir la corrección de las alteraciones analíticas subyacentes, con indicación quirúrgica reservada en casos individuales. La **trombosis venosa cerebral**: la causa más frecuente es la coagulopatía sistémica, asociada más comúnmente a las leucemias.

Complicaciones epilépticas: aparecen en más del 10 % de los pacientes con cáncer, en relación con la progresión tumoral, en forma de lesiones parenquimatosas cerebrales o carcinomatosis meníngea, o secundaria a tratamientos oncológicos, a trastornos hidroelectrolíticos o bien en el marco de una encefalitis infecciosa o paraneoplásica. Las crisis epilépticas ocurren como la primera manifestación de una metástasis cerebral en casi un 20 % de los pacientes. Esta predisposición varía en función del cáncer subyacente y de la localización de la lesión, con un riesgo mayor cuando se afectan áreas corticales. La profilaxis antiepiléptica en pacientes con metástasis o tumores primarios no está indicada en ausencia de crisis. Se recomienda evitar el uso de inductores enzimáticos como la carbamazepina, fenitoína o fenobarbital dado su potencial para reducir los niveles circulantes de múltiples quimioterápicos y corticoesteroides. Los antiepilépticos como el ácido valproico pueden aumentar la concentración sanguínea de los tratamientos concomitantes y el riesgo de toxicidad. En este sentido, el levetiracetam presenta un perfil ventajoso que, sumado a su tolerabilidad y efectividad, le otorgan un rol preferente en pacientes que reciben tratamientos activos. En el contexto de crisis secundarias a lesiones que han aumentado su tamaño o edema circundante, el uso de corticoides se asocia a un mejor control de la frecuencia de las mismas.

Complicaciones infecciosas: los pacientes con cáncer presentan un riesgo aumentado de infecciones oportunistas del SNC debido al estado de inmunosupresión. Es necesario mantener un alto índice de sospecha de posibles infecciones del sistema nervioso en estos pacientes, pues a diferencia de la población general, a menudo presentan un cuadro clínico paucisintomático con menor incidencia de síntomas de alarma (fiebre, cefalea o signos meníngeos). El abordaje diagnóstico y tratamiento empírico deben guiarse por el tipo de cáncer subyacente, tratamientos oncológicos activos, antecedentes epidemiológicos (ej. neurocirugía reciente o TPH), grado y tipo de inmunosupresión, síndrome clínico y resultados del LCR o pruebas de imagen. En este sentido, es importante tener en cuenta que pacientes con neutropenia pueden no desarrollar pleocitosis del LCR en el seno de una infección del SNC, por lo que ante su sospecha es crucial mantener la cobertura antimicrobiana hasta que el despistaje infeccioso se haya completado. El abordaje diagnóstico-terapéutico de los síndromes infecciosos en pacientes con cáncer puede englobarse en el de pacientes con inmunosupresión crónica (ver capítulo correspondiente).

Compresión medular: la compresión medular metastásica acontece en el 3-5 % de los pacientes con cáncer, e involucra mayoritariamente segmentos torácicos. Estos pacientes presentan dolor dorsal, que

típicamente empeora con el decúbito, irradiado frecuentemente, acompañado de síntomas sensitivos y/o debilidad de miembros, así como compromiso esfinteriano. Habitualmente pueden encontrarse en la exploración reflejos miotáticos exaltados, presencia de Babinski, hipertonía, aunque tanto en situaciones de shock medular como en compresiones de cauda equina estarán ausentes. Las lesiones por encima del nivel C5 suponen un riesgo para la función respiratoria y aquellas tanto cervicales como torácicas altas pueden conducir a una disregulación autonómica (hipertensión extrema, bradicardia, arritmias cardíacas). Suele corresponder al neurólogo el rol de identificar los signos de compresión e indicar el estudio mediante RM urgente. En el momento de su reconocimiento, debe indicarse el tratamiento con corticoides a dosis altas con un bolo intravenoso de 10-16 mg de dexametasona seguido de 12-16 mg/día como terapia de mantenimiento. El tratamiento sería la descompresión quirúrgica y/o RT, ambas con la finalidad de reducir el dolor y mejorar el pronóstico funcional.

Complicaciones tóxico-metabólicas: el paciente con cáncer, sobre todo avanzado, presenta un riesgo elevado de experimentar alteraciones electrolíticas y metabólicas secundarias a estados de desnutrición o deshidratación, fallo orgánico, paraneoplásicas o derivadas del uso de medicaciones sintomáticas como los corticosteroides, opioides o benzodiacepinas.

6. ORIGEN NEFROUROLÓGICO

Las complicaciones neurológicas de origen nefrourológico son debidas a una etiología toxico-metabólica o carencial (como la encefalopatía urémica o la neuropatía periférica), que se tratarán en sus apartados correspondientes.

En segundo lugar, las complicaciones neurológicas de la diálisis son la encefalopatía progresiva por diálisis, la cefalea por hemodiálisis, el hematoma subdural por problemas de coagulación, los accidentes cerebrovasculares y el síndrome de desequilibrio. Todos estos se tratan en sus capítulos correspondientes.

Además, como complicaciones neurológicas del trasplante renal estarían los linfomas primarios, las infecciones oportunistas y todas aquellas derivadas de un origen metabólico-carencial.

7. ORIGEN CARDÍACO

Las enfermedades cardíacas pueden complicarse con una patología neurológica, en forma de embolia cerebral, encefalopatía metabólica y como causa secundaria del uso de medicación cardiovascular (por ejemplo: hemorragia cerebral por uso de anticoagulantes). Debido al amplio número de enfermedades y complicaciones derivadas de sus tratamientos, estas se tratarán como causas, en cada capítulo correspondiente.

8. ORIGEN HEMATOLÓGICO

Las complicaciones neurológicas derivadas de las enfermedades hematológicas son derivadas de la anemia, de los síndromes de hiperviscosidad, trombocitopenias, hemofilias, coagulación intravascular diseminada, hemocromatosis, anticoagulación y deficiencias de vitaminas.

Teniendo en cuenta que lo más frecuente es la aparición de patología vascular cerebral, infecciones por el estado de inmunosupresión, o complicaciones de origen carencial, esto se tratará como causas, en cada capítulo correspondiente.

9. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL TRASPLANTE

Las complicaciones neurológicas pueden ser agudas, subagudas o crónicas. Afectan a un cuarto de los pacientes trasplantados. No solo son complicaciones del tipo infeccioso sino también metabólico o tóxico. Estas pueden dividirse en encefalopatías y cuadros confusionales: pueden ser secundarios a encefalopatías hipóxico-isquémicas, o encefalopatías metabólicas; neurotoxicidad por fármacos inmunodepresores; lesiones isquémicas; infecciones oportunistas del SNC; cefalea; crisis epilépticas; y/o patología neuromuscular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eatman JD, Simpson EP. Chapter 24 - Neurologic Complications of Systemic Disease.; 2017:336-352. doi:10.1016/B978-0-323-35948-1.00024-3
2. T J Postm, JJ Heimans. Neurological complications of chemotherapy to the peripheral nervous system. Handbook of Clinical Neurology 2012, vol 105.

3. Lee EQ. Neurologic Complications in Patients With Cancer. Continuum (Minneap Minn). 2020 Dec;26(6):1629-45.
4. Cacabelos Pérez P, Sevillano García MD, Cacho Gutiérrez J. Patología neurológica por procesos endocrinos. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2011;10(71):4825-4827. doi:10.1016/S0304-5412(11)70015-4
5. Eatman JD, Simpson EP. Neurologic Complications of Systemic Disease. In: Neurology Secrets. Elsevier; 2017:336-352. doi:10.1016/B978-0-323-35948-1.00024-3
6. Rubinos C, Ruland S. Neurologic Complications in the Intensive Care Unit. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16(6):57. doi:10.1007/s11910-016-0651-8
7. Vellanki K, Bansal VK. Neurologic Complications of Chronic Kidney Disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15(8):50. doi:10.1007/s11910-015-0577-6
8. Zarranz, JJ. (2018). Manifestaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas y metabólicas adquiridas (Elsevier), Neurología (6ª ed., Vol. 33, pp. 779-795).
9. Mohile NA. Medical Complications of Brain Tumors. Brain Tumors. Published online 2017:18.
10. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, et al. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. J Neurooncol. 2011;104(1):205-214. doi:10.1007/s11060-010-0460-x
11. Damek DM. Cerebral Edema, Altered Mental Status, Seizures, Acute Stroke, Leptomeningeal Metastases, and Paraneoplastic Syndrome. Emergency Medicine Clinics of North America. 2009;27(2):209-229. doi:10.1016/j.emc.2009.02.003
12. Martínez-García M, Servitja Tormo S, Vilariño Quintela N, et al. SEOM-GEINO clinical guideline of systemic therapy and management of brain central nervous system metastases (2021). Clin Transl Oncol. Published online March 8, 2022. doi:10.1007/s12094-022-02803-0
13. Zurera ME, Villena BM, Fernández AMC. Manejo de las urgencias y emergencias neurooncológicas. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2019;12(90):5293-5302. doi:10.1016/j.med.2019.11.013
14. Jo JT, Schiff D. Management of neuro-oncologic emergencies. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 141. Elsevier; 2017:715-741. doi:10.1016/B978-0-444-63599-0.00039-9

CAPÍTULO 36

Encefalopatía hipóxico-isquémica

Juan Martín-Arroyo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

María Rivera-Sánchez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Marta Fernández-Matarrubia
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander.

1. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica es un síndrome secundario a la reducción del aporte de oxígeno y flujo sanguíneo a nivel cerebral. Su etiología es diversa, pudiendo ser secundaria a hipoxemia a nivel sistémico en casos de insuficiencia respiratoria grave; alteraciones en el transporte de oxígeno como la que se produce en casos de anemia aguda severa o intoxicaciones por monóxido de carbono; o a una disminución del flujo sanguíneo cerebral, como tiene lugar en una parada cardiorrespiratoria[1].

La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal secundaria a complicaciones perinatales es la forma de presentación más frecuente de este síndrome en la infancia. En el caso del adulto, tema en el que centraremos el presente capítulo, la causa principal de la encefalopatía hipóxico-isquémica es la parada cardiorrespiratoria (PCR). A continuación, trataremos las principales características clínicas, aspectos diagnósticos, pronóstico y tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de la PCR extrahospitalaria en el adulto es de 62 casos por 100 000 habitantes/año y, de ellos, aproximadamente el 72-85 % tiene una causa cardíaca primaria[2]. La tasa de mortalidad oscila entre el 60 y el 85 %, y hasta un 80 % de los pacientes que sobreviven a una PCR permanece en situación de coma, estado vegetativo persistente o estados de mínima consciencia[3].

En la mayoría de las ocasiones, proporcionar un pronóstico neurológico preciso tras una PCR supone un reto para el neurólogo. En las primeras 48-72 horas la mortalidad por la inestabilidad hemodinámica y el fracaso multiorgánico predominan, pero posteriormente, en torno a dos tercios de los pacientes que ingresan en una unidad de cuidados intensivos tras una PCR mueren de forma secundaria al daño cerebral hipóxico-isquémico[4], en gran parte de los casos el fallecimiento se produce por la retirada de las medidas de soporte ante la sospecha de un pronóstico neurológico infausto. En los pacientes que sobreviven, la extensión del daño cerebral secundario a la hipoxia determinará el pronóstico a largo plazo. Aquellos pacientes que recuperan un buen nivel de consciencia, presentan una alta prevalencia de problemas cognitivos a largo plazo[5].

En el caso de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, la incidencia varía según el grado de desarrollo del país, partiendo de una incidencia de 1,5 por cada 1000 nacidos vivos en los países desarrollados, a una incidencia que puede alcanzar los 26 casos por cada 1000 nacidos vivos en aquellos en vías de desarrollo[6].

3. FISIOPATOLOGÍA

El daño cerebral por hipoxia no es un proceso estático único, sino que se produce por la aparición y perpetuación de diferentes mecanismos, no solo en el momento inicial de la hipoxia-anoxia, sino también en las horas y días siguientes a la restauración del flujo sanguíneo cerebral. La mayoría de los estudios en relación a la fisiopatología del daño hipóxico-isquémico cerebral agudo en adultos se basa en el estudio de pacientes que han sufrido una PCR reanimada. En estos casos, la hipótesis más defendida es la de un modelo de daño cerebral en dos fases: un primer período de daño agudo secundario a la isquemia, y un segundo tiempo de daño cerebral secundario a reperfusión tras la restauración del flujo sanguíneo cerebral[4,7].

3.1 Daño cerebral inicial por isquemia

El cerebro es un órgano con una alta demanda energética y de oxígeno y el mantenimiento de la perfusión cerebral supone el 15-25 % del gasto cardíaco[8,9]. No todas las estructuras del cerebro tienen la misma susceptibilidad al cese de flujo de sanguíneo cerebral, siendo más vulnerables a la isquemia los ganglios basales (especialmente el núcleo caudado y putamen), el sector CA1 del hipocampo, las células cerebelosas de Purkinje y el neocórtex[10].

La ausencia de oxígeno detiene el metabolismo aeróbico cerebral habitual, favoreciéndose un metabolismo anaeróbico con acidosis secundaria, y un déficit de producción de ATP (trifosfato de adenosina). Los canales iónicos de membrana dependientes de este sustrato energético fallan y, en consecuencia, se produce un acúmulo masivo de sodio a nivel intracelular, lo que ocasiona no solo la despolarización celular, sino también la entrada de agua a la célula, con el consiguiente edema citotóxico. La despolarización de membrana favorece además el paso al espacio intracelular de calcio, lo que promueve la activación de enzimas líticas (proteasas, fosfolipasas) e incrementa el daño mitocondrial. Esto contribuye al fallo del metabolismo aeróbico, activa el metabolismo anaeróbico y conduce a la liberación de radicales libres de oxígeno con capacidad de producir toxicidad neuronal. Además, el calcio promueve la activación y liberación del glutamato, un neurotransmisor excitatorio, que aumenta el flujo de calcio intracelular y el consiguiente daño neuronal mediante los mecanismos referidos previamente. Se considera este estado de **hiperexcitabilidad** como uno de los mecanismos que perpetúan el daño cerebral[4,7].

En la Figura 1 se resumen los principales mecanismos implicados en el daño cerebral inicial por la isquemia.

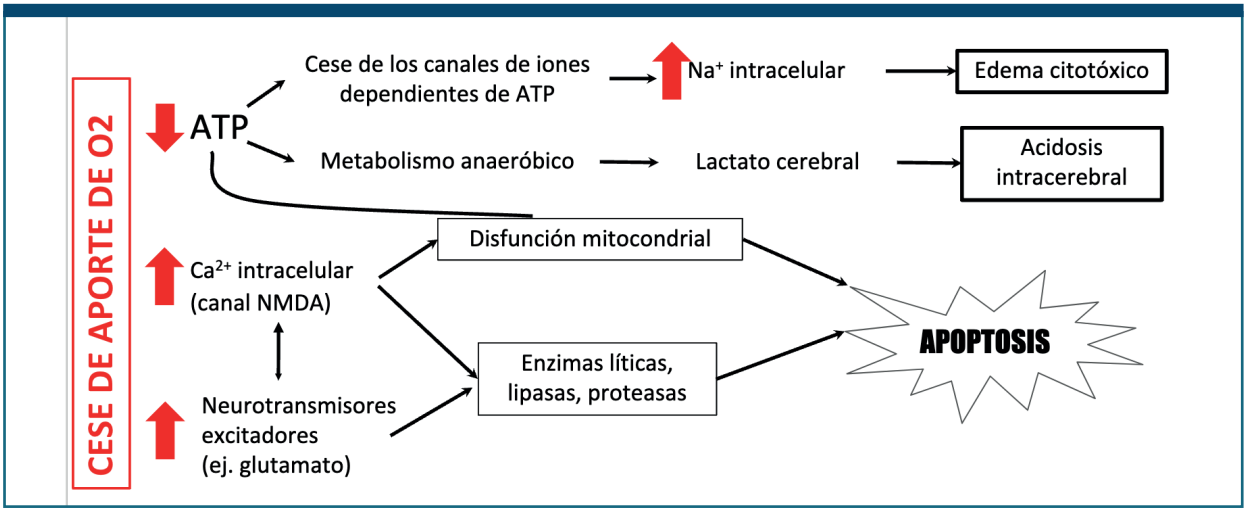
3.2 Daño cerebral en segundo tiempo por reperfusión

Durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar el flujo cerebral se recupera parcialmente, no consiguiendo suplir por completo las necesidades energéticas neuronales, por lo que el daño isquémico se mantiene[9]. Una vez se recupera la circulación espontánea y, en consecuencia, el flujo sanguíneo cerebral normal, la reperfusión de las áreas cerebrales que han sufrido isquemia conlleva la activación de una serie de mecanismos que incrementan el daño neuronal, además de persistir los mecanismos iniciados en la fase previa (hiperexcitabilidad, aumento del calcio intracelular, liberación de radicales libres de oxígeno).

Se considera que la neuroinflamación juega un papel importante, con la participación del sistema inmune innato, tanto mediante la activación de la microglía como mediante el paso de células blancas sistémicas que pueden pasar a la circulación cerebral gracias a la lesión del endotelio vascular y al aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. Este daño en la barrera hematoencefálica también favorece la formación de edema vasogénico[4], que junto con el edema citotóxico, contribuye al aumento de la presión intracraneal y, en consecuencia, al empeoramiento del flujo sanguíneo cerebral.

También se defiende la existencia del llamado fenómeno de *no-reflow*, consistente en una ausencia de reperfusión a nivel de la microcirculación debido a la alteración de los mecanismos cerebrales de autorregulación vasomotora, la disminución de la producción de óxido nítrico y la vasoconstricción secundaria. Se postula que en aquellas áreas más afectadas por el fenómeno de *no-reflow* (especialmente el núcleo estriado, hipocampo, amígdala y tálamo), tendrían lugar fenómenos de hipercoagulabilidad, con formación de fibrina intravascular y microtrombosis, lo que favorecería el daño isquémico[4].

Figura 1



4. CLÍNICA

La pérdida de consciencia se produce en los primeros 4-10 segundos tras el cese del flujo sanguíneo cerebral[11]. Una vez se restaura el flujo sanguíneo, el nivel de consciencia puede estar deteriorado no solo de forma secundaria al propio daño cerebral, sino también al uso de fármacos sedantes, y será necesario asegurarse de la retirada de estos cuando posteriormente se quiera realizar una valoración neurológica del paciente.

Las crisis epilépticas ocurren en un tercio de los pacientes adultos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Las mioclonías son el tipo de crisis más frecuente y consisten en contracciones musculares repentinas e involuntarias, de corta duración, que afectan a la musculatura facial, axial y de extremidades, y que aparecen de forma espontánea o precipitadas por el estímulo táctil o auditivo. Pueden ser de origen epiléptico o no epiléptico y para distinguirlo es útil realizar un EEG. Cuando aparecen de forma generalizada y se prolongan durante más de 30 minutos en un paciente en coma tras una PCR reanimada, se habla de estatus mioclónico[12]. El estatus mioclónico suele ocurrir de forma temprana, en las primeras 24-48 horas tras la PCR, aunque inicialmente pueda no objetivarse por el uso de fármacos sedantes y relajantes musculares. En la mayoría de las series, se asocia a un mal pronóstico neurológico[4,10]. Aunque menos frecuentes, otros tipos de crisis epilépticas que pueden presentar estos pacientes son las crisis focales motoras o las crisis tónico-clónicas generalizadas. Por último, en aquellos pacientes que persisten con bajo nivel de consciencia de forma injustificada y en ausencia de clínica motora se debe descartar un estatus epiléptico no convulsivo.

Los déficits neurológicos focales son poco frecuentes. Su presencia obliga a realizar una prueba de neuroimagen para descartar una lesión isquémica focal debida, por ejemplo, a una embolia cerebral secundaria a una arritmia cardíaca durante la parada o a un ictus hemodinámico en relación con una estenosis extra o intracraneal significativa.

Un pequeño porcentaje de pacientes que sobreviven a una PCR puede permanecer en un estado vegetativo persistente, en el que solo se mantienen las funciones hipotalámicas y autonómicas troncoencefálicas, o en un estado de mínima consciencia, en el que se conserva una leve actividad cognitiva residual. En estos casos, la esperanza de vida es variable, entre dos y cinco años, siendo las causas fundamentales de fallecimiento las infecciones respiratorias o urinarias, el fallo multiorgánico, la muerte súbita o la insuficiencia respiratoria[13].

En los pacientes que recuperan un buen nivel de consciencia, es frecuente encontrar la presencia de un daño cognitivo a largo plazo, principalmente justificado por la sensibilidad del lóbulo temporal medial al daño isquémico. Según algunas series, hasta un 30 % de los pacientes presentan deterioro cognitivo a los 4 años tras la PCR[13]. Se produce un deterioro en todos los dominios, siendo más prominente la afectación de la memoria, seguido de la atención y la función ejecutiva[14].

Tabla 1

Cerebral Performance Categories Scale (CPC)		
CPC 1	Capaz de trabajar y llevar una vida normal. Puede tener pequeños déficits neurológicos o psicológicos	Buen pronóstico neurológico
CPC 2	Suficiente para trabajar a tiempo parcial en un entorno protegido o independiente para las actividades de la vida diaria	
CPC 3	Dependiente de otras personas para las actividades de la vida diaria debido a las secuelas neurológicas. Alteraciones cognitivas graves	Mal pronóstico neurológico
CPC 4	Coma o estado vegetativo	
CPC 5	Muerte	

La escala *Cerebral Performance Categories* (CPC) (Tabla 1) es una de las más utilizadas para describir la situación clínica y funcional del paciente. Consiste en una escala de cinco puntos: CPC 1 (no discapacidad o mínima); CPC 2 (discapacidad neurológica menor); CPC 3 (discapacidad neurológica grave); CPC 4 (estado vegetativo persistente); y CPC 5 (muerte).

5. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Las principales herramientas diagnósticas en la valoración inicial de un paciente que haya sufrido una PCR con recuperación de la circulación espontánea son la exploración neurológica, el electroencefalograma (EEG), los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), los biomarcadores en fluidos y la neuroimagen. En la Tabla 2 se resumen los hallazgos más relevantes de estas pruebas y su implicación pronóstica.

5.1 Exploración neurológica

El examen neurológico ha de realizarse de la forma más precoz posible y periódicamente (al menos, cada 24 horas) para poder detectar cambios entre las distintas exploraciones. Previo a su realización, es necesario conocer si el paciente se encuentra bajo los efectos de fármacos sedantes o relajantes musculares y si se ha inducido hipotermia[15].

Dentro de la exploración neurológica, tienen especial relevancia la evaluación de los reflejos del tronco del encéfalo (fundamentalmente los reflejos fotomotor, corneal y oculovestibular), la respuesta motora al dolor (las respuestas localizadoras al dolor y flexoras suponen un mejor pronóstico que la respuesta extensora o ausencia de respuesta a estímulos nociceptivos) y la presencia de mioclonías durante las primeras 72 horas, especialmente aquellas generalizadas o multifocales de duración prolongada (más de 30 minutos)[16].

Los signos de mejor pronóstico en las horas posteriores son el seguimiento ocular y la realización de órdenes.

Los reflejos fotomotor y corneal se pueden realizar de forma sencilla a pie de cama. Para evocar el reflejo fotomotor se debe iluminar la pupila con un haz de luz y observar si aparece constricción de la pupila ipsilateral (reflejo fotomotor directo) y contralateral (reflejo fotomotor consensuado). Existen también pupilómetros automáticos que cuantifican la respuesta pupilar. El reflejo corneal se explora tocando ligeramente la parte externa de la esclera del globo ocular con una gasa o algodón, y la respuesta normal consiste en el cierre de ambos párpados. Ambos reflejos pueden estar ausentes en pacientes bajo el efecto de los fármacos sedantes del sistema nervioso central, y el reflejo corneal, también por el uso de relajantes musculares.

Una respuesta motora ausente o extensora al dolor (puntuación 1 o 2 en el componente motor de la Escala de Coma de Glasgow) tradicionalmente se asocia con un peor pronóstico neurológico. Sin embargo, la especificidad de este hallazgo es baja. Al igual que el reflejo corneal, la respuesta motora depende de la contracción del músculo estriado, por lo que puede estar interferida por el uso de relajantes musculares.

Cabe mencionar que, en el contexto de la situación clínica de estos pacientes, los hallazgos de la exploración neurológica han de interpretarse con cautela, puesto que esta puede estar interferida por el uso de fármacos sedantes o antiepilépticos, o la existencia de alteraciones metabólicas.

5.2 Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) es una prueba no invasiva, que presenta la ventaja de ser portátil y poder utilizarse a pie de cama. Su utilidad en la valoración inicial del paciente tras la recuperación de una PCR

Tabla 2. Factores pronósticos en la encefalopatía postanóxica

	Buen pronóstico	VPP (IC 95 %)	Mal pronóstico	TFP (IC 95 %
Exploración neurológica				
Reflejo fotomotor	Presente bilateralmente (72 h)	61 % (50-71)	Ausente bilateralmente (72 h)	0,5 % (0-2)
Reflejo corneal	Presente bilateralmente (72 h)	62 % (51-72)	Ausente bilateralmente (72 h)	5 % (0-25)
Mioclonías tempranas	-	-	Estatus mioclónico EEG reactivo	0 % (0-3) 5-11 % (3-26)
Respuesta motora al dolor	Flexión o localización (72 h)	81 % (66-91)	Extensora o ausente	10-24 % (6-48)
Electroencefalograma				
Actividad de fondo	Continua a las 12-24 h Voltaje normal	92 % (80-98) 72 % (53-86)	Supresión o bajo voltaje (24 h) Brote-supresión (24 h)	0 % (0-17) 0 % (0-11)
Reactividad	Presente en hipotermia Presente en normotermia	86 % (76-92) 78 % (64-88)	Ausente en hipotermia Ausente en normotermia	2 % (0-9) 7 % (1-15)
Descargas periódicas	-	-	Presentes	2 % (0-11)
Actividad epileptiforme transitoria	-	-	Presentes en hipotermia Presentes en normotermia	0 % (0-30) 9 % (2-21)
Potenciales evocados				
PESS	Presentes bilateralmente	58 % (49-68)	Ausente bilateralmente	0,5 % (0-2)
Biomarcadores				
NSE	<33 mcg/l (48 h)	63 % (52-83)	>120 mcg/l (48 h) >68 mcg/l (48 h)	0 % (0-1) 1 % (1-3)
Neuroimagen				
TAC	Diferenciación materia gris-blanca (2-48 h)	37 % (9-75)	Desdiferenciación materia gris-blanca (2-48 h)	0 % (0-12)
RM	Ausencia de restricción en difusión (24 h-7 días)	73 % (45-92)	Restricción en difusión (24 h) Restricción en difusión (7 días)	0 % (0-22) 54 % (26-80)

IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; NSE: enolasa neuronal específica; PESS: potenciales evocados somatosensoriales; RM: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada; TFP: tasa de falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo. Adaptado de Rossetti *et al*, 2016.

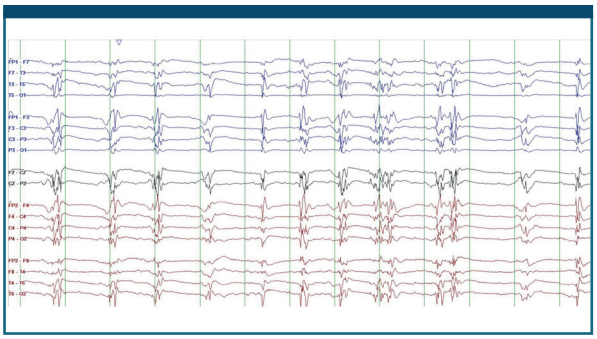
está ampliamente contrastada. Se recomienda su realización una vez transcurridas al menos 12 horas desde la PCR, realizando posteriormente estudios seriados a intervalos de 12-24 horas[17].

Para su correcta interpretación, es necesario conocer los fármacos sedantes que se están administrando al paciente y que puedan modificar el resultado de la prueba. Por ejemplo, el empleo de midazolam a dosis superiores de 0,1-0,2 mg/kg/h o de propofol a dosis mayores de 2-3 mg/kg/h pueden afectar al trazado de base o a la reactividad EEG.

Un EEG con actividad de fondo de amplitudes normales, con frecuencias en el rango normal (8-12 Hz) o ligeramente disminuidas, se asocia con un buen pronóstico. Por el contrario, existen determinados hallazgos EEG asociados a un pronóstico desfavorable, entre los que se incluyen:

1) Alteraciones de la actividad de fondo: trazado isoeléctrico, patrón de brote-supresión, trazado discontinuo y coma α (ritmo dominante en rango de 8-13 Hz en ausencia de reactividad a estímulos). En la Figura 2 se muestra un ejemplo de patrón brote-supresión.

Figura 2. EEG digital. Montaje longitudinal bipolar



Se aprecia un patrón de brote-supresión, con brotes de ondas agudas y ondas lentas que se alternan con periodos de disminución de la actividad de fondo.

2) Reactividad: descargas rítmicas o periódicas inducidas por estímulos.

3) Actividad epileptiforme: puntas, polipuntas, ondas y ondas agudas, tanto aisladas o de forma periódica. Su presencia es suficiente para el inicio de tratamiento con fármacos antiepilépticos.

Según estudios recientes, los hallazgos EEG que se asocian de forma más consistente con un pronóstico desfavorable son la supresión de la actividad de fondo (>99 % de la actividad <10 μV) y el patrón brote-supresión (50-99 % del registro con periodos de supresión alternando con brotes) transcurridas más de 24 horas tras la PCR[18]. En las primeras 24 horas, la presencia de estos patrones es relativamente frecuente en pacientes que posteriormente tendrán un pronóstico favorable. Por otra parte, la ausencia de reactividad, las descargas periódicas y la actividad epileptiforme esporádica de forma aislada presentan menor especificidad para predecir un mal pronóstico[18].

5.3 Potenciales evocados somatosensoriales

Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) evalúan la integridad de la vía somestésica, incluyendo los núcleos de relevo y la corteza cerebral. Este examen tiene la ventaja de ser una prueba no invasiva, que no requiere movilizar al paciente y que no se ve afectada por el efecto de fármacos como propofol o midazolam (sí puede alterarse en caso de coma barbitúrico). Se trata de una prueba que, si está alterada, se asocia con elevada especificidad a un mal pronóstico neurológico.

Para su realización, se produce un registro promediado de la respuesta electrográfica cortical tras una estimulación eléctrica repetida sobre el nervio mediano, evaluando así la integridad de las vías nerviosas desde el nervio periférico hasta el córtex sensitivo, incluyendo el cordón posterior, el lemnisco medial, el tronco del encéfalo, y el tálamo. La ausencia bilateral de la respuesta evocada cortical (onda N20) es un indicador de mal pronóstico neurológico[19]. La calidad del registro debido a la existencia de artefacto muscular es un factor que limita su interpretación y que puede controlarse mediante el uso de bloqueantes neuromusculares.

5.4 Biomarcadores

Son muchos los biomarcadores de daño neuronal que han sido investigados y empleados en los últimos años. El más usado en la encefalopatía hipóxico-isquémica es la enolasa neuronal específica (conocida por su acrónimo en inglés, NSE).

La NSE es una enzima presente casi exclusivamente en las células neuronales y neuroendocrinas. Participa en el metabolismo de la glucosa, y en situaciones de muerte neuronal es liberada y puede ser detectada en la sangre. La elevación de los niveles séricos de NSE es un dato de mal pronóstico neurológico, siendo su sensibilidad baja. Para su correcta interpretación, deben descartarse lesiones en el sistema nervioso central (hemorragias, traumatismos, tumores, etc.), neoplasias sistémicas e hipotermia. Los niveles séricos de NSE típicamente descienden después de las primeras 24 horas en pacientes que experimentan una evolución clínica favorable, mientras que en aquellos con mal pronóstico los valores de la enzima se incrementan de forma progresiva hasta alcanzar un pico a las 48-96 horas. Valores de NSE >33 mcg/l a las 24 horas (>48 mcg/l si es recogida en condiciones de hipotermia) son indicativos de mal pronóstico neurológico. Asimismo, la confirmación de incrementos progresivos de la misma en determinaciones seriadas cada 24 horas durante las primeras 72 horas también predice un mal pronóstico, independiente de las concentraciones de la enzima. El mejor rendimiento para predecir el pronóstico neurológico se obtiene cuando se mide la NSE a las 48-72 horas[20]. No existe evidencia acerca de su utilidad transcurridas más de 72 horas desde el evento.

Existen otros biomarcadores que están siendo investigados, entre los que cabe destacar la proteína

S100 y la proteína fibrilar ácida glial en suero, como marcadores de daño astrocitario, o los niveles séricos de tau total y los neurofilamentos de cadena ligera, como marcadores de daño neuronal. Sin embargo, el uso de estos marcadores aún no está estandarizado ni se realiza rutinariamente.

5.5 Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen permiten descartar lesiones estructurales y determinar la extensión del parénquima cerebral afectado. Destacan fundamentalmente la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RM).

La TAC permite descartar hemorragias cerebrales y detectar signos muy específicos, aunque poco sensibles, a partir de las primeras 2 horas desde el evento como son la pérdida de diferenciación entre la sustancia blanca-gris y el borramiento de los surcos corticales. Dada su baja sensibilidad y la demora en la instauración de un tratamiento que puede asociar su realización, su uso debería restringirse a los casos en los que interese descartar una causa estructural del sistema nervioso central como causa de la PCR.

La RM es superior a la TAC en la detección de edema citotóxico y en la visualización del córtex cerebral, el hipocampo y los ganglios basales. La detección de edema citotóxico en las secuencias de difusión de forma difusa o localizada (Figura 3) es un hallazgo específico de mal pronóstico, aunque su ausencia no lo descarta. No obstante, el uso de la RM en la fase aguda tras una PCR se ve limitado por la situación clínica del paciente, generalmente, ingresado en UCI con ventilación mecánica. Por este motivo, su realización suele tener que diferirse más de 48 horas y en ocasiones bastante más tiempo tras una PCR.

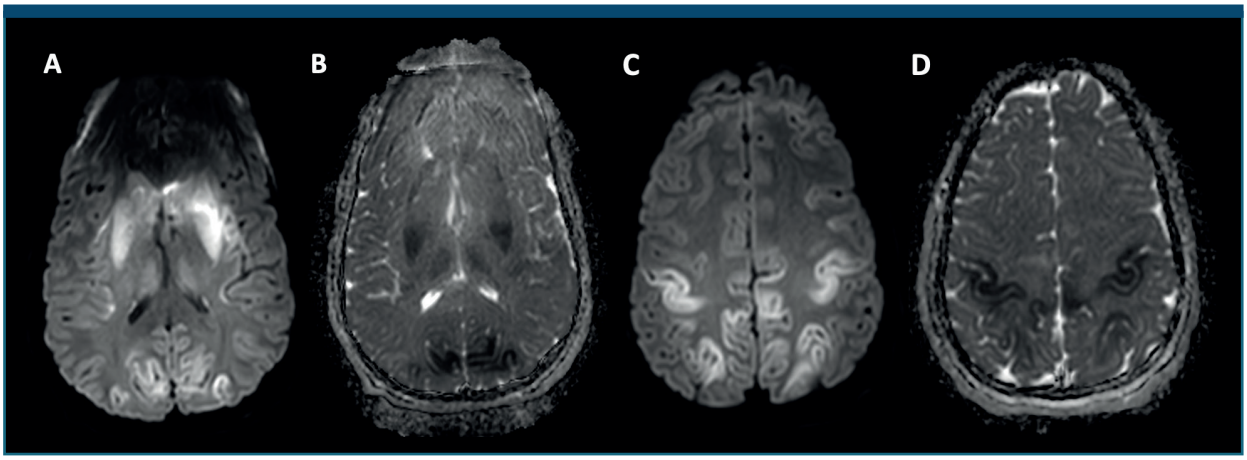
Las pruebas de neuroimagen presentan la ventaja de no verse interferidas por el empleo de fármacos sedantes, a diferencia de la exploración neurológica y el EEG. Sin embargo, en las fases más tempranas tras una PCR, la exploración de los reflejos del tronco cerebral y los hallazgos neurofisiológicos presentan mayor rentabilidad diagnóstica y son más accesibles, mientras que la realización de técnicas de neuroimagen de forma rutinaria es discutida[21].

6. PRONÓSTICO

La exploración neurológica y los estudios complementarios tienen como objetivo identificar a los pacientes con un pronóstico neurológico favorable, desestimando en aquellos con un daño cerebral extenso y grave que tienen un pronóstico ominoso, la realización de terapias intensivas.

La interpretación de los resultados y emisión de pronósticos ha de realizarse con cautela, teniendo en cuenta todos los resultados obtenidos, su cronología y su rendimiento diagnóstico. Se debe evitar basar la estimación pronóstica en el resultado de uno o dos test de forma aislada, siendo necesario realizar un abordaje multimodal para una aproximación más fiable. Con ello, se buscará disminuir al

Figura 3. RM cerebral, cortes axiales



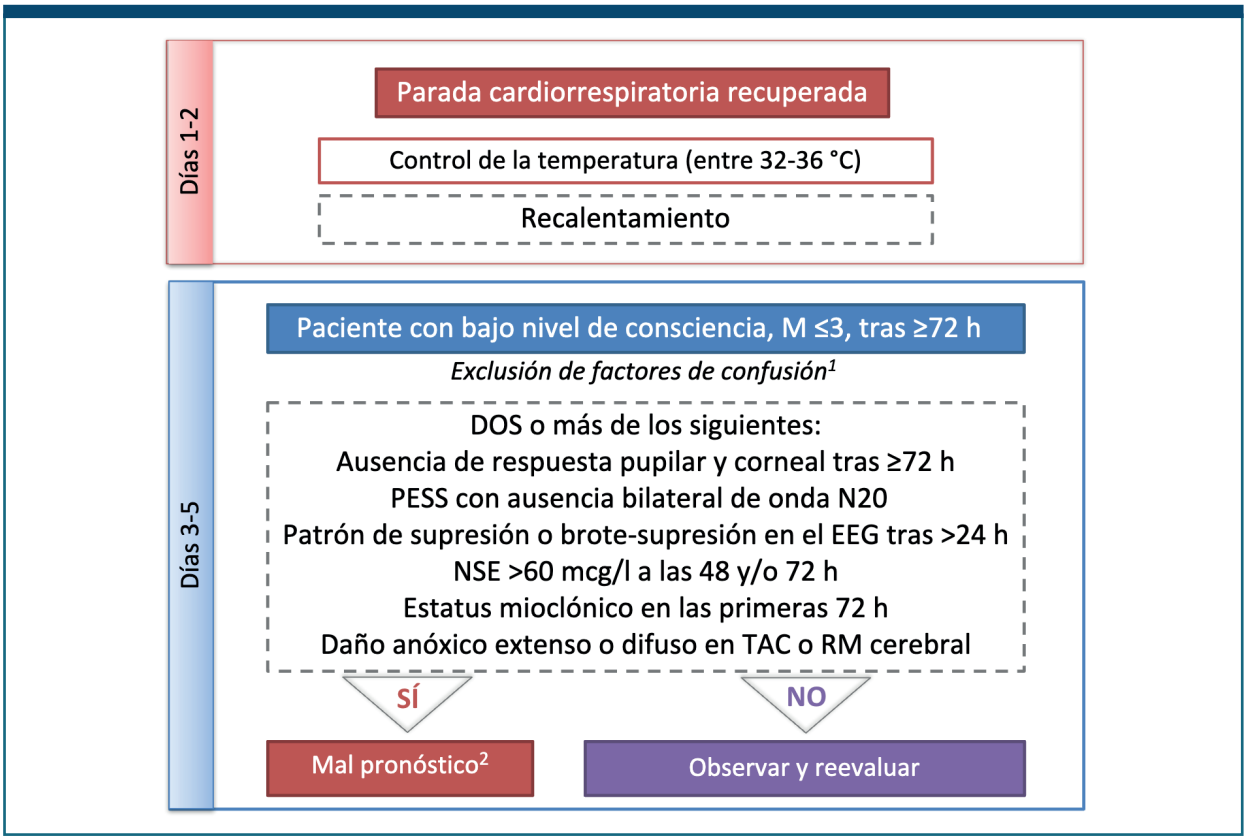
Imágenes ponderadas en difusión (A, C) y mapas de ADC (B, D), muestran una restricción bilateral y simétrica en núcleos putámenes, caudados, tálamos, corteza perirrolándica y occipital, compatibles con una encefalopatía hipóxico-isquémica grave.

máximo los falsos positivos de mal pronóstico neurológico (pacientes que podrían tener un buen pronóstico neurológico y se beneficiarían de terapias intensivas). Para ello, es fundamental realizar una batería diagnóstica completa y, en caso de resultados dudosos, equívocos o no congruentes entre las diferentes pruebas, adoptar una postura conservadora y reevaluar posteriormente. Así mismo, es importante considerar los factores confusores que puedan interferir cuando se realiza una valoración pronóstica. De especial relevancia son la influencia de los fármacos sedantes sobre la exploración neurológica y el EEG, así como la realización de pruebas complementarias de manera muy temprana, que puede sobreestimar el mal pronóstico.

En 2021, el European Resuscitation Council (ERC) y la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) colaboraron en la elaboración de unas guías para el manejo del paciente post-resucitación cardíaca, que contemplan un apartado referente al establecimiento del pronóstico y la recuperación a largo plazo del paciente[22]. De acuerdo con estas guías, para realizar una primera valoración pronóstica es recomendable esperar al menos 72 horas tras la recuperación de la PCR. Según ellas, es indicativo de mal pronóstico un paciente que permanece comatoso a las 72 horas o más tras la recuperación de la circulación espontánea, con una puntuación en el apartado respuesta motora de la Escala de Coma de Glasgow menor o igual a 3 y con dos o más de los siguientes factores predictores: 1) ausencia de reflejos pupilares o corneales tras ≥72 horas; 2) ausencia bilateral de la onda N20 en los PESS ≥24 horas; 3) patrón brote-supresión o supresión de la actividad de fondo en el EEG tras >24 horas; 3) NSE >60 mcg/l a las 48 horas y/o 72 horas; 4) estatus mioclónico tras ≤72 horas, y/o 5) lesión isquémica extensa y/o difusa en TAC o RM cerebral.

No obstante, la recuperación de un daño cerebral de origen post-anóxico requiere tiempo y la mayoría de guías recomiendan esperar un mínimo de

Figura 4. Algoritmo pronóstico multimodal tras una parada cardiorrespiratoria recuperada



M: componente motor de la escala de coma de Glasgow; PESS: potenciales evocados somatosensoriales; EEG: electroencefalografía, ENE: enolasa neuronal específica. [1] Los principales factores de confusión incluyen: sedantes, relajantes musculares, hipotermia grave, hipotensión grave, hipoglucemia, sepsis, alteraciones metabólicas y respiratorias. [2] Precaución en caso de hallazgos discordantes que puedan indicar una evolución potencial favorable. Adaptado de Nolan *et al.*, 2021.

30 días para establecer un pronóstico neurológico a largo plazo. Es más, en los primeros 3-6 meses tras la PCR es posible experimentar mejoría clínica y funcional, por lo que es necesario reevaluar la situación transcurridos 3 y 6 meses.

En la Figura 4 se propone un algoritmo pronóstico multimodal basado en las recomendaciones de las guías actuales[22].

7. TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte del paciente con encefalopatía post-anóxica no difiere significativamente del que recibe el resto de pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos: soporte ventilatorio y hemodinámico, medidas de nutrición adaptadas a la situación del paciente y tratamiento de base de la patología que haya desencadenado la parada cardiorrespiratoria.

7.1 Control de las crisis epilépticas

En los casos en los que se detecte actividad epileptiforme o criterios de estatus mioclónico, se recomienda el empleo de fármacos antiepilépticos con efecto antimioclónico, preferiblemente levetiracetam o ácido valproico, además de los fármacos anestésicos habituales como midazolam, propofol, tiopental o ketamina. En ausencia de evidencia de crisis epilépticas, no está justificado instaurar tratamiento antiepiléptico profiláctico de forma rutinaria[22].

7.2 Control de la temperatura

En cuanto al tratamiento neuroprotector, el control de la temperatura, tanto en hipotermia moderada-leve (32-34 °C) como para mantener la normotermia, es el único tratamiento que ha demostrado mejorar el pronóstico en la encefalopatía post-anóxica, aunque se desconoce si este efecto puede ser debido únicamente a la prevención de la hipertermia. El control de la temperatura tiene como objetivo buscar la «pan-inhibición» y reducir el gasto energético neuronal[21].

Según las guías actuales, el periodo de hipotermia leve inducida suele mantenerse alrededor de 24 horas, no existiendo evidencia a favor de mantenerlo durante períodos más prolongados[22].

7.3 Otros tratamientos neuroprotectores en investigación

Se han ensayado diversas estrategias terapéuticas con potencial efecto neuroprotector y diferentes mecanismos de acción, si bien ninguna de ellas ha demostrado eficacia clínica hasta la fecha. Entre ellas, se incluyen: la disminución del metabolismo neuronal con barbitúricos, el antagonismo glutamatérgico para disminuir la formación de radicales libres mediante gases nobles y magnesio, fármacos con mecanismos antiinflamatorios como la eritropoyetina y los corticoides, la prevención de la acidosis metabólica con bicarbonato sódico, la regulación estricta de la glucemia y la optimización de la perfusión cerebral con drogas vasoactivas[23].

8. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- La encefalopatía hipóxico-isquémica se debe a la reducción del aporte de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral, siendo la causa más común en el adulto la PCR.
- El daño cerebral se produce en dos fases: un primer periodo de daño agudo secundario a la isquemia y un segundo tiempo de daño cerebral secundario a la reperfusión.
- La estrategia para emitir una valoración pronóstica requiere un abordaje multimodal, excluyendo confusores e interpretando los resultados de las pruebas de forma conjunta.
- La realización de exploraciones de forma muy precoz tras la recuperación de la PCR puede inducir a errores, siendo prudente esperar al menos 72 horas para hacer una primera valoración pronóstica.
- La exploración neurológica y las pruebas neurofisiológicas son herramientas que se pueden realizar a pie de cama y aportan información muy valiosa.
- El único tratamiento que ha demostrado un efecto neuroprotector en la encefalopatía post-anóxica es el control de la temperatura corporal y la inducción de una hipotermia leve (32-36 °C) durante al menos 24 horas.
- El estatus mioclónico en las primeras 72 horas es un signo de mal pronóstico.

- Para el control de las crisis epilépticas se recomienda emplear preferiblemente levetiracetam o ácido valproico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata-Vicente, JF. Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio. Med Int Mex. 2013;29:388-398.
2. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation. 2010;81(11):1479-1487.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(3):e28-e292.
4. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. Intensive Care Med. 2021:1393-1414.
5. Caro-Codón J, Rey JR, Lopez-de-Sa E, et al. Long-term neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted-temperature management. Resuscitation. 2018;133:33-39.
6. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. JAMA Pediatr. 2015;169:397-403.
7. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model. Crit Care. 2017;21:90.
8. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. Resuscitation. 2008;79:350-79.
9. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebral blood flow after cardiac arrest. Neth J Med. 2000;57:106-12.
10. Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury. Neurol Clin. 2017;35:601-611.
11. Pana R, Hornby L, Shemie SD, et al. Time to loss of brain function and activity during circulatory arrest. J Crit Care. 2016;34:77-83.
12. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP, et al. Prognostication after cardiac arrest. Crit Care. 2018;22:150.
13. Buanes EA, Gramstad A, Søvig KK, et al. Cognitive function and health-related quality of life four years after cardiac arrest. Resuscitation. 2015;89:13-8.
14. Moulaert VR, Verbunt JA, van Heugten CM, et al. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. Resuscitation. 2009;80:297-305.
15. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. Intensive Care Med. 2014;40(4):484-95.
16. Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. Lancet Neurol. 2016;15(6):597-609.
17. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. Intensive Care Med. 2015;41(7):1264-72.
18. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH et al (2019) 2019 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Resuscitation. 145:95-150.
19. Horn J, Tjepkema-Cloostermans M. Somatosensory Evoked Potentials in Patients with Hypoxic-Ischemic Brain Injury. Semin Neurol. 2017;37(01):060-5.
20. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A prospective cohort study. Ann Neurol. 2012;71(2):206-12.
21. Bernard SA, Jones BM. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. N Engl J Med. 2002;346(8):557-63.
22. Nolan, J. P. Sandroni, C., Böttiger, B. W., et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. Resuscitation 2021;161:220-269.
23. Nutma S, le Feber J, Hofmeijer J. Neuroprotective Treatment of Postanoxic Encephalopathy: A Review of Clinical Evidence. Front Neurol. 2021;12:614-698.

CAPÍTULO 37

Encefalopatías tóxicas y metabólicas

Agustín Sancho Saldaña
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida.

Emilio Ruiz Fernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida.

Eduardo San Pedro Murillo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida.

1. INTRODUCCIÓN

Encefalopatía es un término general que hace referencia a una alteración global de la función cerebral, que puede estar causada por la disfunción de uno o varios órganos o factores. Estas alteraciones funcionales del cerebro no se correlacionan, al menos al inicio, con alteraciones estructurales[1]. En la literatura médica se han utilizado de manera entremezclada los términos encefalopatía aguda, *delirium*, síndrome confusional agudo, disfunción cerebral aguda o fallo cerebral agudo. El uso de esta nomenclatura se ha revisado, prefiriéndose la utilización del término encefalopatía aguda, cuya presentación clínica puede variar desde un *delirium* paucisintomático hasta un coma[2]. El uso del término *delirium* se refiere a aquella condición que cumpla con las características definidas en el DSM-5 (Tabla 1).

Dicho esto, las encefalopatías tóxicas y metabólicas (ETM) son un grupo de alteraciones neurológicas caracterizadas por una alteración del estado mental o del nivel de conciencia, definido por una disminución de la habilidad para centrar, mantener y/o cambiar el foco de atención, en ausencia de una demencia preexistente o en curso, y cuya causa se relaciona directamente con las consecuencias fisiopatológicas de una condición médica general[3].

2. EPIDEMIOLOGÍA

Dada la heterogeneidad en la utilización de los términos en la literatura y las diferentes etiologías que pueden causar encefalopatía, es difícil estimar una prevalencia. La frecuencia no es la misma en pacientes hospitalizados o en pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI), pero parece que las EMT podrían suponer en torno al 10-20 % de los pacientes de UCI en estado comatoso[4,5].

3. FISIOPATOLOGÍA

Una actividad neuronal normal requiere un ambiente equilibrado en electrolitos, agua, osmolaridad, aminoácidos, neurotransmisores inhibidores y excitadores, temperatura etc. Las funciones cerebrales superiores, así como los mecanismos que participan en el *arousal* o el nivel de conciencia, son más proclives a afectarse si este equilibrio se altera[6,7].

Todas las formas de ETM interfieren con la función del sistema reticular activador ascendente y sus proyecciones a la corteza cerebral[7], produciéndose una interrupción de las vías polisinápticas y alteración del equilibrio de aminoácidos excitatorios e inhibitorios.

Un aumento de permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, con el paso de toxinas sistémicas al sistema nervioso central (SNC), también juega un papel importante en la fisiopatología de las ETM[1].

En último término, la fisiopatología de las encefalopatías tóxicas y metabólicas varía en función de la etiología. Predominan los signos de disfunción cerebral global, aunque pueden acompañarse de

Tabla 1. Criterios diagnósticos de *delirium*

DSM-5*
La presencia de *delirium* requiere cumplir todos los criterios: 1) Alteración de la atención y la conciencia 2) La alteración se instaura de manera aguda y tiende a fluctuar en intensidad 3) Al menos una alteración adicional en cognición como un déficit de memoria, orientación, lenguaje, capacidad visoespacial o de la percepción 4) Las alteraciones de los criterios 1 y 3 no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducida, como sería el coma 5) Evidencia de una o varias causas orgánicas subyacentes

Adaptado de Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 5ª edición (DSM5®).

signos focales, dependiendo la etiología y la gravedad de la encefalopatía.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la ETM dependen de la gravedad de la misma, y pueden variar desde alteraciones cognitivas sutiles de instauración insidiosa y *delirium*, hasta el coma profundo. Las alteraciones del estado mental son la característica principal y se caracterizan por alteraciones en la orientación, cognición, memoria, afecto, percepción, capacidad de juicio y habilidad para la concentración en una tarea específica. Otros signos comunes incluyen disrupción del ritmo vigilia-sueño, fluctuaciones del nivel de alerta, o agitación psicomotriz. En casos graves, el nivel de conciencia puede deteriorarse.

La exploración neuro-oftalmológica es fundamental para diferenciar los pacientes con ETM de los pacientes con lesiones estructurales. El reflejo pupilar y las respuestas vestibulares están presentes, incluso en coma profundo. Algunas excepciones son la hipoxia grave, la intoxicación por atropina o escopolamina o el coma barbitúrico profundo. Los ojos pueden estar alineados correctamente en casos leves, aunque en casos moderados o graves es frecuente encontrar movimientos oculares aleatorios con desconjugación en reposo, con posición hacia arriba y hacia fuera de manera bilateral a medida que el coma se hace profundo[7]. La desviación conjugada de la mirada hacia abajo y ocasionalmente hacia arriba puede ocurrir tanto en la ETM como en coma estructural, por lo que no es útil en el diagnóstico diferencial de manera aislada. Otros pares craneales se pueden afectar en casos graves, pero son menos útiles en el diagnóstico diferencial.

Los trastornos motores, como el aumento de tono muscular, reflejos primitivos, hiperreflexia y respuesta plantar extensora son comunes. El temblor, las mioclonías multifocales (uremia), los calambres musculares (trastornos hidroelectrolíticos) y la asterixis son signos prominentes en la ETM. La asterixis hace referencia a la pérdida súbita y transitoria de tono postural. Aunque clásicamente descrita en la encefalopatía hepática, puede estar presente en otras formas de ETM. Si es unilateral, hay que descartar lesión estructural.

Las crisis epilépticas, normalmente generalizadas tónico-clónicas, aunque a veces focales o multifocales, pueden ser una manifestación de ETM aguda. En algunos casos, las crisis son sutiles, sin alteraciones motoras manifiestas, por lo que requieren monitorización con electroencefalograma (EEG) para su detección.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS[8]

5.1 Estudios de laboratorio

En toda sospecha de TME se recomienda solicitar un análisis sanguíneo que incluya hemograma, coagulación, electrolitos incluyendo calcio, magnesio y fosfato, urea, glucosa, enzimas hepáticas, bilirrubina, amonio, osmolaridad en suero y gases arteriales. Si se sospecha intoxicación, se recomienda añadir despistaje toxicológico. Estudio de líquido cefalorraquídeo si se sospecha etiología infecciosa o autoinmune. Sedimento urinario y urocultivo si se sospecha origen urinario. La función tiroidea, vitamina B12 y cortisol si se sospecha endocrinopatía.

5.2 Estudios de neuroimagen

Se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) craneal o preferiblemente una resonancia magnética (RM) cerebral en aquellos casos con clínica focal, casos con causa no evidente, o cuando se quiere descartar daño estructural secundario.

5.3 Electroencefalograma (EEG)

Es útil para confirmar la disfunción cerebral global y para descartar crisis epilépticas subclínicas. Además, los hallazgos en el EEG correlacionan con la gravedad:

- Leve, con reducción en la frecuencia normal del ritmo Alpha (8-13 Hz)
- Moderado, con frecuencias theta (4-8 Hz)
- Grave, con frecuencias delta (<4 Hz)

Las ondas trifásicas son hallazgos comunes en las ETM, aunque poco específicos[9,10]. En casos extremos se pueden ver patrones de brote-supresión, lo que se asocia a un peor pronóstico[11].

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de las ETM implica la exclusión de un amplio diagnóstico diferencial. La abstinencia alcohólica, meningoencefalitis, encefalitis autoinmune, tumores cerebrales, trombosis venosa cerebral, endocarditis bacteriana, traumatismo craneoencefálico (TCE), trombosis de arteria basilar, ictus hemisféricos derechos, crisis epilépticas no convulsivas o trastornos psiquiátricos pueden cursar con sintomatología clínica similar o solapada con las ETM[12].

7. ETIOLOGÍAS ESPECÍFICAS

7.1 Encefalopatía asociada a sepsis (EAS)

La EAS se caracteriza por una disfunción difusa cerebral secundaria a una infección sistémica sin afectación directa del SNC. Es una de las formas más comunes de ETM, cuya prevalencia varía entre el 8-70 % en función de las series, y su presencia se asocia a un peor pronóstico[13]. Las infecciones intraabdominales y pulmonares son las que conllevan un mayor riesgo de asociar EAS[14]. Su fisiopatología es compleja y multifactorial incluyendo mecanismos de daño vascular, activación endotelial, disrupción de BHE, alteración de los procesos de señalización e inflamación cerebral, y apoptosis[12,13]. Una punción lumbar (PL) para descartar meningitis puede ser completamente normal o mostrar hiperproteinorraquia.

El manejo consiste en el control sintomático del *delirium* y las posibles crisis epilépticas, y del tratamiento de la infección subyacente.

7.2 Encefalopatía hepática (EH)

La EH es una disfunción cerebral causada por una insuficiencia hepática y/o un *shunt* porto-sistémico (SPS), que se manifiesta con un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas que varían en función de la gravedad desde alteraciones subclínicas al coma (Tabla 2)[15]. La EH puede clasificarse según su etiología en: a) EH por fallo hepático agudo, b) EH secundaria a *bypass* entre la circulación portal y sistémica sin enfermedad hepática intrínseca y c) EH asociada a cirrosis; atendiendo a su curso en: episódica, recurrente (ocurre en un intervalo ≤6 meses) y persistente; y atendiendo a la existencia o no de factores precipitantes, entre los que se encuentran alcohol, sangrado digestivo, dieta rica en proteína, infecciones, estreñimiento, fallo renal, fármacos (paracetamol, ácido acetilsalicílico en dosis altas, valproato, benzodiazepinas, opioides, diuréticos), hipoxemia, trastornos electrolíticos y déficit de zinc[15-17].

El amonio juega un papel fundamental en la génesis de EH, actuando como una neurotoxina directa con daño de astrocitos y disrupción de BHE, desequilibrios iónicos, alteración en neurotransmisores y excitotoxicidad por glutamato. Existe una correlación entre los niveles de amonio y la gravedad de la EH[18], y esta correlación es aún más fuerte en el fallo hepático agudo, donde niveles de amonio superiores a 200 µmol/l aumentan el riesgo de edema cerebral[19]. Sin embargo, dado que los niveles en sangre no necesariamente se correlacionan con la fracción de amonio que pasa al cerebro, su papel como valor aislado en la EH se ha puesto en entredicho[20] y no es necesario para establecer el diagnóstico ni como cribado de EH. Por ello, el grado de EH se correlaciona más fehacientemente con la presión parcial de los gases de amonio (pNH3), que puede calcularse con el amonio total y el pH, aunque no se utiliza en la práctica clínica habitual[21].

También se ha subrayado un posible papel de manganeso, cuyos niveles están elevados en suero en pacientes con cirrosis o SPS, y que justificaría la hiperintensidad palidal vista en secuencias T1 de RM cerebral y los trastornos extrapiramidales observados en la EH. Otro proceso relevante es una

desregulación en la homeostasis de la serotonina, neurotransmisor implicado en procesos como el ánimo, la cognición, la ansiedad, el ritmo circadiano o la temperatura[17,19], la síntesis de sustancias endógenas similares a las benzodiacepinas, metabolismo anómalo de ácidos grasos o elevación de mercaptanos. El edema cerebral se produce puede ser citotóxico y por permeabilidad BHE y se suele ver en las formas de EH asociadas a fallo hepático agudo[19].

El diagnóstico de EH es fundamentalmente clínico (ver Tabla 2). Los niveles de amonio elevados son habituales, aunque un valor normal no descarta el diagnóstico. La alteración en la coagulación, elevación de enzimas hepáticas, descenso de albúmina, la alcalosis respiratoria e hipoxemia leve son hallazgos comunes.

La TC cerebral se utiliza para descartar hemorragia intracerebral, sobre todo en pacientes con coagulopatía. En pacientes con EH por fallo hepático agudo normalmente se evidencian signos de edema cerebral. En casos crónicos la RM cerebral (T1) muestra hiperintensidad bilateral de globos pálidos[21]. En el EEG se lentifica primero la actividad de fondo, se añaden después ondas trifásicas (hallazgo común, pero no específico de EH) y se llega a un trazado de ondas lentas ɗ no reactivas[17].

El primer paso de tratamiento será evaluar y tratar cualquier posible factor precipitante (estreñimiento, infección, hipovolemia, sangrado gastrointestinal, uso de diuréticos o sedantes...). El segundo paso es tratar de disminuir los niveles de amonio. Para ello se recomienda iniciar lactulosa (20-30 gramos orales 2-4 veces al día) o lactitol (30-60 gramos en polvo diluido 2-4 veces al día), que disminuyen la absorción de amonio desde el tracto gastrointestinal. La dosis se ajusta hasta conseguir 2-3 deposiciones blandas al día. Si no hay tolerancia oral, se pueden administrar enemas.

Si tras 48 horas no hay mejoría del estado mental o no es posible tomar lactulosa, se sugiere iniciar rifaximina 400 mg 3 veces al día o 550 mg 2 veces al día. En casos en los que haya un factor precipitante resuelto y la EH no ha recurrido en 3 meses, es po-

Tabla 2. Grados de EH y descripción clínica

WHC incluyendo EHM	ISHEN	Descripción	Criterios operativos sugeridos	Comentario
Sin alteración		No encefalopatía, no historia de EH	Test realizados y normales	
Mínima	Encubierto	Alteraciones psicométricas o neuropsicológicas en test de velocidad psicomotora/funciones ejecutivas o alteraciones neuropsicológicas sin relevancia clínica	Resultados anormales en test neuropsicológicos o psicométricos sin manifestaciones clínicas	No criterios universales para el diagnóstico
Grado I		Falta de percepción de enfermedad Euforia o ansiedad Déficit atencional Alteración en sumas o restas Alteración del ritmo de sueño	A pesar de estar orientado en tiempo y espacio, el paciente tiene alguna alteración cognitiva/comportamental con respecto a su nivel previo, identificado en el examen clínico o por cuidadores	Hallazgos clínicos normalmente no reproducibles
Grado II	Evidente	Letargia o apatía Desorientación en tiempo Cambio de personalidad evidente Conductas inapropiadas Dispraxia Asterixis	Desorientación en tiempo (falla al menos 3 de los siguientes: día del mes, día de la semana, mes, estación o año) +/- los otros síntomas mencionados	Hallazgos clínicos variables, pero reproducibles hasta cierto punto
Grado III		Somnolencia o estupor Responde a estímulos Confusión Desorientación marcada Comportamiento abigarrado	Desorientado también en espacio (falla al menos 3 de las siguientes: país, región, ciudad, o lugar) +/- los otros síntomas mencionados	Hallazgos clínicos reproducibles en mayor media
Grado IV		Coma	No responde ni a estímulos dolorosos	Estado comatoso normalmente reproducible

WHC: West Haven Criteria; ISHEN International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism. Adaptado de Vilstrup H, *et al.*[15].

sible suspender la rifaximina. La neomicina se utiliza como segunda elección en casos en que los pacientes no pueden tomar rifaximina. Otros antibióticos utilizados son la vancomicina o el metronidazol. Otra alternativa en casos refractarios es la L-ornitina L-aspartato (LOLA), que promueve la síntesis de glutamina y disminuye el amonio y los aminoácidos ramificados[15]. En casos con amplios *shunts* portosistémicos, se puede plantear la embolización[17].

7.3 Encefalopatía urémica (EU)

La EU es una manifestación del fallo renal avanzado, y se produce por el incremento de toxinas urémicas[22], cuyo acúmulo puede afectar el SNC por mecanismos excitatorios a través del receptor NMDA y por mecanismos inhibitorios mediados por la activación del receptor GABA[23]. Dado que los niveles urea en suero dependen del estado nutricional y el aporte de proteínas, estos solo reflejan parcialmente el acúmulo de toxinas urémicas. Además, los niveles de creatinina pueden ser relativamente bajos a pesar de un fallo renal relevante en pacientes de edad avanzada y con baja masa muscular (caquexia, cirrosis, inactividad etc.).

En conjunto, los niveles de creatinina, urea, fosfato, potasio, el grado de acidosis metabólica, la anemia renal y el hiperparatiroidismo secundario, ayudan a estimar la severidad de la uremia y la necesidad de terapias de remplazo[23].

La EU se presenta clínicamente como otras encefalopatías, pero asocia característicamente trastornos respiratorios (Kussmaul o Cheyne-Stokes), hiperreflexia, mioclonías multifocales, debilidad generalizada, temblor, asterixis, tetania y signos troncoencefálicos con diferentes tipos de nistagmo e inestabilidad[12]. En insuficiencia renal crónica, normalmente el inicio es insidioso y la clínica leve, con problemas de concentración y cambios sutiles de personalidad y problemas cognitivos leves. A diferencia de la EH, las pruebas de neuroimagen suelen ser inespecíficas, mostrando únicamente una reducción en el volumen cerebral.

La diálisis constituye el tratamiento principal de la EU. Los síntomas normalmente mejoran en días o semanas, aunque pueden persistir síntomas leves.

Mención especial merece el **síndrome de desequilibrio por diálisis (SDD)**. Consiste en el empeoramiento paradójico de los síntomas neurológicos en pacientes con uremia grave durante o inmediatamente después del tratamiento de hemodiálisis. Durante la diálisis se produce un gradiente osmótico entre la concentración de urea cerebral y en plasma sanguíneo, provocando la entrada de agua al cerebro y produciendo edema cerebral, lo que causaría los diferentes síntomas: cefalea, inquietud, calambres musculares, confusión, crisis epilépticas o coma. Los pacientes ancianos o niños, urea >175 mg/dl y aquellos con daño preexistente del SNC, tiene mayor riesgo de padecer SDD[24]. El tratamiento consiste en disminuir la duración de la diálisis a 2-3 horas y reducir la eficacia de la misma.

Otra entidad cada vez menos frecuente por el uso de filtros modernos de agua, es la **encefalopatía de diálisis**, que aparece en pacientes en tratamiento con hemodiálisis de larga evolución, y se produce por acúmulo de aluminio cerebral[25]. Clínicamente cursa con disartria, afasia, apraxia mioclonías, crisis epilépticas y deterioro cognitivo. La deferoxamina es el tratamiento de elección.

7.4 Trastornos en el metabolismo de la glucosa

A diferencia de otros órganos como el hígado o el músculo esquelético, el cerebro tan solo es capaz de almacenar cantidades testimoniales de glucosa en forma de glucógeno. Dado que las concentraciones de glucosa cerebral son normalmente bajas (en torno al 25 % de la concentración plasmática) y la tasa de metabolismo cerebral es alta, el cerebro es altamente vulnerable a la interrupción de aporte de glucosa. El cerebro tolera mejor la hiperglucemia que la hipoglucemia, aunque también se pueden producir complicaciones neurológicas, sobre todo debido a efectos osmóticos[3].

7.5 Hipoglucemia

La hipoglucemia se produce por una variedad de causas entre las que destacan el uso de insulina y otros agentes hipoglicemiantes, el alcoholismo o la enfermedad hepática[26] (ver Tabla 3).

La clínica neurológica es variada y depende de la forma de presentación (aguda, subaguda o crónica)[3]. Las formas agudas normalmente son secundarias a la acción de la insulina u otros agentes hipoglicemiantes. A menudo comienzan con síntomas inespe-

cíficos como malestar, sensación de desconexión con el entorno, intranquilidad, hambre, nerviosismo que puede evolucionar a pánico, síntomas catecolaminérgicos como temblor o sudoración, y ataxia. Estos síntomas responden a la administración de glucosa oral o intravenosa, sin embargo, si no se corrigen los niveles de glucosa, el cuadro evoluciona rápidamente a crisis epilépticas, déficits focales[27] y coma.

La RMN cerebral puede mostrar hiperintensidades difusas en la corteza cerebral y/o en ganglios basales en secuencias T2/FLAIR que brillan en difusión. Estas lesiones pueden ser transitorios o permanentes[28,29].

Las formas subagudas son las más frecuentes y ocurren en estados de consumo. Clínicamente se manifiestan como una disminución gradual de la velocidad de procesamiento mental y del nivel de conciencia, con preservación parcial de la percepción. A menudo asocian hipotermia, cuyo hallazgo debe hacer sospechar hipoglucemia.

Las formas crónicas son raras y se caracterizan por cambios insidiosos en la personalidad, memoria y comportamiento. A diferencia de las formas agudas o subagudas, estos síntomas no se solventan tras administración de glucosa, sugiriendo daño neuronal establecido. Si se detecta, sugiere la existencia de un tumor secretor de insulina o un control obsesivo de glucemias en un paciente diabético.

Tabla 3. Causas de hipoglucemia

Hipoglucemia postprandial (reactiva)	• Vaciado gástrico rápido postoperatorio • Galactosemia • Intolerancia a la leucina • Idiopático
Hipoglucemia por consumo	• Sobreuso de glucosa • Niveles de insulina elevados • Insulina exógena (terapéutica, fáctica) • Hipoglucemiantes orales (terapéutico, fáctico) • Trastornos de las células de islotes (adenoma, nesidioblastosis, cáncer) • Hiperfunción de las células de islotes (prediabetes, obesidad) • Anticuerpos de insulina endógena • Niveles normales o bajos de insulina • Hipoglucemia cetogénica • Tumores extrapancreáticos raros • Deficiencia de carnitina
Baja producción de glucosa	• Deficiencias hormonales (hormona de crecimiento, glucagón, hipoadrenalismo) • Trastornos enzimáticos • Trastornos del metabolismo glucídico • Trastornos del metabolismo de hexosa • Glicolisis, trastornos del ciclo de Krebs • Alcohol y otras drogas • Trastornos hepáticos (cirrosis, fallo hepático agudo) • Malnutrición severa

Adaptado de Robert B. Daroff, *et al.*[3].

7.6 Hiperglucemia

Tanto la descompensación cetósica, la diabetes tipo 1, como la hiperglucemia hiperosmolar no cetósica de la diabetes tipo 2, suelen ocurrir en pacientes con una diabetes conocida precipitada por una infección o una complicación médica. Sin embargo, una ETM puede ser la primera manifestación de una diabetes. La descompensación cetósica puede producir desorientación y, posteriormente, disminución del nivel de conciencia hasta el coma, con aliento con olor a acetona y el patrón respiratorio característico de Kussmaul (rápida, profunda y laboriosa). La causa se achaca a un aumento de la presión intracraneal. El tratamiento agresivo del edema cerebral podría mejorar el pronóstico[17].

La hiperglucemia hiperosmolar no cetósica puede cursar con déficits focales, estados de estupor y coma sin focalidad, o un síndrome de hemicorea/hemibalismo en el que se visualiza una hiperintensidad en RMN-t1 en el estriado contralateral[30].

El tratamiento se basa en la fluidoterapia, corrección de potasio y pH, y la infusión intravenosa continua de insulina regular (iniciar a un ritmo de 0,14 UI/kg/h o con un bolo de 0,1 UI/kg seguido de una perfusión a 0,1 UI/kg/h). El ritmo de descenso de la glucemia deseado es de 50-70 mg/dl/h. En caso de no alcanzarse, se doblará la velocidad de la perfusión.

7.7 Encefalopatía asociada a trastornos tiroideos

Los pacientes con **hipertiroidismo** pueden presentar inquietud psicomotora, insomnio, cuadros seudomaniacos, crisis epilépticas, temblor y movimientos coreiformes. En pacientes añejos puede manifestarse como letargia, estupor o coma (forma apatética)[17].

El **hipotiroidismo** produce cansancio, somnolencia, apatía, y dificultad de concentración, que puede confundirse con depresión. Es característico el mixedema con afectación muscular, pudiendo cau-

sar debilidad, y los fenómenos de seudohipertrofia o seudomiotonía. También es característica la ronquera e hipoacusia por engrosamiento de cuerdas vocales. En cuadros graves, puede causar delirio, estupor o coma (típicamente en hipotermia). El tratamiento consiste en medidas de soporte y dosis altas de levotiroxina intravenosa, con infusión previa de hidrocortisona dada la posibilidad de que exista una insuficiencia suprarrenal asociada[17].

7.8 Encefalopatía asociada a trastornos hidroelectrolíticos

La vulnerabilidad del SNC a las alteraciones del equilibrio hídrico o electrolítico son secundarias, fundamentalmente a cambios en el volumen cerebral, especialmente por edema cerebral por intoxicación acuosa. Los electrolitos también juegan un papel fundamental en el mantenimiento de potenciales transmembrana, neurotransmisión y una variedad de reacciones metabólicas que involucran el calcio y calmodulina[3].

7.9 Hiponatremia

La hiponatremia es una causa habitual de ETM, normalmente secundario a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o a una disminución de la volemia (Tabla 4). Ante un hallazgo de hiponatremia, hay que solicitar la osmolaridad en suero para diferenciar una hiponatremia verdadera (osmolaridad <280 mosmol/kg) de una pseudohiponatremia (osmolaridad normal o elevada)[31].

La clínica depende de la gravedad de la hiponatremia y de la velocidad de instauración. Los casos de instauración en <12-24 horas y sodio <120 mEq/l son generalmente más graves, causando crisis epilépticas y coma. Aunque cifras de sodio <120 mEq/l se consideran graves, pacientes cuya hiponatremia se ha efecto de diuréticos o antiepilépticos, podrían presentarse con clínica más leve. Normalmente los síntomas iniciales son malestar, mareo, náuseas, disfunción cognitiva, o trastornos del equilibrio con caídas. En estos casos crónicos, dado que el cerebro puede adaptarse al edema cerebral con la segregación de osmolitos endógenos, los síntomas graves suelen aparecer con cifras de sodio inferiores a 110 mEq/l, apareciendo confusión, desorientación, cefalea, debilidad generalizada, calambres y progresión a letargia y coma[32].

Tabla 4. Causas de hiponatremia

Depleción combinada de sodio y agua (hipovolemia)	
Pérdidas renales	• Enfermedad renal primaria • Diuresis osmótica (glucosa, manitol) • Insuficiencia adrenal
Sin pérdidas renales	• Gastrointestinales (diarrea, vómito) • Transcutáneas (sudor, quemaduras) • Secuestro (ascitis, peritonitis)
Hiponatremia sin pérdida de agua	
	• Edema con retención de agua y sodio • Dilucional (iatrogénico, psicógeno) • Anemia drepanocítica • Hiperosmolaridad (hiperglucemia o manitol) • SIADH • Artefacto (error en laboratorio, hiperlipidemia)

Adaptado de Robert B. Daroff, *et al.*[3].

El tratamiento dependerá de la causa, la gravedad, y de si hay o no pérdida concomitante de volumen. En casos asintomáticos o paucisintomáticos, se prefiere restricción hídrica y suspender diuréticos. Casos sintomáticos pueden requerir infusión de suero salino hipertónico 3 %, combinado con furosemida (si sobrecarga hídrica), con una corrección de sodio que no debe exceder 6-8 mmol/24 horas. En pacientes con clínica grave, se recomienda una corrección de 4-6 mmol/l en las primeras 4-6 horas. Se suspenderá cuando el paciente esté asintomático o se alcance un sodio de 120-125 mmol/l. Dichas precauciones van encaminadas a prevenir el desarrollo de una mielinólisis centro o extrapontina si la corrección es demasiado rápida.

Hay que tener en cuenta que, en los pacientes con hemorragia subaracnoidea e hiponatremia, la restricción hídrica puede aumentar el riesgo de vasoespasmo, por lo que habrá que individualizar el tratamiento de un posible SIADH asociado[3,17].

7.10 Hipernatremia

Los síntomas neurológicos de la hipernatremia se deben a un estado hiperosmolar que conduce a la deshidratación osmótica del cerebro.

Las formas crónicas suelen ser bien toleradas por la producción de osmoles endógenos compensatorios. Normalmente se dan situaciones agudas o subagudas

en contexto de diabetes insípida, descompensación diabética y por cuadros de deshidratación. La mayoría de los pacientes permanecen alerta hasta que la osmolaridad supera los 350 mOsm/kg, desarrollando posteriormente obnubilación, confusión y convulsiones[32]. La hemorragia intracraneal o la trombosis de senos venosos son posibles complicaciones graves.

El tratamiento dependerá de la causa. Se recomienda una ratio de corrección de 1-2 mEq/l por hora para prevenir edema cerebral. Los casos en los que haya hipertensión intracraneal pueden requerir uso de manitol[3].

7.11 Hipercalcemia

La hipercalcemia se produce por diferentes etiologías, destacando el hiperparatiroidismo primario, cáncer y enfermedades granulomatosas. La hipercalcemia leve (10,2-12 mg/dl) suele ser asintomática o causar síntomas inespecíficos (estreñimiento, fatiga, depresión). La hipercalcemia moderada (12-14 mg/dl) puede tolerarse bien crónicamente, pero de manera aguda puede causar cambios en el sensorio (disminución de concentración, confusión, y disfunción cognitiva), debilidad muscular, poliuria, polidipsia, ansiedad, anorexia, náuseas y vómitos. La hipercalcemia grave (>14 mg/dl) produce progresión de dichos síntomas hacia obnubilación, estupor y coma[33]. El tratamiento de los casos graves incluye la administración de suero salino isotónico intravenoso, calcitonina subcutánea y un bisfosfonato (ácido zoledrónico intravenoso)[33].

7.12 Hipocalcemia

La hipocalcemia (calcio <8,6 mg/dl) puede tener diferentes causas que se dividen en aquellas relacionadas con hipoparatiroidismo y aquellas no relacionadas con el mismo (déficit de vitamina D, insuficiencia renal crónica, farmacológico etc.). Los síntomas neurológicos que causa se relacionan fundamentalmente con una hiperexcitabilidad del sistema nervioso[34].

- **Tetania**: Es la clínica característica de la hipocalcemia. Típicamente comienza con síntomas sensitivos con parestesias periorales y acrales, lo que puede conllevar hiperventilación y alcalosis respiratoria, exacerbando las parestesias. Posteriormente, aparecen síntomas motores que incluyen rigidez muscular, espasmos y calambres dolorosos. Es típico el espasmo carpal. En formas graves el espasmo de la musculatura respiratoria y de la glotis (estridor laríngeo) puede causar cianosis. Además, también pueden aparecer manifestaciones autonómicas como diaforesis, broncoespasmo o cólico biliar. La exploración física suele mostrar los signos de Trousseau y Chovostek (Figura 1 y 2).

- **Crisis convulsivas**: tanto generalizadas tónico-clónicas como focales con o sin alteración del nivel de conciencia. Pueden ser la única manifestación de hipocalcemia.

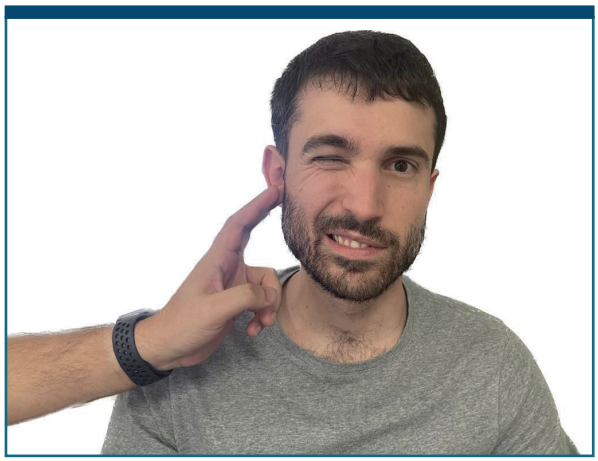
- **Papiledema**: normalmente en casos graves. Habitualmente mejora al corregir la hipocalcemia. Puede estar o no en el contexto de hipertensión intracraneal.

Figura 1



Signo de Trosseau: espasmo del carpo inducido por la inflación de un esfingomanómetro por encima de la presión arterial sistólica durante 3 minutos.

Figura 2



Signo de Chvostek: contracción de la musculatura facial ipsilateral inducida al golpear el nervio facial delante del conducto auditivo externo.

- **Manifestaciones neuropsiquiátricas**: inestabilidad emocional, ansiedad, depresión. Menos frecuentemente confusión, alucinaciones o psicosis.

- **Cardiovascular**: destaca la prolongación del QT en el electrocardiograma.

Las formas graves han de tratarse con infusiones de calcio. Es importante tratar la hipomagnesemia concurrente en caso de existir. La terapia de mantenimiento normalmente consiste en administración de calcio y vitamina D[3].

7.13 Hipomagnesemia

La hipomagnesemia (magnesio <2,0 mg/dl) no suele ocurrir de manera aislada y asocia hipopotasemia e hipocalcemia, por inhibición de la PTH. Clínicamente se solapa con la hipocalcemia, pudiendo causar hiperexcitabilidad, signo de Chovstek, crisis convulsivas, alteraciones de la consciencia, signos focales, temblor y distonía. Las principales causas son malabsorción, cetoacidosis diabética, alcoholismo y fármacos (diuréticos de asa, aminoglucósidos, cisplatino, anfotericina, tacrolimus, inhibidores de la bomba de protones)[17]. Los pacientes con síntomas graves han de ser tratados con sulfato de magnesio intravenosos.

7.14 Hipofosfatemia

La hipofosfatemia (fósforo <2,5 mg/dl) puede producirse principalmente en pacientes alcohólicos, en pacientes críticos y en pacientes con nutrición parenteral. Se produce por redistribución de fosfatos al compartimento intracelular en ventilación mecánica, acidosis metabólica, expansores de plasma y catecolaminas. El déficit de vitamina D aumenta su excreción renal y también puede ser una causa. Las manifestaciones neurológicas incluyen confusión, irritabilidad, ataxia, nistagmo, mioclonías, coma y debilidad muscular con afectación diafragmática[17,35]. También se han publicado casos de mielinolisis central pontina sin que se realizase corrección rápida de hiponatremia[36].

7.15 Encefalopatía post-trasplante

La encefalopatía tras un trasplante de órganos puede ocurrir en relación a diferentes circunstancias[37,38]:

- **En relación a la enfermedad subyacente**: la enfermedad que motiva el trasplante puede ser la causante de la encefalopatía tras la realización del mismo. Por ejemplo, pacientes con fallo renal crónico pueden desarrollar uremia, la encefalopatía hepática puede persistir tras el trasplante y ser más susceptibles a la neurotoxicidad farmacológica por aumento de permeabilidad en la BHE, o los pacientes con miocardiopatía avanzada pueden sufrir hipoperfusión cerebral.

- **Toxicidad farmacológica**: los factores pre o perioperatorios pueden jugar un papel en el desarrollo de encefalopatía. Por ejemplo, la retirada de fármacos, relacionada con el cese o el mantenimiento de la sedación o la administración de medicación psicoactiva (opiáceos, antihistamínicos o anticolinérgicos).

  Además, la mayoría de los fármacos inmunosupresores utilizados son capaces de producir encefalopatía. La ciclosporina puede causar cefalea, disartria, depresión, alucinaciones visuales y somnolencia. El tacrolimus puede causar encefalopatía caracteriza por ansiedad, temblor, inquietud psicomotriz y sueños vívidos. Ambos pueden asociar leucoencefalopatía posterior reversible debido a una autorregulación vascular cerebral alterada[39,40] y mutismo acinético. Los corticosteroides pueden causar insomnio, irritabilidad, problemas de concentración y cambios de personalidad incluyendo psicosis. La dexametasona es el corticoesteroide que menos se asocia con psicosis. Los pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales OKT3 pueden desarrollar cuadros de meningitis aséptica con crisis convulsivas, fiebre, somnolencia, mioclonías y encefalopatía difusa con ceguera cortical.

  Por último, la radioterapia craneal asociada al trasplante de médula ósea puede causar encefalopatía caracterizada por fiebre, cefalea, náuseas, somnolencia y crisis. Se produce por edema cerebral y puede responder a corticosteroides.

- **Rechazo**: la encefalopatía aguda por rechazo de trasplante sobre todo se asocia al rechazo agudo renal y causa cefalea, confusión, irritabilidad, crisis convulsivas y papiledema[41].

- **Infección**: hasta un 5-10 % de los receptores de trasplantes pueden presentar infecciones del sistema nervioso central, que en algunos casos *(Listeria, Toxoplasma,* virus *Varizela Zoster, Strongyloides stercoralis*, y *Cryptococcus neoformans)* pueden cursan clínicamente como encefalopatías difusas sin signos focales ni meníngeos evidentes.

- **Hiperamonemia idiopática**[38]: es una complicación rara (<1 %) pero fatal, descrita tras trasplante de células hematopoyéticas durante periodos de neutropenia grave, o tras trasplante de órganos sólidos. Cursa con letargia, confusión, taquipnea con alcalosis respiratoria y progresión a crisis epilépticas y coma. El amonio normalmente es >200 µmol/l y las enzimas hepáticas normales o solo discretamente elevadas. La RMN cerebral puede evidenciar signos de edema cerebral y alteración de la señal en corteza insular y cingular, respetando la región occipital. Es necesario descartar defectos en el ciclo de la urea, solicitando aminoácidos en orina y ácido orótico. Otras causas de hiperamonemia no asociada a fallo hepático son el tratamiento con valproato, el mieloma múltiple o tratamiento con determinados quimioterápicos[42].

7.16 Encefalopatía inducida por tóxicos o fármacos

Por razones culturales y de aceptación social, el alcohol es el tóxico exógeno más frecuente, cuyo consumo puede producir encefalopatía tanto aguda (intoxicación aguda y coma etílico) como crónica (encefalopatía de Wernicke-Korsakov) o por deprivación (*delirum tremens*).

El uso de determinados fármacos puede producir encefalopatía debido a una alteración en el metabolismo cerebral no atribuible a lesiones estructurales, ya sea por mecanismos directos o indirectos. Algunos de estos fármacos se resumen en la Tabla 5. En la Tabla 6 se enumeran algunos fármacos que pueden causar encefalopatía mediante la inducción de hiperamonemia[12,43].

8. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

Las EMT engloban un conjunto variado de condiciones en las que se produce una disfunción cerebral global, sin una causa estructural inicial; sin embargo, en función de la etiología y la gravedad, no es infrecuente encontrar lesiones estructurales, por lo que los signos focales no excluyen su diagnóstico y las pruebas de neuroimagen pueden ser útiles en algunas circunstancias. Su etiología es múltiple y a menudo multifactorial, y su gravedad puede variar desde alteraciones cognitivas sutiles hasta situaciones de emergencia neurológica como el coma y con alta morbimortalidad. El diagnóstico

Tabla 5. Sustancias potencialmente causantes de ETM

Antiálgicos	• Morfínicos
Antipsicóticos	• Neurolépticos
Antiepilépticos	• Valproato sódico ++ • Barbitúricos • Fenitoína • Gabapentina • Lacosamida
Antidepresivos	• Antidepresivos tricíclicos • Inhibidores de la recaptación de serotonina
Estabilizadores del ánimo	• Litio
Antiparkinsonianos	• Agonistas dopaminérgicos • Levodopa
Antibióticos	• Beta-lactámicos • Cefepime++ • Fluoroquinolonas • Metronidazol • Linezolid
Antivirales	• Antiretrovirales anti-VIH • Foscavir, aciclovir • Interferón alpha
Antifúngicos	• Fluconazol
Inmunosupresores	• Inhibidores de la calcineurina • Corticosteroides
Inmunomoduladores	• Inmunoglobulinas intravenosas
Miorrelajantes	• Benzodiazepinas • Baclofeno
Quimioterápicos	• Metotrexato • Ifosfamida • L-asparaginasa • 5-fluorouracilo • Inhibidores de la tirosin-quinasa
Antidiarreicos	• Loperamida
Metales pesados	• Plomo • Arsénico • Talio • Bismuto • Manganeso
Compuestos orgánicos	• Etanol/ metanol • Organofosforados • Hidrocarburos

Adaptado de Marois C, *et al*. y Hansen N, *et al*.[12,43].

Tabla 6

Fármacos que pueden inducir hiperamonemia	
• 5-fluorouracilo	• Haloperidol
• Valproato sódico	• Lamotrigina
• Azetazolamida	• Primidona
• Carbamazepina	• Zonisamia

Adaptado de Marois C, et al. y Hansen N, *et al*.[12,43].

es de exclusión, se basa en el reconocimiento de sus manifestaciones clínicas, ayudándose de los antecedentes del paciente, las medicaciones administradas y los estudios de laboratorio para averiguar la etiología de la misma, siendo recomendable en algunas situaciones la realización de un EEG, una prueba de neuroimagen cerebral o una punción lumbar. Finalmente, el tratamiento dependerá de la etiología, aunque como medida general se recomienda suspender todas las medicaciones con potencial toxicidad cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kunze K. Metabolic encephalopathies. J Neurol 2002;249:1150-9. https://doi.org/10.1007/s00415-002-0869-z.
2. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. Intensive Care Med 2020;46:1020-2. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4.
3. Weissenborn, K., Lockwood, A.H., «Toxic and Metabolic Encephalopathies», by Robert B. Daroff, Joseph Jankovic, John C Mazziotta and Scott L Pomeroy (eds.), Bradley´s Neurology in Clinical Practice, 2-Volume (pp.1209-1225), 2016, 7th ed, Elsevier.
4. Weiss N, Regard L, Vidal C, Luque Y, Taldir G, Vallet H, et al. Causes of coma and their evolution in the medical intensive care unit. J Neurol 2012;259:1474-7. https://doi.org/10.1007/s00415-011-6388-z.
5. Horsting MWB, Franken MD, Meulenbelt J, van Klei WA, de Lange DW. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: A systematic review. BMC Anesthesiol 2015;15:1-8. https://doi.org/10.1186/s12871-015-0041-9.
6. Latronico N, Bussi GF, Candiani A. Pathophysiology of Encephalopathy. Sepsis Organ Dysfunct 2000:77-83. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2284-3_8.
7. Hafler DA, New Y, Hospital H, Kessler J, Rye DB, Stan daert DG, et al. Advance Praise for Plum and Posner's Diagnosis and Treatment of Stupor. 2019.
8. Krishnan V, Leung LY, Caplan LR. A neurologist's approach to delirium: Diagnosis and management of toxic metabolic encephalopathies. Eur J Intern Med 2014;25:112-6. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.11.010.
9. Bahamon-Dussan, J.E., Celesia, G.G. and Grigg-Damberger, M.M. Prognostic significance of EEG triphasic waves in patients with altered states of consciousness. J. Clin Neurophysiol., 1989,6: 313-319.
10. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Significance of triphasic waves in patients with acute encephalopathy: A nine-year cohort study. Clin Neurophysiol 2013;124:1952-8. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.031.
11. Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. Crit Care Med 2008;36:3171-7. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318186b9ce.
12. Marois C, Quirins M, Hermann B, Mouri S, Bouzbib C, Rudler M, et al. Metabolic encephalopathies. Rev Med Interne 2019;40:88-97. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.006.
13. Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy. Adv Med 2014;2014:1-16. https://doi.org/10.1155/2014/762320.
14. Sonneville R, de Montmollin E, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. Intensive Care Med 2017;43:1075-84. https://doi.org/10.1007/s00134-017-4807-z.
15. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014;60:715-35. https://doi.org/10.1002/hep.27210.
16. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. Drugs 2019;79:5-9. https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z.
17. M. Arias M, S. Arias-Rivas, J. J. Zarranz, «Manifestaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas y metabólicas adquiridas», by Zarranz JJ, Neurología, cap.33, pp.779-796, 2018, 6ª ed., Elseviver, Barcelona.
18. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med 2003;114:188-93. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01477-8.
19. Mullen KD, Prakash RK. Hepatic encephalopathy. Hepatic Enceph 2012:1-250. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-836-8.

20. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2004;19:345-9. https://doi.org/10.1023/B:MEBR.0000043980.74574.eb.
21. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, Madl C. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. Hepatology. 2000 Jan;31(1):30-4. doi: 10.1002/hep.510310107.
22. Chao C Ter, Lin SH. Uremic toxins and frailty in patients with chronic kidney disease: A molecular insight. Int J Mol Sci 2021;22:1-17. https://doi.org/10.3390/ijms22126270.
23. Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. vol. 119. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00024-2.
24. Zepeda-Orozco D, Quigley R. Dialysis disequilibrium syndrome. Pediatr Nephrol 2012;27:2205-11. https://doi.org/10.1007/s00467-012-2199-4.
25. Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;46:316-9. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.04.020.
26. Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia: Causes, neurological manifestations, and outcome. Ann Neurol 1985;17:421-30. https://doi.org/10.1002/ana.410170502.
27. Chuang KI, Hsieh KLC, Chen CY. Hypoglycemic encephalopathy mimicking acute ischemic stroke in clinical presentation and magnetic resonance imaging: A case report. BMC Med Imaging 2019;19:1-5. https://doi.org/10.1186/s12880-019-0310-z.
28. Ren S, Chen Z, Liu M, Wang Z. The radiological findings of hypoglycemic encephalopathy. Med (United States) 2017;96. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008425.
29. Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Jüttler E. Hypoglycemic encephalopathy: A case series and literature review on outcome determination. J Neurol 2012;259:2172-81. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6480-z.
30. Zaitout Z. CT and MRI findings in the basal ganglia in non-ketotic hyperglycaemia associated hemichorea and hemi-ballismus (HC-HB). Neuroradiology 2012;54:1119-20. https://doi.org/10.1007/s00234-012-1021-0.
31. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. J Am Soc Nephrol 2017;28:1340-9. https://doi.org/10.1681/ASN.2016101139.
32. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020;75:272-86. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014.
33. Abbey R, Richards M. A Practical Approach to Conveyancing. A Pract Approach to Convey 2020:1959-66. https://doi.org/10.1093/he/9780198860372.001.0001.
34. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. Endocrine 2020;69:485-95. https://doi.org/10.1007/s12020-020-02324-2.
35. García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, Ávila Rubio V, Alhambra Expósito MR, Novo Rodríguez C, et al. Trastornos del fosfato y actitud clínica ante situaciones de hipofosfatemia e hiperfosfatemia. Endocrinol Diabetes y Nutr 2020;67:205-15. https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.06.004.
36. Falcone N, Compagnoni A, Meschini C, Perrone C, Nappo A. Central pontine myelinolysis induced by hyposphatemia following Wernicke's encephalopathy. Neurol Sci 2004;24:407-10. https://doi.org/10.1007/s10072-003-0197-9.
37. Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. Ann Neurol 1994;36:688-703. https://doi.org/10.1002/ana.410360503.
38. Dhar R. Neurologic complications of transplantation. vol. 141. 1st ed. Elsevier B.V.; 2017. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00030-2.
39. Park SE, Lee JY, Shin SJ, Kim CW, Kim SS. Cyclosporine-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient with Pemphigus Vulgaris. Ann Dermatol 2015;27:454-6. https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.4.454.
40. Wu Q, Marescaux C, Wolff V, Jeung MY, Kessler R, Lauer V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. Eur Neurol 2010;64:169-77. https://doi.org/10.1159/000319032.
41. Albuquerque I, Monteiro AR, Soares N, Ferreira S. Encephalopathy in a kidney transplant recipient. BMJ Case Rep. 2019 Sep 6;12(9):e231077. doi: 10.1136/bcr-2019-231077
42. Angelo C, Vincent M-F, Komuta M, Hantson P, Straetmans N, Boulet E. Fatal Idiopathic Hyperammonemia after Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. Case Rep Hematol 2020;2020:1-4. https://doi.org/10.1155/2020/3136074.
43. Hansen N, «Drug-Induced Encephalopathy», by Radu Tanasescu (ed.), Miscellanea on Encephalopathies-a second look, cap.3, pp.39-60, 2012, Available from: http://dx.doi.org/10.5772/2523.

CAPÍTULO 38

Enfermedades carenciales del sistema nervioso

Alejandro Durán Lozano
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya.

Silvia Enríquez Calzada
Investigadora clínica enfermedades neurodegenerativas y trastornos del movimiento, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son un conjunto de elementos orgánicos que necesitamos absorber de nuestra dieta, las cuales son utilizadas por nuestro organismo como coenzimas en diversas reacciones bioquímicas esenciales (metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, producción de ATP, etc.)[1], y cuyo déficit se traduce en la aparición de una serie de enfermedades denominadas carenciales[2]. Según su composición bioquímica se clasifican en dos grandes grupos: las hidrosolubles (vitaminas del grupo B y vitamina C) y las liposolubles (vitaminas A, D, E, K). A grandes rasgos, esta primera clasificación ya confiere importantes diferencias en cuanto a su absorción (las vitaminas liposolubles dependen de las sales biliares y esterasas pancreáticas mientras que las hidrosolubles dependen de mecanismos como el transporte activo o la difusión facilitada[1]) y su distribución (el exceso de vitaminas liposolubles hace que puedan acumularse en la grasa y ser perjudiciales, mientras que el exceso de las hidrosolubles se elimina por la orina y no suele producir clínica, a excepción de lo que ocurre con la piridoxina).

Existen diversos términos que se han venido usando a la hora de definir la cantidad necesaria que necesitamos consumir de estos elementos, siendo el más común el de RDA (*recommended dietary allowance*)[3], que es la cantidad suficiente que se necesita ingerir de cada vitamina para satisfacer las necesidades del 98 % de los individuos (Tabla 1).

Muchas de las enfermedades carenciales se manifiestan con síntomas neurológicos prominentes, por lo que todo neurólogo debe estar familiarizado con estos cuadros, ya que su reconocimiento permite instaurar de forma precoz un tratamiento adecuado, que consiste principalmente en la reposición vitamínica, y que permite en muchos casos revertir la sintomatología neurológica y llevar a la curación de la enfermedad. La sospecha diagnóstica debe basarse en el reconocimiento de dichos síndromes neurológicos, que pese a plantear un diagnóstico diferencial amplio, deben hacernos pensar en un origen carencial como una de sus posibles causas (Tabla 2), y en el reconocimiento de potenciales causas de déficit vitamínico. En cuanto a la etiología podemos distinguir según el contexto epidemiológico dos situaciones[4]: en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, debido a los problemas de malnutrición generalizados, el déficit vitamínico se considera endémico y es precisamente este estado de malnutrición el origen de la gran mayoría de estados carenciales. En los países desarrollados, como en nuestro medio, donde no existe un problema de malnutrición al menos sistemático, el déficit vitamínico se considera no endémico, sin embargo existen diferentes patologías o condiciones que de forma común se asocian a un estado carencial como son el alcoholismo, la anorexia nerviosa, población que realiza dietas especiales restrictivas o los estados malabsortivos intestinales como en la enfermedad de Crohn, fibrosis quística, celiaquía o la cirugía bariátrica (procedimiento en auge en los últimos años).

Tabla 1. RDA (*recommended dietary allowance*) para cada vitamina[3]

Vitamina	RDA varones	RDA mujeres	RDA embarazo	RDA lactancia
Vitamina B1	1,2 mg/d	1,1 mg/d	1,4 mg/d	1,5 mg/d
Vitamina B3	16 mg/d	14 mg/d	18 mg/d	17 mg/d
Vitamina B6	1,7 mg/d	1,7 mg/d	1,9 mg/d	1,9 mg/d
Vitamina B9	0,4 mg/d	0,4 mg/d	0,6 mg/d	0,5 mg/d
Vitamina B12	2,4 mcg/d	2,6 mcg/d	2,8 mcg/d	1,8 mcg/d
Vitamina D	15 mcg/d*	15 mcg/d*	15 mcg/d	15 mcg/d
Vitamina E	15 mg/d	15 mg/d	15 mg/d	15 mg/d
Vitamina A	0,9 mg/d	0,7 mg/d	0,7 mg/d	0,7 mg/d

*En mayores de 70 años el RDA aumenta hasta los 20 mcg/d.

Como ya hemos comentado, el diagnóstico de estas enfermedades se basa en el reconocimiento de cuadros clínicos típicos junto con la presencia de causas predisponentes a presentar un estado carencial. Las pruebas complementarias (PPCC) como la neuroimagen o los estudios neurofisiológicos nos ayudan a localizar el déficit neurológico con mayor precisión y a excluir causas alternativas. Nos podemos ayudar igualmente en la medición sérica de los niveles de las vitaminas, que pese a no ser pruebas de fácil acceso en todos los medios y pese a no poseer una sensibilidad y especificidad perfecta, en caso de resultar descendidos, nos apoyaría a la hora de diagnosticar un déficit carencial concreto.

2. DÉFICIT DE VITAMINA B12 (COBALAMINA)

2.1 Conceptos bioquímicos básicos

La cobalamina es una vitamina hidrosoluble que abunda en productos animales mientras que es muy escasa en productos vegetales. Su absorción intestinal se realiza en el íleon una vez se ha unido al factor intrínseco, previamente sintetizado por las células parietales gástricas[2]. El 90 % de cobalamina se almacena a nivel hepático y son necesarios muchos años, incluso cuando la absorción de dicha vitamina se ve gravemente afectada, para agotar las reservas de las que disponemos[2].

Dos reacciones bioquímicas principales dependen de la cobalamina[7]: la primera supone la conversión de metilmalonil-coenzimaA, cuyo precursor es el ácido metilmalónico, en succinil-CoA; la segunda es una reacción dependiente también de folato y supone la transferencia del grupo metilo del metiltetrahidrofolato a la homocisteína para sintetizar metionina y tetrahidrofolato (Figura 1). La importancia de la primera reacción en el correcto funcionamiento del sistema nervioso no está clara; en cuanto a la segunda reacción se sabe que es fundamental para producir reacciones de metilación en dicho sistema y necesaria en los procesos de mielinización[2].

2.2 Etiología

En nuestro medio el déficit de vitamina B12 se debe principalmente a:

Un problema absortivo debido a

1) Déficit en la producción de factor intrínseco debido a la síntesis de anticuerpos anti-células parietales (ACP) o anti-factor intrínseco (AFI). La enfermedad producida por el déficit de cobalamina asociada a estos anticuerpos es a lo que se ha llamado clásicamente anemia perniciosa[2].

2) Incapacidad del sistema digestivo de liberar la cobalamina de los alimentos digeridos como ocurre en la gastritis atrófica, en la infección por *Helicobacter pylori*, gastrectomías u otras cirugías gástricas, enfermedad de Crohn, insuficiencia pancreática o por uso prolongados de inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2 y metformina[4].

3) Sobreconsumo a nivel del aparato digestivo, como es el caso del sobrecremiento bacteriano y la infestación por *Diphyllobotrium latum*.

Escasa ingesta de forma prolongada, lo que en nuestro medio, aun siendo infrecuente, puede ocurrir en vegetarianos estrictos que no toman suplementos vitamínicos adecuados[5].

Causas congénitas: aciduria metilmalónica, deficiencia de metilcobalamina tipos E y G, deficiencias combinadas de metilcobalamina+adenosilcobalamina (mutaciones en MMACHC, MMADHC), liberación anormal de B12 desde los lisosomas (aciduria metilmalónica con homocistinuria).

Tabla 2. Síndromes neurológicos de origen carencial y su diagnóstico diferencial

Síndrome neurológico	Etiologías carenciales	Otras etiologías (diagnóstico diferencial)
Degeneración combinada subaguda	• Vitamina B12 • Ácido fólico • Vitamina E • Cobre	Otras causas de mielopatía con afectación cordonal posterior: • Infecciosas: tabes dorsal (sífilis), VIH, HTLV-1 • Inflamatorias: esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, antiMOG, sarcoidosis • Vasculares: infartos medulares posteriores, malformaciones y fístulas arteriovenosas • Compresivas: metástasis epidurales, hematoma epidural, patología articular degenerativa • Genéticas: ataxia de Friedrich • Tóxicas: óxido nitroso, metotrexato intratecal
Encefalopatía y demencia	• Vitamina B12 • Ácido fólico • Tiamina • Niacina	• Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy… • Encefalitis de origen infeccioso o autoinmune • Otras causas tóxico-metabólicas: fármacos, hipotiroidismo, alteraciones iónicas o gasométricas, encefalopatía hepática o urémica… • Enfermedades priónicas • Enfermedades de origen psiquiátrico
Polineuropatía axonal sensitivo-motora	• Vitamina B12 • Ácido fólico • Tiamina • Piridoxina (déficit y exceso) • Vitamina E • Cobre	• Fármacos-tóxicos: neuropatía alcohólica, exposición a metales pesados como plomo o mercurio, fármacos causantes de polineuropatía (quimioterápicos, infliximab, fenitoína, colchicina…) • Metabólicas: neuropatía diabética, neuropatía asociada a enfermedad renal crónica terminal, PNP asociada al enfermo crítico, hipotiroidismo… • Hereditarias: Charcot-Marie-Tooth, amiloidosis por depósito de transtirretina • Infecciosas: VIH, Lyme • Autoinmune: síndrome Guillain-Barré con afectación axonal
Neuronopatía sensitiva (ganglionopatía)	• Piridoxina (déficit y exceso)	• Paraneoplásica: antiHu, CRMP5, antififisina • Enfermedades autoinmunes: Sjögren, LES, celiaquía • Tóxica-fármacos: uso de platinos, inhibidores del *check-point* • Infecciones: VIH, Lyme • Hereditarios: CANVAS, Friedrich, SCA, POLG…
Miopatía	• Vitamina E • Vitamina D	• Genéticas: distrofias musculares, mitocondriales, miopatías congénitas, distrofia miotónica • Tóxicas-fármacos: heroína, anfetaminas, alcohol, estatinas, fibratos, colchicina, corticoides… • Metabólicas: hipotiroidismo, desórdenes metabolismo lipídicos o de glucógeno… • Infecciosas: miositis piógena, viral, parásitos… • Inflamatorias: dermatomiositis, miopatía por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante aguda…
Neuropatía óptica	• Vitamina B12 • Ácido fólico • Tiamina • Cobre • Déficit vitamina A (no produce neuropatía óptica pero sí déficit visual)	• Vascular: neuropatía óptica isquémica arterítica o no arterítica • Neuritis inflamatorias: esclerosis múltiple, NMO, antiMOG, sarcoidosis, paraneoplásicas • Neuritis infecciosa (West Nile, *Bartonella*, toxoplasma…) o parainfecciosas (influenza, VEB, sarampión, varicela…) • Causas compresivas: tumores, pseudotumores, aneurismas… • Hereditarias: neuropatía óptica hereditaria de Leber • Fármacos tóxicos: infliximab, amiodarona, sildenafilo, etambutol… • Otras: postrádica, postraumática, oftalmopatía tiroidea
Hipertensión intracraneal	• Vitamina A exceso	• Causas estructurales con edema cerebral; procesos proliferativos o inflamatorios meníngeos; hidrocefalia obstructiva; HTIC idiopática

Por otro lado el uso de óxido nitroso como droga recreativa de forma prolongada puede producir un cuadro neurológico indistinguible de un cuadro de déficit de cobalamina debido a que inhibe la conversión de homocisteína en metionina[2]. En pacientes con un déficit de vitamina B12 leve, los síntomas pueden desencadenarse o exacerbarse tras una exposición breve a este gas en contexto de una anestesia general[2].

2.3 Clínica

Los pacientes con déficit de vitamina B12 desarrollan principalmente síntomas a nivel neurológico y hematológico, siendo el espectro clínico amplio y pudiendo aparecer combinados o de forma aislada.

2.3.1 Clínica neurológica

1) El cuadro clínico típico de déficit de vitamina B12 es la degeneración combinada subaguda (DCSA). Los pacientes desarrollan de forma larvada un cuadro de parestesias en manos y pies, debilidad e inestabilidad de la marcha que empeora en condiciones de privación visual. Esto se debe a una afectación de las columnas dorsolaterales de la médula que puede combinarse o no con una afectación nerviosa periférica. Es común a la exploración observar una pérdida de sensibilidad propioceptiva y vibratoria con signo de Romberg positivo. Los reflejos pueden estar exaltados con signos de piramidalismo si existe una afectación predominantemente medular o disminuidos si la afectación predominante es neuropática (pueden mezclarse hallazgos de hiper e hiporreflexia en el mismo paciente[6]). Puede existir un signo de Lhermitte positivo[5]. La debilidad suele aparecer en un segundo tiempo, sobre todo en miembros inferiores, y en casos muy evolucionados el cuadro puede derivar en una paraparesia espástica con ataxia[6].

2) Deterioro cognitivo: los pacientes pueden iniciar con síntomas inespecíficos de enlentecimiento mental, depresión o confusión y evolucionar a una clínica más florida con psicosis y demencia[2].

3) Otros síntomas neurológicos más infrecuentes[2,5]: pérdida de agudeza visual bilateral con escotomas centrocecales por atrofia óptica, síntomas troncoencefálicos, cerebelosos, corea o hipotensión ortostática.

2.3.2 Clínica hematológica

El déficit de cobalamina puede producir trombocitopenia, hipersegmentación de los neutrófilos y una macrocitosis con o sin anemia, descenso de la haptoglobina y aumento de la LDH[8].

2.3.3 Otros signos y síntomas[9]

Glositis, hiperpigmentación de las uñas, palmas y plantas, osteoporosis y aumento del riesgo de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa.

2.4 Diagnóstico y pruebas complementarias

2.4.1 Niveles de cobalamina en suero

Los niveles bajos de cobalamina en suero (normalmente <200 pg/ml) ayudarán a confirmar el diagnóstico, sin embargo estos niveles pueden verse falsamente normalizados debido a un cambio en las proteínas de transporte (transcobalamina, haptocortina). En los casos en los que se sospeche un déficit de cobalamina y los niveles sean normales, especialmente si se sitúan en el límite bajo de la normalidad, debemos medir las concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico ya que ante un déficit real de cobalamina se encontrarán anormalmente elevados en sangre[2,9].

2.4.2 Estudios de neuroimagen

La resonancia magnética (RM) medular puede ser normal o mostrar hiperintensidades en la secuencia T2-FLAIR en las columnas posterolaterales, con aparición del signo de la uve invertida (Figura 1)[2]. Puede existir un leve realce de gadolinio aunque infrecuente[2]. Las alteraciones de la RM medular se localizan predominantemente a nivel cervicotorácico. La RM cerebral puede mostrar lesiones inespecíficas de sustancia blanca[5].

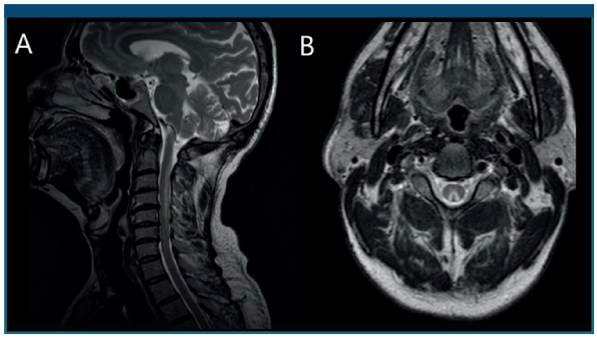
2.4.3 Estudios neurofisiológicos[6]:

El estudio de conducción nerviosa puede mostrar datos de polineuropatía axonal, con disminución de las amplitudes de los potenciales sensitivos y motores con un patrón longitud-dependiente. Puede haber enlentecimiento de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), lo que traduciría una afectación cordonal posterior y visuales (PEV), lo que traduciría una afectación de los nervios ópticos.

2.4.4 Otras pruebas complementarias

1) Otro dato a favor del déficit de cobalamina es la presencia de los cambios hematológicos descritos, aunque la ausencia de dichos datos no descarta el déficit[2].

Figura 1



RM medular en la DCSA. Hiperintensidad en los cordones posterolaterales en secuencia T2, corte sagital (A) y corte axial con aparición del signo de la uve invertida (B). Imagen extraída de caso real de paciente del Hospital Universitario de Cruces.

2) Medición de anticuerpos: se debe determinar en todos los pacientes los niveles de anticuerpos ACP y AFI, ya que su elevación orientaría a un origen autoinmune del déficit. Los anticuerpos ACP son poco específicos pero sensibles, mientras que los AFI son muy específicos pero menos sensibles[2].

2.5 Tratamiento

El tratamiento debe ser instaurado cuanto antes, y se basa en suplementar adecuadamente la cobalamina, generalmente por vía parenteral, ya que la mayoría de los pacientes presenta un déficit en su absorción oral. Un régimen ampliamente utilizado consiste en administrar inyecciones intramusculares de 1 mg de cobalamina diarias durante la primera semana, posteriormente semanales durante 1-2 meses y posteriormente mensuales[9]. Las alteraciones hematológicas se corrigen en 1-2 meses, mientras que los síntomas neurológicos pueden no recuperarse completamente.

3. DÉFICIT DE VITAMINA B9 (FOLATO O ÁCIDO FÓLICO)

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble cuya deficiencia puede producir una clínica neurológica y hematológica igual al déficit de vitamina B12 debido a su papel común en la síntesis de metionina[2,7], sin embargo las manifestaciones neurológicas son mucho menos frecuentes con el déficit de fólico que con el déficit de cobalamina, probablemente debido a mecanismos celulares alternativos disponibles para preservar metionina en épocas de escasez de folato[2]. Sí cabe destacar que el déficit de folato en mujeres gestantes es causa de defectos en el desarrollo del tubo neural durante la embriogénesis, pudiendo desembocar en situaciones de espina bífida u otras de más gravedad como la anencefalia[10].

La absorción de folato se produce a nivel de yeyuno y su déficit se suele asociar a situaciones de alcoholismo, enfermedades malabsortivas que afecten al intestino delgado (Crohn, colitis ulcerosa, esprúe...), embarazo y con el uso de diversos tratamientos que interfieren en el metabolismo de dicha vitamina (metotrexato, sulfasalacina, triamtireno, valproico, anticonceptivos orales)[4]. El metotrexato intratecal en particular produce una leucoencefalopatía asociada con una marcada elevación de homocisteína en el líquido cefalorraquídeo.

Como ocurre con las mediciones séricas de cobalamina, el ácido fólico en suero puede verse falsamente normalizado. En tal caso niveles elevados de homocisteína (no de metilmalónico) irían a favor de un déficit real de fólico. Hay que señalar que además del déficit de cobalamina y fólico, existen otras causas de hiperhomocisteinemia como la insuficiencia renal, el déficit de piridoxina, el hipotiroidismo o la mutación en el gen de la metiltetrahidrofolato reductasa[2].

El tratamiento se basa en una suplementación a dosis iniciales de 5 mg/d, seguido posteriormente de dosis de mantenimiento de 1 mg/d[2]. En cuanto a las mujeres gestantes, se recomienda una suplementación de 0,4-5 mg/d de folato con el objetivo de prevenir el desarrollo de defectos en el tubo neural durante el primer trimestre de gestación[10].

4. DÉFICIT DE VITAMINA B6 (PIRIDOXINA)

4.1 Conceptos bioquímicos básicos

La piridoxina es una vitamina hidrosoluble, abundante en la mayoría de alimentos, fundamental en la síntesis de piridoxal-5-fosfato (PLP), un cofactor importante en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y los aminoácidos, así como en la síntesis del GABA[5].

4.2 Etiología

El déficit de piridoxina puede deberse a un déficit en la ingesta, como ocurre en refugiados, pacientes

reclusos o alcohólicos, aunque en nuestro medio es más frecuente que se dé en pacientes con predisposición a la malabsorción (ej.: cirugía bariátrica) o por exceso de eliminación en pacientes con diálisis. Existen medicamentos que antagonizan la acción de la piridoxina como son la isoniacida, la hidralacina y la penicilamina[2]. También se ha visto asociado con el déficit de piridoxina el uso de gel intestinal de levodopa/carbidopa[2]. Existen una serie de mutaciones genéticas que pueden afectar al metabolismo del PLP (ALDH7A1, ALDH4A1, PNPO, TNSALP, PLPBP, PLPHP)[2] y que pueden producir cuadros neurológicos en los lactantes que responden al tratamiento con vitamina B6.

Destacar que igualmente pueden darse problemas derivados del exceso de consumo de piridoxina, lo que en nuestro medio se da ante la toma indiscriminada de suplementos vitamínicos.

4.3 Clínica

- En lactantes puede producir un cuadro de epilepsia farmacorresistente que responde a la suplementación de piridoxina[2].

- En los adultos, tanto el déficit como el exceso de piridoxina pueden producir a nivel neuromuscular dos cuadros diferentes[6]:

  - **Polineuropatía sensitivomotora axonal**: clínica de hipoestesia con distribución en guante y calcetín e hiporreflexia, con o sin debilidad asociada.

  - **Neuronopatía sensitiva**: clínica de ataxia con signo de Romberg positivo, hiporreflexia y alteración de todas las modalidades sensitivas, asimétrica y con predominio en miembros superiores.

4.4 Diagnóstico y pruebas complementarias

1) **Niveles séricos de piridoxina**: en algunos centros se encuentra disponible la medición de piridoxina sérica y según los valores propuestos por el laboratorio, los niveles podrían orientar a un déficit o exceso de la misma.

2) **Estudios neurofisiológicos**: el estudio de conducción nerviosa puede mostrar una reducción de las amplitudes sensitivas y motoras con un patrón longitud-dependiente (polineuropatía axonal sensitivo-motora) o mostrar una disminución de las amplitudes sensitivas exclusivamente, de forma asimétrica y sin un patrón longitud-dependiente (neuronopatía sensitiva)[6].

4.5 Tratamiento

El tratamiento se realiza con suplementos diarios orales de 50-100 mg/d[5], debiendo evitar dosis mayores por riesgo de toxicidad. En caso de que el paciente estuviera tomando algún fármaco de los mencionados previamente se debe cesar su consumo[5].

5. DÉFICIT DE VITAMINA B1 (TIAMINA)

5.1 Conceptos bioquímicos básicos

La tiamina es una vitamina hidrosoluble fundamental en el metabolismo de hidratos de carbono, aminoácidos y lípidos. Es una vitamina esencial en la síntesis de ATP en la mitocondria, teniendo un papel relevante en la formación de mielina y en el correcto funcionamiento de los canales de sodio neuronales[5].

Se absorbe en yeyuno e íleon y se almacena en el hígado. El almacenamiento es escaso (10-14 días) y es necesario un suministro continuo en la dieta para no presentar un déficit vitamínico[5]. Las demandas de tiamina aumentan con el consumo de glucosa, en el embarazo y en pacientes oncológicos o con enfermedades inflamatorias[2].

5.2 Etiología

En nuestro medio el déficit de tiamina se presenta principalmente en pacientes alcohólicos debido a una combinación de inadecuada ingesta dietética, una reducción de la absorción intestinal, una disminución de la capacidad hepática de almacenaje y un déficit en su utilización[11].

En pacientes no alcohólicos podemos ver un déficit tiamínico asociado a las siguientes situaciones: hiperémesis gravídica, neoplasias malignas, cirugía bariátrica, hemodiálisis o diálisis peritoneal, alimentación intravenosa prolongada sin suplementación de tiamina, realimentación después de

un ayuno prolongado, anorexia nerviosa, dietas adelgazantes y SIDA[2,4,12].

Dado que el consumo de glucosa aumenta la demanda de tiamina es frecuente observar en pacientes con riesgo deficitario (principalmente alcohólicos) desencadenarse los síntomas neurológicos cuando se administra suero glucosado sin haber administrado previamente suplementos tiamínicos[13]. La hipomagnesemia igualmente puede inducir o agravar los síntomas en estos pacientes debido a que el magnesio es un cofactor esencial de la tiamina[12].

5.3 Clínica

El déficit de tiamina puede dar dos cuadros clínicos neurológicos diferentes:

5.3.1 Beriberi (palabra proveniente del cingalés que significa «no puedo, no puedo»[11])

Cuadro caracterizado por el desarrollo de una polineuropatía axonal sensitivomotora asociada o no a una cardiopatía congestiva[6]. Si se desarrolla la cardiopatía el cuadro se denominará beriberi húmedo (por la presencia de edema) y si no, beriberi seco. El cuadro neurológico inicia con clínica de parestesias y pérdida de sensibilidad en todas sus modalidades con patrón de distribución en guante y calcetín, junto con una debilidad progresiva que comienza afectando a extensores radiales y dorsiflexores de los pies[6] y que en semanas o meses puede llegar a ser generalizada y muy incapacitante. A la exploración, además de los déficits sensitivos y motores, hallaremos datos de hiporreflexia generalizada. En este punto es complicado diferenciar que el origen de la polineuropatía sea carencial o tóxica por el alcohol; niveles descendidos de tiamina en sangre, la presencia de cardiopatía congestiva y la mejoría del cuadro con la reposición de la tiamina orientarán más al origen carencial.

5.3.2 Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Se trata de una afectación de sistema nervioso central con un espectro clínico amplio en el que generalmente se desarrolla inicialmente un cuadro conocido como encefalopatía de Wernicke y posteriormente un cuadro conocido como síndrome de Korsakoff.

1) En cuanto a la encefalopatía de Wernicke, se trata de un cuadro de inicio subagudo caracterizado por una tríada clínica de oftalmoparesia, inestabilidad de la marcha y confusión. La presencia de la tríada completa, más que de una regla, se trata de una excepción ya que se calcula que solo el 10 % de los pacientes presentan los tres elementos conjuntamente[12]. La confusión es el síntoma más frecuente, inicialmente cursa con síntomas leves de desorientación e inatención pero puede evolucionar hacia un cuadro de bajo nivel de consciencia e incluso coma[12]. La ataxia se cree que se debe a una mezcla de disfunción cerebelosa, vestibular y neuropática, pudiendo ser variada en cuanto a sus características semiológicas y pudiendo llegar a imposibilitar la marcha totalmente. La oftalmoparesia suele afectar a los rectos laterales bilateralmente, aunque puede ser muy variada, y suele acompañarse de un nistagmo horizontal en la mirada lateral y en ocasiones de un nistagmo vertical a la supraversión[12]. Es frecuente ver disociación luz-cerca en el reflejo fotomotor y de acomodación con un enlentecimiento del primero sobre el segundo. Otros hallazgos frecuentes son la hipotermia y la hipotensión ortostática[12].

2) El síndrome de Korsakoff suele surgir después de varios episodios de encefalopatía de Wernicke o tras un primer episodio agudo no tratado[2]. Se trata de un cuadro de deterioro cognitivo establecido donde predomina las alteraciones mnésicas episódicas retrógradas a corto plazo y anterógradas, con una aceptable conservación del resto de funciones cognitivas. Se trata de pacientes con incapacidad para incorporar nuevos recuerdos y rememorar hechos recientes que han podido ocurrir varios años atrás del inicio de los síntomas, se encuentran pues ciertamente desorientados, siendo frecuentes las confabulaciones y estando relativamente preservadas la memoria a largo plazo y el resto de funciones superiores[2].

5.4 Diagnóstico y pruebas complementarias

- Niveles séricos de tiamina: pueden medirse los niveles de tiamina en sangre que, si se encuentran descendidos, apoyarían el diagnóstico, sin embargo la sensibilidad y especificidad de este tipo de mediciones no se encuentran muy bien establecidas debido a que los niveles séricos no reflejan del todo bien los niveles cerebrales de tiamina.

- Estudios de neuroimagen: la RM cerebral en la encefalopatía de Wernicke no siempre es patológica, pero si lo es, muestra hiperseñales en las secuencias de T2, FLAIR y difusión distribuidas por la sustancia gris periacueductal, placas tectales, tálamos mediales y cuerpos mamilares (Figura 2) y en menor frecuencia por el cerebelo, núcleos de pares craneales, núcleos dentados, núcleos caudados, núcleos rojos, esplenio y córtex cerebral. Puede existir realce de contraste de las lesiones tras la administración de gadolinio. Las alteraciones de la RM revierten con el tratamiento aunque es frecuente observar como secuela una atrofia de los cuerpos mamilares. En el síndrome de Korsakoff la RM no muestra hallazgos específicos.

- Estudios neurofisiológicos: en el beriberi encontraremos en los estudios de conducción nerviosa una disminución de los potenciales sensitivos y motores con un gradiente longitud-dependiente (polineuropatía axonal sensitivo-motora)[6].

5.5 Tratamiento

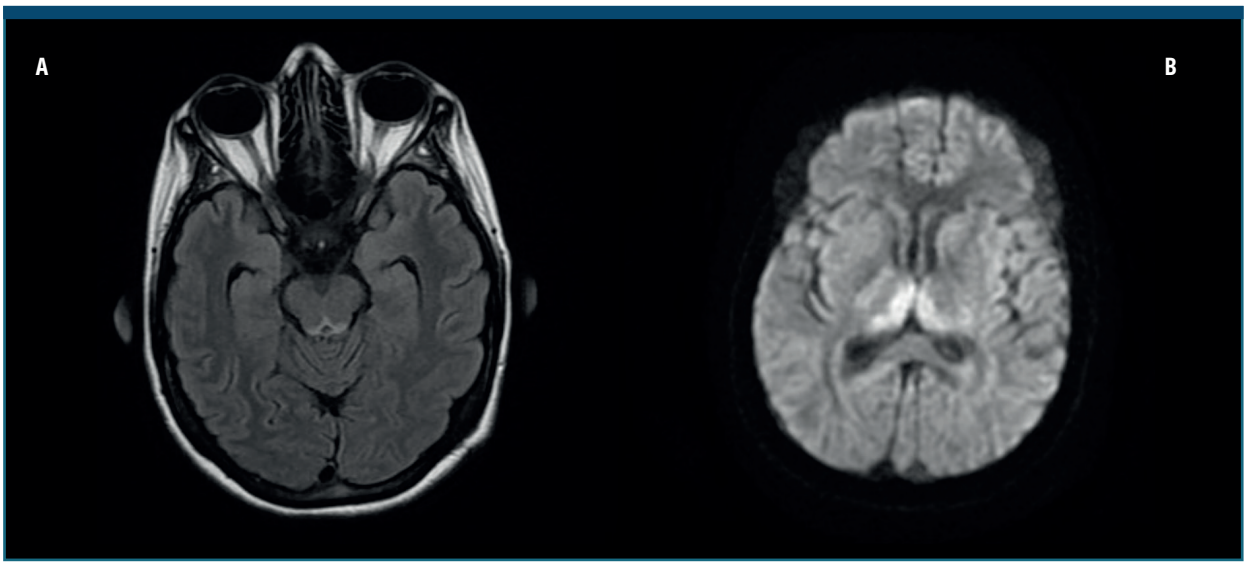
En pacientes que cumplen criterios clínicos de encefalopatía de Wernicke (Tabla 3) o en los que se sospecha un cuadro compatible con un beriberi se debe iniciar el tratamiento cuanto antes, el cual consiste en la suplementación adecuada y a dosis elevadas de tiamina. Aunque existen varios regímenes, uno habitual es iniciar tiamina intravenosa a dosis de 500 mg/8h durante 2-3 días, seguido de 250 mg/d durante 5-7 días, seguido de suplementación oral 100 mg/d hasta y mantener hasta que se resuelva la causa que originó el cuadro[14]. Es importante suplementar adecuadamente con otras vitamínicas del complejo B, pues su déficit conjunto en este tipo de pacientes es habitual, y de magnesio en caso de que exista déficit o hipomagnesemia.

La encefalopatía de Wernicke suele ser reversible total o parcialmente con el tratamiento. En la mayoría de los casos los signos y síntomas oculares se resuelven de manera rápida, aunque es frecuente observar un nistagmo horizontal como secuela a la exploración; la marcha suele recuperarse más tardíamente y la mayoría queda con algún déficit residual; y pese a que el cuadro confusional mejora rápidamente, no es infrecuente observar déficits cognitivos leves residuales[12]. La demencia tiamínica es poco probable que mejore con el tratamiento y el manejo de estos pacientes debe ir dirigido a buscar el mejor apoyo social posible para estos[2].

6. DÉFICIT DE VITAMINA B3 (NIACINA O ÁCIDO NICOTÍNICO)

La niacina es una vitamina hidrosoluble que en nuestro organismo se convierte en dos coenzimas importantes en el metabolismo de los hidratos de

Figura 2



RM cerebral en la encefalopatía de Wernicke. Hiperintensidad en secuencia FLAIR axial en sustancia gris periacueductal (A) e hiperintensidad bitalámica medial en secuencia de difusión axial. (B) Imagen extraída de caso real de paciente del Hospital Universitario de Cruces.

Tabla 3. Criterios de Caine para el diagnóstico de encefalopatía de Wernicke

Criterios de Caine*
Se deben cumplir 2/4 ítems: • Causas potenciales de déficit tiamínico • Anomalías oculomotoras • Ataxia de la marcha • Confusión

*Estos criterios son muy sensibles pero poco específicos y sirven para establecer una sospecha diagnóstica y comenzar el tratamiento precozmente.

carbono, el NAD y el NADP. Puede consumirse de la dieta directamente a través de alimentos ricos en niacina como las carnes, cereales o las legumbres o puede producirse en nuestro organismo a través del triptófano[4]. El déficit de niacina produce una enfermedad denominada pelagra conocida por ser la enfermedad de las 4D (diarrea, demencia, dermatitis, *death*). A nivel neurológico puede producir un cuadro similar a la encefalopatía de Wernicke. Se cree que se debe a que habitualmente coexiste el déficit de niacina con el de tiamina[2]. El hallazgo más característico es la aparición de lesiones dérmicas hiperqueratósicas de color marrón rojizo distribuidas principalmente en cara, tórax y dorso de manos y pies.

La pelagra se ha presentado clásicamente en contexto endémico en poblaciones con una dieta pobre basada en el consumo desproporcionado de maíz. Actualmente es una enfermedad rara debido al consumo generalizado de pan rico en niacina, sin embargo hoy en día sigue presentándose en países subdesarrollados en contexto de desnutrición y dentro de los países desarrollados en pacientes alcohólicos. Existen casos reportados aunque poco frecuentes de pelagra en pacientes que presentan enfermedades malabsortivas, en el síndrome carcinoide[4] (por el exceso de producción de serotonina que agota las reservas de triptófano) o debido al uso de fármacos que interfieren en la síntesis de niacina a través del triptófano (isoniacida, azatioprina y algunos quimioterápicos)[2].

El diagnóstico es meramente clínico y el cuadro mejora rápidamente con suplementos de niacina, generalmente a dosis orales de 50 mg varias veces al día. Se pueden medir los niveles de niacina en suero, pero se trata en general de una prueba poco accesible[4].

7. VITAMINA E (TOCOFEROLES Y TOCOTRIENOLES)

7.1 Conceptos bioquímicos básicos

La vitamina E se refiere a un conjunto de elementos liposolubles del grupo de los tocoferoles y tocotrienoles de los cuales el alfa-tocoferol es el más importante para nuestro organismo. Es abundante en productos vegetales como aceites, almendras y cereales[4]. Su absorción intestinal depende de las sales biliares y las esterasas pancreáticas. Su transporte corre a cargo inicialmente de los quilomicrones producidos por los enterocitos que transportan la vitamina a través de los vasos linfáticos al hígado. En los hepatocitos la vitamina E es incorporada a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que se encargarán de transportarla al resto de tejidos[4]. La clínica de déficit de vitamina E en adultos no comienza hasta muchos años después de que exista malabsorción, ya que los depósitos pueden tardar 15-20 años en agotarse, aunque en los niños las reservas duran menos (alrededor de 1-2 años). En cuanto a la acción de esta vitamina, se sabe que es un potente antioxidante y fundamental en el correcto mantenimiento de la membrana de fosfolípidos.

7.2 Etiología

1) **De forma adquirida** el déficit de vitamina E en nuestro medio suele darse en enfermedades que cursan con malabsorción grasa[5] como en el caso de colestasis crónica (ej. atresia biliar primaria, colangitis esclerosante primaria), insuficiencia pancreática (ej. fibrosis quística, pancreatitis crónica), o en enfermedades intestinales malabsortivas (ej. enfermedad celiaca o el síndrome de intestino corto). Otra causa de déficit la encontramos en pacientes con nutrición parenteral e inadecuada suplementación de vitamina E.

2) **Existen varios trastornos genéticos** que cursan con malabsorción intestinal que provocan diarrea crónica y déficit del grupo de vitaminas liposolubles, de las cuales destacamos la A y E. Una de estas enfermedades es la abetalopoproteinemia o síndrome de Bassen-Kornzweig, trastorno autosómico recesivo debido a la mutación del gen de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómica[5]. Existen otras enfermedades genéticas que pueden llevar a la malabsorción o inadecuada utilización de la vitamina E como la mutación del gen SAR1B

(enfermedad de Anderson), del gen APOB (hipobetalipoproteinemia familiar) o del gen de la proteína de transferencia hepática del alfa-tocoferol (TTPA)[2].

7.3 Clínica

La clínica y exploración muestra un síndrome de degeneración espinocerebelosa[6] con ataxia de la marcha, dismetría de extremidades superiores, piramidalismo, pérdida propioceptiva y de la sensibilidad vibratoria con signo de Romberg positivo[6]. Puede verse además una afectación de los nervios periféricos con arreflexia y déficit sensitivo y motor variable. En la mitad de los casos existen disartria, nistagmo, ptosis y oftalmoplejía parcial[2]. Es común también que existan una debilidad proximal y datos de miopatía[5,6].

A nivel sistémico el déficit de vitamina E puede producir una anemia hemolítica y una lipofucsinosis intestinal (pigmentación marrón del intestino). En la abetalipoproteinemia, además de un síndrome típico de deficiencia de vitamina E con importante ataxia (se suele confundir con la ataxia de Friedrich), es frecuente observar en el frotis sanguíneo acantocitos, cambios en la pigmentación de la retina, niveles muy bajos o indetectables de LDL y otros déficits de vitaminas liposolubles[2].

7.4 Diagnóstico y pruebas complementarias

1) Niveles séricos de vitamina E: suele hallarse una vitamina E disminuida en suero (<0,5 mg/dl de alfa-tocoferol)[4]. Los niveles pueden verse falsamente disminuidos en caso de hipolipemia y falsamente elevados en caso de hiperlipemia, por ello siempre han de solicitarse niveles de lípidos además de los de vitamina E, y en caso de estar elevados, existe una fórmula que nos permite calcular los niveles efectivos de vitamina E, siendo normales cuando es >0,8[4].

   Niveles efectivos de vitamina E= alfa-tocoferol (mg/dl) /colesterol + triglicéridos (g/dl)

2) Estudios de neuroimagen: en la RM medular pueden existir hiperseñales en secuencias ponderadas en T2-FLAIR en los cordones posteriores, similares a las observadas en la DCSA por déficit de vitamina B12[2,5].

3) Estudios neurofisiológicos: los estudios de conducción nerviosa suelen revelar una polineuropatía axonal sensitiva con disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos, raras veces anomalías en las conducciones motoras o datos de desmielinización[5]. Puede haber signos de miopatía interpuestos en el electromiograma (polifasia, potenciales reducidos)[5,6]. Los PESS pueden encontrarse retrasados.

7.5 Tratamiento

El tratamiento se basa en suplementar la vitamina E a dosis de 200-600 mg/d[2], en muchas ocasiones debiendo mantener dichos suplementos de por vida. Los suplementos de ácidos biliares pueden ser útiles en pacientes con malabsorción intestinal. La posología suele ser oral, pero en ocasiones se precisa administrar vía parenteral.

8. DÉFICIT DE COBRE

8.1 Conceptos bioquímicos básicos

El cobre, pese a no ser como tal una vitamina, es un oligoelemento fundamental en el correcto funcionamiento metabólico del ser humano ya que interviene como cofactor en múltiples reacciones redox, estando involucrado en vías metabólicas que conciernen a la producción de ATP, metabolismo del hierro, maduración del tejido conectivo, metabolismo graso y neurotransmisión[5]. La dosis diaria de cobre recomendada es entre 1,1-2 mg/d absorbiéndose entre el 20 y 50 % de lo ingerido[15]. El cobre se halla en la mayoría de alimentos que ingerimos, incluso en el agua, siendo los alimentos con mayor proporción de cobre el hígado, el marisco, legumbres, chocolate y las nueces[5]. La absorción de cobre por los enterocitos se da fundamentalmente en estómago y duodeno[5] y viene regulada por varios transportadores, siendo un proceso saturable. Su almacenamiento es hepático, donde se incorpora a la ceruloplasmina que se encarga de transportarla a diferentes tejidos. La eliminación es fundamentalmente biliar y en menor medida urinaria.

8.2 Etiología

En nuestro medio el déficit de cobre puede darse en diferentes situaciones:

1) Ingesta insuficiente: es posible verlo en situaciones de anorexia nerviosa o alcoholismo.

2) Nutrición artificial: pese a que los preparados de nutrición enteral contienen cobre, si la administración es distal al duodeno (yeyunostomía), pueden darse casos de estado deficitario. Los preparados de nutrición parenteral no suelen contener cobre por lo que es necesario suplementarlo.

3) Malabsorción: pacientes con diarrea crónica, fibrosis quística, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica o síndrome de intestino corto. Hay que destacar que el consumo simultáneo de grandes cantidades de zinc puede favorecer una malabsorción de cobre ya que estimula la producción de metalothioneina que hace disminuir la absorción de cobre[15]. Esto puede verse ante el uso indiscriminado de suplementos nutricionales ricos en zinc, el uso de cremas adhesivas dentales que contienen zinc o de forma yatrógena al administrar el tratamiento para la enfermedad de Wilson.

4) Pérdidas: en grandes quemados o en pacientes con terapia renal sustitutiva. El uso de penicilamina aumenta la excreción renal de cobre.

5) Causas genéticas: existen enfermedades genéticas que generan un déficit de cobre desde las primeras etapas del desarrollo. Una de ellas es la enfermedad de Menkes, enfermedad ligada al X, caracterizada por una mutación en la ATP7A, enzima implicada en el transporte del cobre del enterocito a la sangre.

8.3 Clínica

1) Síntomas neurológicos: en etapas fetales puede producir un retraso madurativo y epilepsia. En adultos el cuadro clínico consiste en una mieloneuropatía indistinguible de la producida por el déficit de vitamina B12[15]. Se han descrito casos de una axonopatía motora pura que simula una enfermedad de motoneurona inferior[6]. También se han reportado casos de neuropatía óptica bilateral secundaria al déficit de cobre[15].

2) A nivel sistémico: el déficit de cobre produce anemia (puede ser sideroblástica) y neutropenia, alteraciones de la cicatrización y despigmentación con aumento de riesgo de úlceras de presión y a nivel cardíaco puede producir cuadros de bradicardia[15].

8.4 Diagnóstico y pruebas complementarias

1) Niveles séricos de cobre: niveles por debajo de 0,8 mcg/ml son diagnósticos de déficit de cobre. Los niveles de ceruloplasmina por debajo de 20 mg/l apoyan el diagnóstico[15]. Ante una sospecha de déficit de cobre, siempre hay que solicitar reactantes de fase aguda ya que si se encuentran elevados los niveles séricos de cobre y ceruloplasmina pueden encontrarse falsamente normalizados (lo cual ocurre con frecuencia en los grandes quemados). En casos dudosos una disminución de los niveles de cobre en una orina de 24 horas confirmará el diagnóstico (contrariamente a la enfermedad de Wilson en la que los niveles de cobre y ceruloplasmina séricas están disminuidos y sin embargo el cobre en orina aumentado). Si se diagnostica un déficit de cobre, siempre hay que solicitar niveles de zinc.

2) Estudios de neuroimagen: la RM medular puede hallar hiperintensidades en los cordones posterolaterales en segmentos cervicotorácicos similares a los de la DCSA[5].

3) Estudios neurofisiológicos: en los estudios de conducción nerviosa se puede hallar disminución de los potenciales sensitivos y motores con patrón longitud-dependiente. En raros casos únicamente motora[6]. Los PEV y PESS pueden encontrarse retrasados[15].

8.5 Tratamiento

El tratamiento se basa en la correcta suplementación de cobre, siendo su forma más eficiente la orgánica (gluconato de cobre)[15]. Existen posologías orales y parenterales. No deben excederse los límites recomendados, sobre todo si se administra de forma parenteral, ya que el cobre en exceso es tóxico (puede producir hemólisis y necrosis hepática). Un régimen recomendado[5] consiste en la administración de 8 mg/d durante una semana, seguido de 6 mg/d durante una semana, 4 mg/d la tercera semana y 2 mg/d en las semanas siguientes. En caso de que el paciente estuviera tomando zinc es importante ceder dicho consumo.

9. OTRAS ENFERMEDADES CARENCIALES O ASOCIADAS A CONDICIONES DIETÉTICAS INADECUADAS

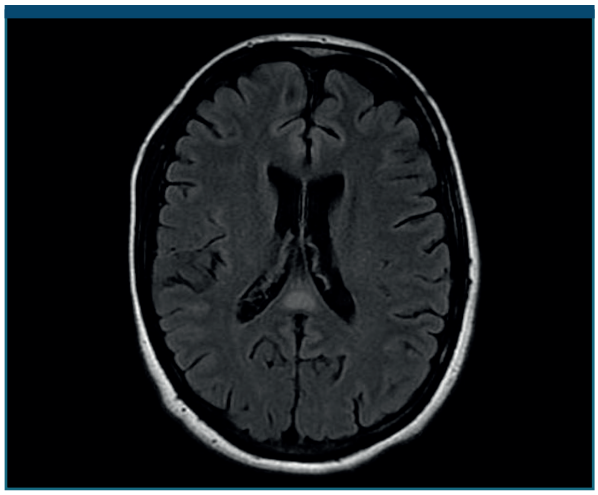
- **Déficit de vitamina A**: la vitamina A o retinol es una vitamina liposoluble encargada de la síntesis de rodopsina a partir de la opsina[2], cuya absorción intestinal, al igual que la vitamina E, depende de la correcta excreción de esterasas pancreáticas y sales biliares. Se considera un elemento esencial en la fototrasducción retiniana y en la protección de la queratinización corneal. Su déficit, si bien en medios endémicos es una causa importante de ceguera infantil[16], en nuestro medio es poco frecuente, pero puede darse en enfermedades que cursen con malabsorción grasa (cirugía bariátrica, fibrosis quística, atresia biliar, insuficiencia pancreática, enfermedad de Crohn...). A nivel neurológico produce inicialmente una nictalopía (baja agudeza visual en condiciones de oscuridad) y xeroftalmia que puede evolucionar a una queratinización de la conjuntiva y la córnea, lo cual se traduce en la aparición de las llamadas manchas de Bitot[2]. El déficit visual puede ir progresivamente a más y lleva a una situación de ceguera. Niveles séricos por debajo de 20 mg/dl son sugestivos de deficitarios[2] y el tratamiento se basa en la correcta reposición a través de suplementos orales.

- **Exceso de vitamina A**: la vitamina A en exceso también es tóxica[2]. Se puede dar una situación de toxicidad aguda por consumo puntual de productos con muy abundantes cantidades de vitamina A como es el caso del hígado de fletán o de oso polar[2] o una situación de toxicidad crónica por el consumo continuado de vitamina A diez veces por encima de la cantidad recomendada, lo que en nuestro medio puede verse ante el uso indiscriminado de suplementos vitamínicos, habiendo casos descritos en niños que consumen diariamente hígado de pollo durante al menos un mes. Existen factores que aumentan el riesgo de toxicidad por retinol como es el caso de la insuficiencia hepática, renal, el alcohol o el uso de ciertos fármacos como las tetraciclinas y la isotretinoina[4] (sobre todo cuando se combinan). Neurológicamente produce un cuadro de hipertensión intracraneal con papiledema y cefalea indistinguible del de la hipertensión intracraneal idiopática[2,5]. Niveles séricos por encima de 100 mg/dl son sugestivos de toxicidad[2]. El tratamiento se basa en cesar el consumo de retinol y realizar un tratamiento de soporte en caso de la aparición de hipertensión intracraneal.

- **Déficit de vitamina D**: existe un reciente aumento de interés por el papel de la vitamina D en ciertos trastornos neurológicos, ya que niveles bajos de dicha vitamina se han asociado a enfermedades como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, el deterioro cognitivo y los accidentes cerebrovasculares, aunque su papel real en estas enfermedades y si la suplementación de la misma puede producir algún beneficio clínico está aún por dilucidar[2]. Sí está más documentado el déficit de vitamina D como causa de una miopatía progresiva desarrollada durante meses que cursa con un cuadro de debilidad proximal y dolores difusos. El estudio electromiográfico mostrará alteraciones sugestivas de una miopatía (polifasia, potenciales de baja amplitud y corta duración)[6]. La reposición con suplementos de vitamina D mejora en alguno de los casos la clínica y los hallazgos electromiográficos[2].

- **Síndrome de Marchiafava-Bignani**: se trata de un síndrome de desmielinización selectiva del cuerpo calloso que se da en pacientes alcohólicos crónicos. Los pacientes pueden cursar con una clínica variable de deterioro cognitivo y síntomas de desconexión interhemisférica (ej.: apraxia del miembro no dominante)[17]. La

Figura 3



RM cerebral en el síndrome de Marchiafava-Bignami. Hiperintensidad selectiva del cuerpo calloso en secuencia FLAIR. Imagen extraída de un caso real de paciente del Hospital Universitario de Cruces.

RM cerebral muestra un aumento de señal en las secuencias T2, FLAIR y difusión restringida al cuerpo del cuerpo calloso, a veces con extensión a la rodilla y rodete (Figura 3). Se desconoce la causa concreta de la enfermedad, pero debido a su asociación con el alcoholismo se hipotetiza que pueda estar relacionado con un estado carencial múltiple, por lo que el tratamiento, además de soporte, se basa en el cese del consumo de alcohol y reposición nutricional adecuada usando complementos multivitamínicos[17].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mathews CK et al. (2013) Bioquímica. Madrid etc.: Pearson Educación.
2. Jankovic J, Bradley WG, Daroff RB. (2023) "Capítulo 85. Enfermedades carenciales del sistema nervioso," in Bradley y Daroff, Neurología Clínica. Barcelona, España: Elsevier.
3. Harvard TH.Chan. School of public Health. URL: https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamins (revisado en marzo de 2023)
4. Miller KL, Trifan G, Testai FD, et al. (2019) "Neurology of nutritional deficiencies," Current Neurology and Neuroscience Reports, 19(12).
5. Aminoff MJ, Josephson SA. (2021) "Chapter 15. Neurologic Manifestations of Nutritional Disorders," in Aminoff's neurology and general medicine. Amsterdam: Academic Press.
6. Amato AA, Russell JA. (2008) "Chapter 16. Neuropathies Related to Nutritional eficiencies," in Neuromuscular disorders. New York: McGraw-Hill Medical. Uptodate (B12 - clinica).
7. Parks NE. (2021) 'Metabolic and toxic myelopathies', CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 27(1), pp. 143-162. doi:10.1212/con.0000000000000963.
8. Green R. (2017) 'Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist', Blood, 129(19), pp. 2603-2611. doi:10.1182/blood-2016-10-569186.
9. Stabler SP. (2013) 'Vitamin B12deficiency', New England Journal of Medicine, 368(2), pp. 149-160. doi:10.1056/nejmcp1113996.
10. Avagliano L, et al. (2018) 'Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics', Birth Defects Research, 111(19), pp. 1455-1467. doi:10.1002/bdr2.1380.
11. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health. 2003;27(2):134-42. PMID: 15303623; PMCID: PMC6668887.
12. Sinha S, et al. (2019) 'Wernicke encephalopathy—clinical pearls', Mayo Clinic Proceedings, 94(6), pp. 1065-1072. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.018.
13. Schabelman E, Kuo D. (2012) 'Glucose before thiamine for wernicke encephalopathy: A literature review', The Journal of Emergency Medicine, 42(4), pp. 488-494. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.076.
14. Latt N, Dore G. (2014) 'Thiamine in the treatment of wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders', Internal Medicine Journal, 44(9), pp. 911-915. doi:10.1111/imj.12522.
15. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A. (2019) "Copper deficiency: Causes, manifestations, and treatment," Nutrition in Clinical Practice, 34(4), pp. 504-513.
16. Wiseman EM, Bar-El Dadon S, Reifen R. (2017) 'The vicious cycle of vitamin A deficiency: A Review', Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 57(17), pp. 3703-3714. doi:10.1080/10408398.2016.1160362.
17. Singh S, Wagh V. (2022) 'Marchiafava Bignami Disease: A rare neurological complication of long-term alcohol abuse', Cureus [Preprint]. doi:10.7759/cureus.30863.

CAPÍTULO 39

Complicaciones neurológicas en la mujer embarazada

Lorena Caballero Sánchez
Servicio de Neurología, Hospital General de Segovia.

Claudia Gómez López de San Román
Servicio de Neurología, Hospital General de Segovia.

Débora María Cerdán Santacruz
Servicio de Neurología, Hospital General de Segovia.

1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se van a tratar las patologías o complicaciones neurológicas que aparecen o se asocian de forma especial durante la gestación, sin ser posible, por motivos de extensión, abordar ni profundizar en el manejo específico de cada una de las enfermedades neurológicas dentro de este periodo.

2. ICTUS EN LA MUJER EMBARAZADA

2.1 Epidemiología

A pesar de ser infrecuente, se estima una incidencia global de 30 por cada 100 000 partos[1], aproximadamente el triple de la que presentan las mujeres no gestantes del mismo grupo de edad[2], aunque puede llegar a ser de uno por cada 500 partos en aquellas que presentan comorbilidades de alto riesgo, como trastornos hipertensivos del embarazo[1-4].

Aproximadamente la mitad de los ictus maternos son hemorrágicos, en contraposición a lo que sucede con el resto de la población general (87 % isquémicos)[5].

La incidencia de ictus posparto está aumentando, lo cual se ha atribuido a factores de riesgo como gestantes de edad más avanzada, obesidad y mayor frecuencia de trastornos hipertensivos del embarazo[5,6].

El momento de mayor riesgo de ictus materno se produce a partir del tercer trimestre, especialmente en los periodos periparto y posparto inmediato, desde aproximadamente 1 día antes hasta 2 semanas después del mismo[1,3]. Sin embargo, el mecanismo del ictus también condiciona el momento de presentación: la mayoría de las hemorragias debidas a la rotura de lesiones vasculares se han descrito durante el embarazo[7], mientras que los ictus isquémicos, así como hemorragias hipertensivas son más frecuentes en el periodo posparto[1]. El riesgo de episodios tromboembólicos maternos y hemorragia intracerebral sigue siendo elevado hasta 12 semanas después del parto[8,9].

2.2 Fisiopatología

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos adaptativos que contribuyen a aumentar el riesgo de ictus materno, incluso en embarazos sanos, siendo este una de las principales causas de morbimortalidad materna[3]. Entre ellos destacan:

2.2.1 Adaptación cardiovascular

Para poder hacer frente a las demandas del feto, el gasto cardíaco aumenta hasta un 50 % durante el embarazo, con el consiguiente remodelado cardíaco[10], lo que puede aumentar el riesgo de arritmias.

Por otro lado, el aumento de progesterona y relaxina contribuye a la vasodilatación sistémica, así como al aumento de la distensibilidad vascular y de la capacitancia venosa, lo que condiciona estasis venosa y aumenta el riesgo de tromboembolia venosa, fundamentalmente al final del embarazo, momento en el que las venas pélvicas son comprimidas por el útero grávido[1].

Asimismo, la activación vasomotora simpática aumenta durante el embarazo normal, y más aún en el hipertensivo[1], contribuyendo posiblemente al incremento del riesgo de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR).

2.2.2 Adaptación hematológica

Durante el embarazo se produce una expansión de volumen que origina una anemia fisiológica dilucional y una disminución de los niveles de algunos factores de coagulación. Además, el embarazo conduce a un estado procoagulante, con aumento de niveles del factor de von Willebrand, factor V, VIII y fibrinógeno, así como una resistencia adquirida a la proteína C activada. Por este motivo, incluso un embarazo sano se asocia a la tríada de Virchow, consistente en estasis venosa, hipercoagulabilidad y daño vascular asociado al parto, contribuyendo a aumentar el riesgo de episodios tromboembólicos[11].

2.2.3 Inmunomodulación y cambios inflamatorios

Los cambios a nivel de citocinas proinflamatorias desempeñan un papel fundamental en la implantación y el parto y contribuyen a aumentar el riesgo de ictus[1].

2.2.4 Remodelación arterial y barrera hematoencefálica (BHE)

Durante el embarazo, para compensar los cambios fisiológicos cardiovasculares y mantener constante la perfusión cerebral, esta vasculatura experimenta adaptaciones significativas, entre las que se incluyen la remodelación adaptativa de las arteriolas cerebrales, así como la resistencia a los vasoconstrictores sistémicos y a los factores de permeabilidad[12,13]. El fracaso de esta adaptación fisiológica puede explicar algunas de las complicaciones agudas observadas en la preeclampsia, como el edema vasogénico y la vasoconstricción cerebral[1].

2.3 Factores de riesgo

Aunque el ictus materno es poco frecuente, ciertas condiciones confieren un riesgo añadido, por lo que su presencia justifica un seguimiento multidisciplinar y estrecho de estas pacientes.

2.3.1 Migraña

Se ha asociado a un riesgo 15 veces mayor de ictus materno[14], dato alarmante considerando que es en este rango etario donde se concentra la mayor prevalencia de migraña (hasta el 28 % de las mujeres en edad fértil padecen migraña)[15,16]. También se asocia con mayor riesgo de ictus isquémico, así como de disección arterial fuera del embarazo[17]. Asimismo, la migraña confiere un mayor riesgo de padecer preeclampsia, hecho que puede estar condicionando, al menos parcialmente, un sesgo en los datos estadísticos previamente expuestos[14]. El nexo fisiopatológico entre migraña, trastornos hipertensivos del embarazo e ictus materno continúa siendo incierto[18], pero dada la consistencia de los estudios epidemiológicos, si estas pacientes planean quedarse embarazadas, se debería intentar minimizar cuanto sea posible otros factores de riesgo, como hipertensión, obesidad o tabaquismo.

2.3.2 Trastornos hipertensivos del embarazo

La hipertensión gestacional, preeclampsia/eclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas) y la hipertensión crónica (con o sin preeclampsia), constituyen en conjunto el factor de riesgo más importante de ictus materno[19].

La preeclampsia se define como hipertensión de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación junto con evidencias de disfunción orgánica, ya sea renal, hematológica, hepática o neurológica (síntomas neurológicos o cefalea grave). La proteinuria ya no es necesaria para el diagnóstico[20].

La fisiopatología de la preeclampsia y de los trastornos hipertensivos del embarazo es muy compleja y no se conoce con certeza. Parece estar mediada, en parte, por la disfunción placentaria (resultado de una mala implantación del trofoblasto), o por la incapacidad del sistema cardiovascular materno para adaptarse a las mayores exigencias del embarazo. La cascada de efectos resultante provoca una disfunción endotelial materna ge-

neralizada, así como un efecto procoagulante, proinflamatorio e hiperreactivo, que contribuye a aumentar el riesgo de ictus[21].

La preeclampsia se asocia a numerosas complicaciones cerebrovasculares, incluyendo SVCR, síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), disección espontánea de la arteria cervical, trombosis cerebral, ictus isquémico arterial, hemorragia subaracnoidea (HSA) y hemorragia intracerebral (HIC), siendo esta última la más devastadora, así como una de las principales causas de mortalidad materna[9,18]. Por otro lado, también se asocia a cardiomiopatía periparto[22], que puede provocar ictus cardioembólicos agudos[23].

Adjuntamos la Tabla 1, donde se recogen las principales diferencias tanto clínicas como radiológicas del SEPR, SVCR, eclampsia.

2.3.3 Malformaciones cerebrovasculares

Se ha planteado la hipótesis de que el aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco, así como los cambios vasculares hormonales, aumentan el riesgo de ictus hemorrágico por lesiones vasculares durante el embarazo y el puerperio[1]. Sin embargo, los estudios son contradictorios; en una revisión sistemática realizada en 2019, el riesgo de rotura de aneurisma en mujeres embarazadas era similar al de la población general[24]. Además, se debe considerar que los estudios pueden presentar sesgo de selección, ya que las lesiones vasculares asintomáticas tienen menos probabilidades de ser detectadas[1].

Independientemente del tipo de lesión vascular, es probable que la hipertensión aumente el riesgo de rotura, por lo que debe controlarse cuidadosamente[1]. El tratamiento intervencionista preventivo de lesiones vasculares asintomáticas (no rotas) no suele recomendarse, pero la decisión debe individualizarse. Tampoco hay evidencia de que el parto por cesárea disminuya el riesgo de rotura de lesiones vasculares en el embarazo[1].

2.3.4 Síndrome antifosfolípido y otros trastornos de hipercoagulabilidad

Enfermedades autoinmunes como el síndrome antifosfolípido (SAP) y el lupus eritematoso (LES) se asocian a una elevada morbilidad, incrementando el riesgo de aborto espontáneo, trombosis arterial y venosa, infecciones, preeclampsia e ictus[25]. Estas pacientes se consideran de alto riesgo y deben tomar aspirina a partir de las 12 semanas de embarazo para prevenir la preeclampsia[20].

Embarazadas con trombofilias (trastornos hematológicos hereditarios o adquiridos asociados a coagulación y trombosis anormales) tienen un riesgo hasta 16 veces mayor de sufrir ictus que las gestantes que no padecen estos trastornos[26]. En mujeres con afecciones que predisponen a la trombosis venosa (p. ej., factor V Leiden; mutación G20210A de la protrombina; o deficiencia de antitrombina, proteína C o proteína S), puede producirse un ictus como resultado de trombosis venosa cerebral o embolia paradójica en presencia de foramen oval permeable (FOP). La mayoría de estos episodios se producen después del parto (y el riesgo aumentado se prolonga hasta la semana 12 tras el mismo)[12].

Se desconoce si las pacientes con trombofilias adquiridas o hereditarias deben recibir anticoagula-

Tabla 1. Principales diferencias tanto clínicas como radiológicas del SEPR, SVCR, eclampsia

	Encefalopatía posterior reversible	Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible	Eclampsia
Aparición de síntomas	En horas, más frecuente postparto	Súbito, postparto	Antes, durante o postparto
Hallazgos clínicos	Crisis convulsivas, alteraciones visuales, alteración conciencia, focalidad neurológica, cefalea continua	Múltiples episodios de cefalea tipo relámpago, focalidad neurológica transitoria o permanente	Crisis convulsivas, alteraciones visuales, dolor abdominal, hiperproteinuria, hipertensión
Evolución de los síntomas	Si se controla con tratamiento sintomático los síntomas se resuelven en días/semanas	Proceso dinámico: 1ª semana: cefalea 2ª semana: hemorragia 3ª semana: ictus isquémico	Puede evolucionar progresivamente
Neuroimagen	RM T2 hiperintensidad lóbulos occipitales, y otras regiones. Con/sin hemorragia	TC/RM: normal AngioTAC/RM: vasoconstricción arterias cerebrales segmentaria y difusa	En la mayoría, similar a la encefalopatía posterior reversible

ción profiláctica durante o después del embarazo para prevenir eventos tromboembólicos[1].

2.4 Clínica

Las manifestaciones van a depender del mecanismo patológico subyacente, y es superponible a la sintomatología que se presenta en la población general (fuera del contexto del embarazo) por lo que solo señalaremos, en el apartado correspondiente, los aspectos más reseñables de algunas de las entidades.

2.5 Mecanismos del ictus durante el embarazo y postparto

A continuación, se resumen los mecanismos comunes del ictus asociado al embarazo.

2.5.1 Ictus isquémico arterial

Durante el embarazo y el postparto, la causa más frecuente de ictus isquémico en territorio arterial es cardioembólica, por embolismo paradójico en el contexto de FOP[27], cardiopatía preexistente[5] o miocardiopatía periparto[28]. Otras causas son las disecciones arteriales cervicales (que tratamos más adelante), el vasoespasmo arterial en trombosis arteriales por trombofilias, o afecciones más raras como la vasculopatía de Moya-Moya[1].

Otros factores de riesgo que se han descrito, específicamente relacionados con la gestación, son: técnicas de reproducción asistida, parto por cesárea, coriocarcinoma metastásico o la miocardiopatía periparto[1].

2.5.2 Disección arterial

Algunos estudios recogen un riesgo cinco veces superior de disección durante la gestación[29]. Se han descrito disecciones arteriales asociadas al embarazo, generalmente en el contexto de trastornos hipertensivos (casi la mitad los presentaban) o por SVCR posparto[30]. Los traumatismos también deben tenerse en cuenta (incluso considerar la posibilidad de violencia de género) tanto en el embarazo como en el puerperio[31].

2.5.3 Hemorragia intracerebral

La HIC es más frecuente en relación con trastornos hipertensivos del embarazo[9], así como en el contexto de SEPR (tanto dentro como fuera del embarazo). También puede deberse a lesiones vasculares preexistentes, como malformaciones arteriovenosas cerebrales[32], aneurismas o malformaciones cavernosas cerebrales.

2.5.4 Hemorragia subaracnoidea

Fuera del embarazo, la causa más frecuente de HSA es la debida a rotura de aneurismas intracraneales[33], y puede provocar discapacidad severa o incluso la muerte, dependiendo de la gravedad o cuantía del sangrado.

La HSA asociada al embarazo se observa con más frecuencia en el contexto de SVCR (como se expone más adelante), y tiende a localizarse en las convexidades cerebrales, con un pronóstico sustancialmente mejor en comparación con la aneurismática[34].

2.5.5 Síndromes de vasoconstricción cerebral reversible y de encefalopatía posterior reversible

El SVCR se produce por un vasoespasmo transitorio, multifocal, segmentario y no vasculítico de las arterias cerebrales de gran y mediano calibre. Puede desencadenarse por fármacos simpaticomiméticos o serotoninérgicos (como cocaína o antidepresivos), estímulos desencadenantes, como el orgasmo; o en el posparto, que representa hasta el 20 % de los casos[35].

Suele manifestarse con cefaleas tipo trueno recurrentes, con o sin déficits neurológicos acompañantes, pudiendo además asociar visión borrosa, fotofobia, síntomas vegetativos incluso llegando a presentar crisis epilépticas o encefalopatía aguda. Generalmente se resuelve de forma espontánea en el plazo aproximado de 3 meses[35].
El SEPR está caracterizado por edema cerebral vasogénico de predominio posterior, disfunción endotelial e hipertensión[36].

Al igual que el SEPR, aunque el SVCR es por definición reversible, las secuelas pueden no serlo y en los casos severos puede conducir a ictus isquémico, HSA o HIC, con consecuencias devastadoras[37].

Ambas entidades son más frecuentes en pacientes con preeclampsia, y a menudo suelen solaparse, posiblemente debido a una fisiopatología común con disfunción endotelial asociada a la preeclampsia, inflamación e hiperactividad simpática[38]. Además, casi

el 100 % de las pacientes con eclampsia muestran signos de SEPR en la resonancia magnética.

2.6 Trombosis venosa cerebral

Se produce por la formación de coágulos en el sistema venoso cerebral o senos durales, lo que provoca congestión venosa, edema cerebral y, en casos graves, infarto venoso o HIC. La trombosis venosa cerebral (TVC) supone una causa infrecuente de ictus (menos del 0,5-1 % de todos los ictus) y afecta tres veces más a mujeres que a hombres[2], sin embargo, supone aproximadamente un tercio de los ictus relacionados con el embarazo[3].

Los factores de riesgo incluyen obesidad, preeclampsia, infección, trauma, cirugía, deshidratación (como en la hiperemesis gravídica) y trombofilias subyacentes[40]. Las pacientes suelen presentar cefalea progresiva que empeora con el decúbito, visión borrosa, convulsiones o déficits neurológicos focales[2].

Para el diagnóstico se requiere prueba de imagen: TC o RM con fase venosa, esta última considerada más sensible[2,41].

No debe asumirse que el embarazo sea la única causa de la trombosis, por lo que se recomienda ampliar estudio y descartar una posible causa subyacente, como trombofilias hereditarias o síndromes de hipercoagulabilidad[2].

El tratamiento es anticoagulación (independientemente de la presencia de hemorragia secundaria a estasis venosa)[2] generalmente entre 3 y 12 meses (aunque la duración óptima del tratamiento no está clara) o hasta la recanalización[42]. Se recomienda heparina de bajo peso molecular subcutánea a dosis terapéuticas.

El embarazo no está contraindicado en mujeres con antecedentes de trombosis venosa cerebral (ya sea dentro o fuera del embarazo); sin embargo, sí será necesaria la anticoagulación profiláctica en los embarazos posteriores, así como durante el puerperio[42,43].

2.7 Diagnóstico

La realización de prueba de neuroimagen es crítica para la toma de decisiones terapéuticas, y la mujer embarazada no es una excepción. Tan pronto como se identifiquen déficits neurológicos focales agudos, debe realizarse una evaluación del ictus de acuerdo con las directrices actuales[44,45].

Generalmente la tomografía computarizada (TC) es la modalidad de elección por rapidez y accesibilidad[45]. La TC sin contraste es aceptable en cualquier trimestre del embarazo, así como en el postparto, fundamentalmente porque el riesgo de no llegar al diagnóstico sobrepasa el riesgo teratógeno asociado a la radiación. La dosis de radiación ionizante de una TC craneal sin contraste para el feto es de 0,001 a 0,01 mGy, muy por debajo del umbral con potencial teratogénico (de 50 mGy)[46]. Sucede lo mismo con respecto al empleo de contraste yodado, necesario para la angioTC, así como para los estudios de perfusión. La angiografía por TC debe realizarse cuando se sospecha la oclusión de un gran vaso o la rotura de una lesión vascular, a pesar del riesgo teórico de hipotiroidismo neonatal (nunca demostrado en estudios en humanos), ya que estas afecciones son potencialmente mortales[1].

La RM craneal sería razonable si estuviera disponible inmediatamente, pero en la mayoría de los casos provocaría retrasos inaceptables en el tratamiento.

No se recomienda el uso de contraste de gadolinio durante el embarazo, pero no es necesario para la mayoría de las decisiones sobre el manejo del ictus agudo[45].

La lactancia materna no debe interrumpirse y no es necesario desechar la leche materna tras la administración de contraste yodado ni de gadolinio[47].

2.8 Tratamiento del ictus isquémico agudo en la paciente embarazada o puérpera

Es controvertido dada la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y los aspectos éticos con respecto a la madre y al feto.

Tanto la trombólisis intravenosa como la trombectomía mecánica se han realizado con éxito en pacientes embarazadas y puérperas[48]. La alteplasa y la tenecteplasa no atraviesan la placenta, por lo que no es esperable un aumento de riesgo de sangrado intracraneal ni sistémico en el feto[2]; sin embargo, los obstetras, y siempre que sea posible un equipo multidisciplinar de especialistas (incluidos neurólogo-vas-

cular, anestesiólogo y neonatólogo), deben participar en la toma de decisiones para evaluar los riesgos de hemorragia relacionados con el embarazo[2,45].

Las directrices actuales de la American Heart Association/American Stroke Association no consideran que el embarazo sea contraindicación para la trombólisis, si los déficits son incapacitantes y los riesgos de hemorragia son aceptables[44].

2.9 Tratamiento del ictus hemorrágico agudo en la embarazada o la puérpera

El ictus hemorrágico (HSA o HIC) debe descartarse inmediatamente en cualquier paciente con déficits neurológicos agudos, cefalea en trueno o bajo nivel de consciencia.

Pacientes embarazadas o puérperas con ictus hemorrágico agudo deben ser atendidas en una unidad de cuidados neurocríticos, siempre que sea posible[1].

El tratamiento requiere en ocasiones parto por cesárea, seguido de procedimientos neuroquirúrgico o endovascular[45]. Además de estos, es imprescindible el control estricto de la presión arterial, revertir la coagulopatía y evitar vasoespasmo, hipertensión intracraneal, hidrocefalia y convulsiones.

2.9.1 Hemorragia subaracnoidea

A toda paciente con HSA debe realizarse un despistaje de la etiología subyacente. En las gestantes no debe retrasarse el tratamiento intervencionista si se identifica un aneurisma roto.

Los fármacos de primera línea para el control de la presión arterial en el embarazo son el labetalol, la metildopa y el nifedipino de acción prolongada[45]. También son seguros durante el embarazo y la lactancia el nimodipino y el nicardipino[49] (Tabla 3).

El control de la tensión arterial debe estar por debajo de 140/90 mmHg y además debe realizarse monitorización fetal para detectar signos de hipoperfusión placentaria.

2.9.2 Hemorragia intracerebral

Como en el caso de la HSA, los objetivos estándar de presión arterial tras una HIC se aplican durante el embarazo y el posparto.

La HIC hipertensiva suele producirse por preeclampsia, eclampsia o síndrome HELLP, y puede ser necesario un parto urgente para evitar sufrimiento fetal. El magnesio es el tratamiento estándar para la prevención de convulsiones en pacientes con preeclampsia[50].

En pacientes con HIC secundaria a rotura de malformaciones arteriovenosas u otras lesiones vasculares, el tratamiento neuroquirúrgico o endovascular no debe retrasarse, pero se deben minimizar al máximo los riesgos para el feto[45].

2.9.3 Consideraciones para el manejo de la hipertensión intracraneal (HTIC)

La HTIC puede producirse en el contexto de SEPR, HIC, HSA o trombosis de los senos venosos cerebrales, así como por infartos hemisféricos o cerebelosos de gran tamaño.

El tratamiento de primera línea comienza con medidas conservadoras como elevación del cabecero de la cama, teniendo en cuenta que el útero debe estar en decúbito lateral izquierdo para evitar la compresión de la vena cava inferior[1]. El manejo hemodinámico debe centrarse en optimizar la presión de perfusión cerebral y evitar la hipotensión. Debe controlarse el dolor y puede ser necesaria la sedación o incluso la intubación endotraqueal.

La terapia hiperosmolar con dosis bajas (0,25 g/kg a 0,5 g/kg) de manitol se considera segura en el embarazo. También puede considerarse la solución salina hipertónica IV, aunque su seguridad en el embarazo no está bien establecida.

La hiperventilación breve también puede utilizarse como medida temporal en casos de herniación inminente, pero se recomienda una monitorización fetal estricta[1].

2.10 Prevención secundaria del ictus

Los datos son muy limitados en cuanto al riesgo de ictus relacionado con el embarazo en mujeres con antecedentes de ictus previo, ya sea durante el embarazo o fuera de él.

Sin embargo, el riesgo varía considerablemente en función del mecanismo etiológico.

Las actuales recomendaciones de expertos sugieren aplicar una prevención secundaria basada en el mecanismo del ictus, junto con un tratamiento agresivo de otros factores de riesgo, como los trastornos hipertensivos del embarazo[51].

2.11 Planificación del parto y modelo de atención multidisciplinar

Cuando se atiende a gestantes con afecciones cerebrovasculares de alto riesgo, se recomienda un enfoque individualizado, y siempre que sea posible, deben ser seguidas por un equipo multidisciplinar.

La planificación del parto debe tener en cuenta los riesgos de la paciente embarazada y, en la mayoría de los casos, basarse en consideraciones obstétricas. Los antecedentes de accidente cerebrovascular no son en sí mismos una indicación para realizar cesárea[51].

En pacientes con ictus agudo reciente que presentan HTIC o alto riesgo hemorrágico, sí debe considerarse la cesárea electiva.

La necesidad de antitrombóticos tras un ictus materno puede afectar a las decisiones sobre el momento y el modo de parto, y la anestesiología obstétrica debe participar en la planificación del parto.

3. APOPLEJÍA HIPOFISARIA

Entidad poco común que se debe a un infarto hemorrágico de la hipófisis. Es más frecuente si existe un adenoma hipofisario subyacente, el cual durante la gestación, puede presentar un rápido crecimiento por la influencia de los estrógenos. Debe diferenciarse del síndrome de Sheehan, que se refiere a la necrosis hipofisaria relacionada con la pérdida de sangre y el shock hipovolémico después del parto[52].

El síntoma más común es la cefalea explosiva y de localización retroorbitaria, con frecuencia aparece meningismo, puede haber síntomas visuales por afectación del quiasma o nervios ópticos. Alrededor del 20 % presentará alteración del estado mental, desde encefalopatía leve hasta el coma. Si se expande al seno cavernoso pueden afectarse otros pares craneales[53].

La apoplejía hipofisaria puede ser una emergencia neuroendocrina por insuficiencia suprarrenal aguda (presente en dos tercios de los pacientes) y contribuye de forma importante a la mortalidad[53]. Asimismo, los pacientes suelen presentar múltiples deficiencias hormonales.

La RM cerebral centrada en la región hipofisaria es la prueba más sensible[54].

El manejo va dirigido al desequilibrio hidroelectrolítico y al tratamiento hormonal sustitutivo, con especial interés en la reposición de corticosteroides dada la potencial mortalidad asociada a la insuficiencia suprarrenal. La cirugía frente al tratamiento médico es controvertida; sin embargo, está claramente indicada cuando existe deterioro neurológico significativo. Si la pérdida de visión debida a compresión quiasmática es de más de 24 horas de duración, el riesgo de irreversibilidad es alto y por tanto el tratamiento quirúrgico descompresivo puede ser necesario[54].

4. NEUROPATÍAS FOCALES DURANTE LA GESTACIÓN

Durante el embarazo pueden producirse varias neuropatías focales. Algunas secundarias a los cambios hormonales que se producen, a compresión focal o a otras etiologías.

4.1 Síndrome del túnel del carpo

La mononeuropatía más frecuente del embarazo. Parece que su aparición se justifica por los cambios hormonales y musculoesqueléticos, así como la retención de líquidos asociados a la gestación. Su presentación suele ser bilateral y la clínica similar a la que encontramos en la población general, siendo poco probable que presenten debilidad, dado el corto tiempo de instauración. El diagnóstico es clínico, pero en ocasiones la electromiografía puede ayudar a cuantificar el grado de severidad y ayudar al pronóstico. La ecografía también puede ser de utilidad. El manejo es conservador con la utilización de férulas y la resolución espontánea en el primer mes posparto, pero algunas pacientes pueden requerir infiltraciones de corticoides o incluso descompresión quirúrgica si los síntomas no ceden[55].

Otras neuropatías de miembros superiores como la cubital o la radial, así como la plexopatía braquial, son infrecuentes en el embarazo, por lo que no profundizaremos en ellas.

4.2 Parálisis de Bell

Es de dos a cuatro veces más frecuente durante el embarazo, y suele aparecer en el último trimestre o primera semana después del parto[56]. No hay evidencia de que la etiología sea diferente a la de pacientes no gestantes; los mecanismos postulados incluyen cambios en la respuesta inmunitaria o la hipercoagulabilidad. También se ha descrito una asociación con la preeclampsia[52,55,56].

El diagnóstico es clínico pero la electromiografía puede ayudar en el pronóstico, que además, es peor que en las pacientes no gestantes. Es rara su recidiva en embarazos posteriores[55].

El tratamiento consiste en medidas de fisioterapia, medidas para evitar ulceraciones corneales, prednisona para minimizar los déficits a largo plazo, y terapia antivírica para pacientes con déficits más graves o una etiología vírica clara[52,55].

4.3 Lesiones nerviosas obstétricas o neuropatías postparto

Ocurren en aproximadamente el 1 % de los partos[57]. El empleo de la anestesia epidural puede, por varios motivos, contribuir a este hecho. Por un lado, la falta de sensibilidad hace que las mujeres no perciban la sensación de presión o dolor, por lo que no ajustan su posición y se pueden producir lesiones compresivas. Por otro lado, se prolonga la segunda fase del parto, aumentando asimismo el riesgo de lesión nerviosa[52,58]. Otros factores asociados son la nuliparidad, excesiva ganancia de peso durante la gestación, feto macrosómico, desproporción pelvicocefálica, talla baja materna o parto instrumental.

Cuando se evalúa a una mujer con debilidad en miembros inferiores tras el parto, es crucial realizar una exploración neurológica cuidadosa, incluyendo balance muscular, reflejos, así como alteraciones sensitivas ya que el diagnóstico a menudo es clínico.

La lesión subyacente suele ser desmielinizante, por lo que el pronóstico general es excelente, con mejorías en cuestión de días o semanas. Si los síntomas persisten más de 3 semanas, la electromiografía puede ser útil para la localización y el pronóstico. Si se sospecha lesión de la médula espinal, cono o cauda equina, se recomienda realizar una prueba de neuroimagen urgente, preferentemente resonancia magnética, para descartar algunos procesos que puedan requerir actuación quirúrgica inmediata, como pueda ser la presencia de un hematoma epidural. En caso de presentar dolor abdominal o hematomas, puede ser útil la realización de TC de pelvis para descartar un hematoma retroperitoneal[52,58].

Los nervios lesionados durante el embarazo y el parto son, por orden de frecuencia: el cutáneo femoral lateral, femoral, peroneo, plexo lumbosacro, ciático y obturador[52].

5. ANESTESIA NEURAXIAL

Otro aspecto importante de la mujer embarazada, son las complicaciones que pueden asociarse al uso de la anestesia epidural/raquídea. En este próximo apartado vamos a comentar los potenciales efectos adversos, así como unas consideraciones finales del empleo de la anestesia en determinadas condiciones neurológicas.

Este tipo de anestesia puede ser mediante inyección epidural o raquídea, entre los espacios de los niveles L2-L3, L3-L4 o L4-L5.

El objetivo es proporcionar anestesia desde T4 caudalmente. Se introduce un catéter en epidural para una analgesia continua durante un periodo prolongado. El efecto de la anestesia raquídea es más rápido (dos a cinco minutos) que el de la epidural (diez a quince minutos)[58].

Pueden producirse lesiones neurológicas tanto por trauma obstétrico como por complicaciones de la anestesia y su discriminación puede representar un reto diagnóstico. No obstante, en términos generales, en la mayoría de las enfermedades neurológicas no existe impedimento alguno para la realización de la técnica.

5.1 Cefalea postpunción dural

Es la complicación más habitual, con una frecuencia de entre 1,5-11,2 % de las pacientes que se someten a anestesia raquídea[59].

Los síntomas suelen iniciarse 24-48 h tras la punción, aunque pueden demorarse hasta el quinto día tras la misma. Clásicamente se describe como cefalea de localización frontal u occipital bilateral, con irradiación cervical que empeora con la bipedestación o la sedestación. Puede acompañarse de fotofobia, náuseas, diplopía o hiperacusia, por lo que es el componente ortostático el que nos ayudará a diferenciarla de la migraña[58].

Factores de riesgo para desarrollarla: edad (jóvenes), menor peso, sexo femenino, embarazo y antecedente de cefaleas.

El tratamiento consiste en medidas conservadoras como decúbito, hidratación y analgésicos simples. A pesar de la recomendación de la cafeína, no hay evidencia científica que lo avale. Si persiste la cefalea, se puede proceder al parche de sangre autóloga (15-20 ml) en el espacio epidural, con una respuesta casi inmediata. Su realización se recomienda pasadas al menos 24 horas, con una probabilidad de éxito de entre 70-94 %, no siendo tan eficaz si se realiza en las primeras 24 horas. En algunas circunstancias, puede ser necesario un segundo parche[58].

En caso de no haber mejoría, debe realizarse prueba de neuroimagen para descartar la posibilidad de complicación por hipopresión licuoral como la presencia de hematoma subdural[60].

Contraindicaciones a la realización de parche epidural son: la presencia de sepsis, celulitis en la zona de punción y cualquier motivo que justifique que no sea segura la punción epidural (como discrasias sanguíneas...)[58].

5.2 Hematoma epidural espinal

Complicación rara pero grave que acontece en una de cada 500 000 a 700 000 gestantes[61].

Debe sospecharse si la anestesia persiste más allá de la duración esperable del fármaco empleado, dolor de espalda, debilidad persistente o alteraciones esfinterianas[58].

Los factores de riesgo son variados, desde punción traumática hasta la presencia de tumores, pero el más frecuentemente asociado es el empleo de fármacos antiagregantes o anticoagulantes, por lo que es importante conocer los tiempos de espera necesarios para la realización de la punción en pacientes que reciben tratamiento con este tipo de fármacos.

Para su diagnóstico se debe realizar RM medular urgente y el tratamiento será su evacuación quirúrgica para evitar secuelas permanentes.

5.3 Lesión medular

Puede acontecer por lesión directa del catéter a nivel del cono medular, cursando con parestesias o dolor en miembros inferiores, así como por efecto de los anestésicos locales a nivel intraneural[62].

La inyección de anestésicos en el espacio intratecal o epidural debe evitarse si ya hay síntomas neurológicos, ya que se puede enmascarar una lesión nerviosa o medular[58].

5.4 Síndrome de cola de caballo

Se trata de una disfunción de raíces de L2 a L5. Sus manifestaciones clínicas comprenden igualmente dolor, debilidad en miembros inferiores, alteraciones esfinterianas, así como anestesia en silla de montar. Podría deberse a la toxicidad directa por acúmulo de los anestésicos, sin embargo, en algunos pacientes pueden quedar déficits establecidos[58].

Lidocaína y tetracaína son los que mayor potencial neurotóxico presentan, por este motivo ya no se emplea la lidocaína para la anestesia espinal. Pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de padecer dicha complicación[58].

5.5 Otras complicaciones

Otras complicaciones son las propias al procedimiento invasivo, como el absceso epidural espinal o la meningitis, que ya se desarrollan en otros capítulos de esta misma obra.

Algunas consideraciones especiales de la anestesia en mujeres con enfermedades neurológicas: No es infrecuente que se consulte al neurólogo acerca de la seguridad de los procedimientos anestésicos en pacientes con enfermedades neuroló-

gicas. En general, prácticamente ninguna entidad aumenta propiamente el riesgo de la anestesia, pero sí conviene valorar individualmente algunos procesos como son la existencia de tumor cerebral, neurofibromatosis, la existencia de derivación ventriculoperitoneal, la atrofia muscular espinal o la presencia de espina bífida. Las contraindicaciones son similares a aquellas que limitan la realización de punción lumbar[58]. No obstante, a continuación señalaremos algunos aspectos a destacar de entidades neurológicas seleccionadas.

5.5.1 Miastenia *gravis*

Si es necesaria la anestesia general, deben evitarse los agentes despolarizantes (incluida la succinilcolina), siendo preferibles los no despolarizantes, como vecuronio y rocuronio[58].

5.5.2 Síndrome de Guillain-Barré

Si se utiliza anestesia general, la succinilcolina está contraindicada debido a la posibilidad de hiperpotasemia potencialmente mortal[58].

5.5.3 Distrofia miotónica

En la distrofia miotónica también se afecta el músculo liso uterino, lo que puede dar lugar a una mayor incidencia de complicaciones, siendo mayor la necesidad de cesárea o parto instrumental en estas pacientes que en la población general[55,58.]

Si es posible, debe evitarse la anestesia general por el alto riesgo de aspiración (secundaria a la debilidad de la musculatura faríngea y a la disfunción de la motilidad gástrica)[55].

5.6 Esclerosis múltiple

Se trata de una patología con mayor prevalencia en mujeres en edad fértil. Como recordatorio, el embarazo disminuye la tasa de brotes. Sin embargo, los siguientes 3 meses posteriores al parto la probabilidad de brotes puede aumentar. Durante una época hubo anestesistas que se negaron a realizar anestesias epidurales ante la posibilidad de que pudiese desencadenar brotes. Posteriormente se realizaron estudios comparativos en mujeres con esclerosis múltiple en los que no se constató aumento del riesgo de exacerbaciones por la realización de la técnica[58].

6. NEUROOFTALMOLOGÍA EN LA MUJER EMBARAZADA

En este apartado queremos incidir en alteraciones neurooftalmológicas que pueden ser la manifestación de entidades que no se deben pasar por alto.

6.1 Afectación quiasmática

Durante la gestación, los motivos más frecuentes de afectación quiasmática son el crecimiento de tumores hipofisarios, síndrome de Sheehan (comentado anteriormente), hipofisitis linfocítica y, en raras ocasiones, agrandamiento hipofisario fisiológico[63].

Si la clínica es retroquiasmática, debemos considerar la presencia de ictus o de SEPR asociado a preeclampsia/eclampsia.

6.2 Papiledema

Aunque generalmente se presenta con síntomas como oscurecimientos visuales transitorios, visión borrosa o pérdida de visión periférica, hasta el 50 % de personas con papiledema pueden ser asintomáticos[64].

La evaluación del papiledema en gestantes con cefalea u otros síntomas que sugieran HTIC, es imprescindible para realizar una evaluación de causas primarias y secundarias de la misma.

Algunas causas secundarias de HTIC, como la trombosis de senos venosos cerebrales, pueden ser más frecuentes en el tercer trimestre y el posparto, por la hipercoagulabilidad asociada.

Si no existe contraindicación, se debe realizar una punción lumbar, tanto como herramienta diagnóstica (para medir la presión de apertura y obtención de LCR para su análisis) como terapéutica, pudiendo aliviar transitoriamente los síntomas y disminuir el riesgo de pérdida de visión a corto plazo[63].

La acetazolamida oral, con nivel de evidencia I para el tratamiento de la HII en población no gestante, está clasificada como categoría C por la US Food and Drug Administration. En embarazadas

con grave pérdida de visión, puede considerarse la fenestración de la vaina del nervio óptico o derivación del LCR[63].

Aunque las maniobras de Valsalva durante el parto aumentan la presión intracraneal, la presencia de HII no es una contraindicación para el parto vaginal y no aumenta la morbilidad materna o fetal[65].

6.3 Diplopía

Las parálisis idiopáticas de los pares craneales (PC) pueden producirse durante el embarazo, pero son diagnósticos de exclusión.

La parálisis del sexto par se puede asociar a hipertensión gestacional y preeclampsia, HTIC (de cualquier causa) o hipotensión intracraneal, siendo esta la causa más frecuentemente asociada en aquellas pacientes en las que aparece tras anestesia espinal o epidural[66].

La invasión del seno cavernoso puede causar diplopía por disfunción de los PC III, IV y VI, siendo el VI el más comúnmente afectado[63].

Los meningiomas de la base del cráneo, dada la presencia de receptores hormonales, pueden crecer durante el embarazo hasta afectar a los nervios craneales.

Diplopía, la oftalmoplejía y/o el nistagmo pueden producirse debido a la deficiencia de tiamina como parte de la encefalopatía de Wernicke, en el contexto de la hiperémesis gravídica[63].

6.4 Anomalías pupilares

Al igual que en la población general, una de las entidades más importantes que puede cursar con midriasis y anisocoria más pronunciada en condiciones lumínicas, es un aneurisma de la ACP, y debe realizarse un examen cuidadoso para detectar ptosis ipsilateral y limitaciones de la motilidad ocular (que pueden cursar con diplopía) que sugieran parálisis del III PC. Si se detecta aneurisma en crecimiento, requiere tratamiento urgente[63].

El síndrome de Horner aislado puede producirse debido a la migración del anestésico espinal[67], pero también debe considerarse la disección carotídea.

7. CONCEPTOS CLAVE

- Las enfermedades cerebrovasculares en la mujer embarazada son entidades poco frecuentes, no obstante, dada su potencial morbimortalidad, todo neurólogo debería estar familiarizado con ellas.
- Los cambios fisiológicos adaptativos del embarazo, así como factores de riesgo, tales como la migraña o los estados hipertensivos del embarazo, pueden incrementar el riesgo de ictus durante la gestación.
- Los eventos cerebrovasculares pueden aparecer en cualquier momento de la gestación, siendo los de mayor riesgo el tercer trimestre, así como el peri y postparto inmediato. La presentación en un determinado momento del embarazo nos puede orientar a buscar una etiología concreta.
- A pesar de la potencial teratogenicidad asociada a la radiación ionizante, dada la gravedad de estas entidades, no es admisible el retraso diagnóstico, debiéndose actuar siguiendo las guías de práctica clínica actuales, puesto que el beneficio supera los riesgos. Tanto TC simple como angioTC y arteriografía son admitidas.
- La fibrinolisis iv también se ha realizado con seguridad sin aumentar el riesgo de sangrado ni sistémico ni del SNC en el feto.
- En caso de HIC o HSA, puede ser necesaria la intervención quirúrgica o endovascular urgentes y, en ocasiones, parto por cesárea electiva.
- La apoplejía hipofisaria es una entidad infrecuente, aunque con un riesgo algo mayor en gestantes y tiene una evolución potencialmente devastadora que requiere manejo de alteraciones hidroelectrolíticas y sustitución hormonal con corticoides.
- Existen complicaciones asociadas específicamente tanto a la anestesia raquídea como al propio periodo expulsivo, cuyo diagnóstico será clínico en la mayoría de las ocasiones, por lo que deberemos hacer una anamnesis y exploración exhaustivas.

- Existen alteraciones neurooftalmológicas que nos pueden orientar a descartar entidades como HTIC, lesiones a nivel de hipófisis, seno cavernoso o disección carotídea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Continuum (Minneap Minn) 2022;28(1, Neurology of pregnancy):93-121.
2. Continuum (Minneap Minn) 2020;26(2, Cerebrovascular disease):363-385.
3. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke 2017;12(7):687-697. doi:10.1177/1747493017723271.
4. Miller EC, Gatollari HJ, Too G, et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia. Stroke 2017;48(7):1752-1759. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017374.
5. Liu S, Chan W-S, Ray JG, et al. Stroke and cerebrovascular disease in pregnancy. Stroke 2019;50(1):13-20. doi:10.1161/ STROKEAHA.118.023118.
6. Elgendy IY, Gad MM, Mahmoud AN, et al. Acute stroke during pregnancy and puerperium. J Am Coll Cardiol 2020;75(2):180-190. doi:10.1016/j. jacc.2019.10.056.
7. Lee S, Kim Y, Navi BB, et al. Risk of intracranial hemorrhage associated with pregnancy in women with cerebral arteriovenous malformations. J Neurointerv Surg 2021;13(8): 707-710. doi:10.1136/neurintsurg-2020-016838.
8. Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med 2014;370(14):1307-1315. doi:10.1056/NEJMoa1311485.
9. Meeks JR, Bambhroliya AB, Alex KM, et al. Association of primary intracerebral hemorrhage with pregnancy and the postpartum period. JAMA Netw Open 2020;3(4):e202769. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2769.
10. Bredy C, Mongeon FP, Leduc L, et al. Pregnancy in adults with repaired/unrepaired atrial septal defect. J Thorac Dis 2018;10(suppl 24): S2945-S2952. doi:10.21037/jtd.2017.10.130.
11. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet 1999;353(9160):1258-1265. doi:10.1016/S0140-6736(98)10265-9.
12. Amburgey OA, Reeves SA, Bernstein IM, Cipolla MJ. Resistance artery adaptation to pregnancy counteracts the vasoconstricting influence of plasma from normal pregnant women. Reprod Sci 2010;17(1):29-39. doi:10.1177/1933719109345288.
13. Schreurs MP, Houston EM, May V, Cipolla MJ. The adaptation of the blood-brain barrier to vascular endothelial growth factor and placental growth factor during pregnancy. FASEB J 2012; 26(1):355-362. doi:10.1096/fj.11-191916.
14. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. Cephalalgia 2015;35(2):132-139. doi:10.1177/0333102414554113.
15. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, Sullman MJM, Kolahi A-A and Safiri S (2022) Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. Front. Neurol. 12:800605. doi: 10.3389/fneur.2021.800605.
16. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Lipton RB. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache. 2013 Sep;53(8):1278-99. doi: 10.1111/head.12150. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23808666.
17. Gryglas A, Smigiel R. Migraine and stroke: what's the link? What to do? Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17(3):22. doi:10.1007/s11910-017-0729-y.
18. Miller EC, Vollbracht S. Neurology of preeclampsia and related disorders: an update in neuro-obstetrics. Curr Pain Headache Rep 2021; 25(6):40. doi:10.1007/s11916-021-00958-z.
19. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. Obstet Gynecol. 2015 Jan;125(1):124-131. doi: 10.1097/AOG.0000000000000590. PMID: 25560114; PMCID: PMC4445352.
20. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891.
21. Miller EC. Preeclampsia and cerebrovascular disease. Hypertension 2019;74(1):5-13. doi:10.1161/ HYPERTENSIONAHA.118.11513.
22. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013;62(18):1715-1723. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.717.
23. Jiménez-Ruiz A, García-Grimshaw M, Ortega Márquez J, et al. Peripartum cardiomyopathy: an uncommon cause of ischemic stroke. Arch Cardiol Mex 2020. doi:10.24875/ACM.20000263.
24. Desai M, Wali AR, Birk HS, et al. Role of pregnancy and female sex steroids on aneurysm formation, growth, and rupture: a systematic review of the literature.

Neurosurg Focus 2019;47(1):E8. doi:10.3171/2019.4.FOCUS19228.
25. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Schneider M. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study. Lupus 2012;21(11):1183-1189. doi:10.1177/0961203312451335.
26. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 2005;106(3):509-516. doi:10.1097/01. AOG.0000172428.78411.b0.
27. Li Y, Margraf J, Kluck B, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy: a case report and literature review. Neurologist 2012; 18(1):44-48. doi:10.1097/NRL.0b013e31823d7af0.
28. Lappin JM, Darke S, Duflou J, et al. Fatal stroke in pregnancy and the puerperium. Stroke 2018; 49(12):3050-3053. doi:10.1161/STROKEAHA. 118.023274.
29. Salehi Omran S, Parikh NS, Poisson S, et al. Association between pregnancy and cervical artery dissection. Ann Neurol 2020;88(3): 596-602. doi:10.1002/ana.25813.
30. Mitchell LA, Santarelli JG, Singh IP, Do HM. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and bilateral vertebral artery dissection presenting in a patient after cesarean section. J Neurointerv Surg 2014;6(1):e5. doi:10.1136/ neurintsurg-2012-010521.rep.
31. Bulsara VM, Bulsara MK, Codde J, et al. Injuries in mothers hospitalised for domestic violence related assault: a whole-population linked data study. BMJ Open 2021;11(5):e040600. doi:10.1136/ bmjopen-2020-040600.
32. Katsuragi S, Yoshimatsu J, Tanaka H, et al. Management of pregnancy complicated with intracranial arteriovenous malformation. J Obstet Gynaecol Res 2018;44(4):673-680. doi:10.1111/ jog.13585.
33. Beighley A, Glynn R, Scullen T, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy: a comprehensive and systematic review of the literature. Neurosurg Rev 2021. doi:10.1007/ s10143-020-01457-2.
34. Barboza MA, Maud A, Rodriguez GJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Vasc Interv Neurol 2014;7(2):17-20.
35. Song TJ, Lee KH, Li H, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021;25(9):3519-3529. doi:10.26355/eurrev_ 202105_25834.
36. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol 2015; 14(9):914-925. doi:10.1016/S1474-4422(15)00111-8.
37. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, et al. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. Stroke 2010;41(11):2505-2511. doi:10.1161/STROKEAHA.109.572313.
38. McDermott M, Miller EC, Rundek T, et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. Stroke 2018;49(3):524-530. doi:10.1161/ STROKEAHA.117.018416.
39. Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2013;208(6):468.e1-468.e6. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.015.
40. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. Stroke 2000;31(6):1274-1282. doi:10.1161/01.str.31.6.1274.
41. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Asso ciation. Stroke. 2011 Apr;42(4):1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21293023.
42. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol 2017;24(10):1203-1213. doi:10.1111/ene.13381.
43. Aguiar de Sousa D, Canhão P, Crassard I, Coutinho J, Arauz A, Conforto A, Béjot Y, Giroud M, Ferro JM; ISCVT-2-PREGNANCY Investigators. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: Results of the ISCVT (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis)-2 PREGNANCY Study. Stroke.
44. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019;50(12):e344-e418. doi:10.1161/STR. 0000000000000211.
45. Ladhani NNN, Swartz RH, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Consensus Statement: acute stroke management during pregnancy. Int J Stroke 2018;13(7):743-758. doi: 10.1177/1747493018786617.

46. Puac P, Rodriguez A, Vallejo C, et al. Safety of contrast material use during pregnancy and lactation. Magn Reson Imaging Clin N Am 2017; 25(4):787-797. doi:10.1016/j.mric.2017.06.010.
47. Committee opinion no. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 2017;130(4):e210-e216. doi:10.1097/ AOG.0000000000002355.
48. Uy CE, Gosselin-Lefebvre S, Book AM, Field TS. Reperfusion therapy for acute stroke in pregnant and post-partum women: a Canadian Survey. Can J Neurol Sci 2021;48(3):344-348. doi: 10.1017/cjn.2020.207.
49. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(7): CD001449. doi:10.1002/14651858.CD001449.pub3.
50. 124 Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trials: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;359(9321):1877-90. doi:10.1016/s0140- 6736(02)08778-0.
51. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, et al. Canadian stroke best practice consensus statement: secondary stroke prevention during pregnancy. Int J Stroke 2018;13(4):406-419. doi:10.1177/ 1747493017743801.
52. Continuum (Minneap Minn) 2020;26(3, Neurology of systemic disease):611-631.
53. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;51(2):181-188.
54. Morales Ortiz, A. Neurología clínica. Neurología y mujer. En Porta Etessam J, ed. Madrid: Luzan5; 2013. 39-54.
55. Continuum (Minneap Minn) 2022;28(1, Neurology of pregnancy):55-71.
56. Vrabec JT, Isaacson B, Van Hook JW. Bell's palsy and pregnancy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Dec;137(6):858-61. doi: 10.1016/j.otohns.2007.09.009. PMID: 18036410.
57. Wong CA, Scavone BM, Dugan S, et al. Incidence of postpartum lumbosacral spine and lower extremity nerve injuries. Obstet Gynecol 2003; 101(2):279-288. doi:10.1016/S0029-7844(02)02727-8.
58. Continuum (Minneap Minn) 2022;28 (1, Neurology of Pregnancy):162-179.
59. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. Br J Anaesth 2003;91(5):718-729. doi:10.1093/bja/aeg231.
60. Schweiger V, Zanconato G, Lonati G, et al. Intracranial subdural hematoma after spinal anesthesia for cesarean section. Case Rep Obstet Gynecol 2013;2013:253408. doi:10.1155/2013/253408.
61. Reynolds F. Neurologic complications of pregnancy and neuraxial anesthesia. In: Chestnut DH, ed. Obstetric anesthesia principles and practice. Elsevier; 2009:701-721.
62. Barrington MJ, Snyder GL. Neurologic com plications of regional anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2011;24(5):554-560. doi:10.1097/ ACO. 0b013e32834ae1f7.
63. Continuum (Minneap Minn) 2022;28(1, Neurology of Pregnancy):147-161.
64. Orcutt JC, Page NG, Sanders MD. Factors affecting visual loss in benign intracranial hypertension. Ophthalmology 1984;91(11):1303-1312. doi:10.1016/ s0161-6420(84)34149-5.
65. Karmaniolou I, Petropoulos G, Theodoraki K. Management of idiopathic intracranial hypertension in parturients: anesthetic considerations. Can J Anaesth 2011;58(7):650. doi:10.1007/s12630-011-9508-4.
66. Chambers DJ, Bhatia K. Cranial nerve palsy following central neuraxial block in obstetrics—a review of the literature and analysis of 43 case reports. Int J Obstet Anesth 2017;31:13-26. doi:10.1016/j.ijoa.2017.02.003.
67. Chambers DJ, Bhatia K. Horner's syndrome following obstetric neuraxial blockade-a systematic review of the literature. Int J Obstet Anesth. 2018 Aug;35:75-87. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.03.005. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29657082.

BLOQUE V

Patologías neurológicas

Infecciones del sistema nervioso

Coordinadores

Elda María Alba Suárez

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas Madrid.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

María Dolores Jiménez Hernández

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
Profesora titular de Medicina, Universidad de Sevilla.

Izaro Kortazar Zubizarreta

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Departamento de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz.

Francisco Carlos Pérez Miralles

Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Unitat d'Esclerosi Múltiple-Neuroimmunologia (CSUR). Miembro de ERN-RITA (European Reference Network for Immunodeficiency, Autoinflammatory, Autoimmune and Paediatric Rheumatologic Diseases).
Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

CAPÍTULO 40

Infecciones bacterianas

Juan Carlos García-Moncó Carra
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao.

Patricia Rodrigo Armenteros
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao.

Markel Erburu Iriarte
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Basurto, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Bilbao.

1. MENINGITIS AGUDAS

1.1 Introducción

La meningitis es una enfermedad inflamatoria de las leptomeninges, el tejido que cubre el cerebro y la médula espinal, conformado por la piamadre y la aracnoides, y cursa con aumento anormal de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la mayoría de pacientes. El cuadro clínico clásico consiste en una combinación de cefalea, fiebre, rigidez de nuca, y alteración del estado mental. La etiología infecciosa bacteriana supone una de las causas más frecuentes y graves, dado su curso agudo, en ocasiones fulminante, con un pronóstico que depende de la precocidad en el inicio del tratamiento antibiótico. Aunque su prevalencia y mortalidad han disminuido significativamente en los últimos años gracias a la terapia antimicrobiana precoz y las vacunaciones, sigue teniendo alta morbimortalidad. El incremento en las resistencias a antimicrobianos registradas en los últimos años representa un motivo de preocupación. Por todo ello, se trata de una patología que precisa de alta sospecha clínica, un diagnóstico precoz y tratamiento antibiótico temprano y adecuado.

1.2 Epidemiología

El *Streptoccocus pneumoniae* sigue siendo la principal causa de **meningitis bacterianas adquiridas en la comunidad**, representando entre el 25-41 % de los casos de forma global[1, 2]. Junto con *Neisseria meningitidis* supone el 80 % de casos de meningitis bacterianas del adulto y ambas se transmiten por vía respiratoria. La incidencia de la enfermedad meningocócica entre los años 2020-2022 se redujo más de un 50 % en España en contexto de las medidas higiénicas y de protección aplicadas durante el periodo de pandemia COVID-19[3]. Mientras la neumocócica es esporádica, la meningocócica causa brotes y epidemias (serogrupos A, B, C, W, X e Y).

La tercera causa más frecuente en el adulto actualmente es *Listeria monocytogenes*, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años por el mayor porcentaje de población más anciana y con mayor tasa de inmunosupresión. Otra etiología a tener en cuenta son los estreptococos del grupo B (particularmente, *Streptococcus agalactiae*), primera causa de meningitis en el neonato, pero también frecuente en mayores de 50 años con enfermedades debilitantes. La participación de *Haemophilus influenzae*, en cambio, ha disminuido drásticamente por los calendarios de vacunación pediátrica, observándose de forma infrecuente en ancianos con problemas respiratorios y niños no vacunados. Otras etiologías en el recién nacido incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *L. monocytogenes*. Ver Tabla 1 de incidencia según la distribución por edades.

La **meningitis nosocomial** o también definida recientemente como meningitis y ventriculitis asociada con los cuidados sanitarios (*health care-associated ventriculitis and meningitis,* HCAVM), ha presentado un aumento de incidencia los últimos años[4, 5]. Esta entidad tiene un pronóstico sombrío, particular-

mente en pacientes con hemorragia intracraneal intervenidos quirúrgicamente[6]. Los patógenos más frecuentes asociados a esta entidad son bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*) y bacilos gram negativos (*E. coli, Klebsiella spp., Pseudomonas spp.*) Las enterobacterias gramnegativas también causan meningitis en pacientes inmunodeprimidos, con diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo e infecciones de las vías urinarias. En la Tabla 2 se resumen los factores de riesgo y otras situaciones que se asocian habitualmente a meningitis.

La mortalidad por meningitis bacteriana sigue siendo significativa (en torno a un 30 %) a pesar de su disminución con la aparición de antibióticos y vacunas efectivos. La meningitis causa anualmente en el mundo 318 000 muertes y una pérdida de 21 866 000 años de vida ajustados por discapacidad[7].

Con una población más envejecida y con una mayor tasa de pacientes inmunosuprimidos, tanto farmacológicamente como por enfermedades infecciosas y onco-hematológicas de mayor supervivencia, se espera un aumento de la incidencia de la meningitis. Del mismo modo, el progresivo aumento de resistencias a antimicrobianos, ha puesto en alerta a la comunidad científica por la potencial mayor mortalidad de esta patología.

Tabla 1. Agente etiológico más frecuente de meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad de acuerdo con la edad y predisponentes y su tratamiento empírico

Edad/ situación	Agente etiológico más frecuente	Tratamiento antibiótico de elección
Recién nacido	Enterobacterias gramnegativas, *S. agalactiae, L. monocytogenes*	Cefotaxima más ampicilina
16-50 años	*N. meningitidis, S. pneumoniae*	Cefalosporina de tercera generación Asociar vancomicina si es zona de resistencias
> 50 años, inmunodepresión o etilismo	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes*, bacilos gramnegativos	Cefalosporina de tercera generación, vancomicina y ampicilina
Nosocomial, posneurocirugía o *shunt*, postraumática	Enterobacterias gramnegativas, *Staphylococcus aureus o epidermidis*	Ceftazidima (o meropenem) más vancomicina Si hay *shunt*, retirarlo y valorar terapia intratecal con vancomicina (20 mg/día)

Adaptado de García-Moncó JC. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Rozman C (ed). Capítulo 168. Tratado de Medicina Interna Farreras/Rozman, XXª edición, Elsevier, Barcelona, 2023.

Tabla 2. Factores de riesgo y situaciones clínicas asociadas a meningitis por etiología

Condición predisponente	Patógenos más probables
Neurocirugía, traumatismo penetrante, celulitis, endocarditis, drenajes lumbares o ventriculares	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, bacilos gramnegativos *(Pseudomona aeruginosa), Propionobacterium acnes*
Cirugía ORL, fractura de la base del cráneo, implantes cocleares	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* estreptococos del grupo A
Defectos en inmunidad celular (glucocorticoides, trasplante renal), alcoholismo, cirrosis, neoplasias sólidas y tumores hematológicos	*Listeria monocytogenes*
Defectos de inmunidad humoral	*Haemophilus influenzae*
Asplenia	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria Meningitidis, Haemophilus influenzae*
Enfermedades médicas avanzadas, estrongiloidiasis diseminada	Bacilos gramnegativos *(Pseudomona aeruginosa, Klebsiella spp)*

Adaptado de García-Moncó JC. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Rozman C (ed). Capítulo 168. Tratado de Medicina Interna Farreras/Rozman, XXª edición, Elsevier, Barcelona, 2023.

1.3 Fisiopatología

La meningitis bacteriana se desarrolla cuando los factores de virulencia del patógeno superan los mecanismos de defensa del huésped. Su fisiopatología tiene cuatro procesos principales[8]:

1) Colonización de membranas mucosas: respiratoria (*S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenza*), gastrointestinal (*Listeria spp*., enterobacterias), o genitourinaria (*E. coli* y otras bacterias gram negativas).

2) Invasión de torrente sanguíneo (bacteriemia) desde las mucosas u otro foco infeccioso (ej., endocarditis, neumonía). Este paso se ve favorecido por una infección viral previa, el uso de tabaco y alcohol, la asplenia para bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae, N. menigitidis, H. influenzae*), el déficit de complemento, la agammaglbulinemia, y otros estados de inmunodepresión.

3) Supervivencia intravascular: esta fase depende especialmente de las características intrínsecas del microorganismo, como la propia defensa que aporta la cápsula polisacárida, así como diferentes mecanismos en la superficie de la

bacteria que evitan la activación del complemento y los procesos de fagocitosis.

4) Invasión meníngea. La penetración en el espacio subaracnoideo es facilitada por la duración y el grado de bacteriemia, y ocurre por la interacción de las bacterias con las células endoteliales de la barrera hematoencefálica en las venas poscapilares. Una vez en el espacio subaracnoideo se extienden por todo el LCR, provocando una respuesta inflamatoria intensa que se extiende al parénquima cerebral por los espacios perivasculares, dando lugar a complicaciones trombóticas, además de edema cerebral e hidrocefalia por bloqueo de las vellosidades aracnoideas. Aunque la hematógena es la más común, existen situaciones de invasión meníngea directa, por focos contiguos (sinusitis, absceso epidural), por traumatismos, procesos neuroquirúrgicos, fístulas de LCR, o desde dispositivos médicos de monitorización de presión intracraneal, drenajes, punciones lumbares o implantes cocleares.

1.4 Clínica

La tríada clásica de la meningitis bacteriana aguda, que ocurre en torno al 40 por ciento de los pacientes, consiste en fiebre, rigidez de nuca y cambio en el estado mental, generalmente de inicio repentino. Aunque un 95 % de los pacientes tienen dos de ellos, menos de la mitad los tienen todos, por lo que el nivel de sospecha ha de ser elevado[9].

Las características clínicas más comunes incluyen cefalea intensa (84 %), fiebre superior a 38 °C (74 %), rigidez en el cuello (74 %), una puntuación en la escala de coma de Glasgow <14 (71 %), y náuseas (62 %)[2,9]. La fiebre puede estar ausente en ancianos, inmunodeprimidos, pacientes en estado de shock o medicados con antitérmicos.

Los signos de meningismo incluyen la rigidez de nuca, que puede estar ausente en niños, en ancianos, y en inmunodeprimidos. Además, pueden aparecer los signos de Kernig (la extensión de la rodilla cuando la pierna está flexionada 90 grados desencadena dolor) y Brudzinski (la flexión del cuello con el paciente en decúbito supino provoca una flexión antiálgica de las caderas y las rodillas). En global, la sensibilidad y el valor predictivo negativo de estos signos son bajos para el diagnóstico de la meningitis.

Además de los hallazgos clásicos, con menor frecuencia aparecen crisis epilépticas (23 %), afasia o déficit motor focal (22 %), coma (13 %), parálisis de nervios craneales (9 %), erupción cutánea (8 %) y papiledema (4 %)[2,9,10].

Algunos hallazgos pueden sugerir una etiología bacteriana particular:

- Los ictus isquémicos agudos aparecen en un 16% de los casos[11], sobre todo en la meningitis neumocócica[12]. También se han descrito infartos cerebrales tardíos en posible relación a uso concomitante de dexametasona como terapia adyuvante[13]. Considerando las complicaciones vasculares en cuadros de meningitis crónicas, cabe destacar las infecciones por *Treponema Pallidum, Brucella spp*., y la tuberculosis.

- Las crisis epilépticas, si bien se han asociado con meningitis por cualquier tipo de microorganismos, son ligeramente más frecuentes en la meningitis neumocócica.

- Se debe sospechar una infección por *Listeria spp.* ante un cuadro de rombencefalitis con afectación de tronco encefálico y cerebelo, con ataxia, parálisis de pares craneales y/o nistagmo. También ante déficits neurológicos focales precoces en el curso de la infección.

- La presencia de laberintitis purulenta con hipoacusia secundaria, podría orientar a una infección por *S. pneumoniae*.

- *N. meningitidis* causa un exantema petequial con púrpura característico, por lo que la exploración cutánea es importante en una sospecha de meningitis.

- La artritis ocurre en 7 % de los pacientes con meningitis bacteriana[14], particularmente (2/3 de los casos) meningocócica[14]. En estos casos el análisis y cultivo de líquido articular puede ayudar en la identificación microbiológica. Otras bacterias que asocian artritis y meningitis son *Borrelia burgdorferi* y *Brucella spp*.

La presentación habitual es aguda 24-72 h, si bien existen casos fulminantes en pocas horas debido a la infección meningocócica, que dan lugar al síndrome de Waterhouse-Friederichsen, caracterizado por la aparición de grandes hemorragias petequiales en

piel y mucosas, coagulación intravascular diseminada, e insuficiencia suprarrenal y cardiovascular.

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente en el análisis de LCR, por lo que toda sospecha clínica de meningitis obliga a realizar una punción lumbar (PL). Se recomienda realización previa de neuroimagen (generalmente TC cerebral), si bien solo es obligatoria en caso de posibilidad de lesión intracerebral asociada que conlleve un riesgo de herniación cerebral tras la PL:

- La presencia de focalidad neurológica
- Bajo nivel de consciencia
- Crisis epilépticas asociadas
- Papiledema u otros datos de hipertensión intracraneal
- Situación de inmunosupresión que pudiera facilitar la presencia de abscesos cerebrales
- Proceso oncológico activo conocido
- Sospecha de absceso epidural espinal
- Plaquetopenia o diátesis hemorrágica, incluyendo el tratamiento anticoagulante

En todo caso, la práctica de una neuroimagen no debe retrasar nunca el inicio de tratamiento antibiótico. La rentabilidad de los cultivos y la técnica de Gram se mantiene durante las primeras 24 horas independientemente de inicio de tratamiento.

Una práctica recomendada es extraer hemocultivos de forma rutinaria previa realización de PL e inicio de antibioterapia, ya que son diagnósticos en un 50-90 % de los casos.

Casi el 50 por ciento de los pacientes con meningitis bacteriana aguda presentan una condición predisponente que requerirá otras pruebas complementarias. Entre ellas se encuentran: infección parameníngea (sinusitis, otomastoiditis, absceso epidural, empiema subdural), traumatismo craneoencefálico reciente, intervención neuroquirúrgica, infección a distancia (neumonía, endocarditis), enfermedad inmunosupresora (alcoholismo, esplenectomía, diabetes, infección VIH) o neoplasia.

- El LCR muestra una presión de apertura elevada (>20 cm H2O) con pleocitosis (habitualmente entre 100 y 1000 células/ mm3) de predomino polinuclear con hipoglucorraquia (<45 mg/dL o <40 % de la glucemia plasmática simultánea) y aumento de proteínas (>50 mg/dL)[15]. Estas características están presentes en >90 % de los pacientes[16]. Excepcionalmente, por tanto, el LCR es normal, y en algunas ocasiones (*Listeria spp.*) puede ser linfocitario.

La tinción de Gram es rápida y tiene una alta especificidad, si bien la sensibilidad varía según el microorganismo causal (varía entre 60-90 %). El cultivo de LCR proporciona el diagnóstico definitivo en el 60-90 % de los casos sin antibioterapia previa, con descenso a un 10-20 % en caso de administración previa de antibióticos.

Se puede, además, detectar el antígeno bacteriano neumocócico en LCR, una técnica de alta sensibilidad y especificidad (95-99 %), aunque existen falsos negativos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite una rápida detección de los organismos causales más frecuentes, siendo sobre todo de gran ayuda cuando la tinción de Gram o los cultivos son negativos. La administración previa de antibióticos no influye en el rendimiento de la PCR.

Las concentraciones de lactato en LCR suelen aumentar en caso de meningitis bacteriana, siendo especialmente útil para diferenciar meningitis bacteriana de aséptica, en contexto de pacientes neuroquirúrgicos intervenidos recientemente en los que la pleocitosis suele ser la norma.

Una meningitis bacteriana aguda es particularmente probable en presencia de una glucorraquia descendida (< 45 mg/dL), un aumento de proteínas en el LCR (> 220 mg/dL) y una pleocitosis total > 2 000 células/µL en el LCR (o > 1 180 polinucleares/µL).

La neuroimagen cerebral (TC o RMN) es normal o muestra un realce leptomeníngeo difuso inespecífico. Tiene utilidad para detectar complicaciones neurológicas asociadas, como edema cerebral, hidrocefalia, infartos cerebrales, trombosis venosa, focos infecciosos parameníngeos (p. ej., otitis o sinusitis), abscesos cerebrales, o empiema subdural.

1.6 Complicaciones y factores pronósticos

La meningitis bacteriana aguda se puede complicar con hiponatremia (por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética —SIADH—), crisis epilépticas por inflamación cortical, infartos

cerebrales por arteritis oclusiva, hidrocefalia por obstrucción de cisternas basales por el exudado inflamatorio, y edema cerebral difuso. Con menos frecuencia aparece un absceso cerebral o un empiema subdural. En el 10-30 % hay secuelas auditivas o vestibulares, y es frecuente encontrar alteraciones cognitivas como secuela tardía.

Los factores de mal pronóstico son una edad avanzada, presencia de otitis o sinusitis, puntuación baja en la escala de coma de Glasgow al ingreso, compromiso hemodinámico con taquicardia, hemocultivos positivos, aumento de la velocidad de sedimentación globular, trombopenia, recuento celular bajo en el LCR (< 100 células/μL) y crisis epilépticas en las primeras 24 h o estatus epiléptico.

1.7 Diagnóstico diferencial

Incluye las meningitis y encefalitis virales, que pueden cursar en las primeras 24 horas con pleocitosis de predominio polinuclear. Además, la meningitis tuberculosa y la fúngica, si bien su curso suele ser subagudo. Hay que considerar también las infecciones parameníngeas y infecciones por rickettsias, la meningitis carcinomatosa, y la meningitis aséptica de origen medicamentoso, incluyendo AINE, antibióticos, quimioterápicos intratecales, y la descrita recientemente en pacientes en tratamiento con inhibidores de *check-point*.

1.8 Tratamiento

1.8.1 Medidas generales

Las primeras medidas siempre son de soporte vital, incluyendo el manejo del shock séptico, con una vía aérea y oxigenación adecuadas, fluidoterapia precoz y fármacos vasoactivos para evitar la hipotensión arterial, manejo de la coagulopatía y resto de complicaciones metabólicas y de órgano diana concurrentes en estos pacientes. Se debe considerar el ingreso en una unidad de cuidados intensivos en base a la gravedad.

En caso de sospecha de hipertensión intracraneal, se colocará al paciente con la cabecera de la cama elevada a 30-45 °, se valorará tratamiento con manitol intravenoso y se ha de considerar la hiperventilación.

Cuando existe una sospecha de meningitis meningocócica, se debe proceder al aislamiento respiratorio del paciente durante las primeras 24 h del tratamiento. En el resto de las etiologías el aislamiento no es necesario.

1.8.2 Antibioterapia

La precocidad del diagnóstico y del inicio del tratamiento es fundamental. Es importante la elección de fármacos con buena capacidad de penetración en el LCR, que alcancen niveles adecuados rápidamente, y con actividad bactericida. La inflamación meníngea de por sí produce un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que facilita el paso de agentes que en condiciones normales penetran escasamente, como los antibióticos β-lactámicos.

En Tablas 1 y 3 se adjunta el tratamiento antibiótico empírico de acuerdo con la edad y con los factores predisponentes, así como con los gérmenes más pro-

Tabla 3. Terapia antibiótica de elección según el germen causal de meningitis aguda

Bacteria	Antibiótico
Meningococo	Penicilina G o ampicilina o cefalosporina de tercera generación*
Neumococo	Vancomicina más una cefalosporina de tercera generación (si es sensible, retirar vancomicina)
Listeria monocytogenes	Ampicilina o penicilina G (alternativa: meropenem) más gentamicina o trimetoprim-sulfametoxazol
Streptococcus agalactiae	Ampicilina o penicilina G más gentamicina
Escherichia coli	Cefalosporina de tercera generación
Haemophilus influenzae B	Ampicilina
Staphylococcus aureus o epidermidis	Vancomicina (y retirar dispositivo neuroquirúrgico de tipo *shunt* si lo tiene) con o sin rifampicina. Alternativas: meropenem, linezolid, cloxacilina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina (valorar resistencias para la elección de antibiótico)

*Si hay sospecha de resistencia a penicilina, se aconseja una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o de cuarta generación (cefepima).
Adaptado de García-Moncó JC. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Rozman C (ed). Capítulo 168. Tratado de Medicina Interna Farreras/Rozman, XXª edición, Elsevier, Barcelona, 2023.

Tabla 4. Dosificación y penetración en el LCR[a] de los antibióticos empleados en el tratamiento de la meningitis

Antibiótico[b]	Dosis diaria (intervalo de dosis)	Grado de penetración en el LCR en presencia de inflamación meníngea[c]
Ampicilina	Adultos: 12-15 g/día (cada 4-6 h) Niños: 400 mg/kg al día (cada 4 h)	++
Ceftriaxona	Adultos: 4 g/día (cada 12 h) Niños: 80-100 mg/kg al día (cada 12 h)	+++
Cefotaxima	Adultos: 12 g/día (cada 4 h) Niños: 300 mg/kg al día (cada 6 h)	+++
Ceftazidima	Adultos: 6 g/día (cada 8 h) Niños: 50 mg/kg cada 8 h	+++
Cefepima	Adultos: 4-6 g/día (cada 8-12 h) Niños: 50 mg/kg/12 h	+++
Cloxacilina	Adultos: 4-6 g/día (cada 4-6 h) Niños: 100 mg/kg al día (cada 6 h)	+++
Gentamicina	Adultos: 6 mg/kg al día (cada 8 h) Niños: 5-7,5 mg/kg al día (cada 8 h)	+
Linezolid	Adultos: 1200 mg/día (cada 12 h) Niños: escasa experiencia	++++
Meropenem	Adultos: 6 g/día (cada 8 h) Niños: 40 mg/kg cada 8 h	++/+++
Metronidazol	Adultos: 1500-2000 mg/día (cada 8 h) Niños: 30 mg/kg al día (cada 6 h)	++++
Trimetoprimsulfametoxazol	Adultos: 15-20 mg/kg al día de TMP (cada 8 h) Niños: igual dosis	++++
Vancomicina	Niños: 60 mg/kg al día (cada 6 h) Adultos: 2-3 g/día (cada 6-12 h)	+++

[a]Equivalencia estimada (porcentaje del nivel plasmático que se alcanza en el LCR).
[b]Todos los antibióticos mencionados son bactericidas, salvo los aminoglucósidos y el linezolid.
[c]Interpretación del grado de penetración: +: < 5 %; ++: 5-10 %; +++: 11-19 %; ++++: ≥ 20 %.
Adaptado de García-Moncó JC. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Rozman C (ed). Capítulo 168. Tratado de Medicina Interna Farreras/Rozman, XX[a] edición, Elsevier, Barcelona, 2023.

bables. La dosificación de los diferentes antibióticos y su capacidad de penetración en el LCR se exponen en la Tabla 4. La cada vez más frecuente infección por neumococo resistente a la penicilina justifica añadir vancomicina a la cefalosporina de tercera generación (habitualmente, cefotaxima o ceftriaxona) en el adulto. La posibilidad de listeriosis en sujetos de más de 50 años se cubre con ampicilina.

La duración del tratamiento antibiótico es de 10-14 días, aunque 7 días pueden bastar para la meningitis meningocócica, y se recomiendan 14 días para el neumococo. Se debe prolongar al menos 3 semanas en la causada por *L. monocytogenes* y por gérmenes gramnegativos debido a la alta tasa de recidivas con tratamientos más cortos.

El tratamiento empírico varía en caso de las meningitis nosocomiales al variar la diana terapéutica. La Tabla 5 resume las condiciones asociadas a las meningitis nosocomiales y su tratamiento empírico recomendado. La duración del tratamiento oscila entre 3 y 4 semanas en la mayoría de los casos. En los casos asociados a catéteres ventriculares es necesaria la retirada del mismo, y no se aconseja implantar un nuevo catéter hasta transcurridos al menos 7 días con cultivo negativo del LCR. En los pacientes alérgicos a las penicilinas o las cefalosporinas con una meningitis por bacilos gramnegativos se puede emplear aztreonam (2 g/6-8 h) o ciprofloxacino (400 mg/8-12 h). El linezolid y la daptomicina son una alternativa en las meningitis por estafilococo.

1.8.3 Glucocorticoides

La dexametasona disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico de los pacientes adultos con meningitis bacteriana aguda, particularmente en meningitis

neumocócica grave. Se recomienda administrar una dosis de 10 mg de dexametasona antes de la primera dosis de antibiótico, o junto con ella, seguida de 10 mg cada 6 h durante 4 días en todos los casos de meningitis purulenta. Algunos autores recomiendan ampliar la ventana de tratamiento hasta un máximo de 4 horas pasadas desde la primera dosis de antibiótico[16]. Se recomienda suspender el tratamiento si se confirma que el origen no es neumocócico ni por *H. influenza*, si bien algunos autores recomiendan mantenerlo independientemente de la etiología[16].

1.8.4 Quimioprofilaxis

La quimiprofilaxis es necesaria en los convivientes de los pacientes con meningitis meningocócica, así como otros contactos estrechos. Se realiza con ceftriaxona, ciprofloxacino o rifampicina (Tabla 6). En la meningitis por *H. influenza* se recomienda quimioprofilaxis con rifampicina para el caso índice y sus convivientes.

1.8.5 Vacunación para prevenir la meningitis

En las últimas décadas ha habido una reducción muy importante en la incidencia de meningitis, motivada principalmente por el desarrollo de las vacunas conjugadas. Así, la meningitis por *H influenzae*, que hace tres décadas era el microorganismo causal más frecuente, ha descendido drásticamente debido a la vacunación masiva en niños frente a esta bacteria. La vacuna, disponible desde 1989, es de tipo conjugado y se administra a los 2, 4, y 11 meses de edad[3].

Las vacunas conjugadas tienen una proteína inmunogénica ligada a un polisacárido bacteriano purificado, lo cual provoca una respuesta inmune (mediada por células T) más intensa y duradera, especialmente en niños. Además, generan protección comunitaria, es decir, protegen también a la población no vacunada.

La vacuna frente al neumococo incluye los serotipos más importantes. La de tipo conjugada ha sustituido a la antigua, constituida exclusivamente por polisacáridos, dado que ésta no induce una adecuada producción de anticuerpos y puede ser ineficaz por debajo de los 2 años. La conjugada (polisacáridos asociados a proteína transportadora) es de varios tipos. La más empleada actualmente en niños cubre 13 serotipos y se recomienda a los 2, 4 y 11 meses de edad[3]. En España se incluye en el calendario vacunal de todas las comunidades autónomas. En adultos mayores 65 años, con asplenia, enfermedades crónicas, y VIH se emplea una que cubre 20 serotipos en dosis única o bien la de 13 conjugada seguida de la polisacárida de 23, aunque los protocolos pueden variar de una comunidad autónoma a otra.

Tabla 5. Gérmenes más frecuentes y tratamiento empírico de las meningitis nosocomiales según las condiciones predisponentes

Condición predisponente	Patógenos más probables	Tratamiento empírico
Neurocirugía, traumatismo penetrante, drenajes lumbares o ventriculares	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, bacilos gramnegativos *(Pseudomonas aeruginosa), Propionobacterium acnes*	Vancomicina (15 mg/kg cada 8-12 h) + Cefepima (2 g/8 h) o Ceftazidima (2 g/8 h) o Meropenem (2 g/8 h)
Cirugía ORL, fractura de la base del cráneo	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* estreptococos del grupo A	Vancomicina (15 mg/kg cada 8-12 h) + Cefotaxima (2 g/4-6 h) o Ceftriaxona (2 g/12 h)

Adaptado de García-Moncó JC. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Rozman C (ed). Capítulo 168. Tratado de Medicina Interna Farreras/Rozman, XXª edición, Elsevier, Barcelona, 2023.

Tabla 6. Quimioprofilaxis en contactos y convivientes de pacientes con *N. meningitidis*

Antibiótico	Pauta	Duración
Rifampicina	• <3 meses: 5 mg/kg dos veces al día VO • >3 meses -12 años: 10 mg/kg dos veces al día VO (máximo 600 mg) • >12 años: 600 mg dos veces al día • Adultos: 600 mg dos veces al día • Embarazo: 600 mg dos veces al día, solo a partir del 1º trimestre.	2 días
Ciprofloxacino	• >16 años: 500 mg VO • Embarazo: no recomendable	Dosis única
Ceftriaxona	• <16 años: 125 mg IM • >16 años: 250 mg IM • Embarazo: 250 mg IM (1º elección en embarazo)	Dosis única

VO: vía oral; IM: intramuscular.
Adaptado de García-Moncó JC. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Rozman C (ed). Capítulo 168. Tratado de Medicina Interna Farreras/Rozman, XXª edición, Elsevier, Barcelona, 2023.

En cuanto al meningococo, existen vacunas frente a meningococo C, meningococo de los serogrupos A, C, W e Y (vacuna tetravalente), y meningococo B. La frecuencia de los serogrupos varía geográficamente y con el tiempo; actualmente los grupos B e Y son los más frecuentes en Europa, motivo por el que en nuestro entorno se ha ido sustituyendo la vacuna frente al meningococo C (que era el más prevalente en Europa) por la tetravalente. En España se recomienda la del meningococo C a los 4 y 12 meses de edad, y desde el 2019 una dosis de la tetravalente a los 12 años de edad (sustituyendo a la vacuna frente al serogrupo C que se empleaba hasta entonces)[3].

El desarrollo de una vacuna frente al meningococo B ha sido mucho más tardío debido a que el polisacárido de este serogrupo se asemeja al tejido neural humano y es poco inmunogénico. Por este motivo es una vacuna proteica, no conjugada a polisacáridos. Protegen a la persona vacunada frente a algunas cepas del serogrupo B, pero aún se desconoce la duración de esta protección.

En nuestro país se dispone de dos preparados, 4CMenB y MenB-fHbp. El Comité Asesor de Vacunación aconseja administrar la vacuna 4CMenB a los lactantes con la pauta de primovacunación iniciada a los 2 meses de edad y continuada a los 4 y a los 12 meses de edad, con dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad. En el resto de edades como protección individual, la prevención de EMI por serogrupo B puede realizarse con cualquiera de las dos vacunas disponibles: 4CMenB y MenB-fHbp, siempre respetando la edad mínima de administración (MenB-fHbp a partir de los 10 años de edad). El CAV-AEP no establece actualmente ninguna preferencia entre ambos preparados.

La eliminación de la enfermedad meningocócica mediante la vacunación es un objetivo de la OMS para superar la meningitis para 2030. Es recomendable consultar la página oficial del CAV para conocer las recomendaciones actualizadas en cada momento[3].

2. MENINGITIS CRÓNICAS

Las meningitis crónicas se definen como aquellas cuyos síntomas duran 4 o más semanas, y pueden ser de causa infecciosa o no infecciosa (Tabla 7).

En relación a las meningitis crónicas bacterianas, hay hallazgos comunes a todas ellas (Tabla 8). A continuación, detallamos algunos aspectos de las diferentes etiologías.

2.1 *Mycobacterium tuberculosis*

La tuberculosis del Sistema Nervioso Central (SNC) ocurre ya sea como consecuencia de una infección primaria, o más frecuentemente por reactivación de una infección latente. La primoinfección se adquiere por inhalación de gotas respiratorias, tras lo cual la bacteria se disemina a los diferentes órganos, incluyendo el SNC, donde permanece latente[17,18]. Los factores de riesgo reconocidos para su reactivación son el alcoholismo, malnutrición, edad avanzada, malignidad, consumo de drogas, inmunodeficiencia, infección VIH, o como parte de un síndrome de reconstitución inmune en estos pacientes tras inicio de terapia antirretroviral[19].

Tabla 7. Etiologías principales de las meningitis crónicas

Infecciosa	**Bacteriana**	*Mycobacterium tuberculosis* y atípicas *Brucelosis* *Treponema Pallidum* *Borrelia Burgdorferi* *Leptospira*
	Otros microorganismos	*Criptococco*, VIH, enterovirus, herpesvirus,
No infecciosa	Neoplásicas	Linfoma, meningitis carcinomatosa
	Sistémicas	Sarcoidosis, Wegener, vasculitis granulomatosa SNC, Sjögren, Behçet, LES, AR
	Tóxicos	AINE, IGIV, antibióticos (amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol entre otros), agentes intratecales.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SNC: sistema nervioso central; LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas.

Tabla 8

Clínica	Duración de al menos 4 semanas Inicio subagudo con fiebre, cefalea, vómitos Clínica estática, fluctuante, o empeoramiento progresivo
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	Pleocitosis con predominio linfocitario Si neutrófilos -> sospechar brucella, TBC en fase precoz, u otros más atípicos como nocardia, micosis endémica Hiperproteinorraquia
Neuroimagen	Puede haber realce meníngeo focal/difuso

La meningitis tuberculosa se presenta típicamente en tres fases. La inicial (prodrómica) consiste en malestar general, cefalea, fiebre y en ocasiones trastorno conductual o de personalidad, y dura entre 1 y 3 semanas. La fase meníngea se manifiesta con clínica neurológica exacerbada como meningismo, vómitos, letargia, confusión, afectación de pares craneales (sobre todo VI, seguido de III, IV, VII y VIII) y vías largas. El último estadio consiste en empeoramiento clínico rápido con estupor, coma, crisis y hemiparesia. En niños, la cefalea es menos habitual y puede predominar la clínica de irritabilidad, inquietud, anorexia y vómitos, así como crisis en mayor frecuencia que en adultos[17,18]. En casos no tratados, se produce la muerte de 5 a 8 semanas desde el debut de la enfermedad.

Durante el curso clínico se pueden presentar complicaciones típicas como ictus, hidrocefalia, hiponatremia por SIADH, déficit visual o mielitis transversa, con lo que conocerlas es clave para una prevención y tratamiento precoz de las mismas.

En cuanto al diagnóstico, la radiografía de tórax puede mostrar lesiones focales o patrón miliar, pero en muchas ocasiones es normal, dado que la infección pulmonar inicial ocurrió mucho tiempo antes. La prueba de tuberculina o el interferón gamma también pueden ser negativos, con lo que son fundamentales los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se observa una pleocitosis (100-500 células/µl) de predominio linfocitario, hiperproteinorraquia (100-500 mg/dL) e hipoglucorraquia (<45 mg/dl). El predominio neutrofílico puede darse en estadios iniciales. Los niveles de ADA están elevados (>5 U/L) pero es un hallazgo no específico (también posible en brucelosis, infección por listeria y otras meningitis no infecciosas). Es necesario realizar cultivo en medios específicos (positivo en torno a 60 %, pero tarda varias semanas) y tinción de auramina (5-25 %). También se realiza PCR de *M. tuberculosis* en LCR (sensibilidad 92 %, especificidad 99 %)[20], con lo que se deben enviar varias muestras con cantidad elevada de LCR.

La RMN puede mostrar hidrocefalia, infartos periventriculares (generalmente en ganglios de la base), realce meníngeo basal (traduce riesgo de vasculitis) y tuberculomas. De forma menos habitual puede observarse también aracnoiditis optoquiasmática. El diagnóstico diferencial incluye meningitis fúngicas, neurobrucelosis, neurosífilis, virales y menos frecuentemente neoplásicas (linfomatosas).

En cuanto al tratamiento, es importante comenzarlo precozmente cuando tenemos la sospecha clínica, incluso antes de la obtención de LCR si no se puede realizar de forma inmediata, ya que la sensibilidad de los cultivos se mantiene tras unos días del comienzo del tratamiento. Se utiliza rifampicina 10 mg/kg (máximo 600 mg/24 h), isoniacida 5 mg/kg (máx. 300 mg/24 h) + pirazinamida 25 mg/kg (máx. 2 g/24 h) durante dos meses[21]. En caso de fracaso terapéutico previo o procedencia de zona de multiresistencia debe añadirse etambutol 15 mg/kg durante este periodo. Posteriormente se continúa con rifampicina e isoniacida hasta completar 9-12 meses[17,18]. Se aconseja dexametasona 0,3 mg/kg/24 h o prednisona 1 mg/kg/24 h durante las primeras 2 semanas con descenso progresivo hasta 4-6 semanas en casos graves. En pacientes VIH se sustituye rifampicina por rifabutina para evitar interacciones con los antirretrovirales.

2.2 *Brucella spp.*

La brucelosis (fiebre de Malta) es la infección zoonótica más frecuente, y es trasmitida a humanos debido a la ingesta de productos animales infectados no tratados (carne cruda, leche sin pasteurizar), o por contacto con tejidos o fluidos afectos. Está causada habitualmente por varias especies de *Brucella*, que infectan principalmente al ganado vacuno, porcino, caprino y ovino y a los perros. El cuadro clínico es insidioso y consiste en fiebre, malestar, sudores nocturnos y artralgias. Puede acompañarse de hepato-esplenomegalia, linfadenopatía y otras complicaciones sistémicas.

La neurobrucelosis ocurre hasta en un 10 % de los casos, en forma de meningitis aguda o crónica, encefalitis, abscesos cerebrales, mielitis, radiculitis o neuritis (nervios craneales o periféricos)[22]. La meningitis pude complicarse con afectación vascular produciendo ataques isquémicos transitorios o ictus. El diagnóstico se basa en la historia clínica, la neuroimagen compatible y los hallazgos en LCR (pleocitosis 10 a 200 leucocitos/µL de predominio mononuclear, hiperproteinorraquia leve-moderada en torno a 400 mg/dl, e hipoglucorraquia)[23]. Los niveles de ADA también pueden aparecer elevados. Es inhabitual encontrar el microorganismo en cultivo de LCR, pero se puede recurrir a estudio serológico o prueba Rosa de Bengala en suero y LCR, siendo en el primero más sensible.

Se trata con rifampicina 15 mg/kg/24 h, doxiciclina 100 mg/12 h y gentamicina 4 mg/kg/24 h combinados durante 2 semanas, manteniendo posteriormente la rifampicina y doxiciclina hasta completar mínimo 8 semanas. Se asocia dexametasona en casos graves con estupor, hipertensión intracraneal o focalidad neurológica[22].

2.3 *Treponema Pallidum* (neurosífilis)

La espiroqueta *T. pallidum* produce la sífilis, dividida en fase primaria (chancro), secundaria (exantema cutáneo) y terciaria[24]. Esta última puede ser precoz (generalmente menos de 12 meses de la primoinfección) o tardía. Hasta en un 25 % de los pacientes con sífilis precoz no tratada se produce una invasión del LCR, dando lugar a la neurosífilis[25]. En estos casos, puede ocurrir una eliminación inmediata del microorganismo, o puede dar lugar a un cuadro de meningitis aguda, que en la mayoría de los pacientes es transitoria.

Sin embargo, si se produce una incapacidad para eliminar el microorganismo del LCR, puede dar lugar a una infección meníngea persistente. Ésta suele ser asintomática y puede aparecer en cualquiera de las fases de la infección por *T. pallidum*. Los hallazgos en LCR demuestran pleocitosis <100 células/µL, hiperproteinorraquia y VDRL positiva. Se suele resolver sin tratamiento[26].

No obstante, pueden producirse meningitis sintomáticas, generalmente en los dos primeros años tras la primoinfección. Se trata de la neurosífilis sintomática precoz y se manifiesta con meningismo típico, neuropatía craneal (oculomotores y VIII en su mayoría) y enfermedad ocular en forma de uveítis, vitritis, retinitis o neuropatía óptica[26]. En esta fase existen formas meningovasculares que pueden producir ictus acompañantes secundarios a vasculitis de pequeño, mediano o gran vaso. En esta fase también puede producirse hidrocefalia, gomas sifilíticas (efecto masa), crisis sintomáticas, mielitis y polirradiculopatía.

Años o décadas después de la neurosífilis sintomática precoz y de forma poco habitual, puede dar lugar a formas de neurosífilis tardías (fase de sífilis terciaria). Se produce invasión del parénquima cerebral o medular. El primero de los casos se conoce como parálisis general progresiva y da lugar a demencia y trastorno de personalidad. Los hallazgos en la exploración incluyen disartria, hipotonía apendicular y facial, temblor intencional en lengua y manos y anomalías pupilares (ej. Argyll-Robertson). La invasión del parénquima medular dará lugar a la conocida tabes dorsal, con ataxia sensitiva, dolor lancinante e incontinencia[26].

Las alteraciones en LCR de la fase sintomática son más marcados que en la meningitis asintomática. Se demuestra pleocitosis linfocitaria entre 200-400 leucocitos, elevación de proteínas 100-200 mg/dL, y VDRL positivo, mientras que en suero se demuestra la positividad de las pruebas treponémicas[25,26]. En casos de tabes dorsal, sin embargo, los hallazgos en LCR pueden ser prácticamente normales o con muy leve pleocitosis e hiperproteinorraquia. La RM muestra realce meníngeo, de pares craneales, en LCR espinal o raíces. En caso de haber gomas sifilíticos se perciben como áreas de realce adyacentes a las meninges, generalmente con una cola dural y edema periférico. En las formas meningovasculares las secuencias de angiografía pueden demostrar estenosis segmentarias u oclusiones.

El tratamiento de la neurosífilis consiste en penicilina G sódica 3-4 millones UI intravenoso cada 4 h durante 10 a 14 días. En casos de alergia a penicilina, se recomienda desensibilización previa. Las alternativas incluyen penicilina G procaína 2,4 millones UI intramuscular + probenecid 500 mg oral cada 6 h de 10 a 14 días, o bien ceftriaxona 2 g intravenoso/24 h de 10 a 14 días. Las formas de neurosífilis precoz responden mejor que las tardías, aunque en estas últimas también se puede objetivar cierto grado de mejoría con el tratamiento.

2.4 *Borrelia Burgdorferi* (enfermedad de Lyme)

La enfermedad de Lyme es una zoonosis transmitida por la picadura de garrapatas del género *Ixodes spp.*, y causada por espiroqueta *Borrelia burgdorferi*[27,28]. La afectación del sistema nervioso se conoce como neuroborreliosis de Lyme, y aparece en torno a un 15 % de los pacientes[29]. La enfermedad transcurre en 3 fases.

En primer lugar, se produce la fase temprana localizada en el primer mes tras la picadura, caracterizada por la lesión cutánea característica, el eritema migratorio, que aparece en el lugar de la picadura y se acompaña de síntomas constitucionales. Ocurre en el 80 % de los pacientes y consiste en una lesión

eritematosa creciente que tiende a aclararse en el centro (lesión «en diana»). En esta fase la serología es negativa.

Posteriormente (semanas a meses tras la infección), se produce la fase diseminada precoz, en la que se puede producir afectación cardiaca y neurológica. La tríada neurológica típica consiste en meningitis linfocitaria, neuropatía craneal (fundamente del VII par, uni o bilateral) y radiculoneuropatía motora o sensitiva dolorosa (síndrome de Bannwarth), aunque cada una de ellas pueden darse de forma aislada. Más raramente se produce hipertensión intracraneal, ataxia cerebelosa y encefalomielitis. Las características de la meningitis son similares a cualquier meningitis viral.

La fase diseminada tardía se asocia fundamentalmente con artritis intermitente o persistente y manifestaciones neurológicas tales como mononeuritis múltiple, polineuropatía axonal, y encefalopatía subaguda. Hoy en día es raro ver este tipo de afección en la población debido a la disponibilidad de tratamientos para la fase aguda.

Para el diagnóstico es fundamental la historia de picadura previa (o al menos una probable exposición a garrapatas), el estudio serológico de anticuerpos en suero y estudio de LCR. El líquido muestra pleocitosis moderada (160 cells/µL de media) y elevación moderada de proteínas que no suele sobrepasar los 300 mg/dL[30]. La glucorraquia es normal. El aislamiento de la bacteria. En el LCR no es factible, por lo que se determinan los anticuerpos en suero y LCR. Es importante demostrar la producción intratecal de anticuerpos específicos. La PCR no es recomendable debida a su baja sensibilidad, al igual que el cultivo, debido en parte al bajo número de bacterias presentes en el LCR. Los anticuerpos persisten durante largos periodos tras el tratamiento adecuado y por lo tanto no representan un marcador de respuesta al tratamiento.

Se recomienda no solicitar serología a *B. burgdorferi* de forma rutinaria en otras entidades neurológicas (esclerosis múltiple, ELA, y demencia, entre otros), así como ante cuadros neurológicos no consistentes con neuroborreliosis[31].

Los criterios diagnósticos al uso requieren una clínica compatible acompañada de pleocitosis en LCR y producción intratecal de anticuerpos en un paciente con posible exposición a garrapatas[32,33].

Por otro lado, la RM con gadolinio puede mostrar captación de contraste en las raíces involucradas en casos de meningoradiculitis o aumento de señal en secuencias T2/FLAIR en casos de encefalomielitis[29].

El tratamiento de la neuroborreliosis temprana y menos grave (por ejemplo, parálisis facial aislada) consiste en doxiciclina 100 mg oral cada 12 h durante 14 a 21 días. La comparación entre 2 y 6 semanas de doxiciclina no encontró diferencias[34]. Como alternativas se pueden utilizar amoxicilina o cefuroxima. En los casos más graves (por ejemplo, meningoradiculitis) se emplea ceftriaxona intravenosa 2 g cada 24 h durante 14 a 28 días. De todos modos, diversos estudios europeos han demostrado que la doxiciclina es tan efectiva como la cetriaxona en la neuroborreliosis[35,36].

2.5 *Leptospira spp.*

La leptospirosis es una zoonosis causada por las espiroquetas del género *Leptospira spp.*, distribuidas de forma ubicua a nivel mundial y transmitida generalmente por mamíferos. Los roedores son el reservorio más importante, y la infección se transmite a través de medios contaminados con su orina, especialmente el agua[37].

La fase aguda de la infección, en la primera semana de la enfermedad, consiste en un cuadro febril con bacteriemia, cefalea e hiperemia conjuntival. No suele haber meningitis aguda en este contexto. La enfermedad de Weil hace referencia a una forma ictérica de la infección aguda (5-10 % de los pacientes), con una afectación multiorgánica rápidamente progresiva, típicamente asociando hemorragia pulmonar, fracaso hepático y renal, con porcentajes de mortalidad hasta de 5-15 %[37].

De unos días hasta un mes tras la infección aguda, una minoría de pacientes puede experimentar la fase inmune, en la que aparecen anticuerpos IgM y la bacteria no se aísla en suero, pero sí en orina (leptospiruria). Puede producirse un nuevo cuadro febril, cefalea, mialgias, uveítis, y en ocasiones se produce meningitis aséptica, característica de esta fase.

Para el diagnóstico se recomienda la obtención de LCR donde se encontrará pleocitosis neutrofílica inicial, posteriormente linfocitaria con hiperproteinorraquia moderada y glucosa normal, raramente disminuida. Estos hallazgos ocurren también

en pacientes sin clínica meníngea. La PCR en LCR puede ser positiva en fase de meningitis. En caso de negatividad, la serología y PCR en suero u orina ayudan a confirmar el diagnóstico, aunque con escasa sensibilidad.

El tratamiento en caso de afectación severa / meningitis es penicilina 1,5 millones UI intravenoso cada 6 h durante 7 días. Alternativas son la doxiciclina 100 mg intravenosa cada 12 h, ceftriaxona 1-2 g iv./24 h o cefotaxima 1 g in cada 6 h, también durante 7 días.

2.6 Puntos clave

- La meningitis bacteriana aguda es una emergencia médica que precisa de un diagnóstico y tratamiento precoz.
- Los dos gérmenes causales más frecuentes en el adulto son el neumococo y el meningococo (80 % de los casos entre ambos), seguidos de *L. monocytogenes* y los estreptococos del grupo B.
- Su presentación clínica incluye la cefalea, fiebre, alteración mental, y meningismo, pero solo un 40 % de los pacientes presentan el cuadro clínico típico completo. El diagnóstico requiere una punción lumbar, pero ésta no debe retrasar el tratamiento empírico.
- El tratamiento antibiótico empírico incluye ceftriaxona y vancomicina intravenosa (y ampicilina si se precisa cubrir la *Listeria*). Los corticoides son beneficiosos al inicio, particularmente para la meningitis neumocócica (dexametasona 10 mg/6h IV durante 4 días). Las meningitis nosocomiales tienen un esquema de tratamiento empírico diferente.
- La persistencia de clínica meníngea sin mejoría más allá de 4 semanas define las meningitis crónicas. Se pueden presentar también con fiebre, cefalea, vómitos y alteración del nivel de consciencia.
- Existen múltiples causas de meningitis crónicas, algunas de ellas no infecciosas como son procesos neoplásicos/infiltrativos, enfermedades inflamatorias sistémicas o causas tóxicas y medicamentosas, que habrá que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.
- Ante la sospecha de una meningitis crónica infecciosa, es especialmente importante el contexto epidemiológico (antecedentes de tuberculosis o sífilis, exposición a productos no pasteurizados, contacto con roedores o aguas no tratadas, picaduras de garrapatas...) con lo que una anamnesis completa es fundamental para la orientación diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2018;13:e0198772.
2. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2016;16:339-347.
3. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Inmunizaciones en Línea de la Asociación Española de Pediatría. Meningococos. [online]. Available at: https://vacunasaep.org/documentos/manual. Accessed 29 Septiembre 2023.
4. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis 2017;64:e34-e65.
5. Bhimraj A. Healthcare-Acquired Meningitis and Ventriculitis. In: García-Moncó JC, ed. CNS Infections A Clinical Approach, Second ed: Springer-Verlag, 2018:31-48.
6. Habib OB, Srihawan C, Salazar L, Hasbun R. Prognostic Impact of Health Care-Associated Meningitis in Adults with Intracranial Hemorrhage. World Neurosurg 2017;107:772-777.
7. Collaborators GBDN. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019;18:459-480.
8. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. Lancet 2016;388:3036-3047.
9. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004;351:1849-1859.
10. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. Neurology 2008;70:2109-2115.
11. Beuker C, Werring N, Bonberg N, et al. Stroke in Patients with Bacterial Meningitis: A Cohort Study and Meta-Analysis. Ann Neurol 2023.
12. Schut ES, Lucas MJ, Brouwer MC, Vergouwen MD, van der Ende A, van de Beek D. Cerebral infarction

in adults with bacterial meningitis. Neurocrit Care 2012;16:421-427.
13. Gallegos C, Tobolowsky F, Nigo M, Hasbun R. Delayed Cerebral Injury in Adults With Bacterial Meningitis: A Novel Complication of Adjunctive Steroids? Crit Care Med 2018;46:e811-e814.
14. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. BMC Infect Dis 2006;6:64.
15. Van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16074.
16. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect 2016;22 Suppl 3:S37-62.
17. García-Moncó JC. Central nervous system tuberculosis. Neurol Clin 1999;17:737-759.
18. García-Moncó JC. Tuberculosis. Handb Clin Neurol 2014;121:1485-1499.
19. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 2008;21:243-261, table of contents.
20. Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, Riahi SM, Bahr NC. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Nucleic Acid Amplification Tests for Tuberculous Meningitis. J Clin Microbiol 2019;57.
21. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. Curr Treat Options Neurol 2018;20:5.
22. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010;14:e469-478.
23. Bouferraa Y, Bou Zerdan M, Hamouche R, Azar E, Afif C, Jabbour R. Neurobrucellosis: Brief Review. Neurologist 2021;26:248-252.
24. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. Reply. N Engl J Med 2020;382:2380.
25. Salazar JC, Rice DP. Neurosyphilis. In: García-Moncó JC, ed. CNS Infections A clinical approach. Switzerland: Springer International Publishing, 2018:251-274.
26. Ropper AH. Neurosyphilis. N Engl J Med 2019;381:1358-1363.
27. García-Moncó JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. Ann Neurol 2019;85:21-31.
28. Halperin JJ, García-Moncó JC. The human borreliosis: Lyme Neuroborreliosis and Relapsing Fever. In: García-Moncó JC, ed. CNS Infections A Clinical Approach, Second ed. London: Springer-Verlag, 2018: 233-250.
29. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. Nat Rev Neurol 2015;11:446-456.
30. Halperin JJ. Lyme neuroborreliosis. Curr Opin Infect Dis 2019;32:259-264.
31. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology, and American College of Rheumatology: 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. Neurology 2021;96:262-273.
32. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69:91-102.
33. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010;17:8-16, e11-14.
34. Solheim AM, Lorentzen AR, Dahlberg AO, et al. Six versus 2 weeks treatment with doxycycline in European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blinded, randomised and placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93:1222-1228.
35. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005;37:449-454.
36. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008;7:690-695.
37. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 2001;14:296-326.

CAPÍTULO 41

Absceso cerebral, empiemas epidural y subdural (cerebral y medular)

José Ramón Ara Callizo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

1. INTRODUCCIÓN

El absceso cerebral es una infección intracerebral supurativa focal en forma de colección encapsulada de pus, producida por diversos microorganismos[1]. Además de en el parénquima cerebral la infección supurativa del sistema nervioso central (SNC) se puede localizar en el espacio subdural craneal o medular (empiema subdural) y en el espacio epidural craneal o medular (absceso epidural), cuyas características veremos posteriormente.

Todo este tipo de infecciones supurativas que afectan al SNC constituyen una emergencia médica por su elevada morbimortalidad, que ha mejorado en los últimos años gracias al avance en las técnicas diagnósticas que facilitan un diagnóstico más precoz, a las mejoras en el tratamiento médico con antimicrobianos que atraviesan más fácilmente la barrera hematoencefálica y la cápsula del absceso, y a los progresos en el tratamiento quirúrgico con la introducción de procedimientos mínimamente invasivos, entre otros. En cualquier caso, dada la gravedad de esta patología y la frecuente falta de especificidad de su sintomatología clínica, el neurólogo debe mantener un alto índice de sospecha para poder abordar estas patologías con rapidez y disminuir así el riesgo de complicaciones y secuelas.

2. ABSCESO CEREBRAL

2.1 Epidemiología

La tasa de incidencia del absceso cerebral se estima en 0,2 a 1,9 casos por 100 000 personas-año, con cifras superiores en personas inmunodeprimidas[2-4]. La edad promedio de presentación es de 30-40 años con una proporción varón/mujer de 2:1 a 3:1[1,5].

De acuerdo con un reciente estudio nacional danés de base poblacional en los últimos años se aprecia un incremento en la incidencia, especialmente en personas mayores de 40 años y en inmunodeprimidos[4].

2.2 Patogenia

El absceso cerebral es una infección intracerebral focal que comienza como un área localizada de cerebritis y en su desarrollo, tras 2-3 semanas, da lugar a una colección de pus rodeada por una cápsula bien localizada[6].

Los microorganismos pueden alcanzar el parénquima cerebral por 3 vías principales[7]:

- Inoculación directa, a través de intervenciones neuroquirúrgicas o traumatismos craneales abiertos.
- Extensión desde áreas próximas infectadas, como sinusitis, otitis o mastoiditis.
- Diseminación hematógena desde focos infecciosos a distancia, como infecciones dentales, infecciones pulmonares, endocarditis infecciosa, cardiopatías congénitas cianógenas o infecciones intraabdominales.

Los abscesos cerebrales por extensión de contigüidad o en relación con procedimientos neuro-

quirúrgicos o traumatismos craneales abiertos suponen un 40-50 % de los casos, y los debidos a diseminación hematógena un 30-40 %. En alrededor del 15 % de los pacientes no se encuentran focos de infección primarios o procesos subyacentes relacionables[1,5].

Los abscesos por extensión de microorganismos desde áreas contiguas suelen ser únicos y con una localización cerebral que se relaciona con el área origen de la infección (lóbulos frontales si el origen es en infecciones de senos paranasales y lóbulos temporales y cerebelo si el origen es otomastoideo)[8-10]. Los abscesos resultantes de diseminación hematógena son a menudo múltiples, localizados en la unión sustancia gris/sustancia blanca y más a menudo en territorio de la arteria cerebral media[11].

2.3 Etiología

Los abscesos cerebrales son con frecuencia polimicrobianos, siendo los patógenos más frecuentes *Streptococcus* y *Staphylococcus spp.* tanto en niños como en adultos inmunocompetentes[1,12]. La localización del foco infeccioso primario orienta al microorganismo responsable[7,13-16] (Tabla 1), pero también otros factores como el estado de inmunocompetencia del paciente y condicionantes geográficos pueden favorecer la infección por microorganismos concretos.

En pacientes con inmunodepresión es más amplio el rango de microorganismos implicados incluyendo bacterias como *Listeria monocytogenes, Nocardia spp.*, y *Rhodococcus equi,* hongos como *Aspergillus spp., Candida spp.* y *Cryptococcus neoformans* y parásitos como *Toxoplasma gondii*, entre otros[13,17,18].

En relación con los condicionantes geográficos hay que tener en cuenta que la causa más frecuente de absceso cerebral en los pacientes procedentes de América Latina es la neurocisticercosis por *Taenia solium* y en la India y lejano Oriente la infección por micobacterias constituye una etiología a tener en cuenta en la evaluación de masas cerebrales[19].

2.4 Clínica

Los síntomas y signos más frecuentes de los abscesos cerebrales son los que corresponden a las lesiones ocupantes de espacio, como cefalea, presente en casi el 70 % de los casos, náuseas y vómitos en el 47 % y alteración del nivel de conciencia en el 43 %. En un 48 %, en dependencia de su localización, se aprecian déficits neurológicos focales y en una menor proporción, 25 %, se dan crisis epilépticas[1]. La fiebre, esperable al tratarse de una patología infecciosa, puede faltar hasta en el 68 % de los pacientes[20]. Es también relevante tener en cuenta que la triada clásica de fiebre, cefalea y déficit neurológico focal solo se da en cifras del 20 % de los casos e incluso menores[1,21-23].

Tabla 1. Microbiología más frecuente según localizacion del foco de infección primario

Foco primario	Localización del absceso	Microorganismos
Senos paranasales	Lóbulos frontales	*Streptococcus spp.* *Staphylococcus aureus* *Haemophilus spp.* *Bacteroides spp.* Enterobacterias
Otitis media o mastoiditis	Lóbulos temporales y cerebelo	*Streptococcus spp.* Enterobacterias *Bacteroides spp.* *Pseudomonas spp.*
Diseminación hematógena de endocarditis	Abscesos múltiples	*Streptococcus spp.* *Staphylococcus aureus* *Enterococcus spp.*
Diseminación hematógena de infecciones pulmonares	Abscesos múltiples	*Streptococcus spp.* *Bacteroides* *Prevotella* *Fusobacterium* *Enterococcus spp.* *Nocardia spp.*
Infecciones dentales •Diseminación hematógena •Extensión de contigüidad (menos frecuente)	Abscesos múltiples Lóbulos frontales	*Fusobacterium* *Prevotella* *Bacteroides* *Actinomyces spp.* Grupo *Streptococcus milleri*
Inoculación directa por traumatismo craneal abierto o postneurocirugía	Absceso único	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus spp.* Enterobacterias *Clostridium spp.*

2.5 Diagnóstico

2.5.1 Neuroimagen

Los signos y síntomas del absceso cerebral pueden ser poco específicos por lo que, ante su sospecha, resultan imprescindibles las pruebas de neuroima-

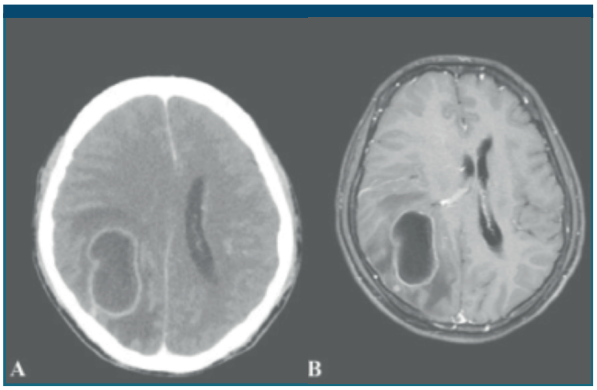
gen, TAC y RM cerebrales. La RM es la prueba de imagen con mayor sensibilidad para su detección, especialmente en los estadios tempranos de formación del absceso, la que ofrece una información más completa de su número, tamaño, localización y estadio evolutivo y la que mejor puede ayudar en la diferenciación con otras lesiones ocupantes de espacio. Sin embargo, la mayor disponibilidad del TAC en las áreas de urgencias y facilidad de realización otorgan al TAC un papel relevante en la evaluación inicial. En ambos casos está indicado realizar las pruebas sin y con administración de un medio de contraste.

- **TAC cerebral**[24,25]

  Inicialmente, en la fase de cerebritis temprana se aprecia una lesión subcortical hipodensa, mal definida, a veces con efecto masa y que tras la inyección de contraste puede mostrar realce parcheado. En los días posteriores se conforma un área de baja densidad en el centro de la lesión con edema vasogénico y mayor efecto masa, y tras contraste se aprecia un realce irregular en anillo.

  Al comienzo de la fase de capsulación (9-13 días) la imagen es similar pero con contraste se muestra un realce fino y definido en anillo. En los siguientes días disminuye el edema y el efecto masa y la cápsula aparece más gruesa con el contraste (Figura 1).

Figura 1



A) TAC cerebral tras contraste que muestra en el área occipital derecha una lesión hipodensa con realce en anillo y edema perifocal. B) Imagen axial RM potenciada en T1, tras inyección de gadolinio, que muestra una lesión quística con realce en anillo y efecto masa sugestiva de absceso occipital derecho (Tsai CY, Su Sh, Cheng YH *et al*. Kocuria varians infection associated with brain abscess: A case report. BMC Infect Dis 10, 102 (2010). https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-102).

- **RM cerebral**[24,25]

  Al igual que en el TAC, las imágenes de la RM se van modificando con la evolución de la lesión. Así, en las fases iniciales de cerebritis se observa en secuencias T1 una imagen hipo/isointensa mal delimitada y a veces con ligero efecto masa, que en secuencias T1 con contraste se realza de forma parcheada y en secuencias T2 se muestra como masa hiperintensa mal definida. En los días siguientes, en secuencias T1 el centro de la lesión aparece hipointenso con anillo isointenso/levemente hiperintenso, y en secuencias T1 con contraste se aprecia un realce en anillo intenso e irregular; en secuencias T2 el centro se aprecia hiperintenso con anillo hipointenso/isointenso y edema perilesional hiperintenso.

  A partir de los 10-12 días, fase de capsulación, el realce de la cápsula se muestra como un anillo fino y bien definido que en los días siguientes aparece más engrosado junto con disminución del edema circundante (Figura 1).

  En las secuencias de difusión (DWI) se aprecia restricción de la difusión con incremento de señal en DWI y disminución de señal a nivel central en mapa ADC. Con esta secuencia se ha demostrado una sensibilidad de 0,95 y especificidad de 0,94 en la discriminación de abscesos cerebrales de otras lesiones cerebrales con realce anular[26].

2.5.2 Biopsia cerebral estereotáxica

Generalmente se debe realizar para confirmar el diagnóstico e identificar el agente etiológico, aunque puede retrasarse inicialmente o no ser necesaria en casos de buen nivel de conciencia (puntuación en la escala de Glasgow >12), diámetro del absceso menor de 2,5 cm, abscesos múltiples, cultivo positivo obtenido de otras fuentes (sangre o LCR) o en pacientes con elevado riesgo quirúrgico. En todo caso, si no se realiza inicialmente, habrá que reevaluar la indicación en dependencia de la evolución[27,28].

2.5.3 Papel de la punción lumbar

La punción lumbar tiene escaso rendimiento para el diagnóstico microbiológico en el caso de los abscesos encapsulados, con la excepción de situaciones de ruptura del mismo o de meningitis concomi-

tante. A tener en cuenta que su realización puede producir consecuencias negativas para el paciente habiéndose descrito hasta un 19 % de casos de deterioro neurológico y un 4,7 % de fallecimientos secundarios a la punción lumbar[17,25,29]. Cuando se ha realizado puede apreciarse en el LCR una ligera pleocitosis y elevación de proteínas[30].

2.5.4 Pruebas para el diagnóstico microbiológico

Hemocultivos: se deben tomar muestras de sangre para cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico siempre que sea posible. Pueden dar resultados positivos en un 25-50 % de casos en dependencia del mecanismo de infección, con mayor probabilidad en caso de origen por diseminación hematógena[25].

En muestras del pus del absceso, obtenido por punción aspiración estereotáxica o exéresis, y en muestras del foco de origen se realizarán tinción de Gram y cultivos en medios aerobios y anaerobios. Según sospecha clínica epidemiológica se valorará el examen en fresco y cultivo de hongos, baciloscopia, cultivo de Löwenstein, y estudio de parásitos[31].

Serologías específicas, a practicar según sospecha clínica (toxoplasmosis, cisticercosis, criptococosis...).

2.5.5 Otras pruebas complementarias

Determinación en sangre de VSG, hemograma, proteína C reactiva y otros marcadores de infección o inflamación. A tener en cuenta que en el 30-40 % de los casos estarán en rango normal[28].

Pruebas que ayuden a identificar el foco subyacente de infección: ecocardiograma, RX de tórax, evaluación del oído, nariz, dientes y faringe, PET-TAC con 18f-fluorodesoxiglucosa[32,33].

2.6 Diagnóstico diferencial

Se realiza con otras lesiones ocupantes de espacio a nivel cerebral como tumores de alto grado, necrosis post-radioterapia e incluso, aunque más raramente, con patología vascular o desmielinizante. Como se ha señalado anteriormente, las características de las imágenes RM ponderadas en T1, T1 tras contraste y T2, junto con la combinación de incremento de la señal en DWI y disminución de señal a nivel central en mapa ADC, configuran las características radiológicas más seguras respecto a otras patologías. Otras técnicas como la espectroscopia y perfusión por RM pueden ayudar al diagnóstico[34], aunque finalmente puede ser necesario recurrir a la biopsia cerebral para un diagnóstico definitivo.

2.7 Manejo/tratamiento

1) La sospecha de absceso cerebral supone una urgencia médica que requiere en primer lugar estabilizar al paciente y asegurar la permeabilidad de vías aéreas, respiración y circulación (protocolo ABC), a la vez que se obtienen muestras sanguíneas para hemocultivos, hemograma, bioquímica con determinación de glucosa, parámetros de función renal y hepática, ionograma, estudio de coagulación, VSG y proteína C reactiva.

2) Neuroimagen. Ante la sospecha de absceso cerebral hay que realizar cuanto antes una prueba de neuroimagen, que habitualmente será el TAC por su capacidad de resolución y disponibilidad en el área de urgencias, y que se realizará sin y con contraste. Este estudio será completado en cuanto sea posible mediante una RM cerebral generalmente con imágenes potenciadas en T1, T2, T1 con contraste IV, difusión (DWI) y susceptibilidad paramagnética (SWI)[12].

3) Tratamiento médico

- **Antibioterapia**

  Se inicia de forma empírica hasta conocer el germen o gérmenes causales, momento en que se adaptará a su sensibilidad antibiótica. Si el drenaje quirúrgico se va a realizar en las primeras horas y el paciente está estable puede demorarse la administración de antibióticos hasta la realización del procedimiento quirúrgico[7].

  Para la elección del tratamiento antibiótico empírico se tendrán en cuenta factores que pueden orientar hacia microorganismos determinados, como la edad del paciente, su estado inmunológico, el probable foco de origen, comorbilidades, el contexto geográfico y especialmente las guías hospitalarias locales sobre uso de antibióticos[13,14,16,18,31,35] (ver Tabla 2).
  La duración del tratamiento antibiótico por vía IV para abscesos cerebrales bacterianos suele ser de al menos 6-8 semanas en los

pacientes a los que se ha realizado punción aspiración o están únicamente bajo tratamiento médico. En los pacientes con exéresis completa se puede valorar una pauta de tratamiento antibiótico más corta de 4-6 semanas[14,27]. En casos seleccionados, con abscesos de pequeño tamaño (<3 cm) y buena situación clínica se han utilizado pautas de tratamiento antibiótico más cortas, 2 semanas IV y continuando luego vía oral, con buenos resultados[14,36,37]. En dependencia del patógeno causante, la situación clínica basal del paciente, las características de la lesión y la evolución, puede ser necesario alargar el período de administración de antibióticos.

- **Corticoides**

  Pueden estar indicados si el paciente presenta clínica de hipertensión intracraneal, y utilizarlos en ese caso durante el menor número de días dado que pueden retrasar la encapsulación, disminuir la penetración de antibióticos en el absceso, alterar los mecanismos de defensa del huésped y producir un efecto rebote cuando son discontinuados[16,38].

- **Antiepilépticos**

  Como se pueden presentar crisis epilépticas en un tercio de los pacientes con abscesos y empiemas algunos autores recomiendan tratamiento antiepiléptico preventivo primario durante un año, con discontinuación a partir de entonces si no hay evidencia clínica de crisis o actividad epileptógena significativa en el electroencefalograma[39-41], aunque no hay claras guías en este sentido. En todo caso, la prevención secundaria sí que está bien establecida[37].

4) Tratamiento quirúrgico

La valoración neuroquirúrgica debe realizarse en los momentos iniciales del diagnóstico ya que puede ser necesaria para establecer el diagnóstico definitivo, obtener pus para el diagnóstico microbiológico y reducir los problemas derivados de una lesión ocupante de espacio. Podría omitirse en caso de lesiones <2,5 cm con buena situación clínica (escala de Glasgow >12) y con etiología conocida al haberse aislado el microorganismo en muestras procedentes de otras fuentes. También en casos de riesgo quirúrgico grave ya sea por la localización de la lesión o por las condiciones del paciente. No obstante, en los pacientes únicamente con tratamiento médico se debe monitorizar estrechamente la evolución clínica y radiológica y reevaluar la cirugía en dependencia de su evolución[14,27].

Tabla 2. Foco primario de infección, microrganismos más frecuentes y tratamiento antimicrobiano empírico

Foco primario	Microorganismos	Tratamiento
Senos paranasales	*Streptococcus spp.* *Staphylococcus aureus* *Haemophilus spp.* *Bacteroides spp.* Enterobacterias	Ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol Añadir vancomicina si hay alto riesgo de *Staphylococcus aureus*
Otitis media o mastoiditis	*Streptococcus spp.* Enterobacterias *Bacteroides spp.* *Pseudomonas spp.*	Ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol
Diseminación hematógena de endocarditis	*Streptococcus spp.* *Staphylococcus aureus* *Enterococcus spp.*	Cloxacilina o vancomicina + gentamicina
Diseminación hematógena de infecciones pulmonares	*Streptococcus spp.* *Bacteroides* *Prevotella* *Fusobacterium* *Enterococcus spp.* *Nocardia spp.*	Cefotaxima o ceftriaxona o penicilina G Na + metronidazol
Infecciones dentales •Diseminación hematógena •Extensión de contigüidad (menos frecuente)	*Fusobacterium* *Prevotella* *Bacteroides* *Actinomyces spp.* Grupo *Streptococcus milleri*	Cefotaxima o ceftriaxona o penicilina G Na + metronidazol
Inoculación directa por traumatismo craneal abierto o postneurocirugía	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus spp.* Enterobacterias *Clostridium spp.*	Vancomicina + meropenem o ceftazidima o cefepima
Sin foco conocido	*Streptococcus spp.* *Staphylococcus aureus* Enterobacterias Anaerobios	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol + vancomicina
Inmunodeprimidos	Hongos *(Aspergillus, Mucor, Candida, Cryptococcus)* *Nocardia spp.* *Listeria spp.* *M. tuberculosis*	En dependencia de la etiología probable *

* En pacientes inmunodeprimidos valorar añadir al tratamiento estándar voriconazol (abscesos por hongos) así como trimetroprim/sulfametoxazol o sulfadiazina (toxoplasmosis y nocardiosis). En el caso de pacientes VIH y serología positiva a *Toxoplasma gondii*, asociar al tratamiento estándar pirimetamina/sulfadiacina.

Las opciones quirúrgicas habitualmente utilizadas son la punción aspiración guiada mediante estereotaxia o la exéresis, reservándose esta última en general para abscesos en fosa posterior, multilobulados o superficiales bien delimitados[25].

5) Tratamiento del foco primario, médico y quirúrgico, cuando sea necesario, como en el caso de otitis, mastoiditis, sinusitis, infecciones dentales o dispositivos implantados infectados.

2.8 Pronóstico

El pronóstico ha mejorado considerablemente desde la introducción del TAC y las mejoras médico-quirúrgicas, con una tasa de letalidad del absceso cerebral que anteriormente era del 40-60 % y en la actualidad es del 10-30 %, con un peor pronóstico para los pacientes si tienen comorbilidades (inmunodepresión, diabetes, cirrosis, cardiopatía congénita...), presentan varios abscesos, muestran un bajo nivel de conciencia a su ingreso, o se retrasa el inicio del tratamiento[1,3,36,37,41]. La ruptura intraventricular del absceso que da lugar a una ventriculitis aguda e hidrocefalia ensombrece gravemente el pronóstico al asociarse con una elevada mortalidad[42,43].

Las secuelas se presentan en alrededor del 30-40 % de los pacientes, entre ellas alteraciones cognitivas, déficits cerebrales focales y crisis epilépticas[41,44].

Tabla 3. Absceso cerebral. Puntos clave

Las infecciones supurativas focales del SNC constituyen una emergencia médico-quirúrgica por su elevada morbimortalidad.
La más frecuente es el absceso cerebral. El empiema subdural intracraneal y el absceso epidural intracraneal se dan en un número significativamente menor.
Los patógenos responsables tienen relación con el foco infeccioso de origen, el estado de inmunocompetencia del paciente y condicionantes geográficos. Los más habituales son *Streptococcus spp.* y *Staphylococcus spp.*
Los síntomas más frecuentes son cefalea, náuseas y vómitos, alteración del nivel de conciencia, déficits neurológicos focales y fiebre. La triada clásica de fiebre, cefalea y déficit neurológico focal se da únicamente en el 20 % de los casos.
La RM cerebral sin y con gadolinio es la prueba de imagen más precisa para el diagnóstico, si bien el TAC cerebral sin y con contraste suele ser la prueba diagnóstica inicial en el área de urgencias por su mayor disponibilidad y facilidad de realización.
El tratamiento es médico-quirúrgico con antibioterapia inicialmente empírica y valoración neuroquirúrgica de punción-aspiración o exéresis del absceso. Igualmente, se tratará el foco infeccioso de origen.

3. EMPIEMA SUBDURAL INTRACRANEAL Y ABSCESO EPIDURAL INTRACRANEAL

3.1 Epidemiología

Los empiemas subdurales son poco frecuentes y comprenden entre un 15 y 25 % de las infecciones supurativas intracraneales y los abscesos epidurales menos de 2 % de las mismas[19].

3.2 Etiopatogenia

En general se asocian a sinusitis, otitis, mastoiditis, traumatismos craneales abiertos o procedimientos neuroquirúrgicos, siendo muy poco frecuentes los casos por diseminación hematógena de los microorganismos o como complicación, en los adultos, de meningitis[45-47].

Los patógenos responsables son similares a los expuestos en la Tabla 1 en dependencia del foco de origen de la infección[19,48,49].

Debido a la continuidad del espacio subdural, sin barreras anatómicas, los empiemas subdurales pueden extenderse por la convexidad del cerebro, entre los hemisferios e incluso la fosa posterior, al contrario que los empiemas epidurales, que por las características anatómicas del espacio epidural suelen ser de menor tamaño[19,47,50].

3.3 Clínica

La sintomatología clínica se asemeja a la de los abscesos cerebrales, destacando la posible rápida evolución especialmente en el empiema subdural y que constituye una emergencia neuroquirúrgica[51].

3.4 Diagnóstico

Los medios empleados para su diagnóstico son similares a los del absceso cerebral destacando de nuevo la importancia de la neuroimagen y en especial de la RM. En el empiema subdural la RM muestra una colección en el compartimento subdural hiperintensa en secuencias T2 e hipointensa

en secuencias T1; en secuencias T1 tras gadolinio se realza la membrana circundante y en DWI hay restricción de la difusión[47]. En el caso del absceso epidural la imagen es la de un acúmulo lentiforme o semilunar hiperintenso en secuencias T2, iso o hipointenso en secuencias T1 y con realce de la duramadre en secuencias T1 con contraste[19].

3.5 Tratamiento

El tratamiento se basa en la antibioterapia teniendo en cuenta los factores indicados en el absceso cerebral para la elección de los antibióticos, el drenaje neuroquirúrgico mediante trépanos o craneotomía, y la erradicación del foco infeccioso de origen. Igualmente pueden ser necesarias medidas para disminuir la presión intracraneal y el uso de tratamiento antiepiléptico[45,47,48].

4. ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

4.1 Introducción

El absceso epidural espinal, colección de pus entre el hueso vertebral y la duramadre, es una emergencia neuroquirúrgica por el riesgo de que se produzcan complicaciones neurológicas permanentes e incluso de fallecimiento.

A nivel de la columna vertebral la duramadre no está adherida al hueso como a nivel craneal y esto hace que el espacio epidural sea un espacio real, ocupado por grasa y estructuras vasculares, y como se trata de un espacio de disposición vertical facilita que el absceso se extienda a niveles próximos. La localización más frecuente del absceso es a nivel dorsolumbar[52].

4.2 Epidemiología y factores de riesgo

Ocurre con mayor frecuencia en la quinta y sexta décadas de la vida, con una incidencia aproximada de 2-5 casos/10 000 ingresos hospitalarios y aunque se trata de una patología poco frecuente esta incidencia se está incrementando en los últimos años posiblemente por el incremento de los factores de riesgo y la mejora diagnóstica[53,54].

Entre los factores de riesgo más frecuentes destacan la diabetes mellitus, el uso de drogas IV, el alcoholismo, otras causas de inmunodepresión, los traumatismos y cirugía vertebrales, así como el incremento de utilización de catéteres epidurales e inyecciones paravertebrales[55].

4.3 Etiopatogenia

La vía de infección más frecuente es la hematógena que comprende casi la mitad de los casos, seguida por la extensión por contigüidad de una infección local adyacente (v. gr. osteomielitis vertebral, absceso de psoas) y la inoculación yatrogénica (v. gr. cirugía vertebral, catéter epidural), con un porcentaje de alrededor del 20-50 % sin foco de origen especificado[54,55].

Staphylococcus aureus es el microorganismo que se identifica más comúnmente, seguido por *Streptococcus spp., staphylococci* coagulasa-negativos y enterobacterias. *Mycobacterium tuberculosis* debe tenerse también en cuenta principalmente en zonas endémicas[25,56,57].

Se considera que la sintomatología neurológica producida por el absceso epidural puede resultar de la compresión directa medular, de una alteración circulatoria local por estasis venoso, de trombosis de arterias espinales o de alteraciones por toxinas bacterianas y mediadores inflamatorios[56,58].

4.4 Clínica

El síntoma más frecuente es el dolor de espalda o radicular, seguido de fiebre y de alteraciones neurológicas como debilidad, alteraciones sensitivas y alteraciones esfinterianas. La triada clásica completa, dolor de espalda, fiebre y déficit neurológico, es poco habitual, se presenta únicamente en un 8-15 % de los casos[55].

4.5 Diagnóstico

Ante la sospecha diagnóstica se deben realizar pruebas de neuroimagen y de laboratorio con urgencia. La RM es la prueba de elección para el diagnóstico del absceso epidural que aparecerá hiperintenso en secuencias T2 con una zona central hipointensa en secuencias T1 y realce periférico en secuencias T1 con gadolinio[59]. La RM puede también detectar si existen zonas adyacentes de

infección origen del absceso. En caso de no poder administrarse gadolinio la presencia de edema paraespinal es altamente sensible para la detección de absceso epidural lumbar, y en menor grado la presencia de edema de psoas, médula ósea y disco intervertebral[60]. La mielografía mediante tomografía computarizada es menos sensible que la RM pero puede ser el mejor medio diagnóstico cuando la RM está contraindicada[61].

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar leucocitosis y especialmente incremento de la VSG y PCR. Se deben realizar hemocultivos previamente al inicio del tratamiento antibiótico, aunque su rentabilidad es moderada. La punción lumbar está generalmente contraindicada debido al teórico riesgo de diseminación de la infección y baja rentabilidad del cultivo[25].

Tabla 4. Absceso epidural espinal. Puntos clave

Constituye una emergencia médico-quirúrgica por el riesgo de complicaciones neurológicas permanentes e incluso de muerte.
La localización más frecuente es a nivel dorsolumbar.
La vía de infección predominante es la hematógena, seguida de la extensión por contigüidad de una infección local adyacente y la inoculación yatrogénica.
Los patógenos más comunes son Staphylococcus aureus, seguido por *Streptococcus spp. Mycobacterium tuberculosis* puede ser relevante, principalmente en zonas endémicas.
El dolor de espalda o radicular, la fiebre y las alteraciones neurológicas constituyen la clínica habitual.
La RM sin y con gadolinio es la prueba diagnóstica de elección, seguida de la mielografía mediante tomografía computarizada cuando la RM está contraindicada.
El estándar de tratamiento consiste en el drenaje quirúrgico del absceso junto con el tratamiento antibiótico y tratamiento del foco primario de infección.

4.6 Diagnóstico diferencial

Clínicamente puede plantear dudas diagnósticas con mielopatía transversa aguda, tumor medular, isquemia medular, hematoma epidural e incluso con polirradiculoneuritis. La RM con gadolinio será el principal medio diferenciador.

4.7 Tratamiento

El estándar de tratamiento se basa en el drenaje quirúrgico del absceso mediante laminectomía descompresiva o guiado radiológicamente y en el tratamiento antibiótico. Igualmente se buscará erradicar la fuente primaria de infección.

El tratamiento antibiótico debe plantearse precozmente tras obtención de muestras de sangre para hemocultivo. Inicialmente empírico, suele utilizarse una combinación de vancomicina y ceftriaxona vía IV o lo indicado en la guía hospitalaria local de tratamiento antimicrobiano si está disponible. Si hay sospecha de infección por pseudomonas se utilizará vancomicina junto con cefepima, ceftacidima o meropenem. Este tratamiento será ajustado posteriormente de acuerdo al patógeno detectado y su sensibilidad a los antibióticos. La duración habitual de la antibioterapia es de 4-8 semanas[17,25,56].

Se puede plantear el manejo únicamente médico en pacientes con alto riesgo quirúrgico por su situación clínica o con ausencia de déficits neurológicos, manteniendo una cuidadosa monitorización de su evolución y reevaluación neuroquirúrgica si se precisa[17,52,54,62].

4.8 Pronóstico

La tasa de letalidad actualmente es del 4-7 %[54,63], y se consideran factores de mal pronóstico la edad avanzada y la existencia de comorbilidades como diabetes y afecciones respiratorias o renales. Las secuelas neurológicas se relacionan con el grado de disfunción previo y el tiempo hasta la intervención quirúrgica, que en los casos de paraplejia completa debería ser menor de 48 horas[62,63].

5. ABSCESO MEDULAR ESPINAL Y ABSCESO SUBDURAL ESPINAL

Se trata de patologías muy poco frecuentes, clínicamente difíciles de diferenciar del absceso epidural espinal, y con fuentes primarias de infección, etiología, metodología diagnóstica y tratamiento también similares[53,64,65].

BIBLIOGRAFÍA

1. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. Neurology 2014;82:806-813.

2. Nicolosi A, Hauser WA, Musicco M et al. Incidence and prognosis of brain abscess in a defined population: Olmsted County, Minnesota, 1935-1981. Neuroepidemiology 1991;10:122-31.
3. Ong C-T, Tsai C-F, Wong Y-S, Chen SC-C. Epidemiology of brain abscess in Taiwan: A 14-year population-based cohort study. PLoS ONE 2017;12:e0176705.
4. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, van de Beek D, et al. Incidence and mortality of brain abscess in Denmark: a nationwide population-based study. Clin Microbiol Infect 2020;26:95-100.
5. Sonneville R, Ruimy R, Benzonana N et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. Clin Microbiol Infect 2017;23:614-620.
6. Britt RH, Enzmann DR, Yeager AS. Neuropathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. J Neurosurg 1981;55:590-603.
7. De Andres Crespo M, McKinnon C, Halliday J. What you need to know about brain abscesses. Br J Hosp Med 2020;81:1-7.
8. Gortvai, P., Louvois, J. D., & Hurley, R. The Bacteriology and Chemotherapy of Acute Pyogenic Brain Abscess. Br J Neurosurg 1987;1:189-203.
9. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. Clin Infect Dis 1997;25:763-79.
10. Duarte MJ, Kozin ED, Barshak MB et al. Otogenic brain abscesses: A systematic review. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2018;3:198-208.
11. Bakshi R, Wright PD, Kinkel PR et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in bacterial endocarditis: the neuroimaging spectrum of septic brain embolization demonstrated in twelve patients. J Neuroimag 1999;9:78-84.
12. Thy M, Gaudemer A, d'Humières C et al. Brain abscess in immunocompetent patients: recent findings. Curr Opin Infect Dis 2022;35:238-245.
13. Southwick FS. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of brain abscess. In: UpToDate, Tunkel AR, ed, UpToDate, Waltham, MA. [10-04.2023].
14. Bodilsen J, Brouwer MC, Nielsen H et al. Anti-infective treatment of brain abscess. Expert Rev Anti Infect Ther 2018;16:565-578.
15. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM 2nd et al. Brain abscess. N Engl J Med 2014;371:447-56.
16. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. J Clin Neurosci 2017;38:8-12.
17. Anderson NC, Koshi AA, Roos KL. Bacterial, Fungal, and Parasitic Diseases of the Nervous System. In Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ eds., Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. Elsevier; 8th ed., 2022. p. 1214-1225.
18. Anand P. Neurologic Infections in Patients on Immunomodulatory and Immunosuppressive Therapies. Continuum (Minneap Minn). 2021;27:1066-1104.
19. Roos KL, Tyler KL. Absceso cerebral y empiema. In Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, J. Jameson JL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e. McGraw Hill, 2022. [10.04.2023].
20. Widdrington JD, Bond H, Schwab U et al. Pyogenic brain abscess and subdural empyema: presentation, management, and factors predicting outcome. Infection 2018;46:785-792.
21. Huang J, Wu H, Huang H et al. Clinical characteristics and outcome of primary brain abscess: a retrospective analysis. BMC Infect Dis 2021;21:1245.
22. Tseng JH, Tseng MY. (2006). Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. Surgical Neurology 2006;65:557-562.
23. Xiao F, Tseng MY, Teng LJ et al. Brain abscess: clinical experience and analysis of prognostic factors. Surg Neurol 2005;63:442-9.
24. Salzman KL. Abscess. In Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL et al, eds. Diagnostic Imaging: Brain. Salt Lake City, Amyrsys Inc; 2004. p.I-8-24 - 1-8-27.
25. Chow F. Brain and Spinal Epidural Abscess. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1327-1348.
26. Xu XX, Li B, Yang HF et al. Can diffusion-weighted imaging be used to differentiate brain abscess from other ring-enhancing brain lesions? A meta-analysis. Clin Radiol 2014;69:909-15.
27. Arlotti M, Grossi P, Pea F et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. Int J Infect Dis 2010; 14 Suppl 4: S79-92.
28. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. Curr Opin Infect Dis 2017;30:129-134.
29. Nadvi SS, Nathoo N, van Dellen JR. Lumbar puncture is dangerous in patients with brain abscess or subdural empyema. S Afr Med J 2000;90:609-610.
30. Venkatesan A. Encephalitis and Brain Abscess. Continuum (Minneap Minn). 2021;27:855-886.
31. Jiménez-Mejías ME, Amaya Villar R, Palomino García A et al. Procesos supurados intracraneales. En Praena j, Lepe JA, Gil Navarro MV, Neth O, Cisneros JM, eds. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2017. URL:https://www.guiaprioam.com/indice/procesos-supurados-intracraneales-absceso-cerebral-empiema-subdural-absceso-epidural/ [10.04.2023].
32. Sato J, Kuroshima T, Wada M, et al. Use of FDG-PET to detect a chronic odontogenic infection as a possible source of the brain abscess. Odontology 2016;104:239-243.
33. Franz G, Schiappacasse G, Balcells A, Guiloff S. Rol del

PET/CT con 18FDG en patología no neoplásica. Rev Chil Radiol. 2017;23:116-129.
34. Rath TJ, Hughes M, Arabi M, Shah GV. Imaging of cerebritis, encephalitis, and brain abscess. Neuroimaging Clin N Am 2012;22:585-607.
35. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. Rev Esp Quimioter 2018;31:1-12.
36. Asquier-Khati A, Deschanvres C, Boutoille D et al. Switch from parenteral to oral antibiotics for brain abscesses: a retrospective cohort study of 109 patients. J Antimicrob Chemother 2020;75:3062-3066.
37. Evans TJ, Jawad S, Kalyal N et al. Retrospective review of the epidemiology, microbiology, management and outcomes of intra-cranial abscesses at a neurosurgical tertiary referral centre, 2018-2020. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2022;21:58.
38. Gundamraj S, Hasbun R. The Use of Adjunctive Steroids in Central Nervous Infections. Front Cell Infect Microbiol 2020;10:592017.
39. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: an overview. Int J Surg 2011;9(2):136-44.
40. Afshari FT, Michael S, Ughratdar I et al. A practical guide to the use of anti-epileptic drugs by neurosurgeons. Br J Neurosurg 2017;31:551-556.
41. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, van de Beek D et al. Long-term Mortality and Epilepsy in Patients After Brain Abscess: A Nationwide Population-Based Matched Cohort Study. Clin Infect Dis 2020;71:2825-2832.
42. Lee TH, Chang WN, Su TM et al. Clinical features and predictive factors of intraventricular rupture in patients who have bacterial brain abscesses. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:303-9.
43. Tunthanathip T, Kanjanapradit K, Sae-Heng S et al. Predictive factors of the outcome and intraventricular rupture of brain abscess. J Med Assoc Thai 2015;98:170-180.
44. Patel K, Clifford DB. Bacterial brain abscess. Neurohospitalist 2014;4:196-204.
45. Greenlee JE. Absceso epidural intracraneano y empiema subdural. Manual MSD. Versión para profesionales. 2022. https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-neurológicos/infecciones-cerebrales/absceso-epidural-intracraneano-y-empima-subdural [10-04.2023].
46. Sexton DJ. Neurologic complications of bacterial meningitis in adults. In: UpToDate, Tunkel AR, ed, UpToDate, Waltham, MA. [10-04.2023].
47. Yoon J, O'Bryan CM, Redmond M. Intracranial Subdural Empyema – A Mini Review. J Infectiology 2020;3:1-5.
48. Sexton DJ. Intracranial epidural abscess. In: UpToDate, Calderwood SB, ed, UpToDate, Waltham, MA. [10-04.2023].
49. Fernández-de Thomas RJ, De Jesus O. Subdural Empyema. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. [10.04.2023].
50. Greenlee JE. Subdural Empyema. Curr Treat Options Neurol 2003;5(1):13-22.
51. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. Lancet Infect Dis 2007;7(1):62-7.
52. Sexton DJ. Spinal epidural abscess. In: UpToDate, Calderwood SB, ed, UpToDate, Waltham, MA. [10-04.2023].
53. Martin RJ, Yuan HA. Neurosurgical care of spinal epidural, subdural, and intramedullary abscesses and arachnoiditis. Orthop Clin North Am 1996;27:125-36.
54. Vakili M, Crum-Cianflone NF. Spinal Epidural Abscess: A Series of 101 Cases. Am J Med 2017;130:1458-1463.
55. Ameer MA, Knorr TL, Munakomi S et al. Spinal Epidural Abscess. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. [10.04.2023].
56. Bhattacharyya S, Bradshaw MJ. Infections of the Spine and Spinal Cord. Continuum (Minneap Minn) 2021;27:887-920.
57. Jain AK. Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease. J Bone Joint Surg Br 2010;92:905-13.
58. Bond A, Manian FA. Spinal Epidural Abscess: A Review with Special Emphasis on Earlier Diagnosis. Biomed Res Int. 2016;2016:1614328.
59. Pradilla G, Ardila GP, HsuW et al. Epidural abscesses of the CNS. Lancet Neurol 2009;8:292-300.
60. Shifrin A, Lu Q, Lev MH et al. Paraspinal Edema Is the Most Sensitive Feature of Lumbar Spinal Epidural Abscess on Unenhanced MRI. AJR Am J Roentgenol 2017;209:176-181.
61. Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli W. Spinal epidural abscess in clinical practice. QJM 2008;101:1.12.
62. Tuchman A, Pham M, Hsieh PC. The indications and timing for operative management of spinal epidural abscess: literature review and treatment algorithm. Neurosurg Focus 2014;37:E8.
63. Du JY, Schell AJ, Kim CY et al. 30-day Mortality Following Surgery for Spinal Epidural Abscess: Incidence, Risk Factors, Predictive Algorithm, and Associated Complications. Spine (Phila Pa 1976). 2019;44:E500-E509.
64. Jabbar R, Szmyd B, Jankowski J et al. Intramedullary Spinal Cord Abscess with Concomitant Spinal Degenerative Diseases: A Case Report and Systematic Literature Review. J Clin Med 2022;11:5148.
65. Keefe P, M Das J, Munakomi S, Al-Dhahir MA. Spinal Cord Abscess. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. [10-04.2023].

CAPÍTULO 42

Infecciones víricas

Francisco Javier Carod Artal
Servicio de Neurología, Raigmore Hospital, NHS Highlands, Inverness (Reino Unido).

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones víricas pueden afectar cualquier área del sistema nervioso central (SNC) y/o periférico y causar una gran diversidad de manifestaciones clínicas, ya sean agudas (encefalitis, meningitis, mielitis aguda, etc.) o crónicas, postinfecciosas o inmunomediadas. El cuadro clínico y la evolución de las infecciones víricas del SNC es muy variable debido a la gran variedad de virus implicados, y a factores del huésped como el grado de competencia inmune. Algunos virus tienen una distribución mundial como los virus herpes simplex (VHS), y varicela-zóster (VVZ) mientras que otros son endémicos en áreas geográficas específicas (flavivirus). En el hemisferio norte, algunas infecciones víricas tienen un patrón estacional (enterovirus), mientras que las infecciones por VHS aparecen de modo esporádico[1].

En la última década se han registrado pandemias a nivel mundial (ébola, coronavirus) y se han identificado nuevos virus como el del zika, o el virus asociado al síndrome de estrés respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2). El aumento de viajes internacionales, las migraciones, los cambios medioambientales y climáticos que afectan a la actividad biológica de los vectores (en el caso de los arbovirus que se transmiten por mosquitos), el incremento de la población y el rápido aumento de la urbanización a nivel mundial son algunos factores que explican la aparición de nuevos virus y su rápida diseminación en forma de brotes epidémicos[2]. La Tabla 1 muestra los principales virus causantes de encefalitis en regiones tropicales y en viajeros retornados.

Las infecciones víricas del SNC tienen una elevada morbilidad y pueden causar secuelas graves y discapacidad. Las meningitis víricas suelen ser infecciones benignas y autolimitadas en sujetos inmunocompetentes. En cambio, las encefalitis víricas tienen un peor pronóstico y causan daño neurológico permanente; su tasa de mortalidad es del 10-20 %, y el riesgo es mayor en ancianos y sujetos inmunodeprimidos[1,3].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de las infecciones víricas del SNC es desconocida. El virus causante se ha identificado tan solo en un 30-50 % de los casos de encefalitis aguda publicados, y se sospecha que otra tercera parte pueda tener una etiología autoinmune[4].

La incidencia de encefalitis vírica se ha estimado en 7 casos/100 000 personas y año[5]. El virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) es la principal causa de encefalitis esporádica con una incidencia de 2 a 4 casos por 100 000 habitantes y año. A nivel global, los herpes virus (VHS-1, 22-25 %; VVZ, 11-15 %), enterovirus y arbovirus (como el virus del Nilo Occidental) son las principales causas de encefalitis vírica en sujetos inmunocompetentes[4,5].

La incidencia de encefalitis infecciosa epidémica se ha estimado en 2-10 casos por 100 000 habitantes y año, y es más frecuente en la población infantil[1,6,7]. Existen diferencias regionales importantes relacionadas con los arbovirus. En Asia predomina el virus de la encefalitis japonesa (incidencia de encefalitis: 10 casos/100 000 habitantes); en el norte y este de Europa es común el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (incidencia: 2 casos/100 000 habitantes); y en América del Norte, las encefalitis por flavivirus y alfavirus[7]. La incidencia de encefalitis por el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas está aumentando, lo que quizás se explique por

factores biológicos y climáticos. En cambio, la incidencia de infecciones por el virus de la encefalitis japonesa y VVZ parece estar disminuyendo, tras el desarrollo de vacunas específicas e implementación de programas de vacunación. Las principales complicaciones neurológicas por arbovirus se resumen en la Tabla 2.

Las meningitis de origen vírico o meningitis asépticas son más frecuentes, en especial en la población infantil. La incidencia de meningitis vírica disminuye conforme aumenta la edad (de 58 casos por 100 000 en el momento del nacimiento a 16 casos por 100 000 en niños de 5 años de edad)[8].

En un estudio llevado a cabo en Inglaterra entre 2011 y 2014, la incidencia de meningitis vírica fue de 2,7 por 100 000 habitantes. La etiología principal fue enterovirus no polio[9]. Las meningitis por enterovirus son más comunes que las encefalitis y tienen una incidencia estimada en 1 caso/100 000 habitantes y año. En España, los enterovirus (que incluyen a echovirus, coxsackie y poliovirus) son la causa más frecuente de meningitis aséptica, seguidos de los virus de la familia herpes (virus herpes simplex tipo 2 o VHS-2, y VVZ)[10]. La incidencia de meningitis por el virus de la parotiditis, antaño una causa común de meningitis, ha descendido en los últimos 30 años, como consecuencia del empleo generalizado de la vacuna. Sin embargo, este virus puede reaparecer debido al aumento de movimientos migratorios en poblaciones no vacunadas.

Los enterovirus son una causa frecuente de mielitis aguda y parálisis flácida[11]. El número de casos ha disminuido en las últimas décadas tras la introducción de la vacuna de la polio. Pero el virus todavía es endémico en Pakistán y Afganistán. La poliomielitis paralítica puede suceder en un 1-2 % de los casos de infección por poliovirus; y se han descrito casos de poliomielitis causados por poliovirus derivados de la vacuna. En los últimos años se han detectado brotes epidémicos bianuales causados por el enterovirus D68 (EV-D68) y el A71 (EV-A71), que afectan con mayor frecuencia a la población infantil. Los primeros casos de mielitis flácida por EV-D68 se registraron en Estados Unidos en 2014, y desde entonces se han registrado casos en Europa y Canadá[12].

Tabla 1. Virus causantes de encefalitis en regiones tropicales y en viajeros retornados

Familia	Virus	Vector	Distribución
FLAVIVIRUS	Virus de la encefalitis de San Luis	Mosquito	América
	Virus de la encefalitis japonesa	Mosquito	Asia, Australia
	Virus de la encefalitis por garrapatas	Garrapata	Europa, Asia
	Virus del Nilo Occidental	Mosquito	Global
	Virus del valle de Murray	Mosquito	Australia
	Virus del zika	Mosquito	América, Asia, África, Oceanía
	Usutu	Mosquito	Asia, África, Europa
	Powasan	Garrapata	América
ALPHAVIRUS	Virus de la encefalitis equina del este	Mosquito	América
	Virus de la encefalitis equina del oeste	Mosquito	América
	Virus de la encefalitis equina venezolana	Mosquito	América
ORTOBUNYAVIRUS	Virus de La Crosse	Mosquito	América
	Virus de la encefalitis de California	Mosquito	América
HENIPAVIRUS	Nipah	Quirópteros/equinos	Asia, región Pacífico
	Hendra	Quirópteros/equinos	Australia
ARENAVIRUS	Virus de la coriomeningitis linfocitaria	Roedores	Global
FLEBOVIRUS	Virus Toscana	Flebótomos	Europa
	Virus del valle del Rift	Mosquito	África, Asia
RABDOVIRUS	Virus de la rabia	Perros y gatos domésticos	Global

Algunos virus pueden causar infecciones esporádicas mientras que otros (coronavirus; virus del zika, dengue y otros arbovirus) pueden causar brotes epidémicos. El virus del zika es un virus ARN de cadena única, y fue responsable por la pandemia que entre 2014 y 2016 afectó al continente americano, con un millón de personas infectadas. El virus del zika es un arbovirus que se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Los síntomas más comunes de la infección son fiebre, conjuntivitis y exantema maculopapular, pero una proporción importante de sujetos puede permanecer asintomática. La infección por el virus del zika se ha asociado con un riesgo de padecer síndrome de Guillain-Barré en la fase de convalecencia[13,14]. Durante las epidemias que afectaron a Brasil y la Polinesia francesa, se identificó un aumento de casos de microcefalia y otras malformaciones congénitas del SNC entre recién nacidos de madres que habían padecido la infección por el virus del zika en el embarazo[15]. Otras complicaciones descritas incluyen encefalitis, mielitis y coinfección con otros flavivirus[16-19].

No existen cifras fiables sobre la incidencia de enfermedades víricas del SNC en sujetos inmunodeprimidos. El aumento de tratamientos biológicos e imunosupresores en enfermedades autoinmunes se asocia con un riesgo mayor de infección o reactivación víricas, como es el caso del VVZ o el citomegalovirus (CMV). El tratamiento con natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple conlleva un riesgo de padecer leucopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus John Cunningham (JC), con 4,2 casos por cada 1 000 pacientes tratados con natalizumab[20].

3. FISIOPATOLOGÍA

3.1 Patogénesis

Los virus son agentes infecciosos compuestos de material genético (ARN o ADN) habitualmente rodeado por una cápside o envoltura proteica. Los virus se replican en el interior de las células que infectan aprovechándose de la propia maquinaria celular. Ciertos virus tienen capacidad neuroinvasiva, es decir, son capaces de penetrar en el SNC durante la infección, y afectar a diversas células, como neuronas o células gliales (propiedad conocida como neurotropismo) y causar daño neurológico de diferente gravedad (neurovirulencia). Cientos de virus pueden causar infecciones del SNC. La mayor parte de las infecciones víricas son agudas y autolimitadas, con excepción de las infecciones crónicas por retrovirus (virus de la inmunodeficiencia humana o VIH; virus linfotrópico humano de células T tipo 1, o HTLV-1) y en ocasiones del virus del sarampión.

La mayoría de los virus infectan al huésped mediante secreciones respiratorias, por vía fecal-oral, contacto de mucosas o por vía cutánea con un vector. Los virus penetran y atraviesan las barreras del huésped, e inician su replicación a nivel local. Así causan una infección primaria del sistema respiratorio, gastrointestinal o urogenital; en los casos sintomáticos aparecen signos y síntomas respiratorios, gastrointestinales o de mucosas. La fase de viremia cursa con fiebre, malestar general o molestias musculares y articulares de grado diverso, aunque puede ser oligosintomática. En ocasiones se continúa con una infección secundaria en el SNC, causando meningitis, encefalitis y otras complicaciones neurológicas[21]. Existen diferentes formas de diseminación al SNC (Tabla 3), siendo las más comunes la vía hematógena y la neuronal por vía axonal retrógrada.

Se han descrito diferentes mecanismos que facilitan la infección del SNC, como la inflamación del endotelio vascular y posterior ruptura de la barrera

Tabla 2

Complicaciones neurológicas por arbovirus
• Encefalitis • Meningitis • Cerebelitis • Meningoencefalitis • Encefalomielitis • Neuromielitis óptica • Síndrome de tronco de encéfalo • Encefalomielitis aguda diseminada • Mielitis transversa • Mielitis extensa o difusa de astas anteriores • Neuritis del plexo braquial • Parálisis aislada de nervios craneales • Polirradiculoneuritis (síndrome de Guillain-Barré, Miller Fisher) • *Status epilepticus* • Encefalopatía tóxica/metabólica • Ictus isquémico/hemorrágico • Síndrome fatiga crónica/encefalitis miálgica

Tabla 3. Mecanismos de diseminación y acceso de los virus al SNC

• Diseminación vía hematógena (la más común) • Infección de leucocitos periféricos y posterior invasión al SNC (VIH) • Invasión del nervio olfatorio (herpes simplex 1) • Transporte axonal retrógrado (virus de la rabia, VHS, VVZ, virus polio) • Infección de células endoteliales (HTLV-1, virus del Nilo Occidental)

hematoencefálica, la infección y replicación del plexo coroideo o del tejido linfoide, o la infección retrógrada de las vías neuronales sensoriales periféricas. En la meningitis aséptica se induce una respuesta inflamatoria e inmune que juega un importante papel en la patogénesis de la enfermedad[21]. Una vez que el virus penetra en el SNC, se induce una respuesta inmune por parte del huésped en la que se observa la activación celular del sistema inmune (monocitos, linfocitos T CD8+, neutrófilos) y liberación de citocinas pro-inflamatorias (interleucina 1-beta).

La edad es un factor de susceptibilidad en las infecciones víricas. Por ejemplo, la infección del SNC por el virus de La Crosse predomina en niños; el VHS causa encefalitis en niños, jóvenes y ancianos; en cambio, el virus del Nilo Occidental ocasiona complicaciones neurológicas graves en ancianos[1]. El deterioro de la inmunidad innata y adaptativa con la edad (inmunosenescencia) es otro factor de susceptibilidad a las infecciones en ancianos.

La respuesta inflamatoria del huésped puede estar muy exacerbada en las encefalitis, y contribuye junto a la infección al daño neurológico. La inflamación del parénquima cerebral en las encefalitis víricas puede ser difusa, focal o multifocal, por lo que los síntomas clínicos pueden ser variados. El proceso inflamatorio puede afectar también a la médula espinal (encefalomielitis) o las meninges (meningoencefalitis).

Ciertos virus tienen un tropismo selectivo hacia una línea celular o un área específica. Por ejemplo, el virus JC invade las células de la oligodendroglia. Otros virus tienen un tropismo por los plexos coroideos, el epéndimo o las células epiteliales de las meninges (coriomeningitis aguda; ventriculitis por citomegalovirus). El VVZ tiene un tropismo por los ganglios de las raíces dorsales y el VHS-1 por el sistema límbico y lóbulo temporal. Los enterovirus D68, A71, coxsackie, echovirus y poliovirus, y los flavivirus tienen tropismo por las astas anteriores de la médula espinal.

En el caso de la infección por arbovirus con tropismo por el SNC, la fase inicial de inoculación (mediante picadura de mosquito), se sigue de un periodo de incubación de días o semanas, síntomas inespecíficos y posteriormente síntomas neurológicos como cefalea, signos meníngeos, crisis, y a veces déficits motores, ataxia y parálisis flácida[15].

La invasión directa del SNC en la enfermedad por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) es rara, y tan solo se han descrito varios casos de meningoencefalitis por SARS-CoV-2[22]. Estudios histopatológicos post-mortem han hallado la presencia de ARN y proteínas del virus en tejido cerebral en la mitad de los pacientes estudiados; sin embargo, el número de células infectadas fue escaso y tenían un número de copias víricas bajo. Además no se observó ninguna asociación entre detección de partículas víricas y presencia de gliosis astrocitaria, lesiones inflamatorias o isquémicas[23]. Las complicaciones neurológicas descritas en la COVID-19 se resumen en la Tabla 4.

En la fase postinfecciosa de la COVID-19, diversos síndromes neuro-inflamatorios pueden tener una base autoinmune. Tal es el caso de la encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, que se piensa es resultado de un síndrome de liberación de citocinas, y no por invasión directa del parénquima cerebral por el SARS-CoV-2[24]. Este síndrome no es exclusivo de la COVID-19, ya que se ha descrito también como complicación del virus de la gripe y otros virus respiratorios.

3.2 Infecciones víricas congénitas

La infección del SNC durante el embarazo puede causar un daño neurológico grave e irreparable en el cerebro fetal en desarrollo. Algunos virus pueden atravesar la placenta y causar una infección

Tabla 4. Complicaciones neurológicas del coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2)

1) Complicaciones parainfecciosas, durante la fase aguda de la infección
- Síndrome de anosmia (40-60 %) y ageusia (90 %)
- Encefalitis vírica (rara)
- Encefalopatía tóxico/metabólica (común en sujetos hospitalizados con factores de riesgo, 30 %)
- Ictus isquémico y hemorrágico/trombosis venosa cerebral
- Encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda
- Miositis/mionecrosis/rabdomiolisis

2) Complicaciones postinfecciosas
- Encefalitis de tronco
- Encefalomielitis aguda diseminada, en adultos
- Mielopatía inflamatoria
  - mielitis transversa aguda
  - mielitis necrotizante longitudinal
- Polirradiculoneuritis (síndrome de Guillain Barré y Miller Fisher)
- Neuropatías craneales
- Síndrome post-COVID. Subtipos:
  - de predominio disautonómico
  - con intolerancia al ejercicio
  - con disfunción cognitiva

congénita, mientras que otros pueden infectar al infante en el momento del nacimiento o en el canal del parto (Tabla 5).

La encefalitis por el VHS en neonatos afecta de modo difuso al cerebro. La PCR tiene un valor predictivo del 75 %, en neonatos afectos de encefalitis herpética y existen falsos negativos cuando el examen se realiza en las primeras 24 horas de iniciados los síntomas. Cuando existe una sospecha diagnóstica, se debe iniciar tratamiento empírico con aciclovir y repetir un nuevo análisis del LCR en 48 horas. Casi un 70 % de los niños que padecieron una encefalitis herpética neonatal presentan trastornos del aprendizaje como secuela[25].

Durante la fase de viremia, el virus del zika puede cruzar la barrera placentaria y circular por el torrente sanguíneo hasta penetrar en el cerebro, pudiendo infectar a las células progenitoras neuronales. Las infecciones que suceden durante el primer trimestre del embarazo se asocian con las formas más graves del síndrome congénito del virus del zika, que cursa con anomalías del desarrollo de la corteza cerebral (lisencefalia, paquigiria) microcefalia y retraso mental, atrofia y calcificaciones cerebrales, y déficit motores graves[26].

4. CLÍNICA

4.1 Infecciones víricas agudas en individuos inmunocompetentes

Las meningitis víricas agudas pueden cursar con fiebre, cefalea y signos de irritación meníngea (rigidez de nuca; Kernig y Brudzinksi) y en ocasiones alteración del estado mental. Esa triada clásica puede estar ausente en grupos de riesgo específicos (lactantes, niños, ancianos, o personas inmunodeprimidas). Las meningitis asépticas suelen tener un curso autolimitado, con mejoría espontánea, lo que las diferencia de las bacterianas[27]. El riesgo de diseminación de la infección al SNC es mayor en sujetos inmunodeprimidos (VVZ, virus del Nilo). La meningitis vírica por el VHS-2 puede suceder como complicación de un herpes genital, pero también en sujetos sin historia previa de infección genital. La meningitis de Mollaret es una meningitis recurrente causada por el VHS-2. En ocasiones, se observan síntomas prodrómicos respiratorios o gastrointestinales precediendo el cuadro clínico, sobre todo en las infecciones por enterovirus. El virus VIH puede causar una meningitis aséptica en la fase aguda de la infección, y puede acompañarse de un cuadro viral sistémico inespecífico; en ocasiones, el cuadro clínico es subagudo con síntomas de cefalea crónica persistente de inicio reciente, asociada a pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El término «encefalitis» se refiere a un proceso inflamatorio localizado en el parénquima cerebral. La expresión «encefalitis aguda» denota un episodio agudo que cursa con alteración del nivel de conciencia, alteración del estado mental, signos y síntomas neurológicos deficitarios (ya sea del lenguaje, funciones motoras, coordinación), trastornos del comportamiento, y en ocasiones crisis convulsivas[3]. En las fases de inicio, pueden aparecer tan solo cefalea y fiebre sin signos focales. En las encefalitis causadas por virus exantemáticos, no siempre aparecen signos cutáneos. La erupción cutánea no está presente en 30 % de los casos de encefalitis por VVZ.

Tabla 5. Principales infecciones víricas congénitas

Enfermedad	Riesgo	Manifestaciones	Diagnóstico
VIH	Nacimiento	Déficit cognitivo	PCR
Herpes simplex 1, 2	Peri y postnatal	Encefalitis/letargia/irritabilidad	PCR
Citomegalovirus	↑ Tercer trimestre	Calcificaciones intracraneales	PCR
		Esquicencefalia, hipoplasia cerebelosa	
		Sordera neurosensorial	
Rubéola	Tercer trimestre	Cataratas	PCR/IgM
		Sordera neurosensorial	
Virus zika	↑ Primer trimestre	Síndrome congénito del zika *	Anticuerpos

*Microcefalia, atrofia cortical con calcificaciones cerebrales, contracturas congénitas, hipertonía, cicatriz de mácula y moteado pigmentario focal de la retina.

Con frecuencia, las infecciones víricas pueden afectar al parénquima cerebral y a las meninges; de ahí que se use el término «meningoencefalitis» cuando existe una superposición de signos y síntomas meníngeos y encefalíticos (síndrome meníngeo con alteración del nivel de conciencia; o un síndrome encefalítico con signos de irritación meníngea). Los pacientes con encefalomielitis pueden presentar signos y síntomas de afectación cerebral y medular. La afectación encefalítica y de astas anteriores de la médula espinal es común en las infecciones por enterovirus y en la enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental. Algunas infecciones del SNC cursan con una vasculopatía y complicaciones cerebrovasculares. El VVZ puede causar una vasculitis infecciosa en niños que se manifiesta en forma de déficits motores focales e ictus[28].

La mielitis es un proceso inflamatorio de la médula espinal, que puede ser causado por un agente infeccioso, o por una enfermedad autoinmune. Las mielitis víricas pueden aparecer como entidad aislada (mielitis por virus herpes o por poliovirus), o en combinación con un proceso inflamatorio más extenso (encefalomielitis, meningomielitis, mieloradiculoneuritis). La mielitis puede ser causada por daño directo del virus, o consecuencia de una respuesta inmunomediada parainfecciosa en el contexto de una enfermedad vírica sistémica sin invasión del SNC.

La mielitis con afectación de las astas anteriores causa una parálisis flácida aguda con debilidad motora, reflejos disminuidos y modalidades sensoriales preservadas. Por ello se le denomina «mielitis flácida aguda». Las infecciones por enterovirus A71 y D68, poliovirus, echovirus y virus coxsackie (A9, A16, B2, B4) pueden causar mielitis flácida aguda[29]. La infección por enterovirus A71 cursa con fiebre y un síndrome mano-pie-boca[30]. Numerosos flavivirus presentan un tropismo por las astas anteriores, entre ellos el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis de San Luis, y pueden causar meningomielitis. La enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo suele manifestarse con encefalitis; la afectación de la médula espinal sucede en un 5-10 % de los casos, en forma de parálisis flácida (Tabla 6).

Los retrovirus pueden causar una mielopatía crónica. El VIH causa una mielopatía vacuolar que afecta a las columnas dorsales y al tracto corticoespinal, y el HTLV-1 causa la mielopatía asociada al HTLV-1 o paraparesia espástica tropical (Tabla 7).

La afectación de las raíces nerviosas o de los plexos puede causar radiculopatía, polirradiculoneuropatía y menos frecuentemente plexopatía. Se han descrito radiculopatías en las infecciones por VHS 1 y 2, VVZ, y CMV. Las radiculitis y radiculoneuritis víricas cursan con síntomas sensitivos y motores y dolor neuropático de distribución radicular. El VVZ y el VHS-2 pueden causar radiculitis en sujetos inmunocompetentes, mientras que el citomegalovirus puede causar una radiculopatía en sujetos inmunodeprimidos[31,32]. La reactivación del VVZ causa una erupción vesicular y dolorosa que sigue un derma-

Tabla 6

Virus del Nilo Occidental y enfermedad neuroinvasiva. Conceptos clave	
Etiología:	Flavivirus
Transmisión:	Picadura mosquito, trasplante de órganos, transfusión de sangre
Prevalencia:	-2 % sujetos infectados padecen enfermedad neuroinvasiva
Clínica:	Meningitis (25-40 %), encefalitis (55 %), parálisis flácida aguda (5-10 %)
Factor riesgo:	Edad avanzada; inmunodepresión
Diagnóstico:	IgM anti-virus del Nilo en LCR
LCR:	Pleocitosis (>200 leucocitos) de predominio polimorfonuclear (>50 %) al inicio

Tabla 7

Enfermedades asociadas y manifestaciones neurológicas del virus HTLV-1

1) Linfoma de células T del adulto

2) Afectación ocular
- Neuritis óptica
- Uveitis
- Queratoconjuntivitis sicca

3) Alveolitis linfocítica crónica/bronquiectasias

4) Mielopatía asociada al virus HTLV-1
- Forma clásica (paraparesia espástica tropical)
- Mielopatía rápidamente progresiva
- Síndrome cerebeloso con ataxia
- Variante imitadora de ELA

5) Polineuropatía

6) Miopatía inflamatoria

7) Deterioro cognitivo

8) Asociación con otras enfermedades infecciosas
- Dermatitis infecciosa crónica en niños
- Infección por *Strongyloides stercoralis*
- Confección con el VIH

toma específico, y es más frecuente en la región torácica (zóster). En ancianos e inmunodeprimidos puede afectar la región facial y otros dermatomas.

El síndrome de Elsberg incluye tanto una radiculitis lumbosacra bilateral y progresiva como una mielorradiculoneuritis de la médula distal y las raíces lumbosacras causada por el VHS-2. Puede suceder en la infección primaria y durante la reactivación. Cursa con retención urinaria, estreñimiento, debilidad muscular asimétrica y parestesias en silla de montar. En ocasiones se observa una erupción vesicular en genitales, sin embargo las vesículas pueden o no estar presentes.

Los retrovirus (VIH y HTLV-1) pueden causar una polineuropatía periférica. La neuropatía periférica sucede en el 10 % de los pacientes con hepatitis C y en ocasiones puede ser la manifestación inicial. El virus de la hepatitis C causa una neuropatía axonal sensitiva o sensitivo-motora distal y asimétrica, y con menos frecuencia una mononeuritis múltiple y una neuropatía desmielinizante[33]. El virus de la hepatitis B puede causar una neuropatía vasculítica, y más raramente una neuropatía desmielinizante crónica, o una mononeuritis múltiple. Existe una asociación entre infección por virus hepatitis B, neuropatía vasculítica y poliarteritis nodosa[34]. La forma paralítica de la rabia (Tabla 8) causa una parálisis distal ascendente y progresiva y puede confundirse inicialmente con un síndrome de Guillain-Barré atípico[35].

4.2 Infecciones víricas del SNC en sujetos inmunodeprimidos

La expresión clínica de las infecciones víricas del SNC es diferente en sujetos inmunodeprimidos. En el caso de adultos inmunodeprimidos que padecen una encefalitis por el VHS-1, las manifestaciones clínicas son más graves y los hallazgos de resonancia pueden ser difusos (patrón de encefalitis difusa o meningoencefalitis con o sin afectación del lóbulo temporal).

La infección del SNC por el citomegalovirus sucede casi siempre en sujetos inmunodeprimidos, y puede causar daño en cualquier parte del neuro-eje: encefalitis, meningitis, mielitis, ventriculitis y radiculitis. La retinitis y la colitis por CMV pueden coexistir con las complicaciones neurológicas. El análisis del LCR suele mostrar pleocitosis polimorfonuclear e hipoglucorraquia leve. El diagnóstico se confirma mediante PCR en el LCR[31,32].

Los virus de la familia herpes y el virus JC pueden causar infecciones oportunistas del SNC en personas con esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes, y en sujetos trasplantados en tratamiento inmunosupresor. Casos de encefalitis por VHS y meningitis por VVZ se han descrito en personas con esclerosis múltiple en tratamiento con natalizumab y fingolimod. Se recomienda la determinación de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con moduladores del receptor esfingosina fosfato-1 y en caso de ser negativos vacunar a estos pacientes[36].

El trastorno linfoproliferativo primario del SNC post-trasplante es una neoplasia que puede suceder en sujetos que han recibido un trasplante ya sea de órganos sólidos o de médula ósea (células madre hematopoyéticas) y que se asocia con el virus de Epstein-Barr. Las manifestaciones clínicas incluyen alteración del estado mental, cefalea, ataxia, crisis y déficit motor focal. La resonancia suele mostrar lesiones multifocales con efecto masa y captación de contraste en anillo, y en el LCR se detecta una PCR positiva para el virus.

El virus herpes tipo 6 puede causar una encefalitis límbica en personas inmunodeprimidas, sobre todo en aquellos que han recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas en las semanas o meses previos, y en pacientes con tumores sólidos como el carcinoma renal en tratamiento con everolimus[37].

Tabla 8

Encefalitis rábica. Conceptos clave	
Etiología	Lisavirus, ARN de cadena única
Distribución	Común en África y Asia, ocasional en América
Mortalidad	50 000 casos anuales
Transmisión	Animales domésticos (perro, gato), murciélagos, zorros
Incubación	Semanas a meses
Inicio	Fiebre, dolor y parestesias en el lugar de inoculación
Tipos	Encefalitis rábica (70 %); forma paralítica (30 %)
Síntomas	Hidrofobia, aerofobia, espasmos, agitación (rabia furiosa) Parálisis progresiva desde el miembro afectado (forma paralítica)
Pronóstico	Mortal
Prevención	Vacuna disponible; profilaxis post-exposición

4.2.1 El virus VIH

Las complicaciones neurológicas asociadas al VIH son muy variadas, consecuencia de la afectación directa del SNC por el virus (Tabla 9), el efecto de diversas infecciones oportunistas y co-infecciones sobre el SNC, síndromes inmunomediados y la toxicidad directa del tratamiento anti-retroviral. Los pacientes con VIH pueden padecer meningitis causadas por infecciones oportunistas; las meningitis por *Criptococco neoformans, Mycobacterium tuberculosis* y *Treponema pallidum* (neurosífilis) son comunes. El llamado «fenómeno del escape en el LCR» se refiere a la persistencia de la replicación del virus VIH en el SNC en sujetos en tratamiento anti-retroviral con supresión de la replicación vírica en sangre periférica.

Diversas infecciones víricas oportunistas se han descrito en personas infectadas por VIH. Los virus de la familia herpes (VHS, VVZ, herpes virus 6 y CMV) pueden causar una encefalitis en sujetos VIH positivos; el citomegalovirus puede causar tanto una encefalitis como una ventriculitis[38]. La encefalitis por citomegalovirus debe considerarse en sujetos infectados por el VIH que tengan un cuadro encefalítico y una cifra de linfocitos CD4+ menor de 50/mm^3.

4.2.2 Infecciones víricas subagudas y crónicas. Reactivación del virus JC

Algunas infecciones víricas pueden causar un cuadro crónico, como es el caso de las mielopatías por retrovirus. El virus del sarampión puede causar una reactivación en el SNC en forma de panencefalitis esclerosante subaguda[39,40], que sucede años tras la infección inicial (Tabla 10). Otros virus oportunistas pueden reactivarse en el SNC, como es el caso del virus JC.

La LMP es una infección oportunista causada por la reactivación de una infección latente por el virus JC en los oligodendrocitos. La LMP se ha descrito en sujetos inmunodeprimidos (personas con infección por el VIH; enfermedades autoinmunes como el lupus o sarcoidosis; trastornos linfoproliferativos; sujetos que han recibido trasplante de órganos sólidos o de médula ósea; y enfermedades autoinmunes, reumatológicas o neoplasias en tratamiento con inmunosupresores) (Tabla 11). La reactivación del virus JC puede causar una LMP en sujetos infectados por el VIH cuando los niveles de CD4+ son inferiores a 200 células/mm^3. Las manifestaciones clásicas incluyen alteraciones cognitivas, del lenguaje y visuales (hemianopsia homónima, agnosia visual, heminegligencia), ataxia y afectación sensitiva y motora[41,42].

Tabla 9

Afectación del sistema nervioso por el VIH
1) Infección aguda por el VIH/síndromes de seroconversión • Meningitis aséptica con o sin afectación de pares craneales • Parálisis facial uni o bilateral • Síndrome de Guillain-Barré plus pleocitosis en LCR • Mielitis transversa aguda • Neuritis del plexo braquial bilateral • Encefalomielitis aguda diseminada
2) Síndromes neurológicos en la fase crónica de la infección • Trastorno neurocognitivo asociado al virus VIH • Ictus isquémico y hemorrágico/vasculopatía/vasculitis infecciosa • Mielopatía vacuolar • Afectación del sistema nervioso periférico • Polineuropatía distal y simétrica • Mononeuritis múltiple • Polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica • Plexopatía/neuropatía axonal multifocal asociado al síndrome de linfocitosis infiltrativa • Plexopatía lumbosacra

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 10

Virus del sarampión y complicaciones neurológicas. Conceptos clave	
Etiología	Paramyxovirus
Prevalencia	20 millones de casos anuales de sarampión
Inicio	Exantema, fiebre, tos, conjuntivitis Lesiones mucosa bucal (manchas de Koplik)
Encefalitis aguda	0,1 % en la fase aguda del exantema. Mortalidad, 10-15 %; 25 % secuelas Puede suceder en ausencia del exantema característico
Encefalitis subaguda	Encefalitis por cuerpos de inclusión Sucede en sujetos inmunodeprimidos, en el primer año de la infección Mortalidad 100 %
Encefalitis crónica	Panencefalitis esclerosante subaguda Variante crónica, progresiva y mortal Surge en niños, 2 a 10 años tras la primoinfección Deterioro cognitivo, ataxia, crisis y mioclonías subcorticales EEG: complejos periódicos de Radermecker*
Prevención	Vacuna disponible (sarampión/rubéola/parotiditis)

*Ondas delta y aguda o polifásicas que surgen de modo bilateral y síncrono con las mioclonías.

Se han descrito otras variantes más raras como la encefalopatía por virus JC, consecuencia de la infección de las neuronas piramidales de la sustancia gris cortical; y la neuronopatía de células granulosas del cerebelo que causa una atrofia lenta y progresiva del cerebelo en ausencia de alteraciones de la sustancia blanca.

Casos de LMP se han descrito con diversos anticuerpos monoclonales, incluyendo natalizumab en esclerosis múltiple, rituximab en el tratamiento de lupus o linfomas, efalizumab en la psoriasis y ofatumumab en el tratamiento de leucemias entre otros[43]. Los factores de riesgo de LMP en pacientes en tratamiento con natalizumab son: 1) niveles de anticuerpos anti-JC elevados; 2) el empleo previo de terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras; 3) la duración del tratamiento con natalizumab (mayor de 2 años).

En los casos de LMP asociado a tratamientos inmunosupresores, se recomienda su reducción y discontinuación, para favorecer la reconstitución inmune. Sin embargo, algunos pacientes pueden padecer un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. No existe un tratamiento claramente efectivo para la LMP, y la mortalidad y morbilidad es elevada[44]. En los casos de LMP asociada a natalizumab, la supervivencia es del 70-80 % a los seis meses, pero a expensas de una discapacidad grave.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1 Análisis del LCR

El examen del LCR es necesario a la hora de confirmar una infección vírica del SNC. La meningoencefalitis vírica suele cursar clásicamente con un LCR de aspecto claro, presión de apertura normal o elevada, pleocitosis (habitualmente 10-500 leucocitos/mm^3) de predominio linfocitario, discreto aumento de proteínas (40-120 mg/dl) y glucorraquia normal o ligeramente disminuida. En la fase temprana, el LCR puede ser normal o mostrar la presencia de neutrófilos; sin embargo, pasadas 24 horas, se observa un predominio mononuclear. Una excepción es la meningoencefalitis por el virus del Nilo Occidental, y la polirradiculoneuritis por citomegalovirus asociada a la infección por VIH en las que

Tabla 11. Infecciones víricas del SNC y terapias inmunosupresoras

Tratamiento	Mecanismo de acción	Virus patógeno oportunista
1. Tratamientos modificadores de la enfermedad en la esclerosis múltiple		
Natalizumab	Anticuerpo monoclonal anti-α4 integrina	Herpes simplex, VVZ, JC
Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal anti-CD20	CMV, Epstein-Barr, VVZ, JC
Rituximab	Anticuerpo monoclonal anti-CD20	CMV, Epstein-Barr, VVZ, JC
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal anti-CD20	LMP por virus JC *
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal anti-CD52	CMV, herpes simplex, VVZ
Fingolimod	Modulador del receptor SP1	Herpes simplex, VVZ, JC
Ozanimod	Modulador del receptor SP1	LMP por virus JC
Dimetilfumarato	Activador del factor de transcripción	Herpes simplex, VVZ, JC
Teriflunamida	Inhibidor de la síntesis de pirimidinas	LMP por virus JC
2. Tratamientos inmunosupresores en sujetos trasplantados		
Metotrexato	Inhibidor de análogo de folato	Virus Epstein-Barr
Micofenolato	Inhibidor de la dehidrogenasa	Virus Epstein-Barr, JC
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina	CMV, VHS, JC, VVZ, otros**
Everolimus	Inhibidor de calcineurina	CMV, VHS, JC, VVZ, otros**
Tacrolimus	Inhibidor de calcineurina	CMV, VHS, JC, VVZ, otros**

*Caso descrito en un paciente con leucemia en tratamiento con ofatumumab.
**Otros: virus Epstein Barr, herpes virus 6, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus del Nilo Occidental.

suele predominar una pleocitosis polimorfonuclear persistente. La respuesta inmune puede estar reducida o ausente en el LCR en sujetos inmunodeprimidos y no detectarse pleocitosis[1,7].

Los niveles de glucosa en el LCR suelen ser normales, pero a veces puede estar reducido (hipoglucorraquia) en las infecciones por el virus de la parotiditis, coriomeningitis linfocitaria, enterovirus, virus del Nilo Occidental, VHS-2 y en la ventriculitis por citomegalovirus asociado a la infección por el VIH. Las infecciones por enterovirus y VHS suelen cursar con niveles de proteínas más elevados en el LCR. El LCR puede mostrar hematíes o xantocromía en la encefalitis por VHS[4].

El rendimiento de las pruebas de diagnóstico etiológico depende del período de evolución de la enfermedad. En la fase aguda, la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más útil, pero en las fases más avanzadas de la infección las pruebas serológicas son más adecuadas. Las técnicas del cultivo y aislamiento de virus no suelen ser muy útiles para el diagnóstico, ya que el número de viriones en LCR o en meninges es muy bajo[4].

La PCR es la prueba más sensible para detectar y amplificar material genético vírico en el LCR, sobre todo en los tres primeros días de iniciados los síntomas meníngeos. La PCR es útil para confirmar el diagnóstico de neuro-infección por VHS, enterovirus o virus JC. La detección de una PCR positiva para el virus JC en el LCR apoya el diagnóstico de LMP. La PCR puede dar un falso negativo en las fases de inicio de la encefalitis por VHS-1, en particular en las primeras 24 horas. La frecuencia de PCR negativa en muestras de LCR de pacientes con encefalitis herpética en los que la punción lumbar se realizó en los 4 primeros días de iniciados los síntomas es de un 4 %[45].

Los estudios serológicos son más sensibles que la PCR en el caso de las infecciones por arbovirus y en la mielitis y/o vasculitis por VVZ. El diagnóstico de las infecciones por arbovirus se fundamenta en la detección de anticuerpos IgM en el LCR, como es el caso del virus del Nilo Occidental. La determinación de anticuerpos IgG es la prueba más sensible en la mielitis por VVZ. Cuando se sospecha una infección por arbovirus, puede ser necesario repetir la punción lumbar a los 7-10 días para determinar una nueva serología en el LCR, ya que la seroconversión a IgM positiva puede demorarse[4].

Los anticuerpos anti-VIH pueden ser negativos el caso de la meningitis durante el periodo de seroconversión del VIH, por lo que es necesario analizar la carga viral.

En los últimos años se ha implantado el uso de pruebas de PCR múltiple que evalúan simultáneamente diversas bacterias y virus. Entre ellos destaca el panel de encefalitis/meningitis *BioFire Film Array* que evalúa hasta siete virus neurotropos de manera simultánea y que tiene un porcentaje de positividad para virus del 90 %; sin embargo, se han descrito casos de falsos negativos para los virus VHS-1, VHS-2 y enterovirus[46].

5.2 Hallazgos de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen en las meningitis víricas suelen ser normales. La resonancia puede detectar anomalías en el parénquima cerebral en las meningoencefalitis víricas, pero puede ser normal en la fase de inicio.

La resonancia de encéfalo puede ser útil cuando se sospecha una encefalitis por VHS, ya que suele mostrar áreas hiperintensas en secuencias T2 en el lóbulo temporal y otras áreas límbicas, en particular en la región medial e inferior del lóbulo temporal, la ínsula y la región orbitofrontal (Figura 1). En ocasiones estos hallazgos se acompañan de focos microhemorrágicos, edema y captación de gadolinio. En la fase inicial, la afectación es a menudo unilateral. La afectación asimétrica es característica de la encefalitis por el VHS-1 cuando esta es bilateral, lo que ayuda a distinguirla de las encefalitis autoinmunes que suelen presentar alteraciones simétricas en resonancia[47].

El VVZ puede también afectar al lóbulo temporal e imitar una encefalitis por VHS-1. La afectación mesial del lóbulo temporal suele ser bilateral y simétrica en sujetos trasplantados que padecen una encefalitis límbica por el virus herpes 6. La encefalitis por CMV puede mostrar un patrón de captación de contraste en el epéndimo y alteración de la sustancia blanca periventricular.

En las encefalitis por arbovirus se observan áreas hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR en la sustancia gris profunda de los ganglios de la base y tálamo[48,49]. El virus de la encefalitis japonesa afecta más a menudo al tálamo que a los ganglios basales.

Lesiones simétricas necrotizantes y hemorrágicas se han descrito en resonancia magnética tras padecer infección por virus respiratorios (virus de la gripe, coronavirus y SARS-CoV-2). La afectación visible de tronco de encéfalo en resonancia es común en las infecciones por enterovirus, en particular los enterovirus A71 y D68. El virus del Nilo Occidental puede cursar con alteraciones visibles en tronco de encéfalo y anomalías en ganglios de base[50,51].

La resonancia de encéfalo es útil para detectar imágenes precoces o de sospecha de LMP asociado al virus JC. Las secuencias T2 y FLAIR muestran lesiones múltiples hiperintensas y asimétricas en la sustancia blanca subcortical de predominio en la región parieto-occipital (Figura 2) y en ocasiones en el pedúnculo cerebeloso medio. Las lesiones típicas de LMP no suelen causar efecto masa y apenas captan contraste. La captación de contraste es más frecuente en los casos de LMP por natalizumab. Cuando existe un síndrome de reconstitución inmune asociado a la LMP, la resonancia suele mostrar efecto masa, edema y captación de contraste[52].

El electroencefalograma a menudo nuestra un patrón inespecífico en las encefalitis, con alteraciones focales o difusas con ondas delta y theta, y en ocasiones descargas epileptiformes. En la encefalitis herpética, el electroencefalograma puede mostrar descargas periódicas lateralizadas, ondas lentas y actividad paroxística focal con ondas agudas.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una infección vírica del SNC se basa en la anamnesis y exploración clínica (no solo neurológica sino también de otros aparatos incluyendo piel, membranas y mucosas), el análisis del cuadro clínico, los hallazgos de LCR y de neuroimagen.

Una exploración de piel y mucosas positiva apunta hacia tipos específicos de virus. La conjuntivitis es común en la infección por virus zika y adenovirus. La presencia de faringitis y vesículas en el velo palatino se aprecia en la herpangina por enterovirus. La erupción maculo-papular puede estar presente en la infección por el virus del sarampión, Nilo Occidental, Epstein-Barr y herpes 6. La erupción vesicular es común en la infección primaria por VVZ, en la reactivación del zóster siguiendo un dermatoma específico, y en las infecciones por VHS y enterovirus (síndrome mano-pie-boca).

Figura 1. Resonancia de encéfalo. Encefalitis herpética

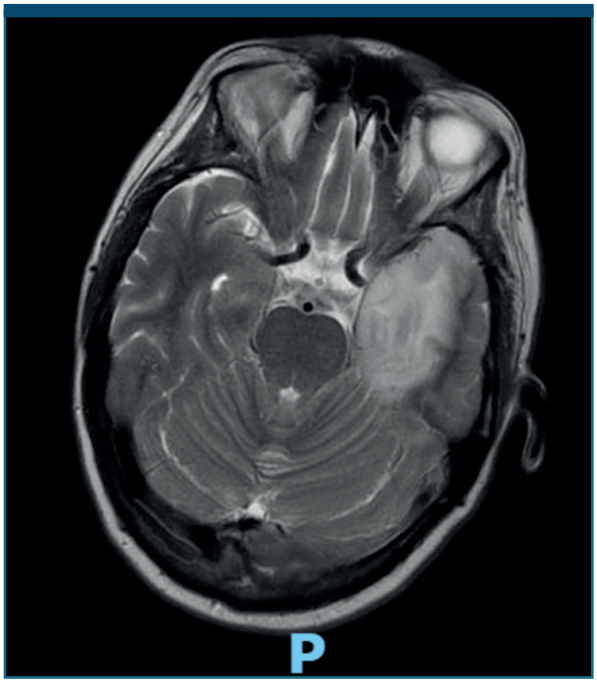
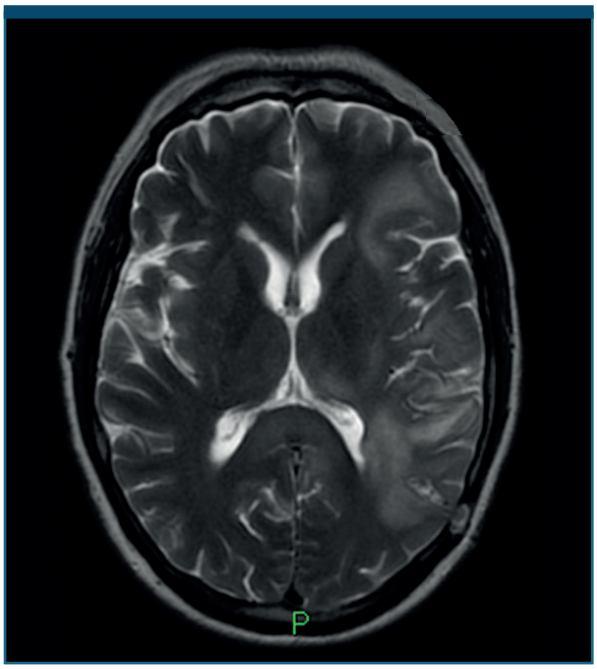


Figura 2. Resonancia de encéfalo. Leucopatía multifocal progresiva



El diagnóstico de sospecha de encefalitis se debe plantear en toda persona que presente una alteración del estado mental durante más de 24 horas, con afectación del nivel de conciencia, apatía o letargia o cambios en la personalidad[7]. La presencia de factores clínicos (fiebre, crisis convulsivas o déficit focal) y paraclínicos (pleocitosis en el LCR, alteraciones típicas en resonancia o en electroence-

falograma compatibles con un proceso encefalítico) se consideran elementos de apoyo[7].

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de un síndrome meningoencefalítico agudo se deben consideran infecciones víricas y bacterianas, síndromes inmunomediados como las encefalitis autoinmunes, así como causas de encefalopatía tóxica y metabólica e ictus. Sin embargo, en el 50 % de los casos de encefalitis no se detecta un agente causal.

En el diagnóstico etiológico de las encefalitis víricas en sujetos inmunodeprimidos se deben tener en cuenta ciertos virus como el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, herpes virus, y en el caso de aquellos sujetos que hayan recibido un trasplante de células madre, el herpes virus tipo 6.

La causa más frecuente de una meningitis es una infección vírica o bacteriana. Sin embargo, en ocasiones se deben considerar otras etiologías de naturaleza no infecciosa o inmunomediada (neuro-sarcoidosis, enfermedad de Behcet, enfermedad relacionada con Ig4), infiltración meníngea carcinomatosa, metástasis leptomeníngea, meningitis química y secundaria a fármacos (inmunoglobulinas, anti-inflamatorios no esteroideos, etc.).

8. TRATAMIENTO

Dada la gravedad de las encefalitis víricas, con frecuencia es necesario el monitoreo de las constantes vitales y tratamiento de soporte en una unidad adecuada. Muchos pacientes precisan de cuidados intensivos para asegurar una correcta protección de la vía aérea, aporte de oxígeno, y tratamiento de los signos de inestabilidad circulatoria, autonómica y cardíaca. En ocasiones, es necesario tratamiento sintomático para tratar la fiebre, el edema cerebral, la presión intracraneal o las crisis convulsivas[1].

Hay fármacos antivirales eficaces disponibles tan solo para las infecciones por VHS y VVZ (aciclovir), CMV y virus herpes tipo 6 (ganciclovir, foscarnet). El tratamiento de elección de la encefalitis herpética por VHS es aciclovir[53]. Ante la sospecha de una encefalitis vírica, se recomienda el tratamiento empírico con aciclovir hasta que se confirme el diagnóstico vírico específico[54]. El tratamiento con aciclovir debería iniciarse si los hallazgos de LCR o de resonancia son sugestivos de una encefalitis viral; o en las seis primeras horas de ingreso hospitalario en caso estas pruebas complementarias no estén disponibles; y en aquellos pacientes que presenten deterioro clínico[55,56].

Las meningitis por VHS y VVZ se tratan con aciclovir intravenoso (IV) a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas durante 14-21 días. En pacientes inmunocomprometidos se recomienda 2 semanas de tratamiento intravenoso. En sujetos inmunocompetentes no existe un consenso claro pero, se recomienda tratarlos inicialmente con aciclovir IV para luego pasar a valaciclovir oral (1 g 2 veces al día) o famciclovir, con una duración total del tratamiento antiviral entre 10 y 14 días[57].

Tratamientos prolongados antivirales no son más efectivos que la pauta intravenosa de 2-3 semanas. Un ensayo clínico que evaluó la eficacia de valaciclovir oral durante 90 días tras completar el tratamiento estándar de 2 semanas de aciclovir intravenoso, no objetivó diferencias con el grupo placebo en el déficit neurológico a los 6 y 12 meses[58]. La vasculitis asociada al VVZ se trata con aciclovir IV y corticoides.

La guía de la Asociación Británica de Neurología aboga por dosis mayores de aciclovir (15 mg/kg 3 veces al día) para tratar la encefalitis por VVZ[56]. Otros autores defienden un curso de 21 días de aciclovir para sujetos inmunodeprimidos con meningoencefalitis por VVZ[59]. En el caso de las encefalitis confirmadas por VHS, algunos autores recomiendan repetir una nueva punción lumbar una vez finalizado el tratamiento de 2 semanas para comprobar que la PCR en LCR es negativa[54]; y en caso persistiese positiva, el tratamiento con aciclovir debería prolongarse por una nueva semana.

La infección del SNC por citomegalovirus se trata con ganciclovir, aunque foscarnet o cidofovir se consideran alternativas aceptables[54]. La encefalitis por CMV en pacientes inmunodeprimidos, la ventriculitis y la polirradiculoneuropatía asimétrica ascendente por CMV se tratan con ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 horas más foscarnet 90 mg/kg durante dos a tres semanas. Cidofovir se usa a dosis de 5 mg/kg IV durante 2 semanas, aunque su empleo es controvertido ya que no penetra la barrera hematoencefálica[59]. La encefalitis por herpes virus 6 en trasplantados de médula ósea se trata con foscarnet (60 mg/kg cada 8 horas); ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas es una opción terapéutica alternativa.

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de corticoides como terapia adyuvante en las encefalitis víricas. En la actualidad un ensayo clínico está evaluando la eficacia de la dexametasona como terapia adyuvante en la encefalitis herpética[60]. No existe suficiente evidencia para usar las inmunoglobulinas intravenosas en las meningoencefalitis víricas, aun cuando se han usado en algunos pacientes con enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo y en síndromes postinfecciosos o inmunomediados[61]. Sin embargo, su uso de rutina no se recomienda. La encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda habitualmente no responde a tratamiento corticoide, pero puede responder a plasmaferesis o a inmunoglobulinas intravenosas[59].

La epilepsia post-encefalitis de cualquier etiología se ha descrito en el 30 % de los pacientes que sobreviven a una encefalitis, por lo que deben ser tratados con fármacos anticomiciales. Los principales factores de riesgo son la presencia de crisis focales o generalizadas en la fase aguda y la detección de anomalías cerebrales en resonancia[62]. Crisis focales o tónico clónicas se han descrito en el 75 % de los casos de encefalitis herpética aguda, y un 40-65 % padecerán crisis no provocadas en la fase crónica[63].

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

El término encefalitis se emplea en dos sentidos: 1) para describir un proceso inflamatorio del parénquima cerebral; 2) para referirse a un síndrome clínico consecuencia de la infección e inflamación parenquimatosa. En cambio, el concepto de encefalitis o mielitis «parainfecciosa» hace referencia a los efectos de una infección vírica sistémica asociada con una encefalopatía febril, a veces con presencia de un LCR inflamatorio, pero sin evidencia directa de invasión cerebral por el virus[59].

El VHS-1 es una causa frecuente de encefalitis, mientras el tipo 2 suele causar meningitis. Los virus que con mayor frecuencia causan una meningitis vírica son los enterovirus, virus herpes y arbovirus. La infección aguda por VIH también puede causar una meningitis aguda. Por ello, el análisis del LCR debe hacer un cribado para VHS, VVZ y enterovirus, y en sujetos inmunodeprimidos incluir CMV, virus Epstein Barr y herpes tipo 6.

En la práctica clínica, se estima que la etiología de una encefalitis vírica se determina en tan solo la mitad de los casos. Aun cuando el término encefalitis exige la demostración de un proceso patológico inflamatorio en el SNC, en la práctica clínica el diagnóstico se fundamenta en la detección de anomalías en el LCR (pleocitosis), y en ocasiones en la resonancia, en un paciente con un cuadro clínico de sospecha. La detección del virus en el LCR mediante PCR depende de la fase del proceso inflamatorio. El VHS es una causa frecuente de encefalitis esporádica, y dado que existe un tratamiento eficaz (aciclovir), es recomendable iniciar tratamiento empírico ante la sospecha de una encefalitis vírica. A pesar de la introducción del acivlovir, la mortalidad de la encefalitis herpética todavía es del 15 %.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tyler KL. Acute viral encephalitis. N Engl J Med 2018;379:557-66.
2. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, et al. Neurological complications of dengue virus infection. Lancet Neurol 2013;12:906-19.
3. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis 2013;57:1114-28.
4. Venkatesan A. Encephalitis and brain abscess. Continuum (Minneap Minn) 2021;27:855-86.
5. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, et al. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. Neurology 2014;82:443-51.
6. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Med Mal Infect 2017;47:221-35.
7. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults. Lancet 2019;393:702-16.
8. Hviid A, Melbye M. The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. Epidemiology 2007;18:695-701.
9. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al; UK Meningitis Study Investigators. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis 2018;18:992-1003.
10. de Ory F, Avellón A, Echevarría JE, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. J Med Virol 2013;85:554-62.
11. Murphy OC, Messacar K, Benson L, et al; AFM working group. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. Lancet 2021;397:334-46.

12. Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 outbreak of enterovirus D68 in North America. J Med Virol 2016;88:739-45.
13. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet 2016;387:1531-9.
14. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. N Engl J Med 2016;375:1513-23.
15. Carod-Artal FJ. Neurological complications of Zika virus infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2018;16:399-410.
16. Brito Ferreira ML, Militão de Albuquerque MFP, de Brito CAA, et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. Lancet Neurol 2020;19:826-39.
17. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. N Engl J Med 2016;374:1595-6.
18. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. Lancet 2016;387:1481.
19. Artal FJC, Araujo AQ. Neurological complications in adults with Zika and chikungunya virus infection. Lancet Neurol 2020;19:799-801.
20. Anand P. Neurologic Infections in Patients on Immunomodulatory and Immunosuppressive Therapies. Continuum (Minneap Minn). 2021;27:1066-1104.
21. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, et al. Viral meningitis: an overview. Arch Virol 2021;166:335-45.
22. Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Rev Neurol. 2020;70:311-22.
23. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol 2020;19:919-29.
24. Krett JD, Jewett GAE, Elton-Lacasse C, et al. Hemorrhagic encephalopathy associated with COVID-19. J Neuroimmunol 2020;346:577326.
25. Patel P. Congenital infections of the nervous system. Continuum (Minneap Minn) 2021;27:1105-26.
26. França GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, ET al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. Lancet 2016;388:891-7.
27. Bystritsky RJ, Chow FC. Infectious Meningitis and Encephalitis. Neurol Clin 2022;40:77-91.
28. Carod Artal FJ. Clinical management of infectious cerebral vasculitides. Expert Rev Neurother 2016;16:205-21.
29. Fischer TK, Simmonds P, Harvala H. The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world. Lancet Infect Dis 2022;22:e35-e40.
30. Hu Y, Jiang L, Peng HL. Clinical analysis of 134 children with nervous system damage caused by enterovirus 71 Infection. Pediatr Infect Dis J 2015;34:718-23.
31. Thongpooswan S, Chyn E, Alfishawy M, et al. Polyradiculopathy and gastroparesis due to cytomegalovirus infection in AIDS: a case report and review of literature. Am J Case Rep 2015;16:801-4.
32. Papasotirioum M, Papachristou E, Marangos M, et al. Cytomegalovirus polyradiculopathy of late onset in a young renal transplant recipient. Clin Nephrol 2013;80:75-8.
33. Moretti R, Caruso P, Dal Ben M, et al. Hepatitis C-related cryoglobulinemic neuropathy: potential role of oxcarbazepine for pain control. BMC Gastroenterol 2018;18:19.
34. LoRusso S. Infections of the peripheral nervous system. Continuum (Minneap Minn) 2021;27:921-42.
35. Riccardi N, Giacomelli A, Antonello RM, et al. Rabies in Europe: An epidemiological and clinical update. Eur J Intern Med 2021;88:15-20.
36. Sharma K, Chaudhary D, Beard K, et al. A comprehensive review of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cryptococcal infections associated with sphingosine-1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis patients. Mult Scler Relat Disord 2022;59:103675.
37. Kokkali S, Oddou I, Gantzer J, et al. Human herpesvirus 6 encephalitis in a patient treated with everolimus for renal cell carcinoma. J Oncol Pharm Pract 2020;26:2052-7.
38. Grill MF, Price RW. Central nervous system HIV-1 infection. Handb Clin Neurol 2014;123:487-505.
39. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, et al. Subacute sclerosing panencephalitis. Rev Med Virol 2019;29:e2058.
40. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, et al. Measles sclerosing subacute panencephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. Rev Neurol (Paris) 2021;177:1059-68.
41. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol 2021;17:37-51.
42. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Handb Clin Neurol 2018;152:123-37.
43. Sharma K, Tolaymat S, Yu H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. J Neurol Sci 2022;443:120459.
44. Bernard-Valnet R, Koralnik IJ, Du Pasquier R. Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Ann Neurol 2021;90:865-73.
45. de Montmollin E, Dupuis C, Jaquet P, et al; ENCEPHALITICA Study Group. Herpes simplex virus encephalitis with initial negative polymerase chain reaction in the

cerebrospinal fluid: prevalence, associated factors, and clinical impact. Crit Care Med 2022;50:e643-8.
46. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020;26:281-90.
47. Stahl JP, Mailles A. Herpes simplex virus encephalitis update. Curr Opin Infect Dis 2019;32:239-43.
48. Von Stülpnagel C, Winkler P, Koch J, et al. MRI-imaging and clinical findings of eleven children with tick-borne encephalitis and review of the literature. Eur J Paediatr Neurol 2016;20:45-52.
49. Montalvo M, Ayoub D, McGary M, et al. Eastern equine encephalitis: case series in Southern New England and review of the literature. Neurol Clin Pract 2021;11:e714-e721.
50. Moreno-Reina C, Martínez-Moya M, Piñero-González de la Peña P, et al. Neuroinvasive disease due to West Nile virus: Clinical and imaging findings associated with a re-emerging pathogen. Radiologia (Engl Ed) 2022;64:473483.
51. Bailey C, Mach J, Kataria S, et al. West Nile virus encephalitis: A report of two cases and review of neuroradiological features. Radiol Case Rep 2020;15:2422-6.
52. Baldassari LE, Wattjes MP, Cortese ICM, et al. The neuroradiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical trial perspective. Brain 2022;145:426-40.
53. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986;314:144-9.
54. Meyfroidt G, Kurtz P, Sonneville R. Critical care management of infectious meningitis and encephalitis. Intensive Care Med 2020;46:192-201.
55. Sonneville R, Jaquet P, Vellieux G, et al. Intensive care management of patients with viral encephalitis. Rev Neurol (Paris) 2022;178:48-56.
56. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al; National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults-Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect 2012;64:347-73.
57. Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. J Neurovirol 2013;19:166-71.
58. Gnann JW Jr, Sköldenberg B, Hart J, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Herpes simplex encephalitis: lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. Clin Infect Dis 2015;61:683-91.
59. Aksamit AJ Jr. Treatment of viral encephalitis. Neurol Clin 2021;39:197-207.
60. Whitfield T, Fernandez C, Davies K, et al. Protocol for DexEnceph: a randomised controlled trial of dexamethasone therapy in adults with herpes simplex virus encephalitis. BMJ Open 2021;11:e041808.
61. Gnann JW Jr, Agrawal A, Hart J, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Lack of efficacy of high-titered immunoglobulin in patients with West Nile Virus central nervous system disease. Emerg Infect Dis 2019;25:2064-73.
62. Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, et al. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors. Epilepsia 2015;56:133-8.
63. Jaquet P, de Montmollin E, Dupuis C, et al; ENCEPHALITICA study group. Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. Intensive Care Med 2019;45:1103-11.

CAPÍTULO 43

Infecciones fúngicas y parasitarias del sistema nervioso central

Alberto Sáez Marín
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Erik Stiauren Fernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Íñigo Corral Corral
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

1. INFECCIONES FÚNGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones fúngicas que invaden al sistema nervioso central (SNC) son raras. Sin embargo, se relacionan con una alta tasa de morbimortalidad. En la Tabla 1 se clasifican las principales especies patógenas en el ser humano.

1.1 Criptococo

- **Introducción**

  La criptococosis es una infección causada por el hongo perteneciente al género de levaduras *Cryptococcus*. Aunque su afectación más frecuente es la pulmonar, también puede desarrollar una forma diseminada, con posible afectación del SNC y meningitis[1,2]. Las especies clásicas capaces de infectar al ser humano son el *C. neoformans* y el *C. gattii*, que se distinguen por la estructura de su cápsula de polisacáridos. Sin embargo, el avance de los estudios moleculares ha revelado una heterogeneidad genética más allá de las 2 especies, con un nuevo sistema de clasificación que incluye 7 especies y 4 cepas híbridas[2]. Dada la complejidad y la utilidad clínica, algunos autores defienden el uso del concepto de «complejo de especies» en vez del de «especies»[3].

- **Epidemiología y factores de riesgo**

  El *C. neoformans* es la principal especie patógena y tiene una distribución mundial, mientras que el *C. gattii* se encuentra más frecuentemente en áreas tropicales y subtropicales como Australia, Sudeste Asiático, África Central, pero también en zonas de clima templado, como Columbia Británica de Canadá o el Noroeste de los Estados Unidos[4,5].

  El *C. neoformans* es un patógeno oportunista que afecta a pacientes con defectos en la inmunidad celular. Su incidencia aumentó de forma dramática en las últimas décadas del siglo XX con la llegada de la epidemia del SIDA[6] ya que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el factor de riesgo más impor-

Tabla 1. Clasificación de los hongos patógenos del ser humano capaces de invadir al SNC

Tipo	Hongo
Levadura	*Cryptococcus spp* *Candida spp*
Filamentoso	*Aspergillus spp* Mucorales *(Rhizopus, Mucor y Rhizomucor)*
Dimórfico	*Histoplasma capsulatum* *Blastomyces spp* *Coccidioides immitis y posadii* *Dermatiaceous fungi*

tante para la infección criptocócica. El 80 % de los casos están asociados a VIH[7] y se considera que la criptococosis produce hasta un 15 % de la mortalidad asociada al SIDA[8]. Otras condiciones que favorecen la infección por criptococo son el uso prolongado de corticoides, el trasplante de órganos, neoplasias malignas sobre todo las hematológicas, el fallo hepático o la sarcoidosis[9]. Por otra parte, el *C. gattii* parece que tiene una predilección por huéspedes inmunocompetentes[10].

- **Fisiopatología**

En el medio ambiente el criptococo reside en diversos nichos ecológicos, encontrándose en el suelo, heces, árboles o incluso en seres humanos. El *C. neoformans* es particularmente abundante en las heces de aves como las palomas y podrían ser una fuente de infección en áreas urbanas con gran densidad poblacional[11]. En cambio, el *C. gattii* se ha asociado históricamente con la exposición a ciertos árboles, específicamente a algunas especies de eucaliptos[12].

La infección criptocócica típicamente se inicia con la inhalación de las levaduras procedentes del medio ambiente que se depositan en los alvéolos pulmonares[2]. Allí los macrófagos y las células dendríticas son los responsables de su fagocitosis y la presentación de sus antígenos a los linfocitos T[6]. El sistema inmune del huésped generalmente es capaz de erradicar la infección fúngica, pero si el criptococo sobrevive puede persistir de forma latente en los pulmones, en nódulos linfáticos en forma de granulomas o en los macrófagos[2]. La diseminación sistémica puede ocurrir por vía hematógena o linfática. El SNC es la afectación extrapulmonar más frecuente[13]. El *C. neoformans* es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) directamente a través de las células endoteliales (vía transcelular), dañando los complejos de adhesión intercelular (vía paracelular) o escondiéndose dentro de los fagocitos (diseminación por caballo de Troya)[14].

- **Clínica**

La meningitis criptocócica es la infección fúngica del SNC más frecuente en pacientes con VIH[8]. El cuadro se caracteriza por una meningoencefalitis subaguda, con una media de tiempo desde su inicio hasta acudir al sistema sanitario de 2 semanas en los pacientes con infección por VIH y de 6-12 meses en aquellos sin ella[15]. Los síntomas generalmente son inespecíficos. La cefalea es el más frecuente. Otros síntomas son fiebre, náuseas, vómitos o alteración del estado mental (disminución nivel de consciencia y pérdida de memoria). La rigidez nucal y los signos meníngeos se ven en menos del 25 % de los casos[16]. La presión intracraneal está elevada hasta en el 75 % de los pacientes y puede presentarse como lesión de pares craneales[17,18]. Además, hay que prestar atención a la co-infección de otros patógenos oportunistas que se puede dar hasta en el 50 % de los casos[19]. La infección puede complicarse con la formación de lesiones intracraneales llamadas criptococomas[20]. Las secuelas más importantes son la hidrocefalia, elevación de presión intracraneal y ceguera.

- **Diagnóstico**

El diagnóstico de la meningitis criptocócica requiere una alta sospecha, sobre todo en pacientes con infección por VIH avanzada (recuento de CD4 <100) u otros inmunodeprimidos que presentan fiebre y cefalea. Entre los estudios deberemos incluir:

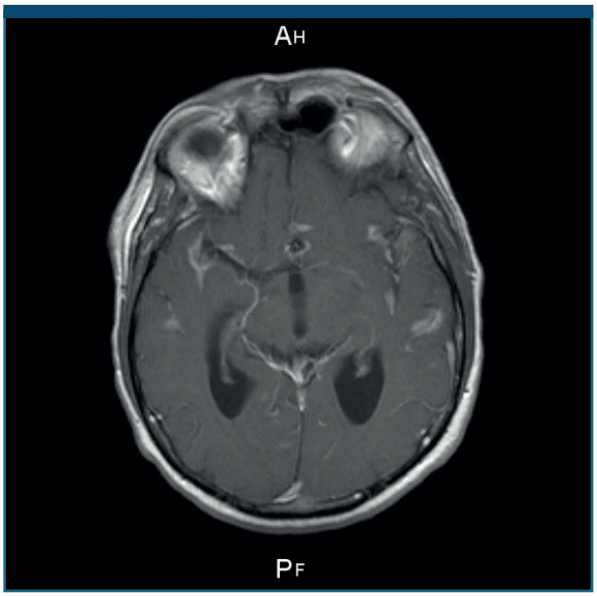
- La punción lumbar es una prueba esencial para el diagnóstico de la meningitis criptocócica. El líquido cefalorraquídeo (LCR) típicamente muestra un aumento del recuento celular generalmente menor de <200 cel/microL, de predominio linfocítico, que puede ser menor en pacientes con VIH[21]. Además, la proteinorraquia suele estar elevada y la glucorraquia es normal o baja. Hasta en el 25-30 % el análisis bioquímico del LCR puede ser normal[22]. Los cultivos para criptococo suelen crecer entre 3 y 7 días desde la incubación. La tinción de tinta china en LCR puede evidenciar las formas encapsuladas de la levadura hasta en el 75 % de los pacientes con VIH[23].

- El antígeno capsular del criptococo se puede detectar tanto en LCR como en el suero a través de técnicas de aglutinación en látex, ELISA o, alternativamente, pruebas de flujo lateral, con un coste inferior y más disponibles en áreas con recursos limitados[24]. Su estudio en LCR consigue tasas de sensibilidad y de especificidad superiores al 90 %[25].

- Prueba de neuroimagen ya sea por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) craneal pueden estar justificadas, especialmente previas a la realización de la punción lumbar, si hay sospecha de hipertensión intracraneal, lesiones intracraneales o hidrocefalia. El realce meníngeo es el hallazgo más frecuente (Figura 1). Puede existir dilatación de los espacios de Virchow-Robin.

En las últimas guías de la OMS de 2022 se recomienda el estudio de punción lumbar con antígeno criptocócico como primer acercamiento diagnóstico y tras su positividad está justificado el inicio de tratamiento[26].

Figura 1. Meningitis criptocócica. Realce meníngeo



- **Tratamiento**

Los principales antifúngicos empleados son las diferentes formulaciones de la anfotericina B, la flucitosina y el fluconazol. La anfotericina B liposomal tiene un mejor perfil de seguridad que la anfotericina B desoxicolato, más extendida y barata. Las terapias clásicas incluyen el uso de anfotericina B junto a flucitosina durante al menos 2 semanas en la fase de inducción. Sin embargo, dada su toxicidad y la escasez de recursos de muchas áreas, se ha demostrado la efectividad de la administración de dosis única de anfotericina B junto al uso posterior de flucitosina y fluconazol[27]. En la Tabla 2 se muestran los diferentes regímenes según la guía de la OMS para pacientes con VIH[26,28].

El uso de los corticoides no se recomienda, ya que se han relacionado con aumento de tasas de complicaciones[29]. La hipertensión intracraneal se ha asociado con un peor pronóstico por lo que debe manejarse de forma agresiva, con punciones lumbares repetidas, pudiendo ser necesaria la colocación de drenajes ventriculares[30].

1.2 *CANDIDA*

- **Introducción**

La *Candida* es una levadura que forma parte de la microbiota normal del ser humano y rara vez produce enfermedad invasiva, salvo que el hués-

Tabla 2. Recomendaciones de la guía de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del criptococo en pacientes con VIH[22]

Fase	Inducción	Consolidación	Mantenimiento
Tiempo	2 semanas	8-10 semanas	Mínimo 1 año y CD4 >100 y carga viral indetectable
Régimen recomendado	Dosis única de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) más combinación de flucitosina (100 mg/kg/día) y fluconazol 1200 mg/día durante 14 días	Fluconazol 800 mg/día	Fluconazol 200 mg/día
Si no hay disponibilidad de anfotericina B liposomal	Anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día)	Fluconazol 800 mg/día	Fluconazol 200 mg/día
Si no hay disponibilidad de anfotericina B	Fluconazol 1200 mg/día más flucitosina (100 mg/kg/día)	Fluconazol 800 mg/día	Fluconazol 200 mg/día
Si no hay disponibilidad de flucitosina	Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg/día) más fluconazol 1200 mg/día	Fluconazol 800 mg/día	Fluconazol 200 mg/día
Si no hay disponibilidad de anfotericina B lisosomal ni flucitosina	Anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) más fluconazol 1200 mg/día	Fluconazol 800 mg/día	Fluconazol 200 mg/día

ped presente una inmunosupresión. Sin embargo, es causa de una gran morbimortalidad en el medio sanitario[6].

Entre las especies de *Candida* la que más se ha aislado, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en los inmunocompetentes, es la *C. albicans*. Su prevalencia ha ido decreciendo en las últimas décadas aumentando las especies no-*C. albicans*, entre las que destacan *C. parapsilosis* principalmente, y otras como *C. krusei, C. glabrata, C. tropicalis o C. guilliermondii*[31].

- **Epidemiología y factores de riesgo**

La candidemia se considera la cuarta infección nosocomial más frecuente y la segunda causa de bacteriemia nosocomial en los Estados Unidos[32]. Entre las poblaciones más vulnerables se encuentran los neonatos, sobre todo pretérminos y bajo peso, en los que la afectación del sistema nervioso central se ha visto hasta en el 60 % de los casos de candidemia invasiva[33]. Otros factores de riesgo que favorecen la diseminación de la *Candida* son: uso de antibioterapia prolongada, tratamiento corticoideo, nutrición parenteral, catéteres permanentes, neoplasias hematológicas, grandes quemados[34], intervenciones neuroquirúrgicas (como las derivaciones ventriculoperitoneales)[35] y neutropenias, ya sean adquiridas o congénitas, clásicamente el déficit de CARD9[36].

- **Fisiopatología**

La *Candida* es un microorganismo comensal en el tracto gastrointestinal, la piel y el aparato genitourinario. Su diseminación, y posterior invasión del SNC, ocurre por vía hematógena o directamente a través de rotura de mucosas o de piel como en cirugías, quemados o derivaciones ventriculares[37]. Además, presenta una habilidad innata para el desarrollo de biofilms favorecidos con la presencia de catéteres intravasculares o sondas urinarias permanentes[32].

- **Clínica**

La meningoencefalitis es la manifestación más frecuente de la neurocandidiasis, con un cuadro similar al típico de meningitis aguda bacteriana, con fiebre, cefalea, rigidez de nuca y alteración del estado mental. El curso subagudo o crónico es menos frecuente[38].

Otras presentaciones clínicas incluyen endoftalmitis, abscesos cerebrales múltiples que pueden debutar como déficit focal o crisis epilépticas, vasculitis, neuropatías craneales y más raramente ictus[31].

- **Diagnóstico**

La principal sospecha de invasión del SNC por *Candida* es en aquel paciente que inicia síntomas neurológicos con evidencia de candidiasis diseminada.

El estudio de LCR muestra pleocitosis, tanto con un predominio neutrofílico[39] como linfocítico[40], disminución de glucorraquia y aumento de proteinorraquia. Los cultivos son positivos hasta en el 80 % de los casos. Las serologías no son útiles para el diagnóstico[38].

Las pruebas de neuroimagen pueden identificar abscesos que pueden determinar la respuesta al tratamiento antifúngico[37].

Todos los pacientes con candidemia deben tener una exploración oftalmológica para la detección de endoftalmitis. Esta exploración también parece ser útil para la monitorización del tratamiento[41].

- **Tratamiento**

La terapia inicial recomendada por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (2016) se basa en la anfotericina B liposomal, 5 mg/kg/día asociado o no con flucitosina, 25 mg/kg 4 veces al día durante varias semanas. Para pacientes respondedores la siguiente fase consiste en el uso de fluconazol 6-12 mg/kg/día. La duración del tratamiento se mantendrá hasta que los signos, síntomas y alteraciones del LCR se hayan resuelto, los cultivos hayan negativizado y los abscesos cerebrales hayan desaparecido. Además, los dispositivos infectados, ya sean catéteres, derivaciones ventriculares, estimuladores, etc., deberán ser retirados si es posible[42].

1.3 *Aspergillus*

- **Introducción**

El *Aspergillus* es el hongo oportunista aéreo potencialmente mortal más común, especial-

mente en pacientes inmunocomprometidos[37]. *A. fumigatus* es la responsable de la mayoría de las infecciones, seguida de *A. flavus, A. niger* y *A. terreus*[43].

- **Epidemiología y factores de riesgo**

La mayor incidencia de aspergilosis se da en pacientes que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas o de órgano sólido, típicamente el de pulmón. Otros factores de riesgo incluyen la neutropenia grave, tratamiento con dosis altas de corticoides[34], enfermedad pulmonar obstructiva crónica[44] o ingreso prolongado en unidad de cuidados intensivos[45].

En los últimos años los tratamientos con anticuerpos monoclonales, utilizados para enfermedades reumatológicas u otras enfermedades autoinmunes y en neoplasias malignas, se han asociado con casos de aspergilosis. Entre ellos destacan los anti-TNFα como el infliximab, inhibidores de la tirosín quinasa como el ibrutinib, anti-CD20 como el rituximab o anti-CD52 como el alemtuzumab[46].

- **Fisiopatología**

Las especies de *Aspergillus* se encuentran en el medio ambiente: suelo, vegetación en descomposición, edificios, fuentes de agua y fontanería de hospitales[47].

La infección se inicia por vía inhalatoria. En los pulmones la respuesta del sistema inmune innato es capaz prevenir la enfermedad. En situaciones de inmunosupresión las defensas del huésped son incapaces de destruir el microorganismo y se produce la diseminación[37], bien por contigüidad o por invasión del endotelio vascular favoreciendo las trombosis[48].

- **Clínica**

La afectación del SNC por *Aspergillus* puede ocurrir tanto por la infección diseminada como por la extensión local desde los senos paranasales. La afectación intracraneal en forma de lesiones focales es más común que la meningitis. Sus manifestaciones más frecuentes son: fiebre, cefalea, alteración del estado mental, neuropatía craneal, déficits focales y crisis epilépticas[34].

La afinidad de *Aspergillus* por el endotelio vascular es causa de trombosis arteriales y de la formación de aneurismas micóticos cuya rotura provoca hemorragias parenquimatosas o subaracnoideas[6,37]. Puede haber afectación de la médula espinal.

- **Diagnóstico**

El diagnóstico definitivo de la aspergilosis se basa en la visualización directa en muestras respiratorias o en el cultivo del organismo de muestras obtenidas mediante biopsia en combinación con la evidencia de invasión tisular de la histología[49].

Biomarcadores pueden ayudar para el diagnóstico. El galactomanano tiene una sensibilidad y especificidad en torno al 80 %[50]. El β-D-glucano no es específico del *Aspergillus*[37]. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también ha demostrado su utilidad diagnóstica[51].

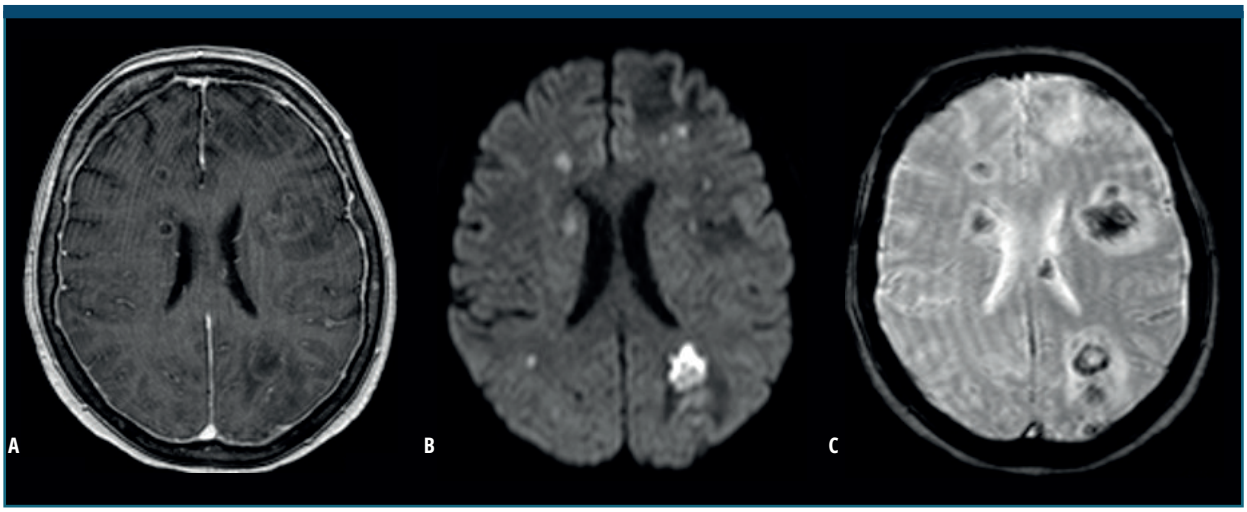
Las pruebas de neuroimagen van a ser necesarias para la valoración de la afectación del SNC. La RM craneal permite identificar lesiones con realce en anillo que corresponden a abscesos, o ictus isquémicos con posible transformación hemorrágica (Figura 2). El estudio angiográfico puede mostrar la presencia de aneurismas micóticos si existe invasión vascular[37].

- **Tratamiento**

El tratamiento de primera línea para la aspergilosis del SNC es el voriconazol (6 mg/kg/12 horas durante 1 día y posteriormente 4 mg/kg/12 horas intravenoso)[52]. Un ensayo clínico muestra beneficio de su combinación con equinocandinas como la anidulafungina[53]. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B se reservan para cuando ha habido intolerancia o resistencia al voriconazol. Otros azoles como el isavuconazol o el posaconazol también han demostrado su efectividad[54,55].

En la Tabla 3 se muestra un resumen de las principales características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de las infecciones por criptococo, candida y aspergilus.

Figura 2. Aspergilosis cerebral en un paciente sometido a trasplante de médula ósea



A) RM T1 tras administración de gadolinio: múltiples lesiones con realce en anillo y edema perilesional y realce difuso de la duramadre. B) RM en secuencia de difusión que demuestra restricción en las lesiones. C) RM secuencia eco de gradiente que muestra hipointensidad en las lesiones, indicativo de componente hemorrágico secundario a invasión vascular.

Tabla 3. Características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de las principales infecciones fúngicas del SNC

	Criptococo	*Candida*	*Aspergillus*
Factores de riesgo	**VIH** Trasplante órgano sólido Neoplasias hematológicas Inmunocompetentes[1]	**Neonatos** Neutropenia Intervenciones quirúrgicas[2] Antibioterapia y corticoterapia prolongadas Catéteres permanentes	**Trasplante de células hematopoyéticas** Trasplante órgano sólido Corticoterapia Neutropenia
Clínica predominante	**Meningoencefalitis** Microabscesos	**Meningoencefalitis** Abscesos intracraneales	**Abscesos intracraneales** Trombosis arteriales Meningoencefalitis
Diagnóstico	Estudio del LCR + Detección del antígeno +/- cultivos	Estudio del LCR + Cultivos	Visualización directa[3] +/- Prueba de imagen +/- Galactomanano
Tratamiento	Anfotericina B + Flucitosina + Fluconazol	Anfotericina B +/- Flucitosina +/- Fluconazol	Voriconazol

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LCR: líquido cefalorraquídeo.1) Típico del *Cryptococcus gattii.* 2) Más frecuente en derivaciones ventriculoperitoneales. 3) Ya sea por aspiraciones respiratorias o por biopsia.

1.4 Mucorales

- **Introducción**

Las mucormicosis son un grupo de infecciones que afectan con mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos y diabéticos. Se caracterizan por su agresividad y curso potencialmente fatal. Los síndromes más comunes son la mucormicosis pulmonar y la rinocerebral. Los géneros más frecuentemente encontrados en infecciones humanas son *Rhizopus, Mucor* y *Rhizomucor*[56].

- **Epidemiología y factores de riesgo**

La incidencia de la mucormicosis es difícil de establecer, dado que no es frecuentemente reportada y el riesgo es muy variable entre las diferentes poblaciones. Los factores de riesgo que más se han asociado al desarrollo de esta infección son: 1) diabetes mellitus, especialmente en el contexto de cetoacidosis diabética o tratamiento con glucocorticoides[57]; 2) neoplasias hematológicas, sobre todo en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas y

si han desarrollado enfermedad injerto contra huésped o se encuentran en tratamiento profiláctico con voriconazol[58,59]; y 3) trasplante de órgano sólido como el renal[60].

- **Fisiopatología**

Tanto la mucormicosis pulmonar como la rinocerebral se adquieren por inhalación de esporas. La invasión del SNC puede ocurrir por extensión directa desde los senos paranasales o por vía hematógena, como sucede en pacientes que consumen drogas parenterales. Además, la mucormicosis frecuentemente se asocia con invasión del endotelio vascular de las arterias produciendo trombosis e infartos tisulares[6].

- **Clínica**

La mucormicosis rinocerebral se inicia en los senos y rápidamente invade los tejidos adyacentes: en el plano inferior hacia el paladar y el esfenoides, lateralmente hacia el seno cavernoso y órbita y cranealmente a través del ápex orbitario y la lámina cribiforme[34]. Los síntomas y signos más frecuentes son fiebre, dolor facial, edema orbitario, pérdida de visión, oftalmoplejía y otras neuropatías craneales[61].

- **Diagnóstico**

El diagnóstico definitivo se basa en la detección del organismo en la biopsia. En la valoración de mucormicosis rinocerebral la neuroimagen juega un papel importante para determinar la extensión y la gravedad provocada por la infección: la TC puede encontrar un engrosamiento de la mucosa o erosiones de las paredes de los senos (Figura 3). La RM craneal es más sensible y, además, es capaz de identificar trombosis del seno cavernoso, así como invasión perineural[62].

- **Tratamiento**

La terapia consiste en el desbridamiento quirúrgico precoz ante la sospecha de mucormicosis de los tejidos afectados asociado a anfotericina B liposomal intravenosa a altas dosis[62]. También será imprescindible la corrección de factores predisponentes como la hiperglucemia, acidosis metabólica o neutropenia[37]. El posaconazol puede ser útil de mantenimiento si el paciente ha respondido a anfotericina B[63].

Figura 3. Mucormicosis rinocerebral



TC craneal con contraste que demuestra inflamación de senos paranasales, aumento de tejido subcutáneo y proptosis ocular izquierda por inflamación orbitaria.

1.5 Hongos dimórficos

Histoplasma capsulatum es un hongo endémico en los valles de Mississippi y Ohio de los Estados Unidos y en Sudamérica[64]. En pacientes inmunodeprimidos, como en el VIH, se puede producir una diseminación sistémica, incluyendo al SNC. Puede producir meningitis o lesiones focales cerebrales o espinales. Para el diagnóstico puede ser útil la detección del antígeno en suero, orina o LCR, aunque presenta reacción cruzada con el *Blastomyces*. El tratamiento se basa en una pauta de anfotericina B seguida de itraconazol[34,37].

Blastomyces dermatitidis se encuentra más frecuentemente en los EE. UU. en estados cercanos a los ríos Mississippi y Ohio, los centro-occidentales y las provincias de Canadá que rodean los Grandes Lagos. La afectación del SNC es rara. Generalmente se da en infección diseminada en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo el SIDA, trasplantados y tratados con corticoides. También se ha relacionado con las terapias anti-TNFα. Las principales manifestaciones neurológicas son la meningitis, tanto aguda como crónica, y los abscesos intracraneales[65]. El estudio del LCR, los cultivos y la detección del antígeno serán útiles para el diagnóstico. El tratamiento de elección es la anfotericina B seguida de un azol[66].

Dermatiaceous fungi es un hongo que comúnmente se encuentra en el medio ambiente y rara vez es patógeno. La presentación típica incluye infección subcutánea, sinusitis y posteriormente abscesos en el SNC, siendo más rara la afectación meníngea[37].

Exserohilum rostratum se ha relacionado con casos de meningitis asociada a lotes contaminados de metilprednisolona que se utilizaron para inyecciones epidurales[67].

Coccidioides immitis y *posadii* son endémicos del sudoeste de Estados Unidos y México. El cuadro clínico predominante es la meningitis. Presentan eosinofilia tanto en sangre como en el LCR. El diagnóstico se realiza mediante su aislamiento en los cultivos, test serológicos y datos en la neuroimagen de meningitis[37]. Es una infección con alta mortalidad sin tratamiento. El tratamiento se basa en el uso de fluconazol o itraconazol, junto a anfotericina B intravenosa o intratecal, si hay afectación del SNC y mala respuesta a líneas previas[68].

2. INFECCIONES PARASITARIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Numerosos parásitos, protozoos o helmintos, pueden afectar el SNC en humanos (Tabla 4).

2.1 Protozoos

2.1.1 Malaria cerebral

- **Introducción**

  La malaria es la enfermedad parasitaria más común y con mayor morbimortalidad en el ser humano. Es una enfermedad tropical: el 90 % de los casos se reportan en África, aunque en viajeros existe una incidencia de 10 000 casos al año. Produce más de 400 000 muertes anuales, el 60 % de ellas en niños menores de 5 años, que es el grupo de población más proclive a desarrollar malaria cerebral[69,70].

  La malaria cerebral se define como un cuadro clínico de coma o alteración del nivel de conciencia en una persona con parasitemia por *P. falciparum*, en quien otras causas de encefalopatía han sido excluidas. Este cuadro ocurre en un 0,5-1 % de los casos y presenta un 15-30 % de mortalidad a pesar de tratamiento y un 10 % de secuelas neurológicas graves[71,72].

- **Fisiopatología**

  El protozoo no invade el tejido cerebral y los mecanismos patogénicos no se conocen exactamente, pero el principal factor estudiado es la obstrucción microvascular por eritrocitos infectados con liberación de citoquinas y edema cerebral[72,73].

- **Clínica**

  Estos fenómenos vasculares provocan crisis epilépticas (adultos 15-20 %, niños 70-80 %), encefalopatía difusa, meningismo, y con menos frecuencia síntomas focales, como signos piramidales, afectación de pares craneales o trastornos del movimiento. Los cuadros focales son más comunes en niños. En adultos la progresión al coma es gradual[71,74].

Tabla 4. Clasificación de los parásitos que afectan al sistema nervioso en humanos

Protozoos		• *Plasmodium falciparum* • *Toxoplasma gondii* • *Trypanosoma brucei* • *Trypanosoma cruzi*
	Amebas	• *Entamoeba histolytica* • *Naegleria fowleri* • *Acanthamoeba* • *Balamuthia*
Helmintos	Cestodos	• *Taenia solium* (cisticercosis) • *Echinococcus granulosus* • *Echinoccocus multinlocularis* • *Echinococcus vogeli* • *Spirometra* (esparganiosis)
	Nematodos	• *Angiostrongylus cantonensis* • *Gnathostoma spinigerum* • *Trichinella spiralis* • *Strongyloides stercolaris* • *Toxocara cani* • *Lagochilascaris minor* • *Baylisascaris procionis* • *Onchocerca volvulus* • *Loa loa*
	Trematodos	• *Schistosoma mansoni* • *Schistosoma japonicum* • *Schistosoma haematobium* • *Paragonimus westermani* • *Paragonimus mexicanus*

- **Diagnóstico**

  - Microscopía en gota gruesa y extensiones de sangre.

  - Test diagnósticos rápidos para *Plasmodium* en suero. Pero su sensibilidad disminuye con la carga parasitaria y no dan un diagnóstico concluyente de malaria frente a parasitemia asintomática.

  - LCR: es inespecífico y sirve para excluir otras causas. Puede haber hiperproteinorraquia o pleocitosis leve, sin hipoglucorraquia.

  - Fondo de ojo: debe realizarse ante la sospecha de malaria cerebral, dado que la retinopatía por malaria sirve para diferenciarla de otras patologías del SNC[71,74].

  - RM: las anomalías son más comunes en pacientes con retinopatía. Lo más frecuente es encontrar signos de edema cerebral, lo que se correlaciona con mayor mortalidad. También puede haber hiperintensidades en T2 y alteraciones difusas de la difusión. Las alteraciones focales no respetan una distribución vascular[75].

- **Tratamiento**

  El tratamiento consiste en artesunato intravenoso administrado a las 0, 12, y 24 horas. Se administra hasta que la parasitemia sea <1 %, hasta un máximo de 7 días, seguido de antimaláricos orales (artemeter-lumefantrina, atovacuona-proguanil, quinina o mefloquina) durante una semana. Debe vigilarse la aparición de anemia hemolítica tras el artesunato en la primera semana[72,76].

2.1.2 Toxoplasmosis

- **Introducción**

  La toxoplasmosis es la enfermedad parasitaria que con más frecuencia afecta al SNC. Un tercio de la población mundial presenta una toxoplasmosis latente, pudiendo haber reactivaciones en pacientes inmunodeprimidos. En pacientes con infección por VIH constituye la enfermedad oportunista más frecuente, con mayor riesgo con cifras de CD4 menores de 100 células/mm^3.[77,78]

- **Epidemiología**

  Los felinos son los huéspedes definitivos del protozoo y múltiples mamíferos son intermediarios. La transmisión se produce por consumo de carne infectada o por alimentos contaminados por heces felinas. Adicionalmente existe transmisión materno-fetal o, más raramente, por transfusiones sanguíneas[79].

- **Fisiopatología**

  Los taquizoítos circulan por sangre o linfa y llegan al cerebro o la retina, atravesando directamente la BHE o transportados por leucocitos. La infección es controlada por linfocitos T. En cerebro, retina y músculo cardíaco se producen bradizoítos que forman quistes, menos inmunogénicos[79].

- **Presentación clínico-radiológica**

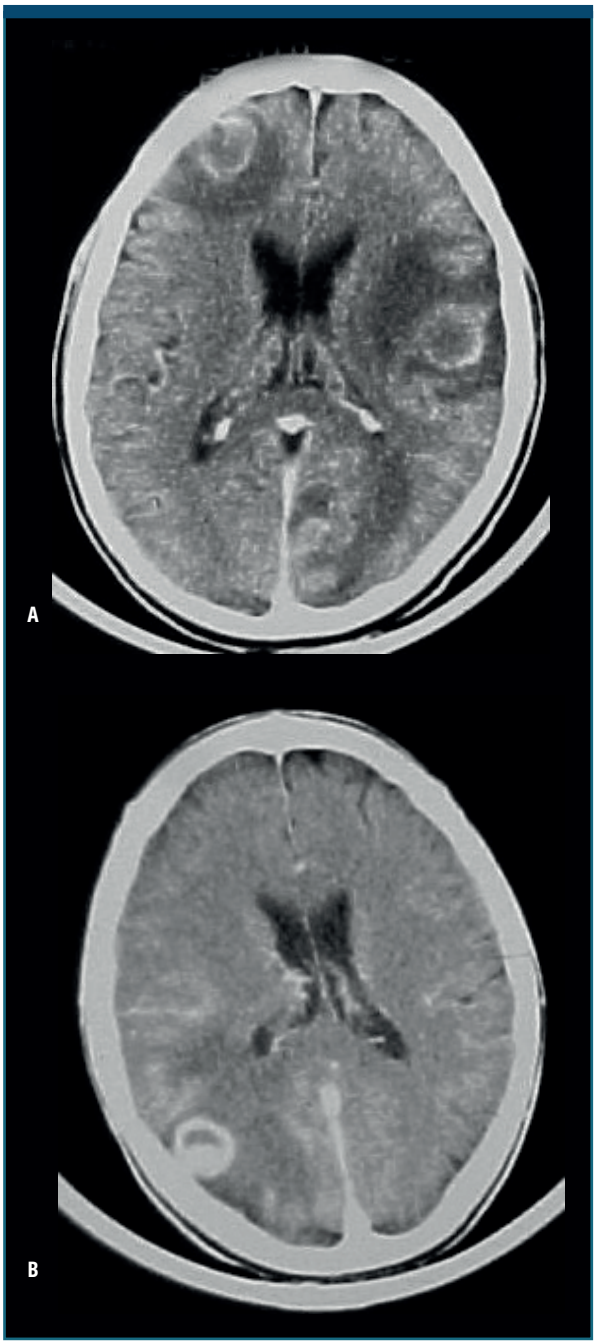
  La neurotoxoplasmosis se presenta en inmunodeprimidos con cuadros de encefalitis subaguda, que puede acompañarse de disfunción visual por coriorretinitis necrotizante. La encefalitis por toxoplasma produce síntomas y signos focales que progresan en días, crisis epilépticas o alteración del estado mental. Las infecciones congénitas producen retinopatía, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales y retrasos del neurodesarrollo. En adultos inmunocompetentes raras veces hay manifestaciones neurológicas, aunque existen casos de encefalitis difusa[79,80].

  Las lesiones son unifocales o multifocales, predominantemente subcorticales o en ganglios basales. (Figura 4). En pacientes muy inmunodeprimidos puede no haber realce[81,82]. Existen dos signos radiológicos específicos: el signo de la diana excéntrica (<30 %), en el que la lesión presenta realce en anillo acompañado de un nódulo periférico adyacente a la pared (Figura 4B); y el signo de la diana concéntrica, que consiste en zonas alternantes de hiper e hipointensidad en T2.

- **Diagnóstico**

  El diagnóstico en inmunocompetentes, trasplantados y embarazadas se apoya en la seroconversión de IgM a IgG en muestras séricas pareadas o incremento del título de IgG >2 veces. No obs-

Figura 4. Toxoplasmosis cerebral asociada a infección por VIH



A) Múltiples lesiones córtico-subcorticales con captación de contraste en anillo y edema perilesional. B) Imagen de diana excéntrica.

tante, la serología no es confirmatoria y puede ser negativa en un 5 %. En inmunocomprometidos por VIH, dada la elevada frecuencia de toxoplasmosis, la presencia de IgG y un cuadro clínico-radiológico compatible es indicación de tratamiento empírico frente a toxoplasmosis: el diagnóstico puede confirmarse con la respuesta clínico-radiológica. La mejoría ocurre habitualmente en las primeras 2-3 semanas.

Se puede confirmar el diagnóstico con PCR en LCR, cuya sensibilidad es menor del 50 % pero presenta especificidad del 96-100 %. Otros hallazgos del LCR son inespecíficos. Aunque las lesiones cerebrales tienden a producir efecto masa, esto no siempre contraindica la punción lumbar[83-85].

- **Diagnóstico diferencial**

Habría que considerar el linfoma del SNC y abscesos de otras etiologías, bien por bacterias, tuberculosis o fúngicas[77]. En caso de no mejoría con tratamiento empírico, está indicado realizar una biopsia de la lesión. El SPECT-galio o el PET-FDG pueden apoyar el diagnóstico de neoplasia.

- **Tratamiento**

El tratamiento incluye pautas con pirimetamina-sulfadiazina o cotrimoxazol, generalmente durante 3-6 semanas, y en VIH de mantenimiento hasta alcanzar más de 200 CD4/mm^3. Si existe alergia a sulfamidas, se puede administrar clindamicina o atovacuona con pirimetamina[86,87].

2.1.3 Tripanosomiasis

- **Tripanosomiasis africana**

Trypanosoma brucei es transmitido por la mosca tsetse (género *Glossina*) y causa la tripanosomiasis africana, con 50 000-70 000 casos anuales. La infección por la variante *gambiense* (en el centro-oeste de África) presenta un curso crónico que lleva a la muerte en aproximadamente 3 años, mientras que la variante *rhodesiense* (este y sur del continente) presenta un curso subagudo en 6 meses.

La mosca al picar inyecta tripomastigotes al torrente sanguíneo y puede causar localmente un chancro doloroso. Inicialmente se produce diseminación hemolinfática con formación de adenopatías de predominio cervical posterior, fiebre, cefalea y otras manifestaciones sistémicas, de duración variable, que se pueden confundir con malaria. En una segunda fase se produce diseminación meningoencefalítica con preferencia por el diencéfalo. Se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos y trastornos del sueño con inversión sueño-vigilia. Se produ-

ce una fragmentación del sueño y de los ciclos circadianos, con ataques de sueño diurnos y facilidad para entrar rápidamente en fase REM, siguiendo un patrón que recuerda a la narcolepsia. Estos síntomas se pueden acompañar de clínica motora piramidal o extrapiramidal, síntomas cerebelosos, neuropatía periférica, fasciculaciones, síntomas sensitivos, síntomas visuales por afectación de pares oculomotores o del nervio óptico y liberación de reflejos frontales. Puede haber crisis epilépticas. Los pacientes evolucionan hasta el coma.

El diagnóstico consiste en la detección de tripanosomas en aspirados linfáticos o muestras concentradas de sangre o LCR. El LCR muestra pleocitosis linfocítica, hiperproteinorraquia y aumento de concentración de Ig, sobre todo IgM.

La variante *gambiense* en fase inicial o en fase meningoencefalítica no severa (pleocitosis en LCR menor de 100 leucocitos/mm^3) se trata con fexinidazol, y en casos severos con nifurtimox-eflornitina. La variante *rhodesiense* se trata en primera fase con suramina y en la segunda con melarsoprol[88,89].

- **Tripanosomiasis americana**

La tripanosomiasis americana está ocasionada por *Trypanosoma cruzi*, transmitida por chinches (género *Triatoma*) o por transmisión sanguínea. Produce denervación del plexo mientérico y denervación ganglionar cardíaca, con visceromegalias. Hay un 30 % de alteraciones cardíacas y un 10 % de alteraciones digestivas, neurológicas o mixtas. Puede producir meningoencefalitis o formación de masas cerebrales (chagomas) en pacientes inmunodeprimidos[90], e ictus cardioembólicos en hasta un tercio de los pacientes[91]. También puede asociar polineuropatía. En fase aguda o crónica reagudizada se trata con benznidazol y nifurtimox.

2.1.4 Amebiasis

Naegleria fowleri está presente en agua dulce cálida, accede al SNC a través del nervio olfatorio y produce la meningoencefalitis amébica primaria, una infección necrotizante rápidamente progresiva. La incubación dura 5-14 días y la muerte ocurre en una semana por herniación troncoencefálica. Los hallazgos en LCR son los de una meningitis bacteriana, exceptuando la visualización de trofozoítos por microscopía.

Acanthamoeba y *Balamuthia mandrillaris* producen la encefalitis amebiana granulomatosa, de carácter insidioso pero letal. Ambas amebas pueden proceder de tierra o agua dulce e invadir el tracto respiratorio inferior o la piel dañada. *Acanthamoeba* afecta habitualmente a inmunocomprometidos y produce crónicamente fiebre, alteraciones del estado mental o cuadros focales, mientras que *Balamuthia* afecta más a inmunocompetentes y el curso puede ser subagudo o crónico. Ambas producen lesiones con realce en anillo y puede haber hemorragia. El LCR es inespecífico, con pleocitosis linfocitaria, y raramente se detectan trofozoítos, por lo que el diagnóstico suele requerir biopsia.

Para *Naegleria, Acanthamoeba* y *Balamuthia* se han empleado múltiples tratamientos sin que exista una pauta claramente eficaz[79].

Entamoeba histolytica infecta al ser humano por vía fecal-oral en países en vías de desarrollo. Produce quistes colónicos con rara diseminación extraintestinal. En casos de absceso hepático, un 1-5 % de los pacientes desarrolla abscesos cerebrales. Se tratan como abscesos bacterianos, con drenaje quirúrgico y metronidazol durante 6 semanas[92].

2.2 Helmintos

2.2.1 Neurocisticercosis

- **Introducción**

La neurocisticercosis es la infección por la larva de *Taenia solium*. Es la infección helmíntica más frecuente del SNC.

- **Epidemiología**

La neurocisticercosis es endémica en regiones subdesarrolladas de Centro-Sudamérica, África, China, India, y Sudeste Asiático, aunque existen casos importados en países desarrollados. En estas regiones causa el 30 % de las epilepsias, y es la causa prevenible de epilepsia más frecuente en adultos. El riesgo de enfermedad en viajeros ocasionales se considera bajo, dado que es necesaria una exposición prolongada a los huevos del parásito[93].

El ser humano es el huésped definitivo de *T. solium*, que adquiere el parásito tras consumir carne poco cocinada de cerdo o jabalí (huéspedes intermedios) con quistes. *T. solium* se desarrolla en el intestino, donde produce huevos que se depositan con las heces. La cisticercosis se adquiere por ingesta de estos huevos. Los huevos ingeridos se transforman en oncosferas, que penetran el intestino y se diseminan por vía hematógena, infectando cualquier tejido, fundamentalmente tejido subcutáneo, ojo y cerebro[79].

- **Fisiopatología**

El cisticerco inmaduro está formado por un escólex rodeado de una vesícula, que apenas produce reacción inflamatoria. Cuando el cisticerco involuciona en la llamada fase coloidal, se produce un infiltrado mononuclear con edema y gliosis. Aquí comienzan los síntomas neurológicos. Posteriormente disminuye el edema y se forman granulomas, con capacidad epileptogénica. Estas lesiones desaparecen o se calcifican en un 30-40 %[79].

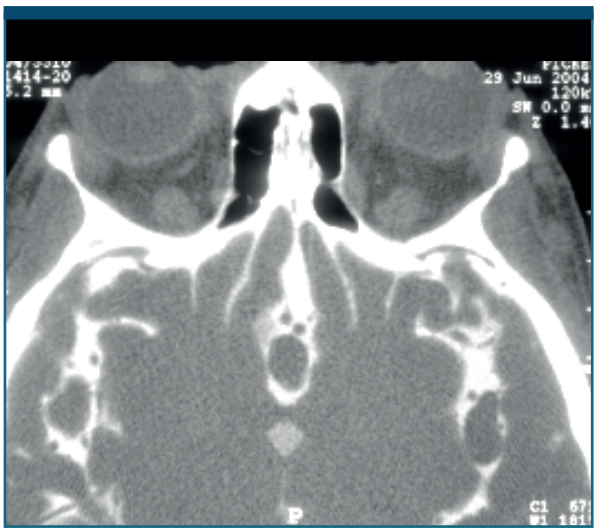
- **Clínica**

Al debut clínico, las crisis son la única manifestación en un 70 %, aunque pueden ocurrir otros síntomas focales o cognitivos según la distribución lesional y la respuesta inflamatoria. La mayoría de pacientes tienen menos de 10 lesiones y algunos una única lesión. Los quistes pueden localizarse en el parénquima cerebral, los ventrículos o el espacio subaracnoideo (Figuras 5 y 6). En el espacio subaracnoideo puede presentar aspecto de «racimo de uvas» (neurocisticercosis racemosa). Tiene peor pronóstico: puede ocasionar efecto masa, hidrocefalia, hipertensión intracraneal y aracnoiditis crónica. Raramente se producen casos de encefalitis cisticercótica, definida con más de 20 quistes (o menor número con edema significativo). La invasión medular es infrecuente (1 %)[94], pero una mayoría de pacientes con invasión subaracnoidea tiene afectación subaracnoidea espinal, produciéndose mielopatía compresiva o radiculopatía. La invasión ocular también es rara (1-3 %)[95].

- **Diagnóstico**

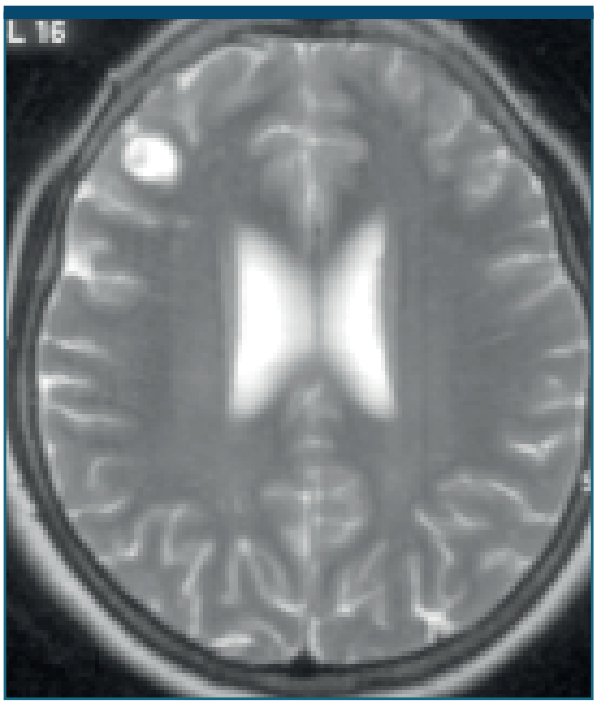
El diagnóstico consiste en una combinación de exposición plausible y alteraciones típicas en neuroimagen. Raras veces se necesita realizar biopsia. En RM, puede visualizarse el escólex como un nódulo periférico en la pared de las vesículas, lo cual se considera patognomónico. En esta fase de quiste viable el contenido líquido es de la misma intensidad que el LCR (Figura 6), mientras que en fase coloidal la señal es iso o hiperintensa y puede haber realce periférico de manera uniforme o irregular (Figura 7)[96].

Figura 5. Neurocisticercosis subaracnoidea



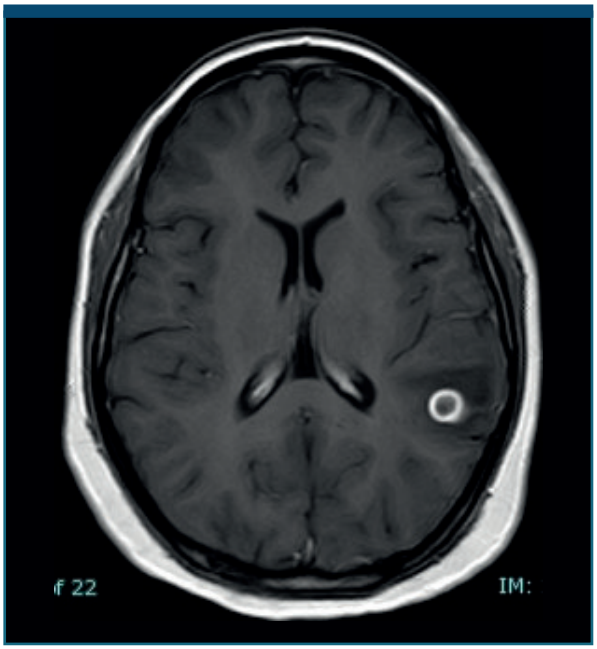
TC craneal con metrizamida intratecal que demuestra quistes localizados en cisura interhemisférica y ambas cisuras de Silvio.

Figura 6. Neurocisticercosis



RM craneal potenciada en T2 que demuestra quiste viable con intensidad igual a LCR y nódulo interior que corresponde al escólex.

Figura 7. Neurocisticercosis



RM craneal potenciada en T1 tras inyección de gadolinio, que muestra quiste único en fase coloidal, con realce en anillo y edema perilesional.

La prueba serológica de elección es la EITB (*Enzyme-linked ImmunoelectroTransfer Blot*), más sensible en suero que en LCR, con especificidad del 100 %, por lo que la punción lumbar no se considera necesaria para el diagnóstico. No obstante, la sensibilidad desciende hasta el 60 % en pacientes con un único quiste o con quistes calcificados. En estos casos se realiza ELISA en LCR, con una sensibilidad y especificidad del 89 % y 93 %.

Otros hallazgos del LCR son inespecíficos. Puede haber pleocitosis linfocitaria moderada, leve hiperproteinorraquia, y en casos graves hipoglucorraquia. La eosinofilia en LCR es infrecuente en comparación con otras helmintiasis, pero de haberla puede ser sugestiva.

La detección de antígenos en suero o LCR es menos sensible que las pruebas anteriores, pero sirve para monitorizar la eficacia del tratamiento[97,98].

- **Tratamiento**

El tratamiento antihelmíntico de quistes viables o degenerativos se asocia a resolución de las lesiones y menor riesgo de epilepsia.

Sin embargo, en casos graves debe priorizarse el manejo de la hipertensión intracraneal y de las crisis epilépticas antes de decidir el tratamiento, ya que la destrucción del parásito puede precipitar una respuesta inflamatoria y empeorar la clínica. Por ello también debe realizarse un fondo de ojo para detectar enfermedad ocular y evitar el riesgo de ceguera.

El tratamiento es con albendazol 15 mg/kg/d en dos dosis diarias por 7-14 días dependiendo del número de quistes (una semana con quiste solitario, dos semanas con 2-20 quistes). Se administra corticoterapia un día antes, manteniéndose hasta 1-2 semanas tras el tratamiento. Si hay más de un quiste, se asocia praziquantel 50 mg/kg/d. En la encefalitis cisticercótica únicamente se recomienda tratamiento con corticoides.

La cirugía se recomienda ante afectación ocular o intraventricular, aunque quistes intraventriculares pueden regresar con tratamiento médico. Si la exéresis es incompleta o hay signos de inflamación en LCR, debe aplicarse la pauta de tratamiento habitual durante 14 días. Si existe afectación subaracnoidea, la pauta se prolonga 1-3 meses y puede ser necesaria una derivación ventricular.

En caso de haber iniciado medicación antiepiléptica, el manejo en cuanto a retirada de fármacos no está claro. La mitad de los pacientes recurren y por lo general se considera que la presencia de lesiones calcificadas requiere un tratamiento crónico[99].

2.2.2 Otros cestodos: equinococosis, esparganosis y cenurosis

Otros cestodos pueden producir enfermedad en humanos de forma similar a la cisticercosis, aunque con mucha menor frecuencia. Todos pueden producir lesiones quísticas cerebrales cuyas manifestaciones dependen de la localización: síntomas focales, crisis, alteración del estado mental, hipertensión intracraneal. El tratamiento de estas lesiones es combinado con intervención quirúrgica y medicación antihelmíntica.

Equinococcus granulosus produce la hidatidosis. Está presente en todos los continentes y los huéspedes definitivos son los cánidos. Los quistes hidatídicos cerebrales tienen tamaño mayor que los de cisticerco. La hidatidosis vertebral se puede complicar con mielopatía (Figura 8).

Equinococcus multilocularis produce la hidatidosis alveolar. Está restringido al hemisferio norte y también tiene su huésped definitivo en cánidos. Muy rara vez afecta al cerebro[100].

La esparganosis se produce por larvas del género *Spirometra*, presentes en carne de anfibios y serpientes. La afectación humana ocurre en China y el Sudeste Asiático.

Taenia multiceps (cenurosis) tiene como huésped definitivo los cánidos y es más prevalente en África[79].

2.2.3 Esquistosomiasis

- **Introducción**

  La esquistosomiasis produce manifestaciones neurológicas en menos del 5 % de las infecciones. Hay tres especies implicadas. *Schistosoma mansoni* está distribuido por áreas de Brasil, Venezuela y el Caribe, la región subsahariana, Oriente Medio y el Sudeste Asiático. *Schistosoma haematobium* está presente en África y Oriente Medio. *Schistosoma japonicum* se encuentra en Japón, China y el Sudeste Asiático.

- **Fisiopatología**

  La infección se adquiere por contacto con agua dulce contaminada con cercarias, que proceden de caracoles y babosas. Estas larvas penetran la piel y acceden al sistema venoso mesentérico (*S. mansoni* y *japonicum*) o urotelial (*S. haematobium*). Desde aquí migran al cerebro o la médula espinal de forma retrógrada por el sistema venoso portal, a través del plexo epidural vertebral desprovisto de válvulas. El daño tisular se produce por la destrucción del propio parásito o al depositar huevos, desencadenando una reacción granulomatosa.

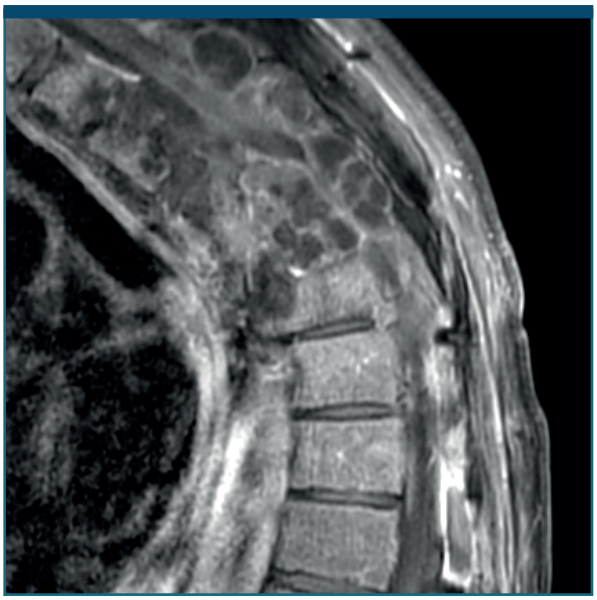
  Según la migración del parásito se producen cuadros de mielopatía o encefalopatía, con un lapso desde la exposición de semanas o meses, raramente años[79].

- **Clínica**

  - Forma cerebral: más frecuente con *S. japonicum*. Cursa con cefalea, encefalopatía aguda (que suele resolverse en días o semanas), síntomas focales o vasculitis. Puede haber sangrados intraparenquimatosos o subaracnoideos. Crónicamente presentación pseudotumoral, en forma de lesión única o múltiples masas subcorticales, con edema circundante y realce irregular. Se ha descrito un «patrón de arborización» con realce mixto lineal y nodular[101].

  - Forma mielorradicular: dolor lumbar o radicular asimétrico y signos de mielitis

Figura 8. Hidatidosis vertebral



RM dorsal tras inyección de gadolinio. Múltiples quistes óseos, con destrucción vertebral y compresión medular.

Figura 9. Esquistosomiasis medular cervical



RM cervical potenciada en T2. Hiperintensidad intramedular con ensanchamiento medular. La localización cervical es la menos frecuente en la esquistosomiasis medular.

transversa que alcanzan su cenit en dos semanas. Las lesiones discurren desde la médula torácica baja hasta el cono medular, pudiendo haber engrosamiento a este nivel o en la cauda equina, con hiperseñal en T2 y realce heterogéneo (Figura 9)[102].

- **Diagnóstico**

La sospecha es clínico-radiológica y la confirmación se hace por detección de huevos o antígenos en heces u orina, PCR positiva o detección de anticuerpos en LCR, o biopsia rectal o cerebral. La serología es útil en pacientes de zonas no endémicas.

- **Diagnóstico diferencial**

Deben excluirse otras causas de mielorradiculopatía, como VHS-2, VVZ, CMV, meningitis tuberculosa, sífilis meningovascular, polirradiculitis de Lyme, aracnoiditis fúngica, neurocisticercosis espinal, neurosarcoidosis, o infiltración tumoral[103].

- **Tratamiento**

El tratamiento es con praziquantel 60 mg/kg/d cada 8 horas, durante 6 días en la forma cerebral y 3 días en la medular, administrando el día previo corticoterapia. El descenso de corticoides se hace en semanas en el primer caso, mientras que en el segundo se suele hacer en 3-4 meses. La cirugía debe considerarse ante hidrocefalia o compresión medular[102].

2.2.4 Triquinosis

La triquinosis se produce por el género *Trichinella*, lo más frecuente por *T. spiralis*, y sucede en todo el mundo. Se adquiere al ingerir carne mal cocinada, principalmente de cerdo. En una primera fase puede producir síntomas gastrointestinales. La larva accede al torrente sanguíneo y se enquista en el tejido muscular. En la fase muscular se producen los síntomas más importantes de la enfermedad: inflamación, dolor y debilidad muscular. Puede haber fiebre, hemorragia conjuntival o subungueal y edema periorbitario o quemosis. La afectación cardíaca no es frecuente. En casos graves puede haber afectación cerebral, con meningitis, encefalitis o ictus cardiológicos y neurológicos, entre ellos meningoencefalitis, crisis e ictus por trombosis venosa u oclusiones de pequeño vaso. La eosinofilia en sangre es habitual. Se puede realizar determinación de anticuerpos anti-*Trichinella* o identificación del parásito en músculo. El tratamiento es con corticoides y albendazol según la localización del parásito[104].

Tabla 5. Parásitos que ocasionan meningitis eosinofílica*

Parásito	Epidemiología	Clínica	Tratamiento**
Angiostrongylus cantonensis[107]	• Sudeste Asiático, islas del Pacífico y Caribe • Transmisión entre roedores y caracoles	• Meningitis eosinofílica • Ocasional afectación de pares oculomotores	• Corticoides +/- punción evacuadora
Gnathostoma spinigerum[108]	• Centro-Sudamérica, Sudeste Asiático, Japón • Transmisión entre cerdos, gatos o perros • Existen huéspedes intermedios como crustáceos, peces, ranas y serpientes	• Meningitis eosinofílica • Neuropatías craneales o dolores radiculares • Ictus isquémicos y hemorrágicos • Meningomielitis	• Corticoides +/- punción evacuadora • Afectación cutánea: albendazol o ivermectina • Meningomielitis: albendazol + corticoides
Baylisascaris procionis[109,110]	• Norteamérica • Transmisión entre mapaches o perros y otros mamíferos	• Meningoencefalitis eosinofílica rápidamente progresiva • Cuadros medulares • Invasión ocular	• Albendazol + corticoides • También profilaxis tras exposición a heces de mapache
Toxocara cani[111]	• Ubicuo. En perros • La especie T. cati en gatos produce larva migrans pero no penetra el SNC • Transmisión fecal-oral	• Invasión ocular • Lesiones focales no quísticas • Meningitis eosinofílica • Encefalitis • Mielitis	• Albendazol 2-4 semanas + corticoides • Solo corticoides en forma ocular

* Algunas causas alternativas de meningitis eosinofílica son la coccidioidomicosis, los trastornos hematológicos y los fármacos. ** El tratamiento antihelmíntico no se recomienda en todos los cuadros neurológicos por la importante respuesta inflamatoria.

Tabla 6. Otros helmintos

Parásito	Epidemiología	Clínica
Strongyloides stercoralis[112]	• Áreas tropicales y subtropicales • Atraviesa la piel → Pulmón y aparato digestivo → Enfermedad diseminada en inmunodeprimidos	• Mialgias • Ictus isquémicos y hemorrágicos
Onchocerca volvulus y *Loa Loa*[113]	• *Onchocerca* → Mosca *Simulium* en África y Sudamérica • *Loa Loa* → Mosca *Chrysops* en África Central	• Invasión del ojo y ceguera • *Nodding syndrome* en niños (*Onchocerca*) • Infecciones simultáneas: encefalitis, coma y muerte
Paragonimus westermani y *mexicanus*	• Crustáceos mal cocinados • Asia y Centroamérica	• Meningitis • Lesiones encefálicas • Ictus

2.2.5 Otros helmintos

Existen varias especies de helmintos que se asocian a meningitis eosinofílica, definida como más de 10 eosinófilos/mm^3, o eosinófilos más del 10 % de leucocitos, en LCR[105,106]. Estas especies se encuentran resumidos en la Tabla 5.

Otros parásitos se resumen en la Tabla 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takashima M, Sugita T. Taxonomy of pathogenic yeasts Candida, Cryptococcus, Malassezia, and Trichosporon: current status, future perspectives, and proposal for transfer of six Candida species to the genus Nakaseomyces. Med Mycol J 2022;63:119-32.
2. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 2021;35:493-514.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Wickes BL, et al. The case for adopting the "Species Complex" nomenclature for the etiologic agents of cryptococcosis. mSphere 2017;2:e00357-16.
4. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of Cryptococcus neoformans. Am J Epidemiol 1984;120:123-30.
5. Harris J, Lockhart S, Chiller T. Cryptococcus gattii : where do we go from here? Med Mycol 2012;50:113-29.
6. Perfect JR. Fungal infections of the central nervous system. En Aminoff MJ, Josephson SA, editores. Aminoff's neurology and general medicine. Sixth edition. London: Academic Press 2021. p. 803-819.
7. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, et al. Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997–2009. PLoS ONE 2013;8:e56269.
8. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis 2017;17:873-81.
9. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus–negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis 2001;33:690-9.
10. Chen SCA, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii Infections. Clin Microbiol Rev 2014;27:980-1024.
11. Cafarchia C, Romito D, Iatta R, et al. Role of birds of prey as carriers and spreaders of Cryptococcus neoformans and other zoonotic yeasts. Med Mycol 2006;44:485-92.
12. Levitz SM. The ecology of Cryptococcus neoformans and the epidemiology of Cryptococcosis. Clin Infect Dis 1991;13:1163-9.
13. Eisenman HC, Casadevall A, McClelland EE. New insights on the pathogenesis of invasive Cryptococcus neoformans infection. Curr Infect Dis Rep 2007;9:457-64.
14. Yang C, Wang J, Zou L. Innate immune evasion strategies against Cryptococcal meningitis caused by Cryptococcus neoformans. En Exp Ther Med. URL: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.5220 [27/03/2023].
15. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. Nat Rev Neurol 2017;13:13-24.
16. Sloan D, Dlamini S, Paul N, et al. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. En Cochrane Database Syst Rev. URL: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005647.pub2 [27/3/2023].
17. Espino Barros Palau A, Morgan ML, Foroozan R et al. Neuro-ophthalmic presentations and treatment of Cryptococcal meningitis-related increased intracranial pressure. Can J Ophthalmol 2014;49:473-7.
18. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51:130-4.
19. Qu J, Zhou T, Zhong C, et al. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study. BMC Infect Dis 2017;17:51.
20. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, et al. Multiple cere bral cryptococcomas associated with immune reconstitution in HIV-1 infection. AIDS 2004;18:349-51.

21. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. Clin Infect Dis 2014;58:736-45.
22. Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1997;39:323-6.
23. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987;317:334-41.
24. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. Emerg Infect Dis. 2014;20:45-53.
25. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, et al. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. J Clin Microbiol 1994;32:1680-4.
26. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. World Health Organization. Geneve, 2022.
27. Lawrence DS, Youssouf N, Molloy SF, et al. AMBIsome Therapy Induction OptimisatioN (AMBITION): high dose AmBisome for cryptococcal meningitis induction therapy in sub-Saharan Africa: study protocol for a phase 3 randomised controlled non-inferiority trial. Trials 2018;19:649.
28. Ngan NTT, Flower B, Day JN. Treatment of cryptococcal meningitis: how have we got here and where are we going? Drugs 2022;82:1237-49.
29. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med 2016;374:542-54.
30. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2014;59:1607-14.
31. Góralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. Infection. 2018;46:443-59.
32. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2021;35:389-413.
33. Drummond RA, Lionakis MS. Candidiasis of the central nervous system in neonates and children with primary mmunodeficiencies. Curr Fungal Infect Rep 2018;12:92-7.
34. Panackal AA, Williamson PR. Fungal infections of the central nervous system. Continuum 2015;21:1662-78.
35. Chen H, Cong W, Xie D, et al. Candida central nervous system infection after neurosurgery: a single-institution case series and literature review. Ann Palliat Med 2021;10:11362-9.
36. Corvilain E, Casanova JL, Puel A. Inherited CARD9 deficiency: invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. J Clin Immunol 2018;38:656-93.
37. Nathan CL, Emmert BE, Nelson E, et al. CNS fungal infections: A review. J Neurol Sci 2021;422:117325.
38. Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O, et al. The central nervous system and infection by Candida species. Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37:169-79.
39. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by candida species: an emerging problem in neurosurgical patients. Clin Infect Dis 1995;21:323-7.
40. Sánchez-Portocarrero J, Martín-Rabadán P, Saldaña CJ, et al. Candida cerebrospinal fluid shunt infection report of two new cases and review of the literature. Diagn Microbiol Infect Dis 1994;20:33-40.
41. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.
42. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62:e1-50.
43. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis disease spectrum, treatment practices, and outcomes: Medicine (Baltimore) 2000;79:250-60.
44. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007;30:782-800.
45. Townsend L, Martin-Loeches I. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Diagnostics 2022;12:2712.
46. Davis MR, Thompson GR, Patterson TF. Fungal infections potentiated by biologics. Infect Dis Clin North Am 2020;34:389-411.
47. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections. Infect Dis Clin North Am 2021;35:1027-53.
48. Sheppard DC, Rieg G, Chiang LY, et al. Novel inhalational murine model of invasive pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1908-11.
49. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.
50. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Revn 2017 URL: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007394.pub2 [30/3/2023].

51. Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, et al. PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance. J Clin Microbiol;52:3731-42.
52. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;63:e1-60.
53. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;162:81-9.
54. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016;387:760-9.
55. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2021;397:499-509.
56. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-53.
57. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al. A Global analysis of mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005-2007). Clin Infect Dis 2012;54(suppl 1):S35-43.
58. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary care cancer center in the era of Aspergillus active antifungal therapy: a case control observational study of 27 recent cases. J Infect Dis 2005;191:1350-60.
59. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. Bone Marrow Transplant 2007;39:425-9.
60. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. Emerg Infect Dis 2011;17:1855-64.
61. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol 1994;39:3-22.
62. Kumar M, Alagarsamy R, Madi M, et al. Rhinocerebral mucormycosis: a systematic review of case reports and case series from a global perspective. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2022;134:708-16.
63. Pagano L, Cornely OA, Busca A, et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. Haematologica 2013;98:e127-30.
64. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, et al. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2016;30:207-27.
65. Bariola JR, Perry P, Pappas PG, et al. Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era. Clin Infect Dis 2010;50:797-804.
66. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:1801-12.
67. Kauffman CA, Pappas PG, Patterson TF. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. N Engl J Med 2013;368:2495-500.
68. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clinical Infectious Diseases 2016;63:e112-46.
69. World Health Organization. World malaria report 2019. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565721. [14/4/2023].
70. Postels DG, Birbeck GL. Cerebral malaria. Hand Clin Neurol 2013;114:91-102.
71. Luzolo AL, Ngoyi DM. Cerebral malaria. Brain Research Bulletin 2019;145:53-8.
72. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT et al . Malaria. Lancet 2014;383:723-35.
73. Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, et al. Brain swelling and death in children with cerebral malaria. N Engl J Med 2015;372:1126-37.
74. Taylor TE, Molyneux ME. The pathogenesis of pediatric cerebral malaria: eye exams, autopsies, and neuroimaging: Pediatric cerebral malaria pathogenesis. Ann NY Acad Sci 2015;1342:44-52.
75. Potchen MJ, Kampondeni SD, Seydel KB, et al. Acute brain MRI findings in 120 Malawian children with cerebral malaria: new insights into an ancient disease. Am J Neuroradiol 2012;33:1740-6.
76. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria: guidelines for clinicians (United States) - Treatment of Severe Malaria URL: https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html. [14/4/2023].
77. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. Handb Clin Neurol. 2013;114:125-45.
78. Vidal JE. HIV-related cerebral toxoplasmosis revisited: current concepts and controversies of an old Disease. J Int Assoc Provid AIDS Care 2019;18:232595821986731.
79. Koshy AA. Parasitic infections of the central nervous system. En Aminoff MJ, Josephson SA, eds. Aminoff's neurology and general medicine. Sixth edition. London: Academic Press; 2021. p. 821-37.
80. Garcia HH, Nath A, Del Brutto OH. Parasitic infections of the nervous system. Semin Neurol 2019;39:358-68.
81. Kumar GGS, Mahadevan A, Guruprasad AS et al. Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuro-

pathological correlate to the imaging feature. J Magn Reson Imaging 2010;31:1469-72.
82. van Dyk A. CT of intracranial tuberculomas with specific reference to the "target sign". Neuroradiology 1988;30:329-36.
83. Maldonado YA, Read JS, Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. Pediatrics 2017;139:e20163860.
84. Correia CC, Melo HRL, Costa VMA. Influence of neurotoxoplasmosis characteristics on real-time PCR sensitivity among AIDS patients in Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg 2010;104:24-8.
85. Ozgonul C, Besirli CG. Recent developments in the diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis. Ophthalmic Res 2017;57:1-12.
86. Toxoplasma gondii adult and adolescent opportunistic infection: clinicalinfo. URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/toxoplasma-gondii [27/3/2023].
87. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection. [27/3/2023].
88. Büscher P, Cecchi G, Jamonneau V, et al. Human African trypanosomiasis. Lancet 2017;390:2397-409.
89. Kennedy PGE. The continuing problem of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). Ann Neurol 2008;64:116-26.
90. Hunter GW, Strickland GT, Magill AJ, editores. Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. 1192 p.
91. Pitella JEH. Ischemic cerebral changes in the chronic chagasic cardiopathy. Arq Neuro-Psiquiatr 1984;42:105-15.
92. Petri WA, Haque R. Entamoeba histolytica brain abscess. Handb Clin Neurol 2013;114:147-52.
93. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Taenia solium cysticercosis and Its impact in neurological disease. Clin Microbiol Rev 2020;33:e00085-19.
94. Alsina GA, Johnson JP, McBride DQ, et al. Spinal neurocysticercosis. FOC 2002;12:1-7.
95. Pushker N, Bajaj MS, Chandra M, et al. Ocular and orbital cysticercosis. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:408-13.
96. Del Brutto OH, Nash TE, White AC, et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. J Neurol Sci 2017;372:202-10.
97. Rodriguez S, Wilkins P, Dorny P. Immunological and molecular diagnosis of cysticercosis. Pathog Glob Health 2012;106:286-98.
98. Garcia HH, O'Neal SE, Noh J, et al. Laboratory diagnosis of neurocysticercosis (Taenia solium). J Clin Microbiol 2018;56: e00424-18. doi:10.1128/JCM.00424-18.
99. White AC, Coyle CM, Rajshekhar V, et al. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: 2017 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 2018;66:1159-63.
100. Ju H, Liu C. Cerebral alveolar echinococcosis. N Eng J Med 2023;388:453.
101. Sanelli PC, Lev MH, Gonzalez RG, et al. Unique linear and nodular MR enhancement pattern in schistosomiasis of the central nervous system: report of three patients. Am J Roentgenol 2001;177:1471-4.
102. Ferrari TCA, Moreira PRR. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. Lancet Neurol 2011;10:853-64.
103. Thakur K, Zunt J. Tropical neuroinfectious diseases. Continuum 2015;21:1639-61.
104. Fourestie V, Douceron H, Brugieres P, et al. Neurotrichinosis: A cerebrovascular disease associated with myocardial injury and hypereosinophilia. Brain 1993;116:603-16.
105. Re VL, Gluckman SJ. Eosinophilic meningitis. Am J Med 2003;114:217-23.
106. Sawanyawisuth K, Chotmongkol V. Eosinophilic meningitis. Handb Clinical Neurol 2013:114:207-15.
107. Ramirez Avila L, Slome S, Schuster FL, et al. Eosinophilic meningitis due to Angiostrongylus and Gnathostoma Species. Clin Infect Dis 2009;48:322-7.
108. Herman JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. Clin Microbiol Rev 2009;22:484-92.
109. Strausbaugh LJ, Murray WJ, Kazacos KR. Raccoon roundworm encephalitis. Clin Infect Dis 2004;39:1484-92.
110. Graeff-Teixeira C, da Silva ACA, Yoshimura K. Update on eosinophilic meningoencephalitis and Its clinical relevance. Clin Microbiol Rev 2009;22:322-48.
111. Vidal JE, Sztajnbok J, Seguro AC. Eosinophilic meningoencephalitis due to Toxocara canis: case report and review of the literature. Am J Trop Med Hyg 2003;69:341-3.
112. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites and Health URL: http://www.cdc.gov/parasites/ [27/3/2023]
113. Dowell SF, Sejvar JJ, Riek L, et al. Nodding syndrome. Emerg Infect Dis 2013;19:1374-1373.

CAPÍTULO 44

Prionopatías

Silvia Enríquez Calzada
Investigadora clínica enfermedades neurodegenerativas y trastornos del movimiento, Institut de Recerca Vall d´Hebron, Barcelona.

Alejandro Durán Lozano
Servicio de neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas rápidamente progresivas y fatales causadas por priones.

Los priones o PrP^{sc} son agentes infecciosos proteicos sin material genético producidos por la conversión de una proteína prion celular o PrP^{c} codificada por el gen PRNP en el brazo corto del cromosoma 20. La forma patológica presenta una estructura β-plegada (Figura 1) resistente a la degradación que en contacto con la proteína normal induce su conversión exponencial a la forma patógena, lo que conlleva a su agregación responsable de la neurodegeneración[1].

Hans Creutzfeldt describió el primer caso en una mujer joven en 1920 y Alfons Jakob en 1921 describió la primera serie de casos. Durante muchos años se consideró que estaban causadas por virus por su transmisibilidad y prolongado periodo de incubación. En 1982 fue descrita la estructura proteica mal plegada y Stanley Prusiner recibió en 1997 en Premio Nobel de Medicina por aislar el *scrapie agent* que llamó «partícula infecciosa proteica» o prion[2].

2. EPIDEMIOLOGÍA

Según la clasificación etiológica de las prionopatías humanas, un 85 % corresponde a casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádica, 15 % son genéticos o familiares por mutaciones en el gen PRNP (Creutzfeldt-Jakob familiar, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insomnio familiar fatal) y menos del 1 % son adquiridos o iatrogénicos[1].

En 1986 en Reino Unido se detectaron los primeros casos de la epidemia de la encefalopatía espongiforme bovina, con casos en ganado por consumo de piensos contaminados, transmisible a humanos, enfermedad zoonótica que constituye la variante-ECJ (v-ECJ).

La ECJ esporádica afecta a 1-1,5 por millón de habitantes en el mundo. La edad de inicio suele ser los 60 años y la muerte se produce en el 70 % de los pacientes durante el primer año de inicio de los síntomas[2].

3. ETIOLOGÍA/FISIOPATOLOGÍA

El cambio conformacional de la proteína celular prion PrP^{c} puede producirse por varias causas: por un proceso estocástico (al azar), por inestabilidad proteica resultante de una mutación en el gen PRNP o por contacto con tejido infeccioso en las formas iatrogénicas y trasmisibles (*kuru* en Nueva Guinea por canibalismo o la epidemia de «enfermedad de las vacas locas»).

La diseminación de la proteína alterada PrP^{sc} afecta a las cortezas cerebral y cerebelosa de manera difusa, principalmente regiones occipito-parietales. La degeneración y disfunción neuronal se acompaña de proliferación astroglial intensa con vacuolas microscópicas que dan al tejido un aspecto esponjoso característico, y se localizan dentro de las proyecciones citoplasmáticas de las células gliales y den-

Figura 1. Funciones y estructura proteica de la PrP^c y PrP^{sc}

Funciones de PrP^c, gen PRNP (Cr 20)

- Homeostasis y unión Cu y Zn
- Señalización celular y regulación de canales regulados por iones: NMDA
- Adhesión celular: crecimiento neuritas
- Mantenimiento de mielina periférica
- Supervivencia celular y diferenciación
- Neuroprotección: N-terminal protege de especies reactivas de oxígeno, la región central se une a proteína 1 inducida por estrés
- Receptor de oligómeros B-amiloide y otros agregados



Adaptado de https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Modelos-de-la-estructura-3D-de-la-proteina-de-prion-A-La-forma-celular-de-PrP_fig2_283378342. Referencia original: Govaerts C, Wille H, Prusiner SB, Cohen FE. (2004) Proc Natl Acad Sci USA 101, 8342-8347.

dritas de las células nerviosas. La pérdida de ciertas neuronas inhibidoras en los núcleos reticulares talámicos corresponde a la presencia de mioclonías y ondas agudas positivas en el EEG. Las lesiones no presentan reacción inflamatoria y no se observan partículas virales[2].

La clasificación de las ECJ se basa en la combinación de 2 características: el polimorfismo en el gen PRNP en el codón 129 que puede ser metionina (M) o valina (V) y el peso molecular de PrP^{sc} tras ser digerido por la *proteasa k* en el Western blot. Existen priones tipo 1 con un corte distal (21 kDa) y con un corte más proximal (19 kDa).

Estos factores dan 6 posibles combinaciones:

- MM1/MV1 40 % ECJ clásica, demencia rápidamente progresiva, mioclonías, ataxia en la mitad de los casos y disfasia y signos visuales en un 25 % de los casos.
- VV2 15 % ataxia rápidamente progresiva.
- MV2 8 % ataxia o demencia lentamente progresiva.
- MM2-talámica similar al insomnio familiar fatal.
- MM2-cortical.
- VV1, menos frecuente.

Dicha clasificación tiene una relevancia pronóstica para la supervivencia del paciente.

4. CLÍNICA

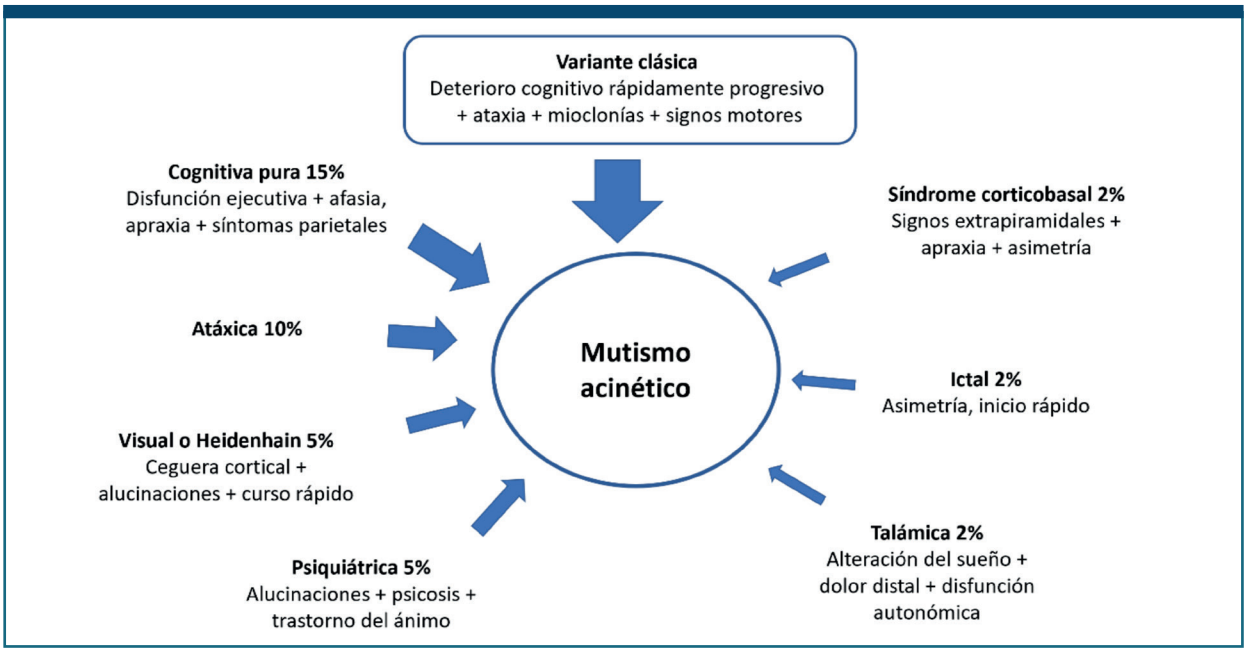
Los síntomas iniciales son inespecíficos incluyendo cefalea, mareo, cambios de personalidad, humor y memoria, pérdida de peso y trastornos del sueño y apetito. Las etapas incipientes de la enfermedad se caracterizan por gran variedad de manifestaciones clínicas, pero las más frecuentes son cambios de conducta y deterioro cognitivo.

La presentación clásica de la ECJ consiste en demencia rápidamente progresiva (6 meses desde el inicio de los síntomas) afectando a múltiples dominios cognitivos: memoria, comportamiento disejecutivo, acalculia, disfasia y puede asociar ataxia cerebelosa, mioclonías, signos piramidales, parkinsonismo y en ocasiones alteración de las funciones visuales superiores (Figura 2). La fase temprana está dominada por síntomas de confusión con alucinaciones, delirio y agitación. Puede afectar a múltiples áreas del cerebro por lo que se considera «la gran imitadora».

Existen distintas presentaciones atípicas a tener en cuenta[3]:

- Cognitiva (15 %): puede ser confundida con Alzheimer rápidamente progresivo, demencia de cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal.
- Atáxica o variante de Brownell-Oppenheimer (10 %): hay que diferenciarla de otras causas

Figura 2. Variantes clínicas de la ECJ



Adaptado de Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. Pract Neurol. 2017 Apr;17(2):113-121. doi: 10.1136/practneurol-2016-001571. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28153848; PMCID: PMC5520355.

vasculares, neoplásicas, paraneoplásicas e inflamatorias.

- Visual o variante de Heidenhain (5 %): cursa con hemianopsia, escotomas visuales, alucinaciones, palinopsia.
- Psiquiátrica (5 %): cursa con paranoia, alucinaciones, psicosis, depresión.
- Ictal o síndrome corticobasal (2 %).
- Talámica (2 %): alteraciones del sueño, dolor distal, alteración de la función autonómica. Presentación típica del insomnio familiar fatal.

La enfermedad progresa con rapidez, apareciendo sacudidas mioclónicas espontáneas o reflejas, sin convulsiones y de forma gradual deriva a un estado de mutismo, estupor y coma con signos de degeneración de los fascículos piramidales o células del asta anterior, parálisis de la convergencia y de la mirada vertical y signos extrapiramidales.

La enfermedad produce la muerte en un 70 % de los pacientes en menos de un año desde el comienzo.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de la ECJ puede constituir un reto por lo que se recomienda un *screening* inicial de deterioro cognitivo rápidamente progresivo[3].

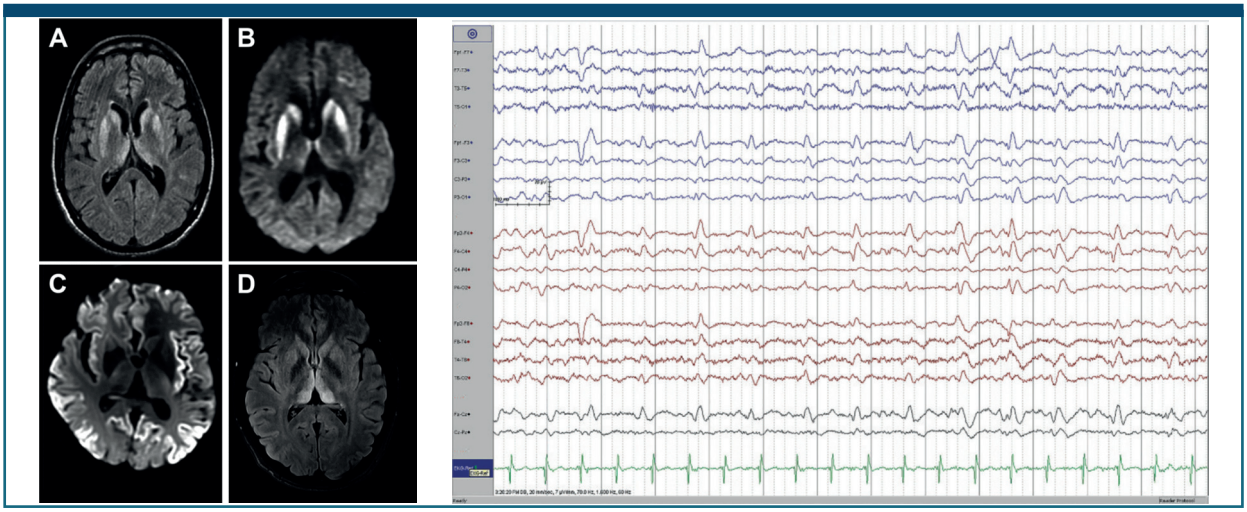
El estudio analítico debe incluir hemograma, iones, funciones hepática, renal y tiroidea, vitaminas, tóxicos, VSG y autoinmunidad, así como serologías completas (incluidos VIH, Lyme, etc.).

Los hallazgos característicos en la RM craneal con secuencias de difusión (DWI y ADC) y T2-FLAIR son la restricción a la difusión e hiperintensidad en giros corticales (*cortical ribboning*) y los núcleos profundos de sustancia gris como caudado, putamen o tálamo (signo del pulvinar o palo de hockey) (Figura 3). Sin embargo, estos signos típicos en las imágenes de RM no son patognomónicos de la ECJ y también podrían ser inducidos, aunque raramente, por encefalopatías metabólicas tóxicas, demencia multifocal progresiva, encefalitis autoinmune, linfoma del SNC, vasculitis y etiologías infecciosas.

El EEG puede complementar el diagnóstico y presenta de forma característica las ondas periódicas con complejos estereotipados de ondas lentas de alto voltaje (1-2 Hz) y complejos de ondas agudas periódicas sobre un fondo cada vez más lento y de bajo voltaje (Figura 3).

El estudio de líquido cefalorraquídeo no presenta celularidad, pero puede existir proteinorraquia menor de 100 mg/dl.

Figura 3



RM craneal secuencias T2-FLAIR y DWI con A) Hiperintensidad en putamen bilateral. B) Restricción a la difusión putaminal bilateral. C) *Cortical ribonning* en secuencias de difusión. D) Hiperintensidad en pulvinar bilateral o signo de palo de hockey. EEG con ondas agudas periódicas de bajo voltaje. Adaptado de Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. Pract Neurol. 2017 Apr;17(2):113-121. doi: 10.1136/practneurol-2016-001571. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28153848; PMCID: PMC5520355. © 2017, The Author(s). Published by BMJ Publishing Group Ltd.

La isoforma gamma de la proteína 14-3-3 (14-3-3 gamma) expresada en las neuronas podría ser un marcador específico del daño neuronal y es útil para el diagnóstico de la ECJ. Actualmente, la detección del aumento de la proteína 14-3-3 en el LCR se utiliza como criterio de diagnóstico molecular para los pacientes que son clínicamente compatibles con la ECJ. El rendimiento del diagnóstico es menor para las formas genéticas de las enfermedades priónicas y para el insomnio fatal esporádico. La combinación con otros biomarcadores sustitutos, como la determinación de tau total (t-tau) y la proporción de t-tau/tau fosforilada (p-tau), aumenta significativamente la especificidad.

El RT-QuIC (*Real-Time Quaking-Induced conversion assay*) es el único biomarcador diagnóstico ante mortem específico de la enfermedad que detecta directamente la proteína priónica patológica (PrPSc) y desde 2018 se ha incorporado a los criterios diagnósticos actuales, presenta una sensibilidad y especificidad del 99 %. Es una técnica de amplificación proteica basada en la siembra de la proteína recombinante del prion, se puede realizar en LCR o material de mucosa nasal obtenido por cepillado y otros tejidos. El LCR del paciente se une a una mezcla de PrPr o recombinante y tioflavina T, de forma que los priones presentes se unen al PrPr induciendo cambio conformacional y formación de fibrillas unidas a tioflavina que es un compuesto fluorescente. Su lectura se ve afectada por la presencia de células rojas o blancas y aumento de proteínas (<10 cels, <1g proteínas) (Figura 4)[4,5].

La biopsia amigdalar puede ser útil en el diagnóstico de la variante zoonótica de ECJ, la amplificación de proteína en muestras de mucosa olfatoria, orina o sangre está en investigación para la variante esporádica. La biopsia cerebral queda reservada a casos seleccionados donde se sospecha un diagnóstico alternativo tratable.

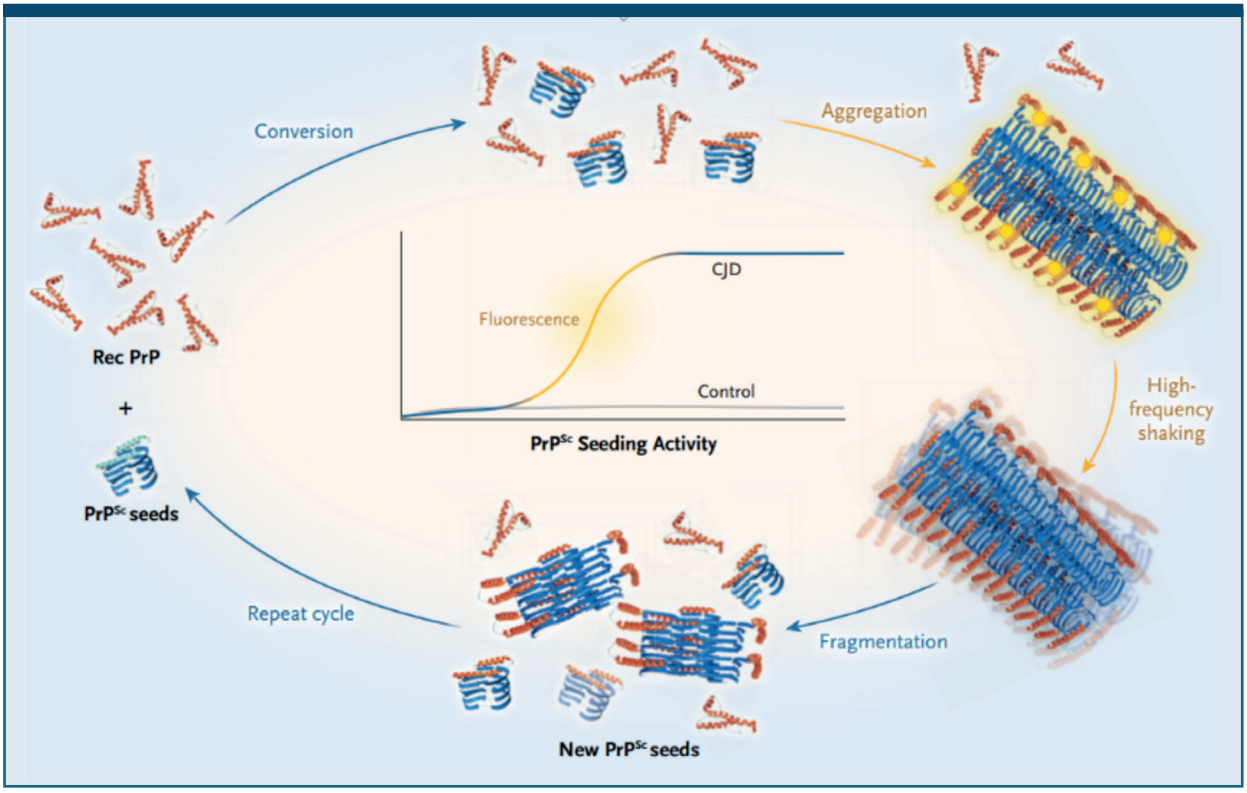
La secuenciación del gen de la proteína prion se debe realizar en casos de sospecha de enfermedad hereditaria, o en valoración del polimorfismo 129, con relevancia pronóstica tanto en los casos genéticos como en los esporádicos.

- Existen más de 20 mutaciones para la ECJ familiar, siendo la más frecuente la E200K típica en orígenes judíos sefardíes.

- El síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker presenta ataxia progresiva, demencia y signos motores y las mutaciones más frecuentes son P102L, P105L, P105T, A117V, Q145X, F198S, OPRI.

- El insomnio familiar fatal se asocia a la mutación puntual D178N en el gen PRNP en el codón 129 y se caracteriza por insomnio disautonomía y deterioro cognitivo.

Figura 4. RT-Quic secuencia de funcionamiento



Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. Practical Neurology 2019;19:49-55.

Todos estos biomarcadores neurofisiológicos, de imagen, genéticos y en distintos fluidos apoyan el diagnóstico (Figura 5).

6. DIAGNÓSTICO

Actualmente, el diagnóstico definitivo de enfermedades priónicas requiere un examen anatomopatológico post mortem o biopsia cerebral, lo que no es factible en la práctica clínica. También es necesario dicho análisis para la clasificación del subtipo de SCJD.

El diagnóstico precoz y preciso de las enfermedades priónicas con un curso clínicamente progresivo y sin tratamiento modificador es esencial.

Los criterios diagnósticos actuales del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) publicados en 2018 (Esquema sección 6).

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben tener en cuenta, en casos de deterioro cognitivo rápidamente progresivo y mioclonías, distintas etiologías con tratamiento específico. El diagnóstico diferencial incluye descartar:

- Infecciones de sistema nervioso central: virus, VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC, fúngica, enfermedad de Whipple.
- Tóxico-metabólico: encefalopatía de Wernicke, encefalopatía hepática, intoxicación por litio, encefalopatía de Hashimoto.
- Vascular: ictus de gran vaso, vasculitis, PRES, fistular arteriovenosa.
- Causa neurodegenerativa de evolución rápida como Alzheimer, degeneración corticobasal, demencia de cuerpos de Lewy.
- Encefalitis inmunomediadas límbica, troncoencefálica o cerebelosa: antiNMDA, ac canales de K dependientes de voltaje.
- Neoplasia: linfoma primario SNC, carcinomatosis meníngea, linfoma intravascular.

Esquema sección 6

Criterios diagnósticos actuales

1

Esporádico

- **Definitivo:** síndrome neurológico progresivo y diagnóstico confirmado por técnicas neuropatológicas y/o inmunohistoquímica y/o confirmación por Western blot de PrPsc.

- **Probable:**

1. Síndrome neuropsiquiátrico y RT-QuIC positiva en LCR u otros tejidos.

O

2. Demencia rápidamente progresiva y al menos 1 de los siguientes: mioclonías, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales o extrapiramidales y mutismo acinético.

y

3. Resultado positivo en al menos uno:
   - EEG típico con ondas periódicas generalizadas.
   - 14.3.3 positiva en LCR con síntomas menos de 2 años.
   - Hiperintensidad en caudado o putamen y al menos dos regiones corticales temporal, parietal u occipital.

y

4. Sin hallazgos en pruebas de rutina de otros diagnósticos alternativos.

- **Posible:** demencia progresiva y al menos 2: mioclonías, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales o extrapiramidales o mutismo acinético.

2

Iatrogénico

Síntomas de ECJ con antecedente de cirugía neurocirugía con implantación de duramadre o glándula pituitaria.

3

Familiar

Definitivo o probable en un familiar de primer grado o un síndrome neuropsiquiátrico con mutación específica del gen PNRP.

Adaptado de https://www.who.int/emc-documents/tse/docs/whoemczdi989.pdf

Existen distintos datos de alarma o *red flags* que deben hacer sospechar un diagnóstico alternativo como la presencia de fiebre, crisis epilépticas, hiponatremia, movimientos faciales, pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, lesiones captantes de contraste o hiperintensidades en secuencias T2 fuera de estriado, tálamo o corteza en la RM craneal[3].

8. TRATAMIENTO

Actualmente no hay tratamiento eficaz para la ECJ. Varios compuestos han demostrado antagonizar la propagación de prion en modelos celulares y animales mediante distintos mecanismos de acción: obstaculizando la interacción entre PrP^{c} y PrP^{sc}, neutralizando priones, evitar agregación, manipulando moléculas de señalización asociadas a PrP^{sc} o inhibición de las rutas de trafico de PrP^{sc}[8,9].

Algunos de los fármacos estudiados:

- Derivados de la quinina: quinacrina en combinación con clorpromazina y biquinolina.
- Polianiones sufatados: rojo Congo y pentosa polisulfato.
- Aminotiazoles: inhiben propagación, reducen niveles PrP^{sc} y su paso BHE.
- Compuestos de sulfonilureas: glimpyridina.
- Antibióticos: tetraciclinas, anfotericina, rapamicina.
- Ac anti-prion, inmunización.
- Terapia ARN.

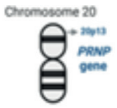
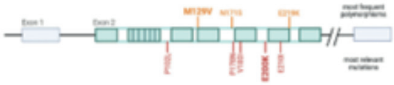
Precauciones especiales:

- No se requiere aislamiento del paciente en cuartos especiales y el contacto de familiares y personal médico no implica riesgo. El agente transmisible es resistente a la ebullición, al tratamiento con formalina y alcohol y a la radiación ultravioleta, pero puede inactivarse en autoclave a 132 °C durante 1 hora o inmersión 1 hora en solución de hipoclorito de sodio al 5 %.

- Los tejidos de alta infectividad son SNC y ojo, el LCR se considera de baja infectividad. La ropa impregnada con sangre, LCR o tejidos de alto riesgo debe ser quemada por incineración.

- La sospecha de ECJ es de declaración obligatoria.

Figura 5. Biomarcadores diagnósticos

Biomarcadores		Principales hallazgos	Relevancia cínica
Neurofisiológicos	 Electroencefalograma (EEG)  Polisomnografía (PSG)	• Complejos periódicos de ondas agudas • Enlentecimiento de actividad de fondo • FIRDA (actividad delta frontal rítmica) • Aumento de potenciales de baja frecuencia: ratio alpha/theta en EEG de reposo En insomnio familiar fatal (IFF): • reducción del tiempo total de sueño • pérdida de husos y complejos K • disrupción de la estructura normal de sueño • fragmentación del sueño	• El EEG es un biomarcador útil en ECJ • Los complejos periódicos de ondas agudas son más frecuentes en estadios tardíos • La utilidad de la PSG está actualmente restringida al IFF
Imagen	Resonancia magnética craneal  PET-Glu	• Hiperintensidades T2-FLAIR en ganglios basales • Restricción en difusión en al menos 2 regiones corticales: ribete y/o restricción en caudado, putamen o tálamo • Menor ratio N-Acetilaspartato (NAA)/ creatinina (Cr) por espectroscopia • Disminución de metabolismo de glucosa en regiones extensas de corteza y ganglios basales • Insomnio familiar fatal: hipometabolismo talámico	• La RM craneal es un biomarcador diagnostico útil en prionopatias (T2-FLAIR, restricción en difusión) • PET-FDG no es actualmente una herramienta diagnóstica para ECJ pero puede ser útil para IFF
Genética			• Mutación E200K es la más frecuente. • Polimorfismo en el codón 129 puede influenciar la susceptibilidad a ECJ (85-95 % homocigoto Met)
LCR	Proteína 14-3-3  t-tau y ratio t-tau/p-tau RT-QuIC Neurofilamentos A-syn, ubiquitina, neurogranina, calmodulina, MDH1 Biomarcadores gliales (YKL-40, CHIT-1 y GFAP) Total PrP	• Niveles aumentados	• RT-QuIC es el biomarcador más efectivo • T-tau, ratio t-tau/p-tau y proteína 14-3-3 se puede utilizar en combinación con RT-QuIC • El resto no están aprobados en clínica
Plasma	Neurofilamentos  t-tau YKL-40 Total PrP	• Niveles aumentados	• No aprobados actualmente en clínica
Mucosa nasal	 RT-QuIC para detección de priones	• Positiva para proteína priónica patológica (PrPSc)	• No aprobados actualmente en clínica

Adaptado de Altuna M, Ruiz I, Zelaya MV, Mendioroz M. Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review. Medicina (Kaunas). 2022 Mar 25;58(4):473. doi: 10.3390/medicina58040473. PMID: 35454316; PMCID: PMC9030755.

- Una vez fallecidos los pacientes pueden ser incinerados (de elección), pueden donar cerebro al banco de cerebros para investigación.

9. PUNTOS CLAVE

Las prionopatías son enfermedades neurodegenerativas rápidamente progresivas causadas por priones. La enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica es la más frecuente y su forma típica consiste en demencia rápidamente progresiva, ataxia, mioclonías y finalmente mutismo acinético con una mortalidad mayor al 70 % en los primeros meses.

Para su diagnóstico, además de criterios clínicos del CDC, la detección de priones en líquido cefalorraquídeo a través de la técnica RT-QuIC ha demostrado una alta especificidad y sensibilidad.

En el diagnóstico diferencial de demencia y mioclonías se deben descartar causas infecciosas, tóxico-metabólicas, neoplásicas y paraneoplásicas como encefalitis autoinmunes tratables.

Las formas genéticas son la ECJ familiar, el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker y el insomnio familiar fatal, causadas por mutaciones en el gen PRNP de la proteína prion celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geschwind MD. Prion Diseases. Continuum (Minneap Minn). 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1612-38.
2. Sitammagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
3. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. Practical Neurology. 2017 Apr;17(2):113-121.
4. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. Practical Neurology 2019;19:49-55.
5. Zerr I. Laboratory diagnosis of Creutfeldt-Jakob disease. The New England Journal of Medicine. April 2022.
6. Cazzaniga FA, Bistaffa E, De Luca CMG, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: real-time quaking induced conversion (RT-QuIC) assay represents a major diagnostic advance. Eur J Histochem 2021;65:3298.
7. Geschwind MD. Rapidly progressive dementia: prion diseases and other rapid dementias. Continuum (Minneap Minn) 2010;16(2 Dementia):31Y56.
8. Zafar S, Noor A, Zerr I. Therapies for prion diseases. Handbook of Clinical Neurology. 2019;165:47-58.
9. Vallabh SM, Minikel EV, Schreiber SL, Lander ES. Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):361-368.
10. Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol 2021;20:235-46.
11. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haïk S, Kovacs GG, Ladogana A, *et al*. Biomarkers and Diagnostic Guidelines for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Lancet Neurol. 2021;20:235-246.
12. Altuna M, Ruiz I, Zelaya MV, Mendioroz M. Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review. Medicina (Kaunas). 2022 Mar 25;58(4):473.
13. Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T, Shirabe S, Atarashi R, Mutsukura K, Satoh A, Kataoka Y, Nishida N. High Sensitivity of an ELISA Kit for Detection of the Gamma-Isoform of 14-3-3 Proteins: Usefulness in Laboratory Diagnosis of Human Prion Disease. BMC Neurol. 2011;11:120.
14. Figgie MPJ, Appleby BS. Clinical Use of Improved Diagnostic Testing for Detection of Prion Disease. Viruses. 2021;13:789. doi: 10.3390/v13050789.

BLOQUE VI

Patologías neurológicas

Traumatismos

Coordinador

Ayoze González Hernández
Vocal del Comité *ad hoc* de Traumatismo Craneal de la SEN en el bienio 2022-2023.
Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas.
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Fernando Pessoa, Las Palmas.

CAPÍTULO 45

Traumatismo craneoencefálico

Ángel Berbel García
Servicio Neurología, Hospital Cruz Roja, Madrid.

Alfonso Lagares Gómez
Servicio Neurocirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid. Catedrático de Neurocirugía, Universidad Complutense de Madrid.

Ana María Castaño León
Servicio de Neurocirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

A lo largo del capítulo se abordará el traumatismo craneoencefálico desde dos perspectivas distintas. Por un lado, el proceso agudo y de atención inmediata y por otro lado la entidad clínico-patológica asociada a un deterioro cognitivo crónico conocido con encefalopatía traumática crónica.

1. TRAUMA CRANEAL AGUDO

1.1 Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se define como una alteración de la función cerebral, o cualquier otra evidencia de patología cerebral, causada por una fuerza externa[1]. Es una de las causas más frecuentes de consulta en las urgencias traumatológicas. Varía en gravedad desde leve a moderado y grave. El traumatismo craneoencefálico grave tiene una mortalidad elevada, que puede alcanzar el 30-40 %, y los que lo sobreviven presentan con frecuencia importantes secuelas tanto físicas como psiquiátricas, emocionales o cognitivas, que alteran tanto sus vidas como las de sus familias, representando un elevado coste a la sociedad.

El TCE es un importante problema a nivel mundial, ya que se estima que se producen en torno a unos 50 millones de traumatismos anualmente en el mundo. El TCE representa del 30-40 % de todas las muertes traumáticas y las lesiones neurológicas, lo que lo mantienen como la causa más importante de discapacidad por enfermedad neurológica. El TCE cuesta a la economía mundial en torno a los 400 billones de dólares, lo cual se estima que es en torno al 0,5 % de la riqueza mundial anual[1].

1.2 Epidemiología

Globalmente el TCE es una causa principal de muerte y discapacidad, determinando una importante carga para los pacientes, sus familiares y para la sociedad. La incidencia anual de TCE en países de nuestro entorno se encuentra entre los 150 y 370 casos por cada 100 000 habitantes por año. En los países poco desarrollados se está produciendo un incremento de los traumatismos secundarios a accidentes de tráfico que afectan a sujetos jóvenes, debido al incremento en el uso de los vehículos a motor. La epidemiología en los países desarrollados está cambiando[1,2]. La implantación de leyes más estrictas sobre el consumo de alcohol y el carné por puntos, así como diferentes medidas preventivas han hecho que se haya reducido en parte la incidencia de accidentes de tráfico, mientras que la incidencia por caídas está incrementándose en pacientes de mayor edad.

1.3 Clasificación

Tradicionalmente el traumatismo craneoencefálico se ha clasificado por el mecanismo (cerrado o penetrante), por la gravedad clínica del mismo usando la escala de coma de Glasgow (GCS) o por el daño estructural presente en la primera TC craneal.

La escala de coma de Glasgow[3] se utiliza para valorar el nivel de conciencia en función de la reactividad ocular, verbal y motora del paciente a diferentes estímulos (Tabla 1). Es fácilmente aplicable por personal sanitario y orienta sobre la gravedad y el pronóstico del TCE, ya que el nivel de conciencia es el indicador más sensible de la función cerebral global del paciente. Encuentra su principal limitación en la valoración de los niños, personas con trastornos del lenguaje, intoxicados o ancianos con problemas cognitivos.

Tabla 1. Escala de coma de Glasgow

Puntos	Motor	Verbal	Ocular
1	Ninguna	Ninguna	Ninguna
2	Extensión (descerebración)	Ruidos incomprensibles	Apertura ocular al dolor
3	Flexión patológica (decorticación)	Palabras inapropiadas	Apertura ocular a la llamada
4	Retira al dolor	Confuso	Apertura espontánea
5	Localiza el estímulo doloroso	Orientado	
6	Obedece órdenes		

El valor obtenido en cada esfera será el de la mejor respuesta obtenida en cada hemicuerpo explorado.
Adaptado de glasgowcomascale.org.

La clasificación de los TCE más utilizada, que nos indica qué tipo de manejo va a requerir el paciente, divide clínicamente a los pacientes en tres grupos según la puntuación en la GCS. Si la puntuación es de 15 a 14 se trata de un TCE leve, si la puntuación es entre 9 y 13 un TCE moderado y si es menor de 8 un TCE grave. Con respecto a la clasificación según las lesiones estructurales se distingue entre lesiones focales y difusas.

1.4 Fisiopatología

El traumatismo craneoencefálico produce diferentes lesiones en el parénquima cerebral. Se distingue entre aquellas lesiones que se producen en el momento del traumatismo y son consecuencia directa de él (lesiones primarias), y aquellas que se desarrollan a partir de los mecanismos fisiopatológicos desencadenados por las lesiones primarias.

- **Lesiones cerebrales primarias**

  Los TCE producen lesiones diferentes en función de la energía del trauma y de los diferentes mecanismos lesivos. El daño cerebral se produce por fuerzas externas como consecuencia de un impacto directo, aceleración o deceleración brusca, un objeto penetrante, o la onda expansiva de una explosión. La naturaleza, intensidad, dirección y duración de estas fuerzas son las que determinan el patrón y extensión de la lesión neurológica.

  Entre las lesiones primarias que se encuentran en el TCE destacamos:

  1) Lesiones extracerebrales

  - *Fracturas craneales*: en general se producen por impactos directos. Se distinguen fracturas craneales lineales, deprimidas (cuando alguno de los fragmentos se proyecta inferiormente hacia el cerebro y a veces requiere de tratamiento quirúrgico para elevar el fragmento), fractura diastásica (cuando se produce una separación a nivel de una sutura craneal), o fracturas de base de cráneo.

  - *Hematoma epidural*: consiste en una colección de sangre entre el cráneo y la duramadre. Es más frecuente en adultos jóvenes. Se asocia a fracturas del hueso temporal que atraviesan el surco de la arteria meníngea media, por lo que el sangrado es arterial y supone una urgencia neuroquirúrgica, siendo vital su reconocimiento precoz.

    La presentación clínica es variable y depende del tiempo que haya transcurrido desde el traumatismo y la rapidez de crecimiento del hematoma. Inicialmente casi la mitad de los pacientes presenta solo náuseas y vómitos, cefalea o solo una ligera desorientación. Es típica la presentación con intervalo lúcido, seguido de deterioro de nivel de conciencia secundario al crecimiento del hematoma. Sin embargo, esta presentación solo ocurre en un tercio de los casos. La mayor parte de los pacientes desarrolla disminución del nivel de conciencia y signos localizadores como hemiparesia o dilatación pupilar.

    La imagen característica en TC es la de una colección hiperdensa extra-axial con forma de lente biconvexa o lenticular. Característi-

camente puede cruzar las inserciones de la duramadre, pero no las suturas.

- *Hematoma subdural agudo*: se define como la presencia de una colección de sangre entre la duramadre y la aracnoides que cubre la superficie cerebral. La causa más frecuente es el TCE, aunque pueden aparecer hematomas subdurales agudos en enfermos sin aparente trauma craneal, principalmente en sujetos anticoagulados o con discrasias sanguíneas, o como resultado de la rotura de malformaciones vasculares cerebrales.

  La presentación clínica depende de la gravedad de la lesión inicial y de la velocidad de crecimiento del hematoma. Puede aparecer también un intervalo lúcido tras el trauma, aunque en más de la mitad de los casos, los pacientes permanecen inconscientes desde el trauma. La frecuencia de lesión cerebral difusa asociada hace que el pronóstico del hematoma subdural agudo sea malo, con una mortalidad en torno al 35 %.

  En la TC craneal suele verse una colección hiperdensa, pero hasta en un 40 % es mixta, dependiendo del tiempo de evolución del sangrado. Presentan una forma en media luna y característicamente cruzan las suturas, pero no las inserciones durales.

- *Hemorragia subaracnoidea*: la presencia de sangre en forma difusa o focal en los surcos cerebrales es muy frecuente tras un TCE.

2) Lesiones intracerebrales

- *Contusión cerebral hemorrágica o no hemorrágica*: consiste en áreas heterogéneas de necrosis, infarto, hemorragia y edema cerebral. Es la lesión que se observa con mayor frecuencia en la TC craneal de los pacientes con TCE grave, en forma de áreas heterogéneas de aumento de densidad, asociadas a zonas de hipodensidad que corresponden a edema o necrosis. Es habitual que aumenten de volumen en TC sucesivas, ya sea el componente hemorrágico o el edema perilesional. Pueden ocurrir en la región de impacto o en zonas alejadas por «contragolpe» por un mecanismo poco conocido. Las lesiones se localizan habitualmente en las zonas del parénquima que hacen contacto con superficies óseas rugosas, como las zonas basales (frontales orbitales y polares, y temporales anteriores e inferiores). La repercusión clínica de estas contusiones cerebrales es muy variable y depende de la localización, tamaño y número de las lesiones. Pueden encontrarse contusiones en pacientes con trauma leve y pérdida de conciencia inicial breve o incluso inexistente. Habitualmente producen alteraciones del comportamiento debido a la localización frontal o temporal de las lesiones. Las contusiones cerebrales pueden asociarse a lesión axonal difusa en los lugares concretos del parénquima cerebral (los núcleos grises o sustancia blanca) en los que se produce mayor disrupción del tejido y de los vasos sanguíneos, en cuyo caso sería más correcto denominarlas hematomas intracerebrales. El pronóstico de recuperación de estos déficits difiere del de la lesión axonal difusa en que la recuperación en las contusiones es rápida los primeros 2-4 meses, pero posteriormente es muy escasa, al contrario de lo que ocurre en la lesión axonal difusa en la que la recuperación continúa hasta más de 12 meses. En los casos de contusiones múltiples y asociadas a hematomas subdurales la mortalidad es alta.

- *Lesión axonal traumática*: aunque su descripción histórica es de base anatomopatológica, se asocia a la aparición de lesiones puntiformes, hemorrágicas o no, en la interfase entre la sustancia gris y la sustancia blanca o en los haces de fibras blancas tras un TCE a gran velocidad por un mecanismo de aceleración-deceleración brusca. Su localización más frecuente es la sustancia blanca subcortical, cuerpo calloso y el tronco. Tiene una alta mortalidad y morbilidad, pudiendo llevar a un estado vegetativo persistente. Existe una relación entre el número, bilateralidad y profundidad de las lesiones con el pronóstico de los enfermos. La RM craneal es útil en el diagnóstico y clasificación de estas lesiones asociadas al daño axonal traumático.

- *Edema cerebral o swelling cerebral*: en ocasiones el único hallazgo en la TC en pacientes con TCE grave es la obliteración de cisternas y la pérdida de surcos cerebrales debidos a edema generalizado. Clínicamente

los pacientes pueden estar muy afectados, en coma, y pueden requerir de cirugía descompresiva. Más infrecuentemente, puede asociar desplazamiento de la línea media y pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y la blanca por anoxia cerebral en los casos más graves.

- *Hemorragia intraventricular*: la presencia de sangre en los ventrículos suele ser secundaria al mismo trauma o a una hemorragia subaracnoidea. Con frecuencia la presencia de hemorragia ventricular se asocia a la existencia de lesiones asociadas al daño axonal traumático, con localización preferente a nivel del cuerpo calloso.

- **Lesión cerebral secundaria**

El daño secundario se considera aquel producido por la cascada de procesos celulares o moleculares originados por las distintas lesiones primarias durante las horas, semanas, meses e incluso años tras el TCE y al daño producido por otros factores extracraneales (hipotensión, hipoxia, acidosis, anemia, hipertermia, hiper/hipoglucemia e hiper/hiponatremia). Entre el daño secundario se incluyen las distintas formas de isquemia cerebral, el edema cerebral, la hipertensión intracraneal (HTIC), la hidrocefalia y la infección. La variabilidad individual en los mecanismos de respuesta tras el daño inicial es especialmente importante en el daño secundario. Entre estos mecanismos se encuentra la liberación masiva de neurotransmisores excitadores como el glutamato, la respuesta inflamatoria con generación de radicales libres, el daño mediado por calcio o la disfunción mitocondrial. Por tanto, se considera que el daño secundario es potencialmente prevenible y tratable por lo que la aplicación temprana de protocolos basados en la neuroprotección y detección precoz podría tener un efecto en la mejora de los resultados en estos pacientes.

1.5 Pruebas complementarias

La TC craneal es el método de elección para el diagnóstico en urgencias para establecer el daño estructural y para determinar el desarrollo de hemorragias intracraneales debido a la rapidez para obtener el estudio y la disponibilidad en la mayoría de los hospitales de 2º y 3º nivel. La radiografía simple de cráneo no tiene utilidad en la actualidad. Las lesiones intracraneales traumáticas ocurren con frecuencia en el trauma craneal grave y moderado, pero se describen hasta en el 14 % de pacientes con GCS 14, siendo superiores en algunos subgrupos de riesgo como los pacientes ancianos y en tratamiento anticoagulante/antiagregante. Las indicaciones de realización de TC craneal se describen en el apartado de Manejo.

La RM craneal no es útil a la hora del manejo agudo de los pacientes con trauma craneal dada la complejidad logística, duración de la técnica y la poca información que aporta para las decisiones clínicas en la fase aguda. En las fases subagudas o crónicas la RM es más útil que la TC dado que permite la identificación de lesiones que suelen ser infradiagnosticadas mediante la TC como la lesión axonal traumática, daño hipóxico isquémico o lesión de fosa posterior[4].

Dado que el trauma craneal es una lesión dinámica y que la patología evoluciona, la realización de TC de seguimiento es aconsejable si la TC inicial es patológica o si existe deterioro clínico durante la observación del paciente. La aparición de nuevas lesiones ocurre hasta en el 16 % de los pacientes con lesiones difusas, y en el 25-45 % de los pacientes con contusiones pueden experimentar crecimiento significativo[5]. Esta frecuencia de progresión de las lesiones es mayor si se realiza la TC en las primeras dos horas tras el traumatismo por lo que es especialmente importante repetir TC si el paciente experimenta deterioro a pesar de una primera TC craneal precoz con poca carga lesional. La mayor parte de las lesiones progresan en torno a las 6-9 horas del traumatismo.

La presencia de disecciones arteriales (extracraneales o intracraneales) se ha detectado hasta en un 17 % de los pacientes con lesiones traumáticas cervicales y en aquellas con lesiones de base de cráneo que afecten al canal carotídeo. La realización de angio-TC tras un traumatismo craneocervical se basa en los criterios de Denver[6]. Por otro lado, los aneurismas traumáticos se han detectado hasta en un 15 % de los pacientes con traumatismos penetrantes. Por tanto, en pacientes con trauma craneal penetrante, la realización de una angio-TC está indicada en la presencia de un hematoma intracraneal o cuando la lesión pe-

netrante cruza la línea media. En ambas circunstancias, es aconsejable que cuando la situación clínica del paciente lo permita, se complete el estudio mediante angiografía cerebral para descartar la existencia de otras lesiones y comprobar la repercusión hemodinámica del daño vascular traumático.

1.6 Manejo diagnóstico y terapéutico

Existe evidencia sobre la mejor evolución de los pacientes si son manejados siguiendo las guías estandarizadas de tratamiento pre e intrahospitalario, así como de la centralización de estos pacientes en centros con gran experiencia y disponibilidad de tratamiento neuroquirúrgico durante las 24 horas. Por tanto, todo paciente con TCE potencialmente grave debe ser trasladado a un centro que cumpla estas condiciones lo antes posible[7].

1.7 Manejo prehospitalario

El objetivo principal de la atención prehospitalaria en los pacientes con TCE debe ser monitorizar al paciente para detectar y prevenir la aparición de lesiones secundarias producidas por hipotensión, hipoxia o hipoglucemia, dado que estos insultos sistémicos pueden agravar la lesión cerebral inicial. Para ello se realizarán las maniobras de soporte vital básico y avanzado que permitan establecer y mantener una vía aérea permeable, logrando una adecuada ventilación y oxigenación, y asegurar una adecuada circulación. Según el *Advanced Trauma Life Support* (ATLS), la valoración inicial de un paciente con TCE se basa en la realización del clásico ABC (*airway, breathing, circulation*).

La presión arterial sistólica debe mantenerse en un mínimo de 100 mmHg. Se debe mantener la inmovilización de la columna cervical, ya que el 4-8 % de los pacientes con lesiones cerebrales puede presentar lesiones cervicales concomitantes.

Si hay signos clínicos de herniación (por ejemplo, pupila dilatada uni o bilateralmente), se puede administrar terapia osmótica o hiperventilar el paciente hasta conseguir un dióxido de carbono al final de la espiración (*end-tidal* CO2) entre 30-35 mmHg como medida temporal hasta que los signos de la herniación se resuelven o hasta una evaluación adicional en el área hospitalaria.

1.8 Atención inicial en el servicio de urgencias hospitalarias

La manifestación clínica del TCE es muy heterogénea, con situaciones clínicas que varían desde un trauma banal al paciente en coma.

Uno de los objetivos principales del proceso diagnóstico y manejo del paciente es la rápida identificación de aquellos pacientes en riesgo de desarrollar una lesión intracraneal traumática que requiera tratamiento específico y condicione riesgo de morbimortalidad para el paciente. La necesidad de descartar la presencia de lesión cerebral traumática deberá estar basada en la presencia de síntomas (pérdida de consciencia, amnesia), signos clínicos (nivel de conciencia, focalidad, estigmas de fractura en la base del cráneo), factores de riesgo o el mecanismo de lesión:

1) Paciente consciente

La mayoría de las consultas por TCE corresponden a TCE leves en los que rara vez (aproximadamente un 2 %) se producirá un deterioro neurológico que requiera tratamiento neuroquirúrgico u hospitalización. Por tanto, es necesario fundamentar la realización de pruebas complementarias según los síntomas, signos y otros factores de riesgo asociados al desarrollo de lesión intracraneal para evitar gasto de recursos innecesarios y no prolongar la estancia del paciente en urgencias.

La exploración neurológica debe ser completa en pacientes que puedan colaborar. En los pacientes agitados o con disminución del nivel de conciencia toman especial relevancia los puntos valorados en la GCS (respuesta ocular, verbal y motora) y la exploración de los pares craneales: reflejos oculares intrínsecos (evolución del tamaño y reactividad pupilar), movimientos oculares extrínsecos, reflejo corneal, reflejos oculocefálicos y oculovestibulares (tras descartar lesión cervical) y la existencia o no de parálisis facial periférica y de paresias o posturas en extensión o flexión de los miembros ante estímulos dolorosos.

En cuanto a los criterios que debe cumplir un paciente para considerar necesario la realización de TC craneal existen varias guías a nivel europeo (NICE, EAN, escandinavas, etc.)[8]. En general, se puede considerar in-

dicada la solicitud de una TC craneal si se cumple cualquiera de estas condiciones:

- GCS <15

- Independientemente del GCS en la evaluación, en caso de que se evidencie:
  > Amnesia retrógrada >30 minutos previos al TCE
  > Focalidad neurológica
  > Sospecha de fractura abierta o deprimida
  > Signos sugerentes de fractura base cráneo: hemotímpano, ojos mapache, signo Battle, fístula LCR (oto- o rinolicuorrea)
  > Crisis postraumática
  > Varios vómitos
  > Edad >65 años
  > Trastorno de coagulación o tratamiento anticoagulante/antiagregante plaquetario
  > Mecanismo lesional: atropellados, tráficos, caídas de >1 m o 5 peldaños
  > Cirugía craneal previa
  > No evaluables: intoxicados, historia inconcluyente

2) Paciente inconsciente

Los principios de la atención del paciente con TCE inconsciente en la urgencia son idénticos a los que se aplican a los pacientes politraumatizados. La prioridad son la estabilización y la evaluación diagnóstica. En primer lugar, se debe revalorar el ABC. En segundo lugar, se debe descartar la existencia de lesiones potencialmente mortales en otros órganos, por lo que la valoración inicial debe ser hecha por un equipo multidisciplinar capaz de descartar lesiones a distintos niveles y decidir cuáles deben ser tratadas de forma prioritaria. La anamnesis debe ser obtenida de la familia o del equipo prehospitalario, siendo el dato más importante de cara al pronóstico del paciente, conocer cuál era su situación neurológica cuando fue encontrado (respiración, conciencia, verbalización y movilidad de las cuatro extremidades), así como cuál fue la asistencia inicial, el tiempo transcurrido, las condiciones de traslado al hospital; y debe registrarse el mecanismo del traumatismo. En pacientes en situación de shock hemorrágico se ha demostrado que la reanimación equilibrada con hemoderivados es beneficiosa y puede extenderse a pacientes con TCE. Sin embargo, no se recomienda aplicar el concepto de hipotensión permisiva si se sospecha un TCE asociado.

1.9 Manejo del paciente con TCE leve y moderado

Los pacientes con trauma craneal leve deben permanecer en observación un mínimo de 6 horas, recibiendo como tratamiento analgésicos y antieméticos si lo precisan y fluidoterapia o dieta líquida. En el caso de un paciente anticoagulado o antiagregado, la presencia de una TC patológica determinará la suspensión del tratamiento anticoagulante y la reversión rápida del mismo independientemente del volumen lesional o situación clínica del paciente.

Durante este tiempo se deberá vigilar la existencia de cualquier dato de focalidad neurológica o disminución del nivel de conciencia. Pasadas 6 horas sin que haya existido deterioro y si no se han encontrado hallazgos en la TC craneal, en caso de que se haya realizado, puede ser dado de alta a domicilio para continuar observación domiciliaria con una hoja de recomendaciones a seguir en caso de deterioro. Si el paciente presenta factores de riesgo (coagulopatía, anciano, antecedente neuroquirúrgico, intoxicación), o presenta lesión intracraneal en la TC craneal deberá ser vigilado en el hospital durante al menos 24 horas ya que existe riesgo de deterioro tardío.

Si durante la observación se produjera un deterioro neurológico se debe realizar una nueva TC craneal. Si la TC inicial es normal no es necesaria la realización de un nuevo estudio radiológico en el caso de ausencia de deterioro en pacientes anticoagulados.

Todos los pacientes con TCE moderado deben ingresar para observación hasta que recuperen un buen nivel de conciencia. Debe repetirse la TC craneal a las 6-8 horas si el paciente no ha recuperado una puntuación en la GCS de 14 o 15 o en cualquier momento si el paciente presenta un deterioro neurológico.

1.10 Manejo del paciente en UCI

1.10.1 Prevención del daño cerebral secundario

Las lesiones cerebrales en los pacientes con TCE tienen dos componentes: la lesión cerebral primaria por daño directo debido al trauma que no se

puede revertir y la lesión cerebral secundaria. La lesión cerebral secundaria se define como cualquier evento fisiológico que puede ocurrir en minutos, horas o días después de la lesión inicial y conduce a una mayor lesión cerebral. Por tanto, un elemento importante en el cuidado de estos pacientes es prevenir, detectar y tratar el daño cerebral secundario y establecer las mejores condiciones que permitan la recuperación neuronal. La óptima oxigenación, la perfusión cerebral, la nutrición, el control de la glucemia y la temperatura están indicados como en cualquier otro paciente crítico.

1.10.2 Monitorización

La monitorización clínica es imprescindible en estos pacientes e incluye el buscar una serie signos de alarma como son un deterioro en la puntuación motora de la escala de coma de Glasgow o el desarrollo de alteraciones pupilares. Sin embargo, los pacientes que han sufrido un TCE moderado o grave y que requieren sedación o ventilación mecánica no se pueden explorar clínicamente y deben ser monitorizados con otros sistemas más avanzados. Entre estos sistemas de monitorización están las pruebas de neuroimagen, sobre todo la TC, con la que se ha descrito el desarrollo de lesiones cerebrales en un 29-44 % de los pacientes con TCE.

La monitorización cerebral multimodal consiste en el uso de múltiples monitores que permiten la detección precoz de trastornos fisiológicos que causan lesiones cerebrales secundarias, y también sirven para proporcionar objetivos terapéuticos individualizados para los pacientes con TCE. El sistema de neuromonitorización más utilizado, además de la presión intracraneal, es la oximetría cerebral.

La presión intracraneal (PIC) es el parámetro más utilizado para dirigir el tratamiento en los pacientes con TCE. La hipertensión intracraneal produce una reducción de la presión de perfusión cerebral (PPC) con el consiguiente riesgo de isquemia. La PPC se calcula restando a la tensión arterial media el valor de la PIC (PPC = TAM – PIC). Se recomienda, con un nivel de evidencia IIB, dirigir el tratamiento de los pacientes con TCE grave mediante la monitorización de la PIC y así reducir la mortalidad intrahospitalaria y a las 2 semanas del traumatismo. El objetivo del tratamiento es mantener la PIC por debajo de 20 mmHg y la PPC entre 60 y 70 mmHg, dependiendo de la autorregulación del paciente. Sin embargo, en la última versión de las guías de la Brain Trauma Foundation se recomienda tratar la PIC por encima de 22 mmHg porque los valores por encima de este nivel se asocian con un aumento de la mortalidad[9,10].

La oxigenación cerebral puede ser medida de forma invasiva mediante la determinación local de la presión tisular de oxígeno (PtIO2). El método más común para monitorizar la PtIO2 es empleando un catéter polarográfico tipo Clark. Valores de PtIO2 inferiores a 20 mmHg mantenidos durante 5 minutos pueden indicar una hipoxia regional.

1.10.3 Tratamiento quirúrgico de las lesiones intracraneales

Los criterios quirúrgicos incluyen el nivel de consciencia, la focalidad neurológica, el volumen de las lesiones, el grosor del hematoma o los signos de compresión cisternal o desviación de línea media. En líneas generales se han resumido en la Tabla 2[11-13].

1.10.4 Tratamiento de la hipertensión intracraneal

Las *Guías de Práctica Clínica* de la Brain Trauma Foundation son las guías más aceptadas para el tratamiento del TCE y en su versión del año 2007 estas guías presentaban un algoritmo para el tratamiento de la hipertensión intracraneal. El tratamiento de la hipertensión intracraneal se realiza de forma escalonada y en el cuadro se presenta un algoritmo modificado del American College of Surgeons (Tabla 3)[7].

El diseño, la definición de hipertensión intracraneal refractaria y tratamiento escalonado de los dos ensayos clínicos randomizados sobre el efecto de la craniectomía descompresiva en el TCE grave (DECRA, RescueICP) son variables. En cualquier caso, el beneficio sobre la mortalidad es evidente en aquellos enfermos que presentan PIC >25 mmHg durante periodos de al menos 1 hora a pesar de sedoanalgesia, relajación muscular, terapia osmolar, hipotermia, hiperventilación y drenaje LCR. No se ha demostrado el beneficio de la realización de craniectomía descompresiva con umbrales o duración menores.

Sin embargo, es más incierta la recuperación funcional de estos pacientes puesto que la disminución en la mortalidad viene acompañada de una mayor tasa de supervivientes en situación de dependencia parcial y total.

Por tanto, se debe consensuar entre el equipo de cuidados intensivos, neurocirugía y familiares su

Tabla 2. Indicaciones generales para la realización procedimiento neuroquirúrgico urgente

Hematoma epidural	Volumen >30 cm^3, independientemente del GCS
	GCS <13 y grosor >15 mm o desplazamiento línea media >5 mm o déficit focal
Hematoma subdural	Grosor >10 mm o desplazamiento línea media >5 mm independientemente del GCS.
	Grosor <10 mm o desplazamiento línea media <5 mm pero el paciente experimenta caída en ≥2 puntos del GCS desde el TCE a la admisión en el hospital o en presencia de arreactividad pupilar
Contusiones	Volumen >50 cm^3, independientemente del GCS
	Volumen >20 cm^3 + desplazamiento línea media >5 o compresión cisternal y paciente con GCS 6-8
Lesiones fosa posterior	GCS <15 y efecto masa (deformidad o compresión del IV ventrículo, compresión cisternal o hidrocefalia obstructiva)
Fracturas deprimidas	Abiertas y con depresión mayor que el grosor de la calota
	Abiertas y con sospecha de desgarro dural

Adaptado de Bullock MR, *et al*.[11-13].

Tabla 3. Tratamiento escalonado de la hipertensión intracraneal

Primer nivel: medidas generales

- Analgesia y sedación
- Elevar la cabecera de la cama a 30º
- Evitar hipoxemia (PaO2 >80 mmHg) e hipercapnia (PaCO2 entre 35-40 mmHg)
- Evitar hipotensión (mantener PPC entre 60-70 mmHg)
- Evitar fiebre (temperatura vesical <37,5 ºC)
- Control de la glicemia (glucemia capilar entre 110-180 mg/dl)
- Profilaxis anticomicial en los casos indicados

Si la PIC presenta valores superiores a 20-25 mmHg, valorar repetir TC para descartar la presencia de una lesión potencialmente quirúrgica

Segundo nivel:

- Drenaje de LCR si se dispone de un drenaje ventricular externo
- Terapia osmótica:
  - Manitol: 0,25-1 g/kg. No sobrepasar osmolalidad de 320 mOsm/l
  - SSH al 3 %: 250 ml. No sobrepasar sodio en suero de 160 mEq/l
  - SSH al 7,5 %: 1,5 ml/kg. No sobrepasar sodio en suero de 160 mEq/l
- Relajantes musculares
- Mantener PaCO2 entre 30-35 mmHg

Si la PIC presenta valores superiores a 20-25 mmHg, valorar repetir TC para descartar la presencia de una lesión potencialmente quirúrgica

Tercer nivel:

- Craniectomía descompresiva
- Coma barbitúrico
- Hipotermia moderada: temperatura vesical entre 32-35 ºC

Adaptado de American College of Surgeons Best Practices in the management of Traumatic Brain Injury[7].

indicación, teniendo en cuenta la recuperación esperada basándose en la lesión primaria y condición clínica tras TCE.

1.11 Resumen/puntos clave

El traumatismo craneoencefálico es una causa frecuente de morbimortalidad. La epidemiología del TCE ha cambiado en los últimos años afectando cada vez más a pacientes ancianos, siendo las caídas la causa más frecuente. La escala de coma de Glasgow continúa siendo el método más utilizado de evaluación y clasificación del TCE. Se distingue entre lesiones primarias (causadas por el propio traumatismo) y lesiones secundarias (consecuencia de las propias lesiones primarias, complicaciones sistémicas como hipotensión o hipoxia o trauma sistémico en pacientes politraumatizados). El manejo del TCE se basa en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones primarias y en la prevención de las secundarias.

2. ENCEFALOPATÍA TRAUMÁTICA CRÓNICA

2.1 Introducción

Los términos encefalopatía traumática crónica (ETC o CTE en inglés), definición neuropatológica y síndrome de encefalopatía traumática (SET o TES en inglés), se han incluido recientemente en el vocabulario médico, aunque existen referencias a estas patologías desde los años 20 del siglo pasado. Por aquel entonces Martland[14] un neuropsiquiatra describió las secuelas cognitivas y motoras de los boxeadores, que definió como *punch drunk* y que posteriormente se renombraron como demencia pugilística. Esta entidad ha adquirido importancia por la repercusión en los medios de la presencia de estas patologías en deportistas de contacto profesionales, fundamentalmente fútbol americano, hockey, fútbol (*soccer*), etc., y la implicación que esto puede suponer, desde el punto de vista médico-legal si se reconociera como enfermedad profesional. De hecho, las asociaciones profesionales de estos deportes y algunas sociedades científicas, todavía no reconocen la relación entre la entidad y los traumatismos craneales repetidos[15].

2.2 Epidemiología

La incidencia y prevalencia de esta patología es desconocida, y en esto influyen muchos factores, por un

lado, la no existencia de unos criterios patológicos aceptados internacionalmente hasta 2015[16], por otro la ausencia de estudios longitudinales prospectivos de seguimiento de cohortes. Hasta fechas recientes solo había reportes de casos aislados en la literatura[17].

A ello hay que sumar que se ha intentado establecer una relación causa efecto con el traumatismo craneal repetido, de una manera inadecuada; así por ejemplo para determinar la causa de un agente ambiental en una determinada patología no se deben usar los criterios de Oxford, referidos a la toma de decisiones clínicas[18], ni tampoco los ensayos clínicos randomizados que evalúan la eficacia de una intervención[19].

Para poder establecer una posible asociación entre causa y efecto de agentes ambientales, debemos utilizar los criterios de Bradford Hill, formulados en el año 1965[7], que vamos a desarrollar sucintamente para intentar justificar la asociación entre traumatismo craneal repetido y encefalopatía traumática crónica[20].

El primero de ellos es la fuerza de la asociación entre la exposición y la enfermedad. Se acepta internacionalmente que una OR/RR >2 se considera como «fuerte probabilidad». Existen en la actualidad hasta 6 estudios de casos controles con una OR que oscila entre 6 y 440[17,21]. En caso de sospecha de agentes carcinógenos, basta con un estudio para aceptar su potencial influencia.

El segundo es la consistencia, es decir que lo hayan notificado diferentes grupos de estudio, con diferentes técnicas y en diferentes poblaciones, como queda demostrado más arriba.

El tercer punto es que exista una especificidad, ocurriendo siempre en la misma población, aparezca la misma lesión y en la misma localización, aunque la correlación no tiene que ser 1/1; por ejemplo, no todos los fumadores tienen cáncer[22].

El cuarto criterio se refiere a la temporalidad es decir que exista un intervalo más o menos prolongado entre la exposición al riesgo y la aparición de la enfermedad. Es constatable que la sintomatología clínica se manifiesta años después de abandonar la práctica deportiva.

El quinto criterio es la existencia de un gradiente biológico o asociación dosis-respuesta. Hay diferentes estudios que demuestran que los boxeadores que disputaban más peleas, tenían una mayor afectación clínica, o que los jugadores de fútbol americano profesional aumentaban el riesgo de ETC al doble por cada 3 años de competición. También existen hallazgos similares en otros deportes de contacto como fútbol, hockey, etc.

La plausibilidad biológica es el sexto de ellos y consiste en que deben comprobarse hallazgos similares en modelos animales de traumatismo, donde se evidencien hallazgos patológicos superponibles. Los animales que luchan con cornamenta tienen también depósitos vasculares en la profundidad de los surcos.

EL séptimo es la evidencia experimental. Es complicado establecer estudios de prevención, pues no está regulado a día de hoy.

El octavo es la analogía (o más bien que no entre en conflicto) con conocimiento previo que añadiría credibilidad a la hipótesis.

El noveno y último es la coherencia, que viene explicado como una combinación de los criterios anteriores.

En conclusión, estos criterios se desarrollaron para conseguir llegar a un veredicto de causalidad de la asociación observada entre dos variables (originariamente entre los cigarros y el cáncer de pulmón). No obstante, los detractores de esta relación hablan de que puede existir un sesgo de selección en los bancos de cerebros, por lo que se necesitarían estudios longitudinales de seguimiento, que empiezan a aparecer[23].

2.3 Fisiopatología

Los impactos craneales repetidos, conocidos como RHI (*repetitive head impacts*) por sus siglas en inglés, se piensa que pueden aumentar el riesgo de enfermedades neurológicas degenerativas, entre ellas la ETC, aunque a día de hoy no existen análisis cuantitativos y faltan herramientas objetivas validadas. Estos impactos no son de suficiente intensidad como para generar una conmoción, pero generan unos mecanismos lesivos posiblemente similares, que conllevan unas fuerzas de distensión y cizallamiento que generan daño axonal, pero no síntomas clínicos. Se han reportado algunos estudios, que pretenden combinar el número de años que los deportistas han participado en el ámbito profesional, su posición en el terreno de juego y los análisis de impactos detectados en los acelerómetros de los cascos de estos jugadores. Estos han llegado a determinar de una

manera teórica la relación dosis-respuesta de la posibilidad de presentar un deterioro cognitivo en relación al número de impactos[24]. El mecanismo de impacto varía dependiendo de si ocurre de forma sagital (de delante a atrás) o lateral (de lado a lado), siendo estos últimos mucho más lesivos. Estos impactos generarían unas ondas de fluido en los ventrículos laterales y por ende fuerzas de cizallamiento en el *septum pellucidum* que darán lugar a las fenestraciones que se observan en esta estructura anatómica. La distribución asimétrica multifocal y parcheada de las lesiones hace sospechar que se deben al daño mecánico directo. No obstante, el mecanismo isquémico también estaría implicado por encontrarse en la profundidad de los surcos. También la disfunción de barrera y la toxicidad explicarían la distribución perivascular de las mismas[25].

2.4 Clínica[26]

Se han publicado recientemente unos criterios de consenso del SET o TES elaborados a través de un modelo Delphi, lo cual limita su validez e interpretación *in vivo* y las propias recomendaciones del mismo obligan a utilizarlo a día de hoy solo en el ámbito de la investigación y no en la práctica clínica diaria.

El primer criterio que se debe cumplir es el antecedente de exposición a traumatismos repetidos (con o sin sintomatología de conmoción) en los años previos a la aparición de la clínica. Esta exposición no se limita a deportistas de élite sino que también incluye militares con exposición a explosiones y población general como víctimas de violencia de género, músicos que agitan repetidamente la cabeza (rock...).

El segundo es la existencia de un deterioro cognitivo con afectación principal de la memoria episódica y las funciones ejecutivas, a las que se añade una alteración del comportamiento de un perfil muy específico. Esto último se manifiesta como cambios de comportamiento explosivos, estallidos de violencia, de ira, labilidad emocional con una mínima o inexistente provocación.

Finalmente debe existir un curso progresivo de al menos un año de evolución.

Existen otros hallazgos clínicos que, aunque no tan específicos, apoyan el diagnóstico y que son en primer lugar de perfil psiquiátrico (ansiedad, apatía, paranoia) y otros de perfil motor similares a enfermedad de motoneurona (debilidad, disfagia, atrofia muscular con fasciculaciones, espasticidad, hiperreflexia), y otros de la esfera de los parkinsonismos (disartria, alteración de la marcha...).

Por último y al igual que en otros procesos que implican deterioro cognitivo, deberemos clasificarlo como deterioro cognitivo leve, demencia leve moderada o severa.

De la combinación de todos ellos podremos establecer un diagnóstico posible o probable, ya que el definitivo es anatomopatológico. Recordemos que a día de hoy estos criterios están solo validados para su uso en estudios de investigación (Tabla 4).

2.5 Pruebas complementarias

Se realizarán de manera similar a las descritas en el capítulo correspondiente de las demencias para descartar otros procesos que puedan explicar la sintomatología.

No obstante, sí hay unos patrones radiológicos que nos pueden hacer sospechar la existencia de esta patología como causa del deterioro y que se detallan en la Tabla 5[27-28].

2.6 Diagnóstico

Como se describe más arriba el diagnóstico definitivo de esta entidad es neuropatológico y los criterios de consenso han sido recientemente publicados. Se basa en la presencia de agregados tau neuronales perivasculares en unas localizaciones específicas y diferentes a las de la enfermedad de Alzheimer (Tabla 6)[29].

Hay además estudios recientes que correlacionan la presencia de esa neuropatología y su extensión con la afectación clínica y su gravedad[30].

2.7 Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial es equiparable al de cualquier deterioro cognitivo y por ello remitimos al lector al capítulo específico.

Tabla 4. Criterios clínicos TES

Probable	Posible

• Al menos 11 años de exposición
• Deterioro cognitivo típico
• Al menos 3 de
  • Años después de contacto
  • Alteración conductual
  • Signos motores
  • Signos psiquiátricos
  • Deterioro moderado o severo
	• Al menos 5 años de exposición
	• Deterioro cognitivo típico
	• Al menos 2 de
	  • Años después de contacto
	  • Alteración conductual
	  • Signos motores
	  • Signos psiquiátricos
	  • Deterioro ligero o sutil

Adaptado de Katz DI, *et al*.[26].

Tabla 5. Hallazgos neurorradiológicos

RM convencional	*Cavum septum pelludicum* Atrofia hipocampal, temporal anterior y frontal
PET-FDG	Hipoperfusión temporal
PET-Amiloide	No depósito amiloide
PET-Tau	Depósito tau distribución similar a anatomía patológica
PET-DPA	Aumento de marcadores de inflamación
Tractografía, tensor de difusión	Afectación cuerpo calloso y otros tractos

Tabla 6. Criterios patológicos CTE

Patognomónico	• Agregados de tau neuronales • Con o sin tau en astrocitos • Alrededor de pequeños vasos • En la profundidad de los surcos • Capas profundas de corteza (no solo subpial o superficial)
Localizaciones a explorar	• Circunvoluciones frontal y temporal medias • Capa II corteza (III y V Alzheimer) • CA2 hipocampo (Alzheimer CA1 subiculum) • Corteza entorrinal • Amígdala • Tálamo • Cuerpos mamilares • Núcleo dentado cerebeloso
Gravedad	• **Alta ≥5 localizaciones** • **Baja <5 localizaciones**

Adaptado de Bieniek KF, *et al*.[29].

2.8 Tratamiento

Al igual que indicamos más arriba, la terapia a día de hoy no difiere de la que se pueda establecer en otras demencias de perfil degenerativo. No obstante, sí es interesante precisar que se deberían intentar modificar las reglas del juego o al menos tenerlo en cuenta en edades tempranas de cara a evitar o limitar al máximo el golpeo de cabeza con el balón de juego. Por otro lado, también establecer pautas adecuadas del manejo de la conmoción y sobre todo del cuándo y cómo volver a la práctica del deporte tras el mismo[25].

2.9 Resumen/puntos clave

Podemos definir la encefalopatía traumática crónica como una entidad clínicopatológica que, aunque no de forma definitiva, parece estar relacionada con los traumatismos craneales repetidos, no necesariamente asociados a conmoción.

Se trata de un proceso de deterioro cognitivo con algunas particularidades clínicas que nos deben hacer sospecharlo en pacientes con antecedentes de deportes de contacto, pero también en ciertas poblaciones que no practican deporte. Sería recomendable añadirlo a los antecedentes de nuestros pacientes con deterioro cognitivo.

Presenta unas características neuropatológicas claramente distinguibles tanto de la enfermedad de Alzheimer como de la patología tau asociada a la edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al.: Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. Lancet Neurol 2017; 16:987-1048.
2. Gómez PA, Castaño-León AM, de-la-Cruz J, et al. Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. Neurocirugia (Astur). 2014 Sep-Oct;25(5):199-210.
3. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. Acta Neurochir (Wien). 1976;34(1-4):45-55.
4. Lagares A, Ramos A, Pérez-Nuñez A, et al. The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury. Acta Neurochir (Wien). 2009 Apr;151(4):341-56.
5. Cepeda S, Gómez PA, Castaño-León AM, et al. Traumatic Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors Associated with Progression. J Neurotrauma. 2015 Aug 15;32(16):1246-53.

6. Burlew CC, Biffl WL, Moore EE, et al. Blunt cerebrovascular injuries: redefining screening criteria in the era of noninvasive diagnosis. J Trauma Acute Care Surg. 2012 Feb;72(2):330-5.
7. American College of Surgeons Best Practices in the management of Traumatic Brain Injury. Available at: Https://www.facs.org/w/media/files/quality%20programs/trauma/tqip/traumatic %20brain%20injury%20guidelines.ashx
8. Lagares A, Castaño-León AM, et al. BRAINI investigators. Variability in the indication of brain CT scan after mild traumatic brain injury. A transnational survey. Eur J Trauma Emerg Surg. 2022 Feb 18. doi: 10.1007/s00068-022-01902-5
9. Garvin R, Mangat HS. Emergency neurological life support: severe traumatic brain injury. Neurocrit Care 2017 Sep; 27(Suppl 1):159-169.
10. Marehbian J, Muehlschlegel S, Edlow BL, et al. Medical management of the severe traumatic brain injury. Neurocrit Care 2017 Sep; 27(Suppl 1):159-169.
11. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of acute epidural hematomas. Neurosurgery 2006; 58:S7-15; discussion Si-iv.
12. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of traumatic parenchymal lesions. Neurosurgery 2006; 58:S25-46; discussion Si-iv.
13. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of acute subdural hematomas. Neurosurgery 2006; 58:S16-24; discussion Si-iv.
14. Martland H. Punch drunk. J. Am. Med. Assoc 1928;91:1103-1107.
15. Manley G, Gardner AJ, Schneider KJ, et al. A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. Br J Sports Med. 2017; 51:969-77. doi: 10.1136/bjsports-2017-097791
16. McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. Acta Neuropathol 2016; 131:75-86. doi: 10.1007/s00401-015-1515-z
17. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain 2013;136:43-64. doi: 10.1093/brain/aws307
18. Parkhurst JO, Abeysinghe S. What constitutes "good" evidence for public health and social policy-making? From hierarchies to appropriateness. Soc Epistemol 2016; 30:665–79. doi: 10.1080/02691728.2016.1172365
19. Murad MH, Asi N, Alsawas M, et al. New evidence pyramid. Evid Based Med 2016; 21:125–7. doi: 10.1136/ebmed-2016-110401.
20. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, et al. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. Emerg Themes Epidemiol 2015;12:14. doi:10.1186/s12982-015-0037-4
21. Nowinski CJ, Bureau SC , Buckland ME, et al. Applying the Bradford Hill Criteria for Causation to Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. Frontiers in neurology 2022(July);13:1-19. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.938163
22. McKee AC. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy: the status of the literature. Semin Neurol; 2020;40:359-69. doi: 10.1055/s-0040-1713632
23. Ueda P, Pasternak B, Lim CE, et al. Neurodegenerative disease among male elite football (soccer) players in Sweden: a cohort study Lancet Public Health 2023 Apr;8(4):e256-e265. doi: 10.1016/S2468-2667(23)00027-0. Epub 2023 Mar 16.
24. Montenigro PH, Alosco ML, Martin BM, et al. Cumulative Head Impact Exposure Predicts Later-Life Depression, Apathy, Executive Dysfunction, and Cognitive Impairment in Former High School and College Football Players. JOURNAL OF NEUROTRAUMA 2017;34:328-340 (January 15) DOI: 10.1089/neu.2016.4413
25. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes: Progressive Tauopathy following Repetitive Head Injury J Neuropathol Exp Neurol 2009 July;68(7):709-735. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a9d503.
26. Katz DI, Bernick C, Dodick DW, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Consensus Diagnostic Criteria for Traumatic Encephalopathy Syndrome. Neurology 2021; 96:848-863. doi:10.1212/WNL.0000000000011850
27. Kou Z, PhD; Wu Z, Tong KA, et al. The Role of Advanced MR Imaging Findings as Biomarkers of Traumatic Brain Injury. J Head Trauma Rehabil 2010;25(4):267-282.
28. Coughlin JM, Wang Y, Munra CA, et al. Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: An in vivo multimodal imaging pilot study. Neurobiol Dis. 2015 February;74:58-65. doi:10.1016/j.nbd.2014.10.019.
29. Bieniek KF, Cairns NJ, Crary JF, et al. The Second NINDS/NIBIB Consensus Meeting to Define Neuropathological Criteria for the Diagnosis of Chronic Traumatic Encephalopathy. J Neuropathol Exp Neurol 2021 (March);80(3):210-219 doi: 10.1093/jnen/nlab001
30. Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, et al. Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. JAMA 2017;318(4):360-370. doi:10.1001/jama.2017.8334

CAPÍTULO 46

Traumatismo de la médula espinal

Jaime Herreros Rodríguez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Manuel Amosa Delgado
Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Toledo.

1. INTRODUCCIÓN

Los traumatismos medulares son una verdadera emergencia médica, ya que, de la calidad y rapidez del manejo en las primeras fases, dependerá parte del pronóstico funcional del paciente. Por este motivo, se detallará en este capítulo el proceder diagnóstico y terapéutico ante un paciente con sospecha de lesión medular.

La incidencia anual es de unos 28 a 50 pacientes por cada millón de habitantes/año. La mayoría de los sujetos afectos son varones (4:1) entre los 16 y 30 años. Se estima que hasta el 20 % de los pacientes con una lesión medular tiene al menos una lesión a otro nivel no necesariamente contiguo (incluyendo disecciones arteriales), por lo que estos pacientes requerirán un estudio completo y bien dirigido.

1.1 Definiciones y conceptos básicos

- **La médula espinal** es un elemento del sistema nervioso central, con forma cilíndrica que se extiende desde la base del cráneo inmediatamente caudal al tronco cerebral, hasta nivel vertebral D12-L1, lugar donde presenta un ensanchamiento denominado cono medular. Bajo dicha estructura se prolongan las raíces lumbo-sacras que van a dar lugar a la llamada cola de caballo, la cual inerva tanto los miembros inferiores (motor y sensitivo), como los órganos pélvicos. A lo largo de la médula se extienden numerosos tractos nerviosos ascendentes y descendentes que envían y reciben información del cerebro a la periferia del cuerpo y viceversa (Figura 1).

Una lesión medular va a producir una afectación motora predominantemente de primera motoneurona, con lo cual a la exploración (salvo en fase de shock medular) encontraremos una hiperreflexia, rigidez en «hoja de navaja» y posiblemente la presencia de un signo de Babinski.

La médula está contenida dentro del **canal raquídeo**, formado por el conjunto de las vértebras, ligamentos y discos intervertebrales, cuya función fundamental es la de dar soporte y protección a la misma. Presenta una cubierta meníngea, en la cual la duramadre la rodea generando una especie de tejido defensivo. Los traumatismos normalmente alteran estas estructuras, siendo ellas mismas las que generan el daño sobre la médula, lo que confiere importancia al término de lesión raquimedular y los conceptos de estabilidad de la columna de cara a la valoración de las distintas opciones terapéuticas.

- **Estabilidad de columna vertebral**: se define como la capacidad de la columna para evitar desplazamientos propios, de manera que se evite la lesión o irritación de la médula o de sus raíces nerviosas (incluyendo la cauda equina), así como para evitar la deformidad incapacitante o el dolor generado por cambios estructurales.

- **Se denomina lesión medular** al daño de cualquiera de las partes que conforman la integridad de la misma, esto es, tanto la propia médula espinal, como de los nervios y/o raíces que de ella derivan. Dicha lesión puede producir una afectación de las vías motoras, sensitivas, autonómicas o esfinterianas bajo el nivel lesional.

Figura 1

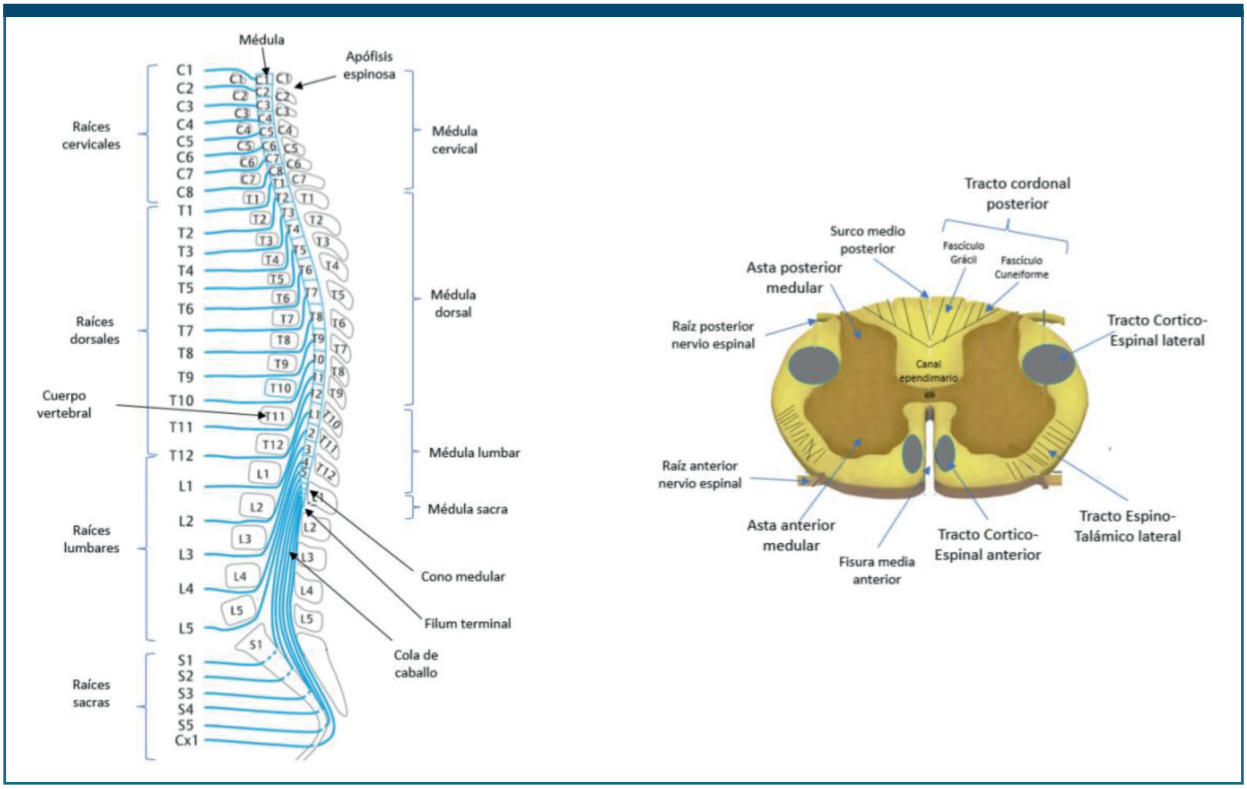


Imagen longitudinal y transversal de la médula (anatomía seccional). En la figura de la izquierda se aprecia cómo las raíces cervicales salen por encima de la vértebra correspondiente, pero desde la 8ª raíz cervical, cada una sale por debajo de su nivel vertebral. En la figura de la derecha pueden observarse los tractos nerviosos (ascendentes y descendentes) más relevantes de la médula espinal.

- **Paraplejia**: ausencia de movilidad de miembros inferiores. Se denomina **paraparesia** cuando existe algún grado de contracción muscular, pudiendo ser cuantificado según la escala MRC (Medical Research Council) para fuerza muscular (Tabla 1). Esta afectación clínica se debe a lesiones medulares inferiores al nivel T1.

- **Tetraplejia**: ausencia de movilidad de las 4 extremidades. Cuando es por afectación medular también se suelen afectar los músculos erectores del tronco (muy infrecuente en lesiones del sistema nervioso periférico). Se denomina **tetraparesia**, cuando existe algún grado de contracción muscular, pudiendo ser cuantificado según la escala MRC (Tabla 1). Se puede producir por lesiones medulares rostrales al nivel T1. Cuidado que también puede existir tetraplejia/tetraparesia secundaria a polineuropatías o miopatías agudas.

- **Síndrome de cono medular**: generado ante una lesión a nivel de la médula espinal caudal, que afecta de forma directa la zona del cono medular el cual está ubicado cerca de la última vértebra dorsal y dos primeras vértebras lumbares, esto es D12-L2. Cursa clínicamente con síntomas y signos bilaterales, habitualmente simétricos (Tabla 3). Suele afectarse conjuntamente con la cola de caballo.

- **Síndrome de cola de caballo**: se produce cuando existe una lesión distal a la parte final de la médula espinal, donde se ubican múltiples raíces nerviosas (L1-S5) que llevan la sensibilidad e información motora tanto a miembros inferiores, como a vísceras y órganos pélvicos (vejiga, intestinos, órganos sexuales, etc.), esto es nivel lesional distal a D12. Su sintomatología y exploración se resumen en la Tabla 3.

- **Shock medular**: consiste en un grupo de signos de mal pronóstico que pueden acontecer ante un traumatismo medular agudo y que se instauran inmediatamente tras el evento lesional. Duración variable entre 72 horas y unas 2

semanas (en ocasiones hasta 2-3 meses). Entre los distintos signos y síntomas que podemos encontrar están:

- Parálisis fláccida con arreflexia. Puede ser tanto por debajo como por encima de la lesión.
- Pérdida de las diferentes modalidades de sensibilidad por debajo del nivel lesional.
- Priapismo en varones con abolición del reflejo bulbo-cavernoso.
- Hipotensión arterial secundaria a lesión de vías simpáticas.
- Atonía e hiperdistensión de la vejiga urinaria con micción por rebosamiento.
- Atonía y distensión intestinal con peristaltismo abolido.

- **Conmoción espinal**: se define como la pérdida transitoria de la función de la médula espinal con o sin fractura o dislocación asociada. Se produce una parálisis flácida inmediata, normalmente con recuperación completa en minutos u horas, aunque pueden quedar secuelas sutiles permanentes. Implica un pronóstico favorable.

- **Nivel de lesión**: se define como el segmento más caudal con una función medular completamente normal, definida como una función motora al menos de 3 sobre 5 [según escala MRC (Tabla 1)] con conservación de sensibilidad termoalgésica y vibratorio-posicional.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL TRAUMA MEDULAR

2.1 Mecanismos lesionales traumáticos

Clasificación según los 4 posibles mecanismos:

- **Compresión** (por hueso, ligamentos, material del disco extruido y hematoma, en lesiones por hiperextensión).
- **Tracción** (hiperflexión).
- **Edema**.
- **Isquemia**: alteraciones vasculares (compresión de arterias espinales anterior y posterior).

Clasificación por el origen topográfico del elemento agresor:

- **Origen externo**: objeto penetrante (arma de fuego, arma blanca, etc.) u objeto no penetrante (efecto directo del golpe o por contusión).

Tabla 1. Escala MRC para valorar fuerza muscular

0. Ausencia de contracción muscular
1. Contracción muscular sin capacidad de desplazamiento articular
2. Contracción muscular que permite la movilidad articular Ausencia de movilidad contra gravedad
3. Movilidad contra gravedad. Ausencia de fuerza contra resistencia
4. Capaz de realizar fuerza contra resistencia, pero en ausencia de fuerza completa Se puede dividir en 4- (moviliza contra gravedad y tiene leve fuerza contra resistencia); 4 (moviliza contra gravedad y tiene moderada fuerza contra resistencia); o 4+ (fuerza prácticamente normal)
5. Fuerza conservada (para su edad y condición física)

MRC: Medical Research Council.

- **Origen interno**: desplazamiento vertebral, fractura vertebral, migración de disco intervertebral, sangrado, edema postraumático, etc.

2.2 Etiologías más habituales de las lesiones de la médula espinal

- **Accidente de vehículo**: los accidentes automovilísticos y de motocicletas son la principal causa de lesiones medulares, representando casi la mitad de las nuevas lesiones de la médula espinal cada año.
- **Caídas o precipitación** desde altura.
- **Accidente de maquinaria de trabajo**.
- **Agresiones físicas**: heridas de bala o por arma blanca.
- **Lesiones deportivas y recreativas**.
- **Asociadas a enfermedades**: tumores, degeneración artrósica, osteoporosis o enfermedades inflamatorias medulares, entre otras.

2.3 Tipos de lesiones medulares traumáticas (según extensión transversal)

- **Síndrome medular completo**: cuando existe pérdida de todas las funciones motoras y/o sensitivas más allá de 3 segmentos bajo el nivel lesional una vez resuelta la fase de shock medular. La capacidad de recuperación es prácticamente nula si la lesión permanece completa más allá de las primeras 72 horas.

- **Síndrome medular incompleto**: cuando persisten algunas de las funciones motoras y/o sensitivas más allá de 3 segmentos bajo el ni-

vel lesional. Existen diferentes cuadros clínicos dependiendo de las vías afectas. Se consideran en este apartado: el síndrome centromedular, hemisección medular o síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior y el síndrome cordonal posterior (se remite al lector a la sección 46.3.3).

3. CLÍNICA Y EXPLORACIÓN EN LOS TRAUMATISMOS MEDULARES

Todos los datos extraídos de la anamnesis y de la exploración neurológica nos van a ayudar a definir el área topográfica en la cual se sospecha la existencia de una o varias lesiones y el pronóstico a medio-largo plazo de las mismas.

Para evaluar el grado de lesión medular es muy importante tener en cuenta la energía del traumatismo y el mecanismo lesional (p. ej. accidente de tráfico, precipitación desde altura, uso de arma blanca, de fuego, etc.). Es por ello, que la evaluación neurológica debe ser detallada y sistematizada (se remite al lector al apartado 46.3.2), debiendo establecerse tras la misma:

- Un nivel motor medular.
- Un nivel sensitivo medular: sensibilidad táctil fina, táctil grosera, térmica, dolorosa, propioceptiva/artrocinética y vibratoria/palestésica.
- La situación de los reflejos medulares (superficiales y profundos): osteotendinosos, cutáneo-abdominales, cremastérico, etc.
- Afectación del sistema vegetativo: alteraciones en la sudoración, incontinencia urinaria o fecal y priapismo.

3.1 Sintomatología asociada a lesión medular

La sintomatología de la lesión medular va a depender de diferentes aspectos:

- Nivel medular afecto (cervical, dorsal o lumbar).
- Vías medulares lesionadas (vías ascendentes (sensitivas), descendentes (motoras y vegetativas) y vías relacionadas con los arcos reflejos.
- Raíces medulares afectas.
- La rapidez de instauración del proceso lesivo (rápido o subagudo): en la fase de «shock medular» va a existir hipotonía y posible ausencia de reflejos espinales (cutáneo-abdominales, cremastérico, bulbo-cavernoso, etc.), mientras que, si hablamos de una etiología subaguda aparecería una exacerbación de los mismos, asociado a hipertonía muscular.

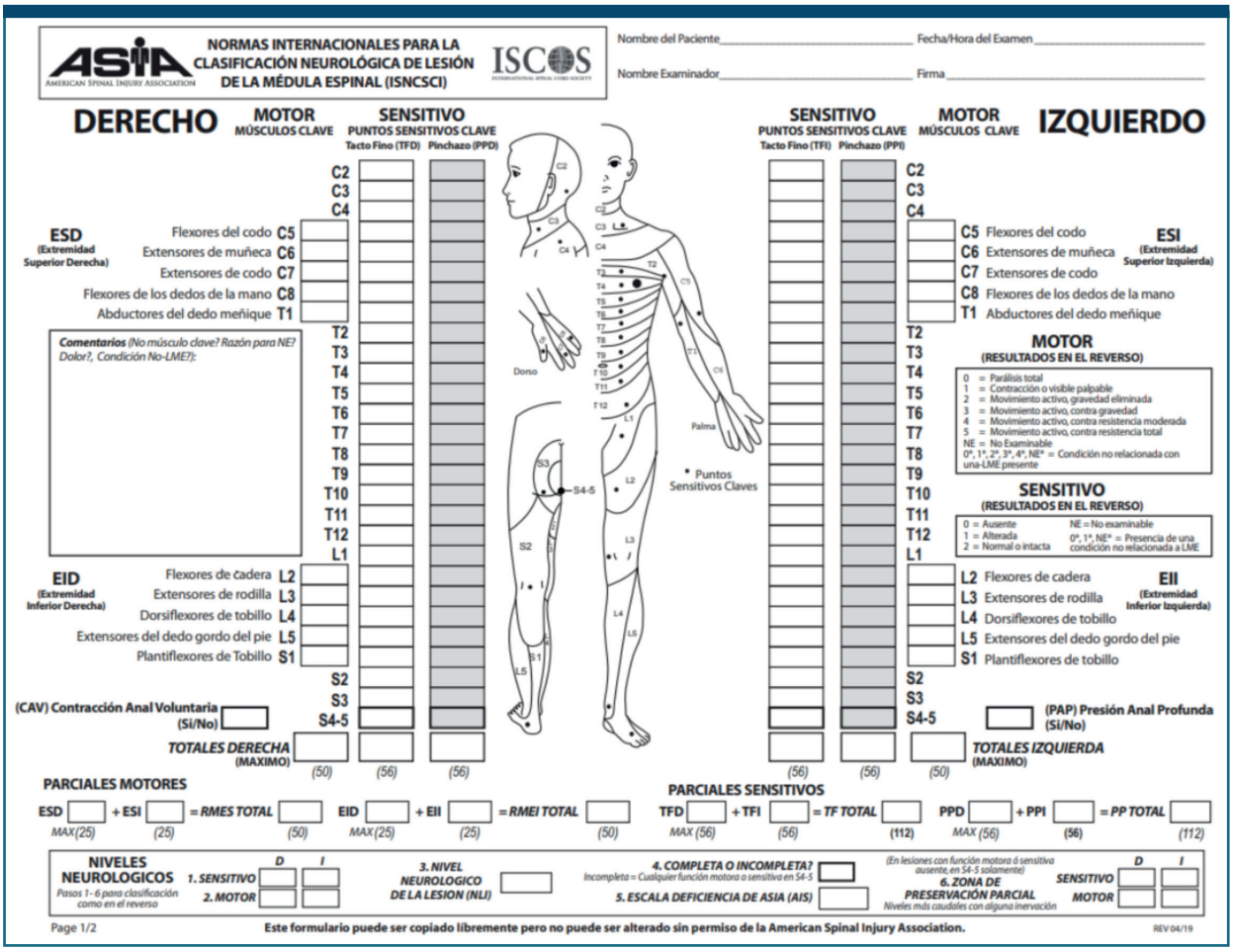
En la Tabla 2, se resumen los diferentes síntomas que puede presentar un paciente con una lesión medular.

Una precisa y estructurada exploración neurológica nos va a permitir por un lado confirmar los síntomas referidos por el paciente; por otro lado evidenciar otros déficits no percibidos por él; y por último, poder localizar aproximadamente el nivel lesional medular de cara a poder solicitar un estudio complementario, habitualmente la resonancia magnética (RM). Con este propósito, la **American Spinal cord Injury Association (ASIA),** propuso unos criterios de evaluación en los pacientes con sospecha de daño medular, denominados clasificación de ASIA. A través de la página web https://asia-spinalinjury.org/ se nos permite descargar un formulario de libre distribución que nos facilita la aplicación de la misma (Figura 2).

Tabla 2. Sintomatología asociada a lesión medular

Debilidad muscular (paraparesia/plejia, tetraparesia/plejia)
Alteración sensitiva [táctil fina, grosera, térmica, dolorosa, propioceptiva (artrocinética) o palestésica (vibratoria)]. Se localizan bajo el nivel lesional
Pérdida de **control esfinteriano** (vesical o anal)
Disautonomía: • Disfunción sexual • Hipohidrosis (lesión superior a T9-T10) • Alteración de la termorregulación con hiperhidrosis (lesión superior a C8) • Episodios de piloerección, sudoración y micción automática en respuesta a cualquier estímulo • Hipotensión ortostática con síncope en respuesta a cambios posturales e hipertensión arterial paroxística refleja • Vejiga neurógena: si la lesión ocurre por encima de la médula lumbo-sacra, se desarrolla una vejiga refleja cuyo vaciado es precedido por signos de distensión. Si la lesión ocurre en el cono medular o en la cauda equina, la vejiga es autónoma, pero con vaciado incompleto • Tras la fase de shock medular, aparece una hipertonía intestinal con peristalsis aumentada y evacuación refleja que puede desencadenarse con estímulos sensitivos
Dolor radicular (afectación de raíces) o referido (quemazón bajo el nivel de lesión médula
Debilidad en musculatura respiratoria (puede llegar a requerir ventilación mecánica)

Figura 2



Formulario ASIA de valoración del daño medular (https://asia-spinalinjury.org/).

La escala ASIA es un sistema que permite evaluar de forma rápida tanto la afectación motora y sensitiva, como la extensión del déficit, es decir, si es completo o incompleto.

- **A nivel motor**, el balance muscular se evalúa en 10 grupos musculares clave según la escala MRC (Tabla 1), tanto en el lado derecho como en el izquierdo, consiguiendo así un total de 100 puntos. Cada grupo muscular clave responde a una raíz afectada y en caso de inervación doble, se considera la raíz inferior. Se define como «normal» si la fuerza es mayor o igual a 3.

- **A nivel sensitivo**, la puntuación se obtiene mediante la identificación de 28 puntos clave bilaterales. Se puntúa como 0 si no está presente la sensibilidad; 1 si está presente pero no es normal; y 2 si es completamente normal. Se evalúa tanto el tacto fino como la sensibilidad dolorosa, obteniéndose un máximo de 112 en cada una de las modalidades.

- **Tacto rectal**: nos permite determinar la sensibilidad perianal, el tono pasivo local, la contracción voluntaria y el reflejo bulbo-cavernoso [contracción del esfínter anal en respuesta a la presión del glande (varones) o a la tracción de un catéter de Foley posicionado (ambos sexos)]. La presencia de dichos reflejos nos permite clasificar las lesiones medulares como incompletas. Su ausencia sugiere la presencia de shock medular o lesión medular completa.

Una vez aplicada la escala ASIA, los resultados extraídos nos permitirán clasificar las lesiones medulares como:

- **ASIA A → Lesión completa**. No hay preservación de función motora ni sensitiva en los segmentos sacros S4-S5.

- **ASIA B → Lesión sensitiva incompleta.** Hay preservación de la función sensitiva en los segmentos sacros más distales S4-S5 (tacto fino o pinchazo en S4-S5 o presión anal profunda), pero no hay preservación de función motora más allá de tres niveles por debajo del nivel motor en uno u otro lado del cuerpo.

- **ASIA C → Lesión motora incompleta (función motora <3).** Se preserva la función motora en los segmentos sacros más caudales durante la contracción anal voluntaria o el paciente cumple con los criterios de lesión sensitiva incompleta (función sensitiva preservada en los segmentos sacros S4-S5), con presencia de función motora en más de tres segmentos por debajo del nivel motor en cualquiera de los lados del cuerpo. Más de la mitad de las funciones de músculos claves por debajo del nivel lesional tienen una puntuación ≤3.

- **ASIA D → Lesión motora incompleta (función ≥3).** Estado motor incompleto tal y como fue definido en el apartado ASIA C, con más de la mitad de los músculos clave por debajo del nivel lesional con una puntuación de músculo ≥3.

- **ASIA E → Normal o ausencia de lesión.** Cuando la sensibilidad y la función motora son normales en todos los segmentos medulares.

De acuerdo con el grado lesional, puede establecerse unos estándares de posibilidad de independencia ambulatoria tras un proceso completo de rehabilitación. Se considera: ASIA A: 0,3 %, ASIA B: 50 %, ASIA C: 75 %, ASIA D: 95 % y ASIA E: 100 %.

3.2 Exploración de la lesión medular

Se trata probablemente de uno de los aspectos más importantes en la valoración del paciente con traumatismo medular. Va a tener una doble finalidad: por un lado, nos va a permitir confirmar el alcance clínico de la lesión y las secuelas clínicas del paciente; y por otro aproximarnos a la localización de la/s lesión/es producidas por el mismo de cara a plantear un estudio de imagen dirigido (Rx, RM o TC).

La exploración neurológica se va a dividir en el estudio semiológico de las principales vías medulares: motora, sensitiva, vegetativa y reflejos medulares (Tabla 3). Los hallazgos encontrados nos van a permitir sospechar una posible topografía lesional, teniendo en cuenta que no siempre va a ser precisa y que para ello consideraremos como nivel lesional, al nivel medular más caudal que muestre normalidad, esto es, aquel que al menos permita evidenciar un balance muscular de 3/5 (Tabla 1) y en el cual, las vías sensitivas del dolor y la temperatura estén preservadas.

1) Valoración del nivel medular motor

Se realiza a través de la exploración de los distintos grupos musculares que correspondan a la inervación motora a cada nivel medular, denominados miotomos (Figura 2).

Se recuerda al lector que, en la fase de shock medular, se puede producir inicialmente hipotonía, para dejar posteriormente una hiperreflexia en los miotomos caudales a la lesión.

2) Valoración del nivel medular sensitivo

Se realiza a través de la exploración de las distintas áreas cutáneas corporales que correspondan a la inervación sensitiva táctil protopática (grosera) o epicrítica (fina) y termoalgésica a cada nivel medular (dermatomas) (Figura 2).

Las vías sensitivas artrocinética/posicional o vibratoria/palestésica pueden examinarse con precisión en las 4 extremidades, permitiendo ayudar en la localización de la lesión y en la cuantificación de su extensión.

3) Valoración de la afectación del sistema vegetativo

Se centra en el análisis de las diferentes funciones del sistema nervioso autónomo, como pueden ser:

- **Cardiovascular**: tendencia a la hipotensión espontánea o en relación al ortostatismo, o hipertensión refleja.
- **Sudomotor**: se puede apreciar cambios locales por falta de sudoración.
- **Esfinteriano vesical o fecal**: ausencia de tono o hipertonía de musculatura lisa.
- **Disfunción sexual** con episodios de priapismo involuntario.

4) Valoración de los reflejos medulares

Los reflejos son la forma más básica de respuesta muscular ante un estímulo. Como su nombre indica no tienen un control voluntario, sino que se originan en la propia médula.

Tabla 3. Exploración sistematizada y hallazgos en traumatismo medular

Lesión bulbo-medular (típico de dislocación atlo-occipital)	• Debilidad de la musculatura cervical • Tetraplejia/paresia • Hiperreflexia global (salvo reflejo mentoniano y fase shock medular) • Signo de Babinski • Anestesia global salvo la región facial • Parada ventilatoria (por lesión de vías relacionadas con el reflejo ventilatorio) • Alteración esfinteriana (anal y vesical) • Disfunción sexual
Lesión C2-C3	• Tetraplejia/paresia • Hiperreflexia global (salvo reflejo mentoniano y fase shock medular) • Signo de Babinski • Anestesia global salvo la región cráneo-facial • Persiste una mínima actividad respiratoria dependiente de esternocleidomastoideo y trapecio • Alteración esfinteriana (anal y vesical) • Disfunción sexual
Lesión C4-C8	• Paraplejia/paresia si lesión caudal a C8-T1 • Miotomos MMSS: - C5: Flexores codo, abducción brazo - C6: Flexores codo, extensores muñeca - C7: Extensor codo, flexión muñeca - C8: Flexores dedos carpo y extensor índice - T1: Abductor meñique • Hiperreflexia bicipital (lesiones rostrales a C5-C6), tricipital (lesiones rostrales a C6-C7) • Signo de Babinski • Anestesia por debajo de la lesión (puede respetar dermatomas de MMSS) • Buena función ventilatoria por conservación de musculatura diafragmática (nivel C4) • Alteración esfinteriana (anal y vesical) • Disfunción sexual
Lesión caudal a T1	• Paraparesia/plejia espástica si lesión rostral a L1 • Miotomos MMII: - L1-L2: Flores de cadera - L3- L4: Extensores rodilla - L5: Extensor dedo gordo y extensión del pie - S1: Flexión del pie y flexión de dedos • Hiperreflexia cuadricipital (lesiones rostrales a L3-L4), aquílea (lesiones rostrales a L5-S1) • Signo de Babinski • Anestesia bajo el nivel lesional (respeta MMSS. Ver dermatomas Fig. 3) • Pérdida reflejo cutáneo-abdominal (si la lesión es caudal a T8-T10) • Pérdida de reflejo cremastérico (lesiones L1-L2) • Alteración esfinteriana (anal y vesical) • Disfunción sexual

Tabla 3. Exploración sistematizada y hallazgos en traumatismo medular (Continuación)

Lesión en cono medular	• Fuerza normal en MMSS • Muy leve debilidad de MMII • ROT presentes (en fase de shock medular pueden estar ausentes). Arreflexia si asocia lesión de cauda equina • Anestesia o hipoestesia en silla de montar con disminución de la sensibilidad de forma disociada (pérdida termoalgésica con preservación de la vibratoria y propioceptiva) • Dolor: localizado a nivel de región cuadricipital y perineal. No suele aparecer en fase aguda, sino tardía • Pérdida de reflejo bulbo-cavernoso • Pérdida de reflejo cutáneo-anal • Alteración esfinteriana intensa (anal y vesical) • Disfunción sexual
Lesión en cauda equina (cola de caballo)	• Paraparesia/plejia: pérdida de fuerza asimétrica en MMII • Arreflexia a/simétrica en MMII • No signo de Babinski • Importante dolor radicular irradiado a MMII • Moderada afectación esfinteriana (anal y vesical) • Disfunción sexual

MMSS: miembros superiores; MMII: miembros inferiores; ROT: reflejos osteotendinosos.

Se dividen en **profundos** (o también llamados reflejos de estiramiento muscular) y **superficiales**. En este último grupo se incluyen los cutáneo-abdominales, cremastérico, cutáneo-plantar, cutáneo-anal y bulbo-cavernoso, entre otros. Conviene recordar que, en la fase de shock medular, se puede producir la abolición temporal de todos los reflejos medulares.

3.3 Síndromes clínicos de lesión medular incompleta

- **Síndrome centro-medular (traumático)**: es el síndrome incompleto más frecuente. Característico de pacientes con una estenosis de canal vertebral cervical preexistente (ancianos, espondilosis, etc.) sobre los que acontece un impacto que genera hiperextensión, normalmente por caída con golpe cefálico frontal. Característicamente cursa con debilidad más acentuada en los miembros superiores que en los inferiores y déficit sensitivo variable.

  No debe confundirse clínicamente con el síndrome centro-medular propio de lesiones tumorales

intramedulares o siringomielia, en el cual el trastorno neurológico es predominantemente sensitivo termo-algésico en miembros superiores.

La historia natural va encaminada a la recuperación progresiva, característicamente primero en miembros inferiores, luego esfínteres y por último miembros superiores. No hay patrón definido para la mejoría clínica sensitiva. Aunque la recuperación suele ser incompleta (déficit motor en miembros superiores), el 90 % de los pacientes es capaz de deambular a los 5 días. En estos pacientes, la descompresión quirúrgica precoz en ausencia de criterios de inestabilidad o compresión, está contraindicada, ya que ha demostrado empeorar el pronóstico debido al edema desarrollado en la médula. La descompresión, en caso de precisarse, debe demorarse al menos 2-3 semanas.

- **Síndrome cordonal anterior**: según algunos estudios, puede ser tan frecuente como el síndrome centro-medular. Se produce por compresión anterior directa (lesión ósea, herniación discal traumática, etc.) o por afectación de la arteria espinal anterior (por eso se denomina también síndrome de la arteria espinal anterior). Cursa con parálisis completa y pérdida de la sensibilidad dolorosa bajo el nivel lesional, quedando preservado el tacto, la vibración y la sensibilidad artrocinética (tractos ascendentes por región cordonal posterior). Dadas sus diferentes etiologías, es vital diferenciar si es un problema tratable quirúrgicamente (fractura o hernia), del que no se puede tratar (oclusión vascular), para lo cual es necesario hacer urgentemente pruebas de imagen, normalmente RM medular.

  El tratamiento quirúrgico quedaría indicado en lesiones con evidencia de compresión medular (fracturas o hernias) o si hay inestabilidad vertebral. Es el síndrome medular incompleto con peor pronóstico, con una recuperación funcional estimada entre un 10-20 %.

- **Síndrome de Brown-Sequard o hemisección medular**: típico de heridas penetrantes. Solo se observa en un 2-4 % de las lesiones medulares traumáticas. Se puede ver además asociado a hematomas epidurales espinales, herniaciones traumáticas y otras situaciones más raras, como los tumores o espondilosis. Origina una parálisis ipsilateral por debajo de la lesión, pérdida de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria también ipsilateral por debajo de la lesión con anestesia segmentaria a nivel de la lesión y anestesia termo-algésica contralateral, desde una o dos metámeras por debajo de la misma.

  Este síndrome, aunque es el más raro, tiene el mejor pronóstico de todos los síndromes medulares incompletos, alcanzando un 90 % de los pacientes deambulación independiente.

- **Síndrome cordonal posterior**: produce sobre todo dolor y parestesias (normalmente con sensación urente) en el cuello, miembros superiores y torso, con escasa afectación motora. La exploración suele reflejar un déficit grave de sensibilidad táctil final y artrocinética, pudiendo cursar clínicamente con una característica marcha atáxica sensitiva.

3.4 Complicaciones de las lesiones medulares

- **Alteración del tono muscular**: se debe a la afectación de las vías motoras, tanto de primera como segunda motoneurona, produciendo espasticidad y/o flaccidez en los músculos afectados. La espasticidad suele ir asociada a dolor por el aumento exagerado del tono muscular.

- **Complicaciones del sistema nervioso autónomo**

  - *Alteración control vesical o vejiga neurógena*.
  - *Alteración ritmo intestinal.*
  - *Alteración control esfínter anal.*
  - *Alteración del control del aparato circulatorio:* disregulación del tono vascular arterial, favoreciendo la hipotensión ortostática por falta de tono simpático (favorece las trombosis vasculares) o por el contrario un cuadro de disreflexia autonómica, en la cual se produce un peligroso aumento de la tensión arterial que puede poner en riesgo la vida del paciente (se considera una emergencia médica). Afecta principalmente a personas con lesiones a nivel T5 o superiores.
  - *Alteración función sexual:* en el sexo masculino puede afectar tanto a la erección como a la eyaculación y en el sexo femenino a la lubricación de los órganos sexuales. Estos cambios hacen que se reduzca la tasa de fertilidad en estos pacientes.

- **Aparición de lesiones cutáneas**, habitualmente las llamadas úlceras por presión. Se predisponen por la falta de sensibilidad y una reducción de la movilidad.

- **Sistema respiratorio**: una lesión medular producirá diferentes problemas respiratorios dependiendo del nivel lesional. Una mielopatía cervical o dorsal alta, tendrían un mayor riesgo de neumonía, ya que la afectación de músculos respiratorios podría producir debilidad respiratoria y reducción del reflejo tusígeno. Lesiones cervicales superiores a C4, supondrían un alto riesgo de parada respiratoria, por afectación de musculatura diafragmática.

- Mayor riesgo **de fracturas patológicas** por osteoporosis.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EL TRAUMATISMO MEDULAR

Su finalidad es poder corroborar visualmente la existencia de algún grado de lesión tisular, confirmando así los datos obtenidos a través de la anamnesis y exploración. No debemos olvidarnos del orden correcto del proceso diagnóstico, realizándose primero una buena anamnesis y exploración neurológica, para posteriormente solicitar la prueba complementaria pertinente al nivel medular adecuado.

Con el objeto de valorar de forma rápida la necesidad de inmovilización espinal de un paciente politraumatizado y la necesidad de al menos la realización de una radiografía (Rx) simple de columna, la Sociedad Canadiense de Traumatología ha establecido unos criterios validados conocidos como criterios NEXUS de cribado de fracturas cervicales. Estos criterios son: 1) Presencia de déficits neurológicos; 2) Dolor en la línea media cervical; 3) Alteración del nivel de conciencia; 4) Intoxicación; y 5) Lesiones a distancia que puedan generar distracción. En ausencia de estos criterios no es necesaria la inmovilización cervical ni la realización de Rx. Los criterios NEXUS tienen una sensibilidad validada de 95-100 % y una especificidad de 1-77 %, lo que los hace muy útiles como *screening* inicial.

Entre los tipos de **Rx simple** que se podrían realizar inicialmente, tenemos:

- Columna cervical: proyección anteroposterior con boca abierta, lateral y oblicua.
- Columna dorsal: proyección lateral en la cual se visualice la correcta unión C7-D1.
- Columna lumbar: proyección anteroposterior lateral y oblicua.

La **tomografía computarizada** (TC) debe ser utilizada siempre que se identifique una anomalía ósea en el estudio radiológico simple o en el caso de existir una exploración neurológica patológica que sugiera una lesión nerviosa subyacente. El procesamiento digital de las imágenes obtenidas permite la realización de reconstrucciones con alta sensibilidad para fracturas y luxaciones vertebrales.

La **resonancia magnética (RM) espinal** es considerada la prueba complementaria de elección a realizar ante una sospecha de lesión medular. Además de identificar las lesiones potencialmente tratables que presenta el enfermo, tiene capacidad pronóstica, dado que es capaz de diagnosticar la presencia de secciones medulares y/o lesiones hemorrágicas intramedulares, las cuales se asocian a un peor pronóstico funcional. El principal problema de esta técnica de imagen es que no suele estar disponible las 24 horas del día y que su adquisición requiere de un tiempo mayor que el resto de estudios de imagen.

5. MANEJO DEL TRAUMATISMO MEDULAR

De un 5 a un 25 % de las lesiones medulares cervicales ocurren en el tiempo transcurrido entre el accidente y la llegada a urgencias. Por ello es importante remarcar cómo la detección precoz e inmovilización en el lugar del siniestro ayuda a prevenir un daño neurológico secundario. Igualmente es de vital importancia reseñar que hasta un 20 % de los pacientes con TCE grave tiene una lesión cervical asociada y que hasta un 20 % de las lesiones medulares puede tener 2 niveles lesionales.

5.1 Actuación frente a un posible traumatizado medular

- Asegurar el entorno del paciente para evitar nuevas lesiones y que esté lo más confortable posible hasta llegada de asistencia sanitaria.

- Asistencia sanitaria básica de primeros auxilios (vía aérea permeable, respiración espontánea, sangrados externos, etc.).

- Avisar a servicios de emergencia (112).

- No movilizar a no ser que esté con suficiente sujeción para evitar empeorar las presumibles lesiones. En caso de necesidad, movilizar cuidadosamente prestando especial atención a la región cervical, colocando en caso posible collarín rígido. Si precisa ser trasladado a zona más segura, utilizar soportes rígidos que reduzcan movimientos no controlados. En el caso de fracturas de extremidades, se recomienda fijar con elementos duros que reduzcan su movilidad.

5.2 Características individuales que orientan hacia un posible daño potencialmente grave

En los siguientes supuestos se debe proceder a manejar al paciente como daño medular hasta que no se demuestre lo contrario, debiendo proceder a inmovilización de la columna y movilizaciones en bloque.

1) Antecedente de un traumatismo de alta intensidad.

2) Sujetos con pérdida de conocimiento.

3) Pacientes con trauma menor pero que presentan molestias a nivel cervical, dorsal o lumbar.

4) Sujetos que refieran síntomas (alteración de la sensibilidad o debilidad) o presenten signos neurológicos [atonía, parálisis, signo de Babinski (ojo que pueden no estar presentes en la fase de shock medular)].

5) Los pacientes que presenten respiración abdominal. Podría sugerir una lesión medular dorsal que afecte a la musculatura respiratoria torácica.

5.3 Cuidados generales y reducción de las complicaciones asociadas al trauma medular

- **Medidas generales**

  Serán aplicadas las medidas generales de todo politraumatizado, usando la intubación orotraqueal solo cuando se tenga una estabilización estricta de la columna cervical.

  Se deberá evitar una excesiva fluidoterapia si se sospecha un shock medular, el cual asociará hipotensión arterial independientemente del volumen de sueros administrados.

  La bradicardia que se deberá tratar con atropina, y la hipotermia con medidas físicas (mantas, estufas, etc.).

- **Soporte ventilatorio**

  La lesión medular cervical o torácica alta puede afectar a los nervios espinales que inervan los músculos respiratorios (diafragma, músculos intercostales, escalenos y abdominales). El diafragma está inervado por C3, C4 y C5, así que, lesiones por encima de C5 producirían una debilidad o parálisis de dichos músculos, con lo cual en ausencia de soporte respiratorio esta situación clínica sería incompatible con la vida, necesitando intubación en prácticamente el 100 % de los casos. En lesiones cervicales altas incompletas (C2-C4) o lesiones inferiores (C5-T5) puede ser factible la ventilación espontánea, sin embargo, la función respiratoria estaría sustancialmente comprometida y el fracaso en la ventilación podría suceder por fatiga muscular.

  En estos pacientes se debe prever la realización de traqueostomía, sobre todo en aquellos en los que se presupone la necesidad de una ventilación mecánica prolongada.

- **Manejo del dolor y trastornos del ánimo secundarios**

  El paciente con lesión medular al igual que cualquier otro paciente politraumatizado va a padecer dolor, tanto por las lesiones tisulares (óseas, musculares, cutáneas y de órganos internos), como de estructuras nerviosas (vías sensitivas centrales y periféricas). Estas últimas serán las causantes del dolor neuropático, dolor de difícil control con analgesia convencional. Por este motivo, se deberá realizar una anamnesis dirigida, para así poder iniciar precozmente medicación específica para su adecuado manejo. De esta manera, es frecuente la necesidad de combinación de paracetamol a opioides y anticonvulsivantes bloqueantes de los canales iónicos de

calcio (gabapentina y pregabalina). Su función es doble, por un lado reducen la hiperexcitabilidad nerviosa y por otro presentan un efecto ansiolítico. El problema de estos últimos es que se deben ir titulando de forma escalonada para mejorar la tolerancia a los mismos.

En algunos pacientes podría ser recomendable el uso concomitante de medicación antidepresiva que igualmente tenga un efecto modulador sobre el dolor neuropático, como pueden ser la duloxetina y la amitriptilina. La desventaja es que su eficacia se puede demorar entre 2 a 6 semanas.

- **Tromboembolismo venoso**

Los pacientes con lesión neurológica aguda tienen un mayor riesgo de enfermedad trombo-embólica venosa comparado con otros pacientes con traumatismos graves a otros niveles. Por ello, debe ser instaurado un tratamiento profiláctico preliminar, al igual que medidas diagnósticas precoces de cara a evitar el desarrollo de complicaciones pulmonares graves. La profilaxis es obligatoria, y salvo contraindicación directa, debe ser introducida en las primeras 72 horas. Se recomienda la utilización de heparinas de bajo peso molecular durante 8 a 12 semanas.

La movilización precoz de los miembros inferiores y métodos mecánicos como dispositivos de compresión secuencial o medias elásticas se pueden utilizar junto con las heparinas de bajo peso molecular. Los filtros de vena cava inferior no se recomiendan como medida profiláctica rutinaria, salvo pacientes con imposibilidad del uso preventivo de heparina.

- **Alteración gastrointestinal**

La gastroparesia y el íleo paralítico desarrollados en las primeras 24-48 horas se deben a la pérdida de la actividad simpática y parasimpática durante la fase de shock espinal, resolviéndose por norma en 2-3 días. Esta complicación es más frecuente en lesiones medular a nivel cervical y torácica alta.

Clínicamente cursa con distensión abdominal, la cual si es muy marcada podría empeorar la función respiratoria.

El tratamiento consiste en mantener al paciente en dieta absoluta y en la colocación de una sonda nasogástrica abierta hasta la reaparición de la actividad intestinal.

- **Sistema urinario**

Es un sistema que se encuentra frecuentemente afectado en pacientes con lesión medular. En fase aguda suele producirse retención urinaria, por lo que la colocación de una sonda vesical desde el inicio (o un catéter suprapúbico si hay contraindicación por lesión uretral), permitiría evitar una excesiva distensión vesical y tener un control estricto de la diuresis. Además, en el paciente politraumatizado existe un riesgo aumentado de rabdomiolisis grave, lo cual obligaría a una monitorización de la función renal durante los primeros días.

Una vez finalizada la fase aguda se debe establecer un programa de reeducación vesical, recomendando el vaciado vesical mediante sondajes intermitentes (inicialmente cada 4-6 horas), así como el aporte de líquidos para la obtención de diuresis abundante (nunca superior a 100 ml/h) con el fin de evitar cálculos e infecciones, que en caso de producirse deben ser tratadas de forma precoz.

La formación de cálculos es otra de las complicaciones posibles, la cual se podría prevenir con la acidificación de la orina, y tal y como dijimos previamente, con buen ritmo de diuresis.

- **Sistema osteomuscular**

En la fase aguda del trauma medular existirá inicialmente hipotonía o atonía (shock medular). Posteriormente aparecerá la espasticidad, la cual se acompañará de espasmos musculares dolorosos tanto espontáneos, como reflejos a ciertos desencadenantes (infecciones, distensión urinaria o rectal o infecciones). Los espasmos/hipertonía muscular se podrían prevenir atendiendo a diferentes aspectos: evitar estímulos, realización de terapia rehabilitadora, uso de fármacos [orales: diazepam, baclofeno, etc.; intramusculares: toxina botulínica; intratecales: bombas de infusión (fenol, baclofeno)] o mediante cirugía (rizotomía, desinserciones tendinosas, etc.).

- **Nutrición**

  Las necesidades nutricionales son muy diferentes en pacientes con lesión medular. Por un lado existe un balance negativo de nitrógeno en el organismo relacionado con la atrofia y denervación secundaria a la lesión y por otro, el gasto energético es menor que el estimado para la tipología del paciente. Por ello, se debe hacer un ajuste preciso de los aportes nutricionales del paciente ya que tanto la malnutrición como el exceso proteico se asocian a mal pronóstico en estos sujetos. La recomendación es iniciar la nutrición en las primeras 72 horas en caso no contraindicación.

- **Cuidados de la piel**

  Uno de los aspectos más importantes es el cuidado de las úlceras por presión, debiéndose establecer estrategias para su prevención y manejo precoz desde el momento del ingreso hasta la recuperación del paciente. Entre los factores de riesgo para presentar estas lesiones cutáneas, encontramos: la reducción/pérdida de sensibilidad local, la presencia de ortesis, yesos y otros dispositivos añadidos, una escasa movilización activa y una mala situación nutricional, entre otros.

  Medidas a adoptar para el cuidado de la piel:

  - El uso de camas especiales con colchón anti-escaras es considerada una de las medidas básicas a tener en cuenta.

  - La movilización precoz y los cambios posturales frecuentes (cada 2 o 3 horas) son un pilar fundamental para su prevención.

  - Cuidado de la piel, mediante el uso de cremas y lociones, aplicadas en las zonas más expuestas. Esto es, áreas de la piel bajo las cuales se encuentren prominencias óseas (región sacra y glútea, talones, occipucio, codos etc.).

  - El uso de medidas físicas, como la colocación de protecciones blandas (bloques de almohadas, taloneras o coderas), se considera una medida adicional y casi obligatoria.

  Tras el aseo o cambios posturales del paciente, se debe vigilar el desarrollo precoz de estas lesiones, procediendo a la limpieza de zonas de apoyo y cuidados cutáneos específicos. La antibioterapia y cirugía plástica serían otras medidas a tener en cuenta en caso de necesidad.

5.4 Tratamiento farmacológico inicial del trauma medular agudo

1) Neuroprotección

Optimizar la perfusión del tejido nervioso mediante un manejo hemodinámico correcto es considerado hoy en día como la medida principal para conseguir una prevención del daño medular secundario, generado por el edema y la isquemia microvascular desarrollada por el trauma. Para ello debemos evitar la hipotensión arterial (PAS <90 mmHg) desde fases iniciales tras el traumatismo, recomendando mantener una presión arterial media entre 85 y 90 mmHg durante los primeros 7 días posteriores al accidente.

Establecer estos intervalos en el contexto de pacientes politraumatizados o en fase de shock medular puede resultar complejo, por lo que es habitualmente necesario su control en unidades de cuidados intensivos (UCI) con reposición de volemia y drogas vasoactivas.

Un adecuado manejo hemodinámico que garantice una adecuada perfusión medular ha demostrado mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo.

2) Metilprednisolona

El uso de la metilprednisolona en el contexto del traumatismo raquimedular sigue siendo un tema controvertido. Los estudios clásicos de la National Spinal Cord Injury Study (NASCIS I, II y III) publicados en los años 80 y 90 demostraron un aumento de las complicaciones sistémicas y efectos adversos en los pacientes tratados con altas dosis de metilprednisolona. Aumento que sobrepasa el posible beneficio de la neuroprotección ejercido por los propios corticoides.

Las nuevas guías desarrolladas por la AOSPine (comité interdisciplinario de expertos en daño medular), sugiere que el uso de

metilprednisolona en altas dosis dentro de las primeras 8 horas posteriores a la lesión medular y por una duración inferior a 24 horas, es una opción de tratamiento para las lesiones medulares cervicales no penetrantes en pacientes sin contraindicaciones médicas. Se considera una recomendación débil basada en evidencia científica de moderada calidad. No existe evidencia suficiente para recomendar su uso en trauma raquimedular toraco-lumbar.

De esta manera, la administración de corticoterapia es individualizada para cada situación, tipo de lesión y comorbilidades del paciente. Por esta razón, en el momento agudo a pesar de que aún existe controversia sobre su utilización, el uso de altas dosis de metilprednisolona (30 mg/kg de peso en bolo seguido de una perfusión de 5,4 mg/kg durante 23 horas) en las 8 primeras horas tras el trauma, parece mejorar el pronóstico. Así pues, no estaría indicado en sujetos con síndrome de cauda equina, lesiones radiculares, trauma medular penetrante, menores de 13 años o en los que los esteroides estén contraindicados.

5.5 Tratamiento quirúrgico del trauma medular agudo

El tratamiento quirúrgico específico es complejo y excede de los objetivos específicos de este capítulo, siendo propio de la especialidad de neurocirugía, sin embargo, sí que es importante tener claros los siguientes conceptos:

- El objetivo principal de la cirugía consiste en aliviar la presión mecánica sobre la médula y reducir las complicaciones hipóxico-isquémica, con el fin de optimizar el entorno local y favorecer la recuperación neurológica. Numerosos estudios en animales han demostrado que la descompresión precoz permite minimizar la lesión secundaria y mejora la función medular, tanto de sus núcleos como de las vías que por ella pasan.

- Entre los beneficios de una cirugía precoz están descritos: la mejora de la función pulmonar, disminuyendo los días de ventilación mecánica; una movilización y rehabilitación temprana, disminuyendo el riesgo de tromboembolismo pulmonar y las úlceras por presión; y una reducción de los días UCI, y con ello de la estancia hospitalaria total y de las complicaciones derivadas de ello.

- Importante tener en cuenta que la cirugía precoz no está exenta de complicaciones y que la acción prioritaria es la estabilización y la aplicación de los criterios ABCD en estos pacientes, demorando el procedimiento quirúrgico en algunos casos. Por ello, en determinadas situaciones el momento óptimo de la intervención se traza con un complejo balance entre ambas situaciones.

- El momento del tratamiento quirúrgico dependerá del tipo de lesión medular hallada (completa o incompleta) así como del deterioro neurológico del paciente (estable o evolutivo). Según estos criterios podemos establecer varios escenarios:

  1) Lesión medular completa. No hay evidencia de que un tratamiento quirúrgico urgente mejore el pronóstico funcional del paciente, indicándose entonces un tratamiento quirúrgico precoz (no urgente) de cara a empezar con movilizaciones y tratamiento rehabilitador tan pronto como sea posible. Sería recomendable la intervención antes de la primera semana.

  2) Lesión medular incompleta no evolutiva. Es indicación de cirugía preferente no urgente (en los 3-4 primeros días) de cara a evitar la posible progresión de la lesión medular e iniciar movilizaciones y tratamiento rehabilitador precoz. Al ser lesión incompleta, la cirugía cuanto más precoz posible podría mejorar en algunos casos el pronóstico funcional.

  3) Lesión medular incompleta evolutiva. Nos encontramos ante el único de los supuestos en los que la indicación quirúrgica es emergente, precisando el tratamiento tan pronto como sea posible con el fin de frenar esa progresión, recuperar algunos de los déficits presentes y como en casos anteriores, comenzar con movilizaciones y rehabilitación lo antes posible.

5.6 Rehabilitación

Se debe considerar el pilar fundamental para la recuperación clínica tras el manejo de la fase aguda del daño medular. Se fundamenta en cómo la

neuroplasticidad adaptativa permite la reorganización adecuada del sistema nervioso para reducir las secuelas acaecidas por la lesión. Salvo casos particulares, se tiende a iniciar la misma lo antes posible, tras superar la fase inicial de inestabilidad clínico-funcional.

Existen numerosas técnicas rehabilitadoras clásicas y otras novedosas que con el paso del tiempo han ayudado a mejorar el pronóstico y la rapidez de recuperación de los pacientes. En el objetivo del presente capítulo no se encuentra la descripción de dichas técnicas de rehabilitación, sino el hacer partícipe al lector de la importancia de las mismas para ayudar en la reinserción funcional de los pacientes con daño medular.

6. PUNTOS CLAVE

- El traumatismo raquimedular es una entidad relativamente frecuente en la que un manejo inicial eficaz y adecuado puede minimizar las secuelas funcionales del paciente.

- Es fundamental reconocer los criterios que orienten hacia un daño potencialmente grave, en cuyo caso todos los pacientes se manejarán como si lo tuvieran.

- En fases iniciales se debe promulgar la inmovilización del paciente para prevenir daños posteriores o agravar los ya presentes. Esta debe ser una medida de máxima prioridad y debe mantenerse hasta confirmar la ausencia de lesiones mediante una sistematizada exploración neurológica y realización de pruebas de imagen adecuadas.

- La exploración neurológica es fundamental para establecer el tipo de lesión, la evolución de la misma, el pronóstico y el tratamiento óptimo en cada paciente.

- El tratamiento debe ser integral basado en los pilares de minimizar hemodinámica y farmacológicamente el daño establecido, optimizar los cuidados generales derivados de pacientes con movilidad reducida, estabilización de las lesiones susceptibles de tratamiento con ortesis o cirugía, resolución de las complicaciones asociadas al proceso y establecer un sistema de rehabilitación y apoyo emocional para obtener la máxima independencia funcional del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. William W. Campbell, Richard J. Barohn. DeJong. Exploración Neurológica. (8º ed). Wolters Kluwer Health. 2020. ISBN: 9788417949112.
2. Álvaro Sánchez Ferro, Félix Bermejo Pareja. Sinopsis anatomo-funcional de Sistema Nervioso. En: Félix Bermejo Pareja, Editor. Neurología clínica básica. 2 ed. Madrid: Zoompin: 2012. p. 13-28. ISBN 9788461591688.
3. Félix Bermejo Pareja, Jaime Herreros Rodríguez, Alejandro Herrero San Martín, Teresa Moreno Ramos, Alberto Villarejo Galende. Bases para la localización clínica de lesiones en el Sistema Nervioso. En: Félix Bermejo Pareja, Editor. Neurología clínica básica. 2 ed. Madrid: Zoompin: 2012. p. 29-46. ISBN 9788461591688.
4. Félix Bermejo Pareja, Jesús Hernández Gallego, Fernando Sierra Hidalgo, Luis Calandre Hoenigsfeld. La evaluación del paciente neurológico: historia clínica y examen neurológico. En: Félix Bermejo Pareja, Editor. Neurología clínica básica. 2 ed. Madrid: Zoompin: 2012. p. 46-62. ISBN 9788461591688.
5. Herreros Rodríguez J. Mielopatías, neuropatías periféricas y miopatías. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo C et al, Editores. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 7 ed. Madrid: MSD: 2012. p. 1191-1204.
6. Errico TJ, Bauer RD, Waugh T. 1990. Spinal trauma. Philadelphia: Lippincott.
7. Greenberg MS, ed. Handbook of neurosurgery. 9ª edición. Thieme Medical Publisher, New York. 2020.
8. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum n. 45. London: Her Majesty's Stationery Office; 1981.
9. https://asia-spinalinjury.org/
10. Hoffmann JR, Mower WR, Wolfson AB et al. Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patient with blunt trauma. National Emergency X-Radiography Utilization Study Group (NEXUS). N Engl J Med 2000; 343:94-99.
11. T.C. Ryken, R.J. Hurlbert, M.N. Hadley, B. Aarabi, S.S. Dhall, D.E. Gelb, et al. The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries. Neurosurgery, 72 (2013), pp. 84-92.
12. M.G. Fehlings, J.R. Wilson, L.A. Tetreault, B. Aarabi, P. Anderson, P.M. Arnold, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Use of Methylprednisolone Sodium Succinate. Glob Spine J. Metilprednisolona en el tratamiento del trauma raquimedular. 7 (2017), pp. 203S-2115.
13. Análisis de la evidencia. Rev Médica Clínica Las Condes, 17 (2006), pp. 12-19.

14. P.M. Arnold, P.A. Anderson, J.H. Chi, A.T. Dailey, S.S. Dhall, K.M. Eichholz, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the evaluation and treatment of patients with thoracolumbar spine trauma: Pharmacological treatment. Clin Neurosurg, 84 (2019), pp. E36-E38.
15. Kato S, Murray JC, Kwon BK, Schroeder GD, Vaccaro AR, Fehlings MG. Does Surgical Intervention or Timing of Surgery Have an Effect on Neurological Recovery in the Setting of a Thoracolumbar Burst Fracture? J Orthop Trauma. 2017 Sep 1;31:S38-43.
16. O'Boynick CP, Kurd MF, Darden B V, Vaccaro AR, Fehlings MG. Timing of surgery in thoracolumbar trauma: Is early intervention safe? Neurosurg Focus. 2014;37(1).
17. M. Mourelo Fariña, S. Salvador de la Barrera, A. Montoto Marqués, M.E. Ferreiro Velasco y R. Galeiras Vázquez. Actualización en lesión medular aguda postraumática. Parte 2. Med Intensiva. 2017;41(5):306-315.
18. M. Mourelo Fariña, S. Salvador de la Barrera, A. Montoto Marqués, M.E. Ferreiro Velasco y R. Galeiras Vázquez. Actualización en lesión medular aguda postraumática. Parte 2. Med Intensiva. 2017;41(4):237-247.

CAPÍTULO 47

Traumatismo del nervio periférico

Carlos Piquero Fernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

María García García
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Ana Pinel González
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Las lesiones de nervio periférico son frecuentes en cualquier traumatismo, tanto de extremidades superiores como inferiores.

El principal mecanismo de lesión es el traumatismo en el contexto de accidentes de tráfico, asociado en numerosas ocasiones a compromiso central, por lo que inicialmente podría pasar desapercibido. Otras causas frecuentes son las caídas y los accidentes laborales. Algunas lesiones son secundarias a iatrogenia en algunos procedimientos médico-quirúrgicos. Hasta un 7,9 % están relacionados con traumatismo penetrante, especialmente en lesiones por arma de fuego, porcentaje que aumenta exponencialmente en zonas de guerra[1].

El riesgo de lesión de nervio periférico en un traumatismo es de un 5 % aproximadamente, si incluimos la lesión de plexo braquial. De ellos casi dos tercios de los casos corresponden a nervios de extremidades superiores, con compromiso de un solo nervio en el 80 % de los casos[2].

El mecanismo y la gravedad del daño nervioso son claves para establecer el pronóstico de recuperación y/o la necesidad de exploración quirúrgica.

Inicialmente, Seddon clasifica la lesión nerviosa en tres grados (Tabla 1) y posteriormente Sunderland la divide en cinco (Tabla 2)[3]. Según varios autores se añade una sexta entidad de lesiones mixtas, con daño del axón unido a bloqueo de la mielina.

La velocidad de crecimiento y regeneración del nervio es de 1 mm por día, lo que implica que en trayectos largos las zonas distales al daño nervioso estarán denervadas durante un tiempo prolongado. En las lesiones tipo 1, 2 y algunas de tipo 3, el nervio es capaz de regenerarse por sí solo, siendo la evolución espontánea mejor que la reparación quirúrgica; por lo que, si se demuestra continuidad nerviosa, la mayoría de los cirujanos espera varios meses antes de plantearse la cirugía[3].

La aplicación de técnicas de imagen de alta resolución con ultrasonidos o resonancia magnética permite una mejor visualización de la pérdida de continuidad del nervio. Esto, unido a la revolución de las técnicas microquirúrgicas mínimamente invasivas desarrolladas en las últimas décadas, permite acortar los tiempos de revisión quirúrgica en pacientes con evolución espontánea desfavorable[4].

2. LESIÓN NERVIOSA TRAUMÁTICA DE EXTREMIDADES SUPERIORES

2.1 Epidemiología

La mayor parte de las lesiones son de causa traumática. Aproximadamente un cuarto de los pacientes que sufren un traumatismo grave de extremidades superiores asocia lesión nerviosa. Las lesiones más frecuentes son producidas por fracturas (29 %, sobre todo de muñeca, seguidas de falanges y metacarpianas) y laceraciones (23 %). En torno a un 30 % de estas lesiones son producidas en centros de trabajo[5].

Tabla 1 . Clasificación de lesión nerviosa según Seddon

Grado	Lesión	Evolución
Neuroapraxia	Compresión/estiramiento sin cambios anatómicos	Recuperación completa
Axonotmesis	Daño de axones con vaina endoneural intacta	Posible regeneración nerviosa
Neurotmesis	Pérdida de continuidad	No recuperación sin intervención quirúrgica

Adaptada de Robinson LR[2] y Midha R, Grochmal J[3].

Tabla 2 . Clasificación de lesión nerviosa según Sunderland

Grado	Lesión	Evolución
Tipo 1. Neuroapraxia	Compresión/estiramiento sin cambios anatómicos	Recuperación completa
Tipo 2. Axonotmesis	Integridad de endoneuro	Posible regeneración nerviosa
Tipo 3. Axonotmesis	Lesión del endoneuro	Regeneración nerviosa dudosa
Tipo 4. Axonotmesis	Lesión del perineuro	No recuperación sin intervención quirúrgica
Tipo 5. Axonotmesis	Lesión del epineuro	No recuperación sin intervención quirúrgica

Adaptada de Robinson LR[2] y Midha R, Grochmal J[3].

La lesión nerviosa puede verse comprometida a nivel proximal (plexo) o bien más distal, con afectación de nervios terminales. El nervio radial es el nervio periférico más comúnmente lesionado, seguido del cubital y por último del mediano[6].

Plexo braquial[7,8]

- **Clínica:**

  - Déficit sensitivo: en el territorio de las raíces afectadas.

  - Déficit motor: depende del nivel donde se produce la lesión. Clasificación:

    1) Supraclaviculares:

       - Tronco superior (C5-C6): déficit en la abducción del hombro y la flexión del codo.
       - Tronco medio (C7): déficit de la extensión del codo y la muñeca.
       - Tronco inferior (C8-T1): déficit en la función motora de la mano.
       - Lesión total (C5-T1): toda la musculatura del miembro superior.

    2) Infraclaviculares:

       - Fascículo lateral (nervio musculocutáneo): déficit en la flexión del codo.
       - Fascículo medial (nervios mediano y cubital): déficit en la flexión de los dedos y la función intrínseca de la mano.
       - Fascículo posterior (nervios axilar y radial): déficit en la abducción del hombro y de la extensión del codo y la muñeca.

- **Localización:**

  - Preganglionar: asocia signo de Horner (cadena simpática cervical), denervación de la musculatura paraescapular (m. serrato, romboides) (lesión C4-C5) con escápula alada, afectación de m. paravertebrales y parálisis del hemidiafragma (lesión C3-C5), todo ello ipsilateral a la lesión. Los potenciales sensitivos son normales.

  - Postganglionar: denervación en el miotoma correspondiente, con potenciales sensitivos afectados.

- **Causas:**

  - Deportes con alto riesgo de colisión.
  - Accidentes de motocicleta (por mecanismo de tracción).
  - Lesiones del cinturón de seguridad (por compresión de la clavícula sobre la caja torácica).
  - Dislocación anterior o fractura del hombro.
  - Latrogenia tras cirugía de hombro.

- **Diagnóstico:**

  - Hallazgos clínicos y exploratorios.

  - Hallazgos electrofisiológicos:

    1) Electroneurograma (ENG): afectación de los potenciales sensitivos en las lesiones postganglionares.

       - N. mediano I dedo: tronco superior/fascículo lateral.
       - N. mediano II y III dedo: tronco medio/fascículo lateral.

- N. cubital V dedo: tronco inferior/fascículo medial.
- Radial superficial: tronco superior/fascículo posterior.

2) Electromiograma (EMG): denervación en los músculos inervados por las raíces afectas.

- Prueba de imagen: la resonancia magnética (RM) de plexo ayuda a localizar y distinguir entre lesiones pre/postganglionares y la integridad de sus componentes.

• **Diagnóstico diferencial**: lesión medular cervical.

Nervio mediano[5,6,9]

• **Clínica:**

- Déficit sensitivo: parestesias en la cara palmar de los tres primeros dedos y mitad radial del cuarto y falange distal de estos dedos en cara dorsal.

- Déficit motor: puede objetivarse atrofia de eminencia tenar. El déficit motor viene determinado por la localización de la lesión, que puede ocurrir a nivel del brazo, codo, antebrazo o muñeca, siendo más frecuente en estas tres últimas por su trayecto más superficial y por su proximidad a los huesos del brazo a estos niveles.

• **Clasificación:**

1) Lesiones bajas: distal a rama de N. interóseo anterior.

- Pérdida de la abducción y de la oposición del pulgar («mano de simio»).
- Incapacidad para la flexión de 2º y 3º dedos, que se encuentran extendidos por la acción del nervio radial, produciendo una postura característica de la mano denominada «mano del predicador» o «mano papal».

2) Lesiones altas: proximal a rama de N. interóseo anterior. Añaden:

- Debilidad para la flexión del carpo y falanges de 1º y 2º dedos.
- Debilidad para la pronación del antebrazo.

• **Causas:**

- Laceraciones de la muñeca con objetos punzantes.
- Accidentes de tráfico (sobre todo de motocicleta).

• **Diagnóstico:**

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG: alteración en las conducciones motoras y sensitivas del nervio mediano.
2) EMG: denervación en músculos abductor corto del pulgar, pronador redondo y flexores del pulgar.

- Prueba de imagen: ecografía/RM en su trayecto.

• **Diagnóstico diferencial**: plexopatía braquial o radiculopatía cervical.

Nervio cubital[5,6,9,10]

• **Clínica:**

- Déficit sensitivo: parestesias del 5º dedo y de la mitad cubital del 4º dedo, así como dolor en el antebrazo, especialmente en el codo.

- Déficit motor: puede evidenciarse atrofia de la eminencia hipotenar. Clasificación:

1) Lesiones bajas: distal a la rama del músculo flexor cubital del carpo.

- Incapacidad para abducción y aducción de los dedos por debilidad de los músculos interóseos.
- Signo de Froment (incapacidad para agarrar un objeto plano, entre el dedo pulgar y el índice, con postura adoptada de flexión interfalángica del pulgar).
- «Mano en garra» con extensión de las articulaciones metacarpofalángicas y flexión de las interfalángicas proxima-

les de 4º y 5º dedos, por afectación de los músculos lumbricales 3º y 4º y el flexor corto del dedo meñique.

2) Lesiones altas: proximal a la rama del músculo flexor cubital del carpo. Añaden:

• Debilidad de la flexión de la muñeca y pérdida de flexión interfalángica distal de 4º y 5º dedos por afectación del flexor profundo de los dedos, con menor aspecto de mano en garra que en las lesiones bajas («paradoja cubital»).

• **Causas:**

- Brazo: localización profunda, aunque se puede lesionar por fracturas humerales.
- Codo: localización superficial a su paso por el túnel cubital. Se lesiona en fracturas condíleas, supracondíleas, luxación de codo (incluyendo iatrogenia tras reducción y fijación de dicha luxación) o laceraciones.
- Carpo: doble mecanismo de compresión y contusión repetido, típico en ciclistas.

• **Diagnóstico:**

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG: conducciones motoras y sensitivas del nervio cubital.
2) EMG: músculos ADQ, interóseos y flexores del carpo.

- Prueba de imagen: ecografía/RM en su trayecto.

• **Diagnóstico diferencial**: plexopatía braquial o radiculopatía cervical C8-T1.

Nervio radial[5,6,9,10]

• **Clínica:**

- Déficit sensitivo en la mitad radial del dorso de la mano, dorso de los tres primeros dedos y mitad radial del cuarto.

- Déficit motor: condicionado por la localización de la lesión:

1) Axila o brazo: pérdida total de la extensión de la muñeca e incapacidad de la supinación del antebrazo.

2) Codo: mantiene cierta extensión de la muñeca y supinación del antebrazo (por estar preservados el extensor radial del carpo y el braquiorradial).

3) Antebrazo: pueden afectarse de manera independiente la rama superficial sensitiva o a la motora (nervio interóseo posterior), ya que viajan separadas. La lesión del nervio interóseo posterior afectará a los músculos extensores de los dedos y del pulgar.

• **Causas:**

- Fractura humeral, cubital y radial.
- Presión externa y repetida sobre el canal radial con el uso prolongado de muletas o por compresión del brazo por el cuerpo («parálisis del sábado noche»).

• **Diagnóstico:**

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG: alteración en las conducciones motoras y sensitivas del nervio radial.
2) EMG: denervación de los músculos tríceps, extensor del carpo y dedos.

- Prueba de imagen: ecografía/RM en su trayecto.

• **Diagnóstico diferencial**: plexopatía braquial o radiculopatía cervical C7.

Nervio supraescapular[5,6,9,10]

• **Clínica**: dolor agudo tras el traumatismo en la cara lateral y posterior del hombro, que empeora con el movimiento. Si la lesión se produce en la escotadura espinoglenoidea no producirá dolor, pudiendo cursar únicamente con atrofia del m. infraespinoso.

El nervio es susceptible de dañarse, por su trayecto más superficial, en:

- El triángulo posterior del cuello: afectando a los músculos supraespinoso e infraespinoso, con debilidad tanto para la abducción como para la rotación externa del brazo.

- Superficie posterior de la escápula: afectará solo al músculo infraespinoso, con compromiso de la rotación externa del brazo, aunque puede pasar desapercibida, ya que el deltoides y el redondo menor suplirán la acción de rotación externa y abducción del brazo.

• **Causas:**

- Luxación anterior del hombro.
- Fracturas claviculares y de la escápula.
- Repetición de movimientos de lanzamiento (por tracción y compromiso vascular).

• **Diagnóstico:**

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG: latencias Erb-supraespinoso y Erb-infraespinoso prolongadas.
2) EMG: denervación de músculos supraespinoso e infraespinoso.

- Prueba de imagen: ecografía/RM del trayecto del nervio.

• **Diagnóstico diferencial**: plexopatía braquial o radiculopatía cervical C5.

Nervio musculocutáneo[6,10]

• **Clínica:**

- Déficit sensitivo: dolor e hipoestesia en la cara lateral del antebrazo.
- Déficit motor: inerva al músculo bíceps, con debilidad en la flexión del antebrazo. Pérdida del reflejo bicipital.

La lesión puede pasar desapercibida, ya que la flexión del antebrazo puede ser suplida por el músculo braquiorradial, por lo que puede ayudar la palpación del bíceps.

• **Lesión:** por su localización profunda, la lesión aislada es rara.
- Plexo braquial: con compromiso de otros nervios.
- Axila: es la localización más frecuente.

• **Causas:**

- Traumatismo penetrante a nivel axilar.
- Luxación anterior del hombro.
- Fractura del cuello humeral.

• **Diagnóstico:**

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos.

1) ENG: latencia Erb-musculocutáneo prolongada.
2) EMG: denervación de músculo bíceps.

- Prueba de imagen: ecografía/RM en el trayecto del nervio.

• **Diagnóstico diferencial**: plexopatía braquial o radiculopatía cervical C6.

Nervio axilar[5,6,10]

• **Clínica**:

- Déficit sensitivo: hipoestesia en la cara lateral en la proximal del brazo.
- Déficit motor: debilidad de la abducción del brazo. Puede objetivarse atrofia del músculo deltoides con un aspecto cuadrangular.

• **Lesión**: proximal al espacio cuadrangular, donde el nervio puede verse atrapado.

• **Causas**:

- Compresión aguda en un traumatismo directo o penetrante.
- Tracción en la luxación anterior del hombro.
- Fracturas humerales.
- Latrogénica por abordaje posterior en una artroscopia.

• **Diagnóstico**:

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG: latencia Erb-deltoides prolongada.
2) EMG: denervación de músculo deltoides.

- Prueba de imagen: ecografía/RM en el trayecto del nervio.

• **Diagnóstico diferencial**: plexopatía braquial o radiculopatía cervical C5.

3. LESIÓN NERVIOSA TRAUMÁTICA DE EXTREMIDADES INFERIORES

3.1 Epidemiología

El trauma de miembros inferiores supone un 13-14 % de las visitas al servicio de urgencias, asociado a lesión del nervio periférico en el 1,8 % de los casos[11]. No obstante, esta frecuencia podría ser superior, ya que en el manejo inicial se prioriza la estabilización del paciente, pudiendo pasar desapercibida una lesión nerviosa[12].

Afecta principalmente a hombres (80 %) en edad laboral (16 a 59 años, 86 %). El principal mecanismo de lesión es el traumatismo cerrado asociado a accidente de vehículos de motor (77,8 %), especialmente de motocicletas. Otras causas frecuentes son el atropello, las caídas y las laceraciones[11].

El nervio más frecuentemente implicado es el ciático seguido del peroneo[13].

Plexo lumbosacro[14,15]

• **Clínica**:

- Plexo lumbar:

1) Déficit sensitivo: cara antero-medial del muslo y medial de la pierna.
2) Déficit motor: debilidad para la flexión de la cadera, extensión de la rodilla y aproximación del muslo.
3) Reflejo patelar disminuido o abolido.
4) Dolor a nivel glúteo/pélvico.

- Plexo sacro:

1) Déficit sensitivo: hipoestesia en la planta del pie.
2) Déficit motor: debilidad para la extensión y separación de la cadera, flexión de la rodilla y flexoextensión del pie y dedos del pie.
3) Dolor a nivel glúteo/pélvico.

• **Causas**:

- Traumatismo de anillo pélvico o región lumbar.
- Iatrogénica: tras cirugía o irradiación (habitualmente por tumores).
- Compresión en 3º trimestre de embarazo.

• **Diagnóstico**:

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG:
   • Alteración en la conducción motora de los nervios peroneo y tibial posterior.
   • Alteración en la conducción sensitiva del nervio sural.
   • Prolongación/ausencia de ondas F.
   • Pérdida del reflejo H tibial (solo afectado en plexopatía sacra).

2) EMG:
   • P. lumbar: denervación en m. cuádriceps, iliopsoas y aductor mayor.
   • P. sacro: denervación en m. tibial anterior, gastrocnemios y glúteos.
   • Musculatura paraespinal: sin hallazgos neurógenos (diagnóstico diferencial con radiculopatía).

- Prueba de imagen pélvica:

1) TC: mejor visualización de sangre y estructuras óseas.
2) RM: mejor visualización de tejidos blandos, puede detectar engrosamiento o inflamación nerviosa y tumores.
3) PET: puede ser útil en sospecha de malignidad.

• **Diagnóstico diferencial**: multirradiculopatía, enfermedad de neurona motora, neuropatías inflamatorias o patología articular no neurológica.

Nervio femoral[16,17]

• **Clínica**:

- Déficit sensitivo: hipo o anestesia de la parte anterior y medial del muslo y la parte medial

de la pierna y pie. Si existe afectación exclusiva del nervio safeno queda restringido a la cara medial desde el muslo distal hasta el pie.
- Disminución o abolición del reflejo patelar.
- Déficit motor: dependiendo de la localización de la lesión:

1) Intraabdominal: debilidad en la flexión de la cadera y en la extensión de la pierna.
2) En el muslo: debilidad solo para la extensión de la pierna.

• **Causas:**

- Accidentes de motocicleta (más frecuente que en accidentes de coche).
- Caídas.
- Asociada a fractura pélvica o femoral en un 44 % y 42 % respectivamente. Hasta en un 12 % pueden producirse laceraciones de la arteria femoral.
- Hematoma de iliopsoas.
- Luxación y cirugía de cadera o pélvica.
- Procedimientos vasculares femorales terapéuticos o diagnósticos.
- Cirugía abdominal y pélvica.
- Anestesia regional.

• **Diagnóstico**:

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG:
   • Alteración en la conducción motora del nervio femoral.
   • Alteración en la conducción sensitiva del nervio safeno.

- EMG: denervación de músculos iliopsoas, cuádriceps, sartorio y pectíneo.

- Prueba de imagen pélvica y/o femoral.

• **Diagnóstico diferencial**: plexopatía lumbar o radiculopatía L3/L4.

Nervio ciático[16-18]

• **Clínica**: el nervio ciático está formado por dos porciones nerviosas que discurren en una vaina común: una posterolateral (o peroneal) y otra anteromedial (o tibial). En la práctica se suele producir una afectación preferente de la porción peroneal, por lo que con frecuencia las manifestaciones se solapan con las de una lesión del nervio peroneo común.

- Déficit sensitivo: dolor, hipoestesia o anestesia de la pierna excepto en su cara medial (en caso de afectación del tronco ciático común).

- Déficit motor:

1) Afectación preferente de la porción peroneal, con debilidad en la flexión dorsal y eversión del pie y extensión de los dedos del pie.
2) En caso de lesión del tronco ciático común, debilidad en la flexión de la rodilla, flexoextensión del tobillo y los dedos del pie, e inversión y eversión del pie.
3) La distinción entre una lesión del tronco común del ciático y del nervio peroneo común vendría dada por la afectación de la fuerza en isquiotibiales.

- Reflejo aquíleo disminuido o ausente. En ocasiones el reflejo isquiotibial medial puede estar afectado.

• **Lesión**: el nervio ciático sale de la cavidad pélvica a través del agujero ciático y por debajo del músculo piriforme, discurre en contacto con la parte posterior de la articulación de la cadera y se coloca medial al trocánter mayor. Es en esta porción proximal donde se producen la mayoría de las lesiones del nervio.

• **Causas**, la mayoría traumáticas:

- Accidentes de coche (más frecuente que en accidentes de motocicleta).
- Muy ligado a las lesiones de la articulación de la cadera. En un 38,7 % se acompaña de fractura pélvica y en un 40,9 % de fractura femoral. Puede asociarse a lesiones del sistema arterial y venoso femoral y poplíteo.
- Lesiones con traumatismo penetrante.
- Cirugía de cadera (0,09-7,6 % de procedimientos).
- Inyecciones intramusculares en la región glútea (evitar el cuadrante glúteo inferomedial).
- Hemorragia glútea y piriforme.

- Síndrome compartimental.
- Compresión por asiento prolongado en el inodoro o postura de loto mantenida.

• **Diagnóstico:**

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG:
   • Alteración en la conducción motora de los nervios peroneo común y tibial posterior.
   • Alteración de la conducción sensitiva de los nervios peroneo superficial y sural.

2) EMG: denervación de los músculos paraespinales, cabeza corta del bíceps femoral (afectado en lesión del tronco ciático y no en la lesión de n. peroneo común), tibial anterior.

- Prueba de imagen: si no se identifica la causa, RM con gadolinio de muslo (desde escotadura ciática hasta hueco poplíteo).

• **Diagnóstico diferencial**: neuropatía del nervio peroneo común, plexopatía lumbosacra y polirradiculopatía lumbosacra.

Nervio peroneo[16,18]

• **Clínica**:

- Déficit sensitivo: hipoestesia en dorso del pie (hipoestesia aislada en piel del primer espacio interóseo en la neuropatía peroneal superficial).
- Déficit motor: debilidad en la dorsiflexión y eversión del pie, pie caído.
- Reflejos musculares preservados.

• **Lesión**: en su trayecto rodeando la cabeza del peroné.

• **Causas**:

- Compresión o elongación no traumática secundaria a posturas prolongadas (durante el parto, escayola, encamamiento prolongado o con ciertas actividades profesionales).
- Accidentes de tráfico (más frecuente en accidentes de motocicleta).
- Fractura peroneal.
- Luxación de rodilla.
- Cirugía de fosa poplítea.

• **Diagnóstico**:

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG:
   • Alteración en la conducción motora del nervio peroneo con estimulación distal, bajo la cabeza del peroné y en el hueco poplíteo lateral.
   • Alteración en la conducción motora del nervio tibial.
   • Alteración en la conducción sensitiva del nervio peroneo superficial.

2) EMG: denervación de músculos pedio, tibial anterior (p. profundo), peroneo largo (p. superficial), tibial posterior, tensor de la fascia lata (L5), cabeza corta del bíceps femoral (tronco ciático).

- Prueba de imagen de región poplítea o femoral.

• **Diagnóstico diferencial**: radiculopatía L5, neuropatía ciática porción lateral, lesión del tronco lumbosacro y enfermedad de neurona motora.

Nervio tibial[18-20]

• **Clínica**:

- Déficit sensitivo: hipoestesia o anestesia en la cara posterolateral de pierna y tobillo, cara lateral y plantar del pie y puntas de los dedos. Con frecuencia asocia cambios tróficos y dolor en el territorio afectado.
- Déficit motor: debilidad para la flexión plantar e inversión del pie, flexión, aducción y abducción de los dedos del pie.
- Disminución o abolición de reflejo aquíleo.

• **Causas**:

- Traumáticas, suponen el 50 % de todas las lesiones.
- Luxación de rodilla.
- Luxación de tobillo.
- Síndrome compartimental.
- Iatrogénica.

• **Diagnóstico**:

- Hallazgos clínicos y exploratorios.

- Hallazgos electrofisiológicos:

1) ENG:
   • Conducción motora del nervio tibial posterior.
   • Conducciones sensitivas de los nervios plantares medial y lateral.

2) EMG: m. gastrocnemios medial y lateral y abductor del 1º dedo.

- Prueba de imagen de la región poplítea o femoral.

• **Diagnóstico diferencial**: radiculopatía S1, neuropatía ciática porción medial o plexopatía lumbosacra.

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Pruebas complementarias

4.1.1 Estudios electrofisiológicos[21,22]

El electroneurograma (ENG) y el electromiograma (EMG)

Ayudan a:

- Localizar la lesión.
- Clasificar la gravedad.
- Establecer el pronóstico.

Hallazgos:

1) Neuroapraxia:

• **ENG**:
- Con estímulo distal a la lesión los potenciales son normales.
- Con estímulo proximal a la lesión y registro distal, se demuestra pérdida de amplitud del potencial sensitivo (SNAP) y del compuesto motor (CMAP), bloqueo de la conducción (caída de la amplitud > del 50 % del CMAP proximal frente al distal) y disminución de la velocidad de conducción a través de la zona lesionada.

• **EMG**:
- En reposo: no hay denervación aguda en los músculos dependientes del nervio lesionado.
- El patrón voluntario está reducido.

2) Axonotmesis y neurotmesis:

• **ENG:**
- Inicialmente CMAP normales con estímulo distal a la lesión.
- Día 3: disminución del CMAP progresivamente hasta el día 9-10.
- Días 10-12: degeneración walleriana establecida, con nervios sin respuesta distal.

• **EMG:**
- En reposo:

1) Inicial: sin actividad espontánea.

2) Días 10-14: se registra denervación aguda (potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas) en los músculos proximales y a partir de la tercera semana en los distales.

- Patrón voluntario:

   • Fase aguda: pérdida de potenciales de unidad motriz (PUM) proporcional a la gravedad de la lesión. En la neurotmesis no hay trazado voluntario.
   • La reinervación comienza a partir de la 3ª semana, aunque el patrón reinervativo, con PUM pequeños y polifásicos que progresivamente aumentan en amplitud. No

Tabla 3 . Pronóstico según hallazgos neurofisiológicos (7 días a 2 meses tras lesión)

Hallazgos ENG	Buen pronóstico	Mal pronóstico
CMAP distal	Normal/leve reducido	Grave reducido/ausente
Bloqueo de la conducción	Presente	Ausente
SNAP distal (plexopatía)	Ausente (postganglionar)	Normal (preganglionar)
Hallazgos ENG		
Reclutamiento de PUM	Normal/leve reducido	Grave reducido/ausente

ENG: electroneurograma; CMAP: potencial compuesto motor; SANP: potencial sensitivo; EMG electromiograma; PUM: potencial de unidad motriz. Adaptada de Robinson LR[22].

se registra PUM con EMG convencional hasta pasados 2-3 meses desde la lesión.
- En la neuroapraxia, a medida que se restablece la función nerviosa, los PUM registrados son normales, aunque el reclutamiento inicialmente esté reducido.

Momento temporal óptimo para realizar estudio eléctrico después de una lesión nerviosa:

- 7-10 días, la existencia de factores neurofisiológicos de mal pronóstico pueden orientar a una intervención quirúrgica de forma aguda (Tabla 3):

  - ENG: ayuda a localizar y diferenciar una neuroapraxia (bloqueo de la conducción con estímulo proximal) de una axonotmesis (caída del CMAP con estímulo distal).

  - EMG:
    - Reclutamiento normal o levemente reducido: neuroapraxia/axonotmesis leve.
    - Reclutamiento moderada/gravemente reducido: axonotmesis grave.
    - No hay trazado voluntario: neurotmesis.

- 3-4 semanas:
  - EMG: denervación aguda en axonotmesis/neurotmesis.

- 2-3 meses: para valorar ausencia de reinervación.

Registros intraoperatorios

Indicaciones:

- Identificar el nervio lesionado, localizar la lesión y si existe continuidad para ayudar al cirujano en la elección de la técnica más adecuada.
- Monitorizar nervios cercanos a campo quirúrgico para evitar ser dañados durante la intervención.

4.1.2 Imagen

Conocer el tamaño, la localización, la gravedad y la forma de la lesión nerviosa es imprescindible para planificar el tratamiento y mejorar el pronóstico. Las técnicas de imagen aportan información sobre la existencia de continuidad, la arquitectura y la integridad de un segmento nervioso, así como la detección de hematoma, partículas extrañas y/o el desarrollo de neuroma.

***Ultrasonidos*[23-25]**

- Ventajas:

  - Exploración en tiempo real dinámico.
  - Portátil, a pie de cama.
  - Libre de radiación.
  - Distingue perineuro de epineuro.

- Inconvenientes:

  - Operador dependiente.
  - Solo para nervios superficiales.

***TAC/RM*[26,27]**

- Ventajas: aporta una información más detallada tanto de la estructura del nervio como del tejido muscular dependiente (RM más sensible).

- Inconvenientes:

  - Radiación.
  - Técnica no portátil.
  - Politrauma con material reciente de osteosíntesis incompatible.
  - Precisa reconstrucción.

Recomendaciones:

- Primero realizar ecografía en la fase aguda del trauma, especialmente cuando no se pueda probar clínicamente la integridad del nervio.
- Realizar RM adicional si no es posible demostrarlo y siempre si existe lesión de plexo braquial, ya que aporta información sobre la posibilidad de avulsión de las raíces, en las que la ecografía pierde sensibilidad por la profundidad de la lesión.

Perspectivas futuras[28]:

- Actualmente se encuentran en investigación técnicas de imagen mediante marcadores de injertos que permitan visualizar la regeneración nerviosa posterior a la reparación.

5. TRATAMIENTO

Va a ser variable en función del grado de lesión[1,3,29]:

- Lesiones tipo 1 (neuroapraxia), 2 y algunas de tipo 3 (axonotmesis leve): el tratamiento es con-

servador. El mantenimiento de la vaina perineural permite una regeneración organizada de los fascículos nerviosos, con evolución espontánea mejor que con reparación quirúrgica.
- Lesiones de tipo 4 y 5 (axonotmesis moderada y grave): requieren intervención quirúrgica.

En 1795 se describe la primera regeneración nerviosa exitosa después de una reparación quirúrgica. En 1871 se comunica la primera sutura epineural y cinco años después el uso de injerto nervioso para cerrar una brecha nerviosa. En las últimas décadas, la introducción de las transferencias nerviosas permite convertir una lesión proximal en una lesión distal, mejorando las posibilidades de regeneración y recuperación funcional[3,4].

El mecanismo, la gravedad de la lesión nerviosa (extensión o no a tejidos circundantes) y el nivel de la lesión van a determinar los tiempos de revisión quirúrgica[4,29]:

- Nervios con laceración: se recomienda exploración quirúrgica inmediata o precoz.
- Lesiones muy proximales, graves o de impacto por gran velocidad: se recomienda exploración a las 3-4 semanas.
- Lesiones menos graves: se recomienda seguimiento clínico-eléctrico y revisión quirúrgica si no hay mejoría tras 3-4 meses de evolución.

Opciones terapéuticas y sus características[3]:

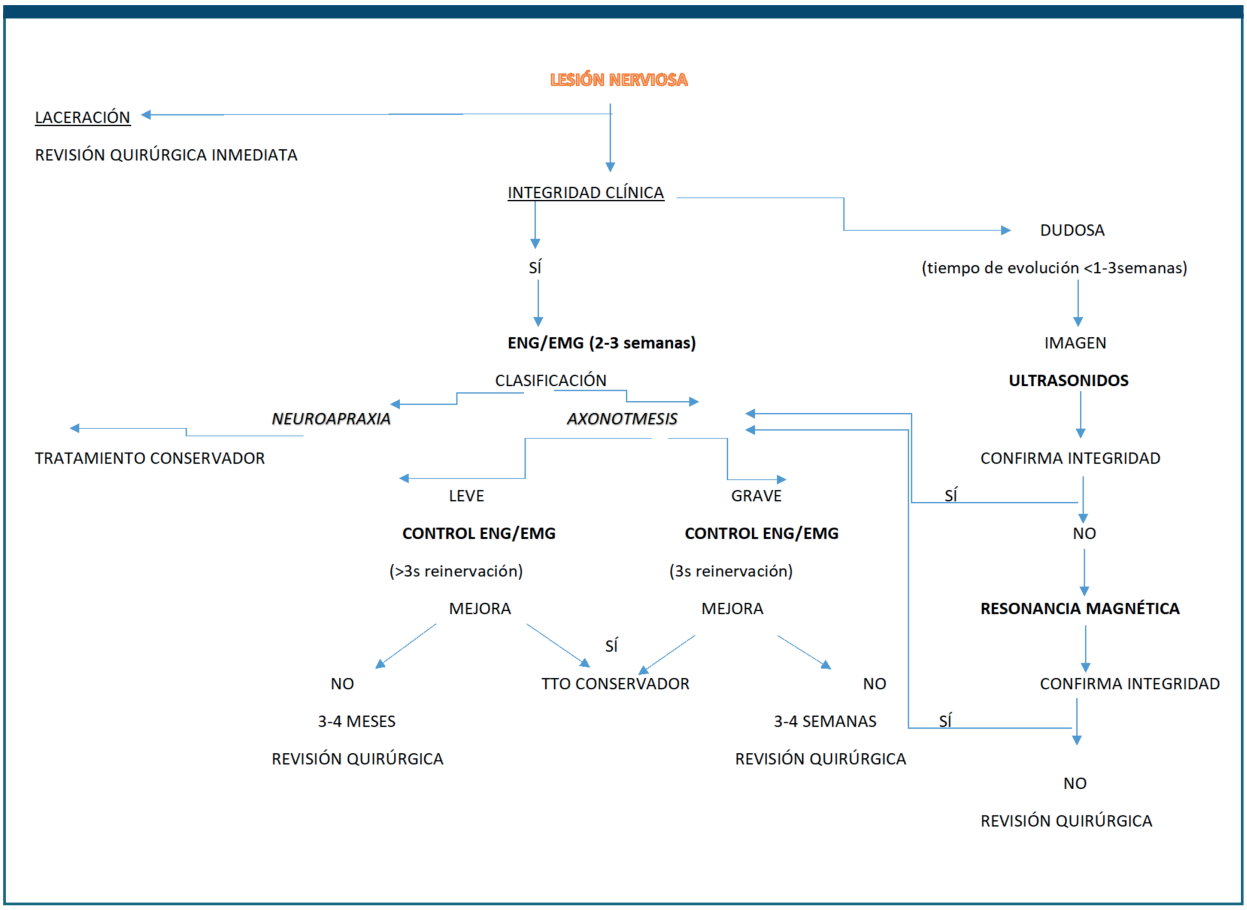
1) Neurorrafia

- Consiste en aproximar los dos muñones si son viables, con suturas epineurales o fasciculares.

2) Injerto nervioso

- Para lesiones con brecha mayor de 3 cm, en las que no es posible suturar sin tensión, se elige un nervio sinérgico y de área similar que sirve de puente del defecto nervioso.
- Los nervios donadores deben ser fácilmente accesibles y que ocasionen poca morbilidad como son el sural, safeno interno, cutáneo femoral lateral y cutáneo antebraquial medial.

Figura 1. Algoritmo de actuación en trauma nervioso



- Complicaciones: formación de neuromas y/o pérdida de sensibilidad en el área del donante.

3) Injerto nervioso vascularizado

- Para lesiones con brechas >6 cm.
- Cuando el receptor está mal vascularizado.
- Se suele utilizar el n. cubital.
- Acelera el ritmo de crecimiento a 3 mm/día.

4) Conductos nerviosos

- Están limitados a brechas de 3 cm.
- Pueden ser sintéticos o biológicos.

5) Transferencia nerviosa

- Transforma una lesión proximal en una distal.
- Favorece la reinervación distal más temprana.
- Se elige un nervio donador cercano y de acción sinérgica.

No existe una técnica exclusiva de reparación del nervio. Es importante considerar el nervio afectado, el tiempo de evolución y la existencia de brechas. La monitorización intraoperatoria permite localizar la lesión, asegurar viabilidad del muñón e identificar los nervios donadores[2-4].

El objetivo de toda reparación nerviosa es reinervar el órgano diana, evitando una denervación prolongada.

Claves para mejorar las posibilidades de regeneración después del procedimiento quirúrgico[30]:

- Desbridar los extremos nerviosos antes de la sutura.
- Mantener la orientación del nervio, haciendo coincidir los fascículos.
- Realizar una sutura sin tensión y con la menor pérdida posible de fascículos, con una brecha máxima de 3 cm.

6. PUNTOS CLAVE

Figura 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle Nerve. 2000;23(6):863-73.
2. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle Nerve. 2022;66(6):661-670.
3. Midha R, Grochmal J.Surgery for nerve injury: current and future perspectives. J Neurosurg. 2019;130(3):675-685.
4. Beris A, Gkiatas I, Gelalis I, et al. Current concepts in peripheral nerve surgery. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019;29(2):263-269.
5. Neal S, Fields K. Peripheral Nerve Entrapment and Injury in the Upper Extremity. Am Fam Physician. 2010;81(2):147-155.
6. Neal S. Peripheral Nerve Injury of the Upper Extremity. In Shane N, Rizk E, Shoja M, et al, eds. Nerves and Nerve Injuries Vol 2. 2015. p. 505-524.
7. Rasulic L. Current J Brachial Plex Peripher Nerve Inj. 2017;12(1): e7-e14.
8. Limthongthang R, Bachoura A, Songcharoen P et al. Adult brachial plexus injury: evaluation and management. Orthop Clin North Am 2013;44(4):591-603.
9. Murovic JA. Upper-extremity peripheral nerve injuries: a Louisiana State University Health Sciences Center literature review with comparison of the operative outcomes of 1837 Louisiana State University Health Sciences Center median, radial, and ulnar nerve lesions. Neurosurgery 2009;65(4 Suppl):A11-A17.
10. Huckhagel T, Nüchtern J, Regelsberger J et al. Trauma Register DGU Nerve injury in severe trauma with upper extremity involvement: evaluation of 49,382 patients from the Trauma Register DGU® between 2002 and 2015. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018;10;26(1):76.
11. Telich-Tarriba JE, De la Maza-Krzeptowsky LC, Cárdenas-Mejía A. Lower extremity nerve injuries and their management at a referral center in Mexico City. Cir Cir. 2021;89(2):5259.
12. Huckhagel T, Nüchtern J, Regelsberger J, et al. Nerve trauma of the lower extremity: evaluation of 60,422 leg injured patients from the Trauma Register DGU® between 2002 and 2015. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018;26(1):40.
13. Amato AA, Russell JA. Focal Neuropathies of the Lower Extremities: Radiculopathies, Plexopathies, and Mononeuropathies. En Amato AA, Russell JA, eds. Neuromuscular disorders. 2ª edición. Boston, Massachusetts: McGraw-Hill Education Medical; 2016. p. 537-580.
14. Esteban Pérez J, Rabasa Pérez M. Plexopatía braquial y lumbosacra. En Gutiérrez-Rivas E, Jiménez MD, Pardo J, Romero-Acebal M, eds. Manual de electromiografía clínica. 3a edición. Madrid: Ergon; 2021. p. 227-240.
15. Van Alfen N, Malessy MJA. Diagnosis of brachial and lumbosacral plexus lesions. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 115 (3rd series). Elsevier; 2013.

16. Campbell WW. Peripheral Neuroanatomy and Focal Neuropathies. En Campbell WW, DeJong RN, eds. DeJong's The Neurologic Examination. 7ª edición. Philadelphia, Pennsilvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 663-687.
17. Gutiérrez-Gutiérrez. Otras neuropatías focales. En: Gutiérrez-Rivas E, Jiménez MD, Pardo J, Romero-Acebal M, eds. Manual de electromiografía clínica. 3a edición. Madrid: Ergon; 2021. p. 287-291.
18. Plastaras CT, Chhatre A, Kotcharian AS. Perioperative Lower Extremity Peripheral Nerve Traction Injuries. Orthopedic Clinics of North America. 2014;45(1):55-63.
19. Montes Latorre E, Jiménez Hernández MD. Mononeuropatías por atrapamiento. En: Gutiérrez-Rivas E, Jiménez MD, Pardo J, Romero-Acebal M, eds. Manual de electromiografía clínica. 3a edición. Madrid: Ergon; 2021. p. 267-285.
20. Gosk J, Rutowski R. Traumatic injuries of the tibial nerve: etiopathogenesis and surgical outcome. Ortop Traumatol Rehabil. 2005;7(4):406-410.
21. Carter GT, Robinson LR, Chang VH, et al. Electrodiagnostic evaluation of traumatic nerve injuries. Hand Clin. 2000;16(1):1-12, vii.
22. Robinson LR. How electrodiagnosis predicts clinical outcome of focal peripheral nerve lesions. Muscle Nerve. 2015;52(3):321-33.
23. Toia F, Gagliardo A, D'Arpa S, et al. Preoperative evaluation of peripheral nerve injuries: What is the place for ultrasound? J Neurosurg. 2016;125(3):603-14.
24. Cokluk C, Aydin K. Ultrasound examination in the surgical treatment for upper extremity peripheral nerve injuries: part I. Turk Neurosurg. 2007;17(4):277-82.
25. Cokluk C, Aydin K. Ultrasound examination in the surgical treatment for upper extremity peripheral nerve injuries: part II. Turk Neurosurg. 2007;17(3):197-201.
26. Ku V, Cox C, Mikeska A, MacKay B. Magnetic Resonance Neurography for Evaluation of Peripheral Nerves. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj. 2021;16(1):e17-e23.
27. Grant GA, Britz GW, Goodkin R, et al. The utility of magnetic resonance imaging in evaluating peripheral nerve disorders. Muscle Nerve. 2002;25(3):314-31.
28. Nuelle JAV, Bozynski C, Stoker A. Innovations in Peripheral Nerve Injury: Current Concepts and Emerging Techniques to Improve Recovery. Mo Med. 2022;119(2):129-135.
29. Kaiser R, Ullas G, Havránek P, et al. Current concepts in peripheral nerve injury repair. Acta Chir Plast. 2017 Fall;59(2):85-91.
30. G González, A Espinoza, S Mackinnon. Evaluation and management of adult peripheral nerve lesions. Acta Ortop Mex;26(5):325-31.

BLOQUE VII

Patologías neurológicas

Patología vascular

Coordinadora

María del Mar Freijo Guerrero
Coordinadora del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

CAPÍTULO 48

Isquemia cerebral aguda (ictus y AIT)

Alicia Sierra Gómez
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

María Esther Ramos Araque
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Juan F. Arenillas Lara
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

1. INTRODUCCIÓN

En la atención al paciente con ictus agudo todo empieza con la sospecha clínica y activación del «código ictus», un sistema secuencial y estructurado que requiere de un equipo multidisciplinar para identificar de forma rápida los elementos claves de la historia, el síndrome clínico, diagnósticos diferenciales, interpretar correctamente las pruebas complementarias y administrar el tratamiento indicado. Debemos ser rápidos y eficientes, en el ictus «**tiempo es cerebro**» y todo el equipo debe trabajar persiguiendo este objetivo para tomar la decisión terapéutica lo más rápido posible[1]. En este capítulo se revisarán los principales aspectos del manejo del paciente con ictus isquémico agudo.

2. CONCEPTOS CLAVE: ICTUS, INFARTO CEREBRAL Y ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO (AIT)

El ictus es un déficit neurológico focal de presentación brusca secundario a una alteración circulatoria en el sistema nervioso central. Existen dos tipos de ictus, isquémico que representa el 85 % de los casos y hemorrágico (15 %). En el ictus isquémico, se establece una reducción del flujo sanguíneo en un determinado territorio cerebral, espinal o retiniano en una distribución vascular definida. Si la isquemia cerebral es de suficiente duración e intensidad, se producirá un daño cerebral irreversible o infarto cerebral, por el contrario, si la clínica es transitoria y no hay daño en el parénquima cerebral estamos ante un ataque isquémico transitorio o AIT[2,3].

Por lo tanto, la definición de **infarto cerebral** implica un ictus con prueba de neuroimagen (la más sensible: secuencia de difusión por resonancia magnética) que muestra un daño irreversible agudo, independientemente de la duración clínica.

El **AIT** es un proceso reversible, sin lesiones agudas en neuroimagen[2].

Se debe tener presente que el ictus es un término clínico que se refiere a la presentación clínica de la enfermedad, el diagnóstico definitivo requiere confirmación mediante estudios complementarios, siendo en cualquier caso (clínica reversible o no) una urgencia neurológica. Por otro lado, el ictus es la expresión final común de muchas enfermedades vasculares que finalmente producen una alteración brusca de la circulación cerebral[1].

3. EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud, el ictus representa una de las dos principales causas de muerte en el mundo occidental[4]. Datos del Instituto Nacional de Estadística en España reflejan que el ictus es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en hombres[5]. El ictus supone la principal causa de reducción de esperanza de vida, la primera de discapacidad y la segunda causa de demencia en el adulto. Tras un ictus, una tercera parte de los afectados fallece durante el primer mes, mientras que cerca de un 40 % de los que superan la fase aguda presentan cierto grado

de dependencia funcional[6]. Todo ello supone un gran consumo de recursos que representa entre el 4 y 6 % del gasto sanitario, excluyendo los costes indirectos y a largo plazo. Las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido a las previsiones de población en las que España sería en el año 2050 una de las poblaciones más envejecidas del mundo, se prevé un incremento de su incidencia y prevalencia.

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL AGUDA

En el ictus isquémico, debido a la interrupción de flujo sanguíneo sobre un área determinada, cesan el aporte de glucosa y oxígeno, desencadenando una compleja cascada de señalización celular denominada «cascada isquémica» que culmina con la muerte de las células que conforman la unidad neurovascular (neurona, glía y células endoteliales)[7,8]. Rápidamente, se genera un área de muerte celular o ***core*** definido como una zona en la cual el flujo sanguíneo cerebral (FSC) cae por debajo de 10 mg/100g/min. En su periferia se encuentra la «**penumbra isquémica**», en la cual el FSC tiene valores entre 10 y 22 ml/100g/min, esta es un área de tejido potencialmente rescatable si se reestablece el flujo sanguíneo en una ventana terapéutica determinada. Sobre esta área actúan los tratamientos de reperfusión (trombólisis intravenosa y trombectomía mecánica) y actuarían potenciales agentes neuroprotectores[9]. Tras una oclusión arterial, la extensión del *core* y el mantenimiento de la penumbra están modulados por la circulación colateral (CC): una red subsidiaria de conexiones arterio-arteriales dependientes de las arterias del círculo de Willis, vasos leptomeníngeos y anastomosis de ramas de la arteria carótida externa-interna, cuya función es mantener el flujo cerebral cuando se interrumpe en las arterias principales[10] y aportar vascularización a la penumbra isquémica. La CC es el elemento clave que marca el ritmo del proceso isquémico[11], podemos diferenciar pacientes progresores rápidos y lentos en función de la calidad del reclutamiento de la CC, por lo tanto, la isquemia cerebral es un proceso dinámico, no instantáneo. Mientras mayor es la duración de la isquemia se produce un daño cada vez mayor de la unidad neurovascular en el *core*, produciendo destrucción de la barrera hematoencefálica, lo que conlleva un riesgo mayor de transformación hemorrágica al aplicar los tratamientos de reperfusión. Por esta razón, en el tratamiento de la isquemia cerebral debemos tener siempre presente el concepto «**tiempo es cerebro**» con la finalidad de salvar la mayor cantidad de penumbra isquémica y evitar la conversión del tejido a *core*.

5. SÍNDROMES CLÍNICOS

En la evaluación de un paciente con sospecha de ictus agudo debemos plantearnos ¿la presentación clínica tiene sentido neuroanatómico y neurovascular? Este aspecto es clave para distinguir entre un ictus con afectación cortical de otros procesos no vasculares que producen disfunción cortical aguda (crisis epiléptica, migraña, encefalopatía); en estos casos la distribución de los signos y síntomas muchas veces no se explica por la afectación de un territorio dependiente de una arteria determinada. Ante un paciente con sospecha de ictus, el médico debe buscar y saber detectar precozmente los síntomas y signos clínicos que traducen afectación cortical, ya que la presencia de estos permite identificar, desde el principio, aquellos pacientes con mayor probabilidad de tener un ictus causado por una oclusión de gran arteria, y por lo tanto un ictus más grave. Los principales síndromes neurovasculares se resumen en la Tabla 1[1-3,12,13].

5.1 Síndromes de circulación anterior

Estos síndromes comprenden la distribución de la arteria carótida interna y sus principales ramas: arteria cerebral anterior (ACA) y arteria cerebral media (ACM)[1-3,12,13].

Arteria carótida interna (ACI): se divide en ACA y ACM al entrar en la circulación cerebral. La oclusión de la ACI puede ocurrir en bifurcación carotídea o en su porción distal (oclusión en T), ocasionando un infarto de la ACA/ACM. La estenosis sintomática de la ACI en la bifurcación carotídea con frecuencia se manifiesta como un ictus *minor* o ataque isquémico transitorio secundario a embolismo arterio-arterial ipsilateral. Además de los signos y síntomas hemisféricos, la estenosis carotídea puede manifestarse como una oclusión retiniana transitoria resultando en amaurosis fugaz ipsilateral o ceguera monocular transitoria (telón que baja a través del ojo) o incluso borrosidad visual inespecífica. En presencia de este síndrome es urgente practicar un estudio neurovascular.

Arteria cerebral media (ACM): es la principal fuente de perfusión cerebral a los hemisferios, por lo tanto, en el paciente con ictus isquémico es la arteria más frecuentemente afectada. Los síntomas clínicos varían en función de si la oclusión es en el segmento principal, la división superior, inferior o ramas lenticuloestriadas. Una oclusión completa del tronco principal de la ACM o en el segmento M1 se manifiesta con signos y síntomas hemisféricos: afasia (en hemisferio dominante), negligencia espacial (hemisferio no dominante), preferencia ocular ipsilateral (si está afectado el centro frontal de la mirada) «el paciente mira al ictus», paresia/plejia contralateral y grados variables de pérdida de sensibilidad contralateral. Si la isquemia afecta a las radiaciones ópticas o se extiende al lóbulo occipital el paciente tendrá también una hemianopsia contralateral. Cuando se afecta la división anterior de la ACM existe mayor grado de hemiparesia facio-braquial respecto a crural. Determinar la preferencia manual del paciente es clave para definir la dominancia hemisférica y caracterizar el síndrome clínico.

ACM izquierda (dominante): la afasia es el signo guía, se define como un trastorno del lenguaje adquirido (hablado, escrito o leído) y clásicamente se dicotomiza como expresiva (motora, no fluente) o afasia de Broca, presente en afectación de la rama superior de la ACM. La afasia receptiva (sensitiva, fluente) o de Wernicke se debe a afectación de la división inferior de la ACM. La Tabla 2 muestra un resumen de los distintos tipos de afasia.

ACM derecha (no dominante): la manifestación cortical principal es la heminegligencia, cuya forma menos grave y más difícilmente reconocible es la extinción visual, sensitiva o auditiva, el explorador debe buscar activamente para descartar la existencia de estos signos corticales. La forma más grave de la negligencia es una combinación de hemiasomatoagnosia (no reconocer el hemicuerpo afectado) y la anosognosia (ignorancia del déficit).

Arteria cerebral anterior (ACA): hemiparesia contralateral de predominio crural, alteraciones esfinterianas y manifestaciones neuropsicológicas: abulia, apatía, mutismo acinético. Si ambas ACAS se originan de un tronco común (variante anatómica), la oclusión proximal puede resultar en un infarto bilateral y clínicamente puede haber paresia bilateral de ambos miembros inferiores.

Tabla 1. Principales síndromes neurovasculares territoriales

Territorio vascular	Signos y síntomas
Arteria carótida interna	• Combinación de síndromes ACM/ACA • Pérdida de visión ipsilateral (amaurosis fugaz), alteración visual altitudinal
Arteria cerebral anterior (ACA)	• Paresia e hipoestesia de la extremidad inferior contralateral, apraxia ideomotora • Izquierda: afasia motora transcortical Derecha: negligencia motora
Arteria cerebral media (ACM)	• Paresia e hipoestesia faciobraquial contralateral más que crural, preferencia ocular ipsilateral • Izquierda: afasia. Derecha: negligencia izquierda
Arteria cerebral posterior	• Hemianopsia homónima contralateral. Si oclusión de P1, puede haber hemiparesia, hemihipoestesia y desviación óculo-cefálica • Izquierda: alexia sin agrafia
Arteria cerebelosa superior	• Ataxia de extremidades y de la marcha ipsilateral
Arteria cerebelosa anteroinferior	• Vértigo, sordera ipsilateral. En ocasiones: paresia facial ipsilateral y ataxia
Arteria vertebral/arteria cerebelosa postero inferior	• Ataxia de extremidades y de la marcha ipsilateral. Si afectación bulbar lateral (sd. Wallenberg), Tabla 3
Arteria basilar	• Afectación de vía motora bilateral, alteración oculomotora compleja y disminución de nivel de consciencia. • Síndrome de cautiverio (movimientos oculares verticales conservados, anartria, tetraplejia)

Tabla 2. Afasias

Tipo	Fluencia	Comprensión	Repetición
Motora/expresión (Broca)	Alterada	Normal	Alterada
Sensitiva/receptiva (Wernicke)	Normal	Alterada	Alterada
Conducción	Normal	Normal	Alterada
Transcortical motora	Alterada	Normal	Normal
Transcortical sensitiva	Normal	Alterada	Normal
Mixta	Variable	Variable	Variable
Global	Alterada	Alterada	Alterada

5.2 Síndromes de circulación posterior

Representan aproximadamente el 20 % de los ictus. Los principales síndromes se resumen en la Tabla 3[1-3,12,13].

Síndromes troncoencefálicos: pueden ser esquematizados en tres áreas anatómicas: **mesencéfalo, protuberancia y bulbo**. El **mesencéfalo** recibe aporte sanguíneo del top de la arteria basilar (AB) y la arteria cerebral posterior (ACP) y el infarto se puede producir por oclusión de perforantes (pequeño vaso), oclusión de la ACP o por embolia del top de la AB. El síndrome del top de la AB puede producir infarto bilateral del mesencéfalo, tálamo y afectar el sistema reticular activador ascendente resultando en coma o la muerte. Infartos bilaterales talámicos mediales pueden producir coma o disminución del nivel de consciencia y ocurren secundariamente a oclusión del tronco de una arteria tálamo perforante de la parte superior de la arteria basilar, conocida como la arteria de Percherón. Otros síndromes mesencefálicos incluyen paresia del III par craneal o del fascículo longitudinal medial (oftalmoplejia internuclear), hemiparesia contralateral (afectación del tracto corticoespinal), ataxia ipsilateral (tractos cerebelosos en el pedúnculo cerebeloso superior) o temblor ipsilateral (tractos rubrales vía núcleo rojo).

Los síndromes **pontinos** incluyen disartria, hemiparesia contralateral, hemianestesia, hemiparesia ataxia o paresia de la mirada lateral por afectación del núcleo del VI par craneal y la formación reticular paramediana pontina (centro de la mirada lateral). El infarto bilateral de la porción ventral de la protuberancia produce el síndrome de cautiverio caracterizado por tetraplejia con nivel de consciencia preservado, es importante recordar que estos pacientes no están en coma y pueden comunicarse con el parpadeo y movimientos oculares verticales.

Los síndromes de bulbo se dividen en mediales y laterales. El síndrome bulbar lateral (Wallenberg), que se puede producir por ictus en territorio de la arteria vertebral y de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), produce disfagia, disfonía (afectación del núcleo ambiguo, vago y nervio glosofaríngeo), vértigo, alteración del equilibrio (núcleo vestibular), Horner ipsilateral, hipoalgesia y termoanestesia ipsilateral de la cara y contralateral del tronco y extremidades (tracto trigeminal y espinotalámico), ataxia ipsilateral (tracto espinocerebeloso). El síndrome bulbar medial produce paresia ipsilateral de la lengua (núcleo hipogloso) y hemiparesia contralateral (tractos piramidales rostral a la decusación). Existen variantes con afectación de la vía piramidal previa o posteriormente a la decusación (Opalsky y Babinski-Nageotte).

Tabla 3. Principales síndromes de circulación posterior

Síndrome	Signos/síntomas	Localización	Territorio vascular
Weber	• Paresia ipsilateral III PC, hemiparesia contralateral	• Mesencéfalo medial/ pedúnculo cerebral	• Arterias penetrantes de la arteria cerebral posterior (ACP)
Benedikt	• Paresia ipsilateral III PC, temblor, hemicorea o atetosis contralateral	• Mesencéfalo ventral incluyendo núcleo rojo	• Ramas penetrantes de la ACP o ramas paramedianas pontinas de la arteria basilar
Nothangel	• Paresia ipsilateral III PC, dismtería y ataxia contralateral	• Pedúnculo cerebeloso superior	• Ramas penetrantes profundas de la ACP
Marie Foix	• Ipsilateral: ataxia de extremidades, parálisis facial, hipoacusia, vértigo y nistagmo • Contralateral: hemiparesia, hipoestesia termoalgésica	• Protuberancia lateral	• Ramas perforantes de la arteria basilar
Foville	• Ipsilateral: paresia del VI PC, parálisis facial, hipoacusia, hipoestesia facial • Contralateral: hemiparesia e hipoestesia táctil, vibratoria y propio-ceptiva (tronco y extremidades)	• Protuberancia infero-medial	• Ramas perforantes pontinas de la arteria basilar
Wallenberg	• Hipoalgesia y termoanestesia facial ipsilateral y contralateral de extremidades, disfagia, disartria, nistagmo, vértigo, náusea, vómitos, Horner ipsilateral, hipo	• Bulbar lateral	• Arteria cerebelosa posteroinferior (rama de la arteria vertebral)
Dejerine	• Paresia ipsilateral del hipogloso y hemiparesia contralateral, +- pérdida de propiocepción contralateral y sensibilidad vibratoria	• Bulbar medial	• Arteria vertebral o arteria espinal anterior

Arteria cerebral posterior (ACP): el signo clave es la hemianopsia homónima contralateral con respeto macular. Cuando se afecta en el segmento proximal, se comprometen las perforantes mesencéfalo-talámicas y el paciente puede presentar un cuadro de hemiparesia y hemihipoestesia, asociado al déficit visual. También puede producir alexia sin agrafia debido a infarto del cuerpo calloso y lóbulo occipital izquierdo.

Arterias cerebelosas: de las arterias que irrigan el cerebelo la más importante es la PICA, produce infarto cerebeloso ipsilateral y a menudo síndrome bulbar lateral (descrito previamente). Los infartos cerebelosos producen dismetría ipsilateral, disinergia, temblor de intención, disdiadococinesia. Si afectan el lóbulo floculonodular pueden producir únicamente inestabilidad postural o ataxia de la marcha. Infartos de la **arteria cerebelosa anteroinferior (AICA)** producen vértigo agudo y sordera neurosensorial por isquemia del nervio vestibulococlear y del oído interno irrigado por la arteria laberíntica; además pueden producir parálisis facial pseudoperiférica por afectación de la unión bulbo protuberancial.

Síndromes lacunares: se deben a oclusión de las arterias perforantes subcorticales, en tronco o cerebelo. La afectación subcortical pura que define a los ictus lacunares, clínicamente se manifiesta por compromiso aislado de vías largas (motora, sensitiva o de coordinación), en ausencia de signos y síntomas corticales. Los principales síndromes son motor puro, sensitivo puro, sensitivo motor, ataxia hemiparesia y disartria mano torpe. Las principales localizaciones subcorticales incluyen: cápsula interna, tálamo, ganglios basales, cerebelo y corona radiada. Puede haber hemibalismo por infarto del núcleo subtalámico. Los principales lacunares se resumen en la Tabla 4[1-3,12,13]. La ausencia de clínica cortical aumenta la probabilidad de que el ictus sea lacunar, pero no excluye el que pueda ser territorial. En ocasiones las manifestaciones clínicas de afectación cortical pueden ser sutiles y pasar desapercibidas. Un caso especial lo constituyen los pacientes con oclusión de una arteria de gran o mediano calibre, que tienen buena circulación colateral leptomeníngea que preserva la perfusión y funcionalidad de las regiones corticales. A pesar de no encontrar clínica cortical en la exploración de un paciente, siempre se debe practicar un estudio completo y urgente de las arterias cerebrales, para descartar un ictus territorial, cuya historia natural será distinta a la de un ictus lacunar.

6. DIAGNÓSTICO INICIAL

6.1 Activación del Código Ictus

Los sistemas de Código Ictus coordinan de forma extra e intrahospitalaria la atención urgente y traslado prioritario de los pacientes con sospecha de ictus a un centro capaz de ofrecer atención neurológica urgente, siendo el objetivo principal disminuir el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento.

Tabla 4. Síndromes lacunares

Síndrome	Signos/síntomas	Localización	Territorio vascular
Motor puro	Hemiparesia contralateral	Segmento posterior de cápsula interna, corona radiada o protuberancia	Ramas lenticuloestriadas de la arteria cerebral media o de la arteria basilar
Sensitivo puro	Hipoestesia contralateral	Núcleo ventroposterolateral del tálamo	Ramas lenticuloestriadas de la arteria cerebral media o ramas talamoperforantes de la arteria cerebral posterior
Sensitivo motor	Hemiparesia e hipoestesia contralaterales	Tálamo y segmento posterior de cápsula interna	Ramas lenticuloestriadas de la arteria cerebral media
Disartria-mano torpe	Disartria y paresia de la mano contralateral	Protuberancia	Ramas perforantes de la arteria basilar
Hemiparesia ataxia	Hemiparesia contralateral y ataxia de extremidades desproporcionada para el grado de paresia	Segmento posterior de cápsula interna o base de protuberancia	Ramas lenticuloestriadas de la arteria cerebral media o perforantes de la arteria basilar
Corea-hemibalismo	Corea o discinesia contralateral	Núcleo subtalámico	Arterias perforantes lenticuloestriadas

Los criterios para su activación varían en función del territorio geográfico, en general se emplean: déficit neurológico focal de menos de 24 horas de evolución desde la última vez que se ha visto asintomático, independencia funcional para las actividades básicas de la vida diaria o discapacidad leve o moderada (siendo en estos casos la decisión individualizada) y un pronóstico vital mayor de 6 meses (Figura 1).

El primer eslabón del proceso diagnóstico es el reconocimiento rápido y eficaz de los síntomas por parte de los equipos prehospitalarios, que deberán emitir una prenotificación e iniciar el traslado urgente al hospital de referencia, recomendándose iniciar las medidas de neuroprotección y la extracción de análisis de sangre durante el traslado. En esta primera fase, será de vital importancia identificar a pacientes potencialmente candidatos a terapias de reperfusión endovascular o con alta sospecha de oclusión de gran vaso, para que sean trasladados desde un primer momento a hospitales capaces de llevar a cabo este procedimiento.

Al llegar al hospital, el paciente recibirá atención inmediata por neurología, debiéndose evitar el paso intermedio por urgencias, pasando el paciente directo a TAC. En algunos centros, si la sospecha de oclusión de gran vaso es alta, el paciente va directo a sala de neurointervencionismo, esta se convertirá probablemente en la modalidad de futuro y actualmente está siendo estudiada en ensayos clínicos.

Solo si el paciente precisa soporte vital debe ser atendido en el servicio de urgencias (Figura 2), siempre con el objetivo de disminuir al máximo los tiempos desde la atención hasta el tratamiento. Dada la importancia del tiempo de evolución sobre el pronóstico clínico final («tiempo es cerebro»), es fundamental un manejo multidisciplinar eficaz, con la realización y procesamiento rápido de las pruebas de neuroimagen previos a la toma de las decisiones terapéuticas.

El ingreso en las unidades de ictus es fundamental en la atención integral del paciente con ictus isquémico agudo, que permite coordinar el tratamiento, el estudio etiológico y la prevención secundaria, así como disminuir la mortalidad y discapacidad de estos pacientes, al ser atendidos por un equipo multidisciplinar especializado en patología cerebrovascular.

6.2 Aproximación diagnóstica

6.2.1 Anamnesis y exploración clínica

- **Antecedentes personales**: edad, sexo, alergias a fármacos, factores de riesgo vascular, enfermedades y cirugías previas, hábitos de vida, consumo de sustancias de abuso, tratamiento farmacológico previo y calidad de vida previa (Tabla 5).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico inicial

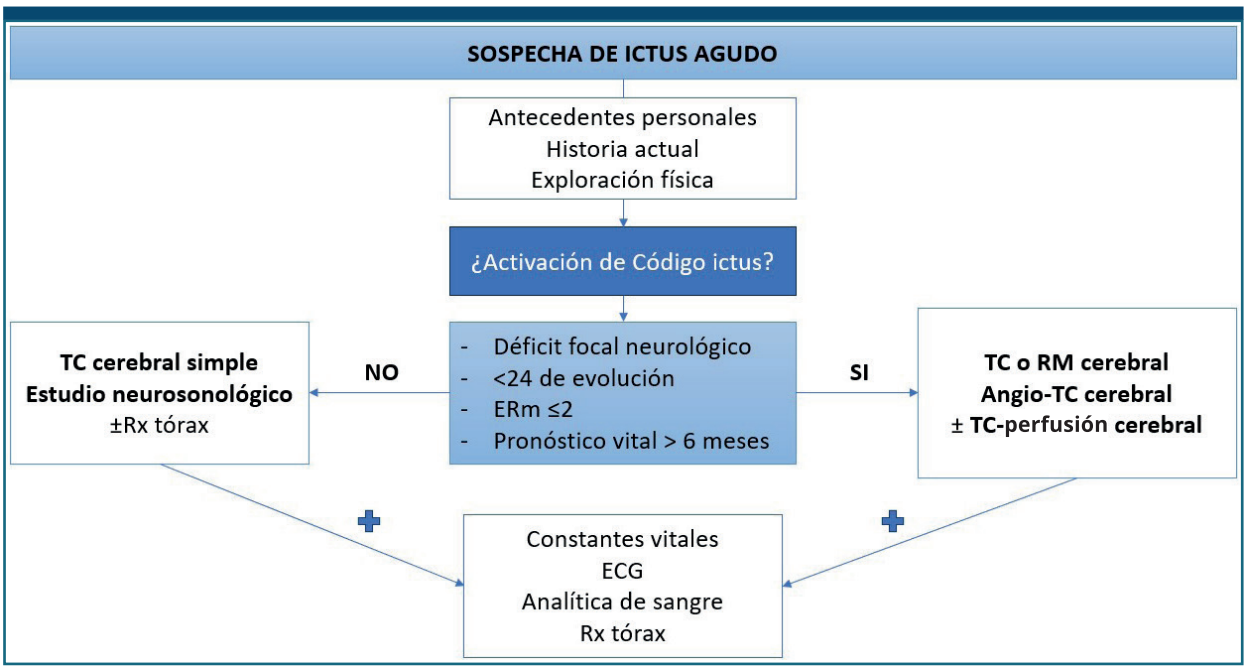
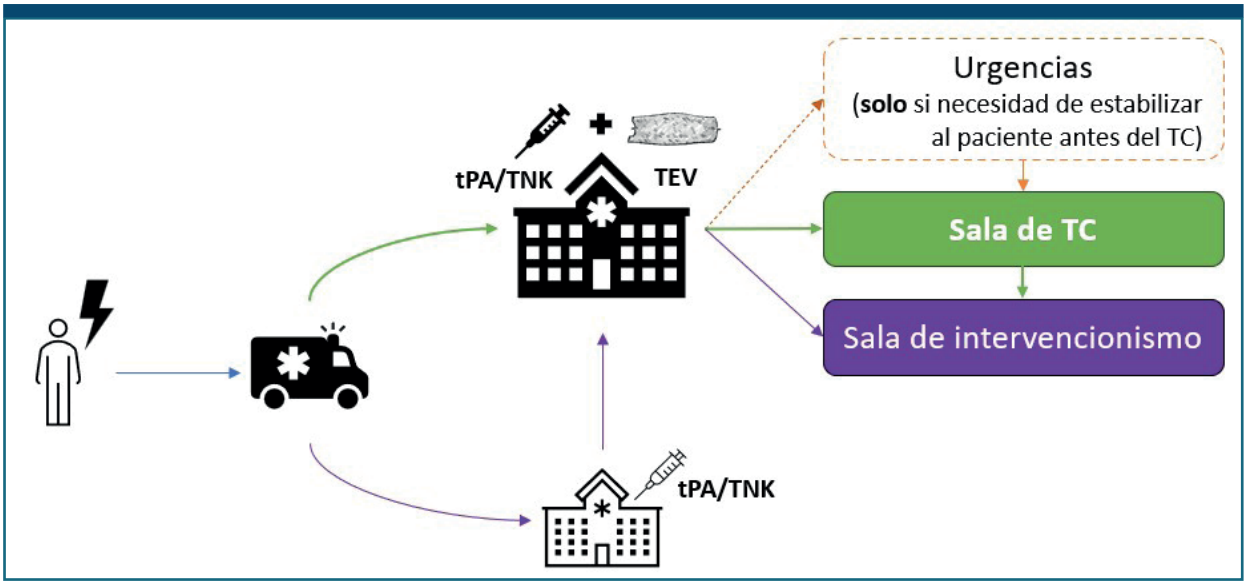


Figura 2. Algoritmo de atención inicial al Código Ictus



- **Historia actual**: hora de inicio de los síntomas o última vez visto asintomático, forma de instauración de los síntomas y características de estos.

- **Exploración clínica**: inspección y exploración cardiopulmonar.

- **Exploración neurológica**
  - Valoración extrahospitalaria: existen múltiples escalas para la valoración inicial prehospitalaria. La escala RACE (*Rapid Arterial Occlusion Evaluation*) (Tabla 6) es una de las más empleadas en ensayos clínicos y en práctica clínica, donde una puntuación ≥5 identifica la presencia de oclusión de gran vaso arterial con una sensibilidad del 85 % y especificidad del 69 %[14]. La escala Madrid-*Direct Referral to Endovascular Center* (M-DIRECT)[15] también ha demostrado una sensibilidad del 79 %, una especificidad del 82 % y un valor predictivo positivo del 53 % para detectar presencia de oclusión de gran vaso. La detección precoz de estos pacientes permite el traslado directo a hospitales que ofrecen trombectomía mecánica, disminuyendo la tasa de traslados secundarios.

  - Valoración intrahospitalaria: escala NIHSS (*National Institutes of Healt Stroke Scale*) (Tabla 7), empleada en la valoración inicial y en la evolución del paciente. Permite detectar de forma rápida las variaciones clínicas en la fase aguda del ictus[16]. También se utiliza la escala Glasgow en pacientes en coma.

6.2.2 Neuroimagen urgente

- **TC cerebral simple**: realizar en todo paciente con sospecha de ictus. Descarta hemorragia cerebral y otras posibles lesiones estructurales (ej. tumor, malformación vascular) que puedan presentar una clínica similar. En el caso del ictus isquémico, permite diferenciar entre infarto cerebral establecido y signos precoces de isquemia (desdiferenciación córtico-subcortical, borramiento de surcos de la convexidad, edema), empleando la escala ASPECTS[17] (*Alberta Stroke Programme Early CT Score*) en ictus de circulación anterior (Figura 3) y pc-ASPECTS[18] en ictus de circulación posterior (Figura 4). En algunos casos se puede observar el signo de la arteria hiperdensa que sugiere la presencia de un trombo agudo, y su localización más frecuente es el primer segmento (M1) de la ACM.

- **Angio-TC de troncos supraórticos y polígono de Willis (ATC)**: precisa administración de contraste yodado. Identifica el sitio de oclusión arterial, segmento cervical o intracraneal proximal, disminuyendo la precisión diagnóstica en las oclusiones distales. En estos casos se deberá combinar la información del ATC con la del TC-perfusión cerebral, para detectar posibles oclusiones distales que pasen inadvertidas inicialmente en el ATC. También es recomendable revisar nuevamente el estudio fuera de la fase hiperaguda para valorar hallazgos que hayan podido pasar desapercibidos.

Tabla 5. Escala de Rankin modificada (ERm)

Grado	Limitación funcional
0	**Independiente**
1	**Incapacidad no significativa**. Realiza AVD de forma independiente
2	**Incapacidad leve**. Incapaz de realizar algunas AVD sin asistencia. Marcha independiente con bastón, no requiere ayuda
3	**Incapacidad moderada**. Requiere ayuda para la mayoría de las AVD. Capacidad para caminar con andador
4	**Incapacidad moderadamente grave**. Incapaz de andar ni atender sus necesidades básicas sin ayuda
5	**Incapacidad grave.** Totalmente dependiente. Vida cama-sillón. Necesidad de cuidados constantes
6	**Fallecimiento**

Tabla 6. Escala RACE

Hemiparesia derecha		Hemiparesia izquierda	
Parálisis facial		**Parálisis facial**	
Ausente	0	Ausente	0
Leve	1	Leve	1
Moderada a severa	2	Moderada a severa	2
Función motora extremidad superior		**Función motora extremidad superior**	
Normal a leve	1	Normal a leve	1
Moderada	1	Moderada	1
Severa	2	Severa	5
Función motora extremidad inferior		**Función motora extremidad inferior**	
Normal a leve	0	Normal a leve	0
Moderada	1	Moderada	1
Severa	2	Severa	2
Desviación cabeza y/o mirada		**Desviación cabeza y/o mirada**	
Ausente	0	Ausente	0
Presente	1	Presente	1
Afasia		**Agnosia**	
Realiza 2 tareas correctamente	0	Reconoce su brazo e incapacidad de moverlo	0
Realiza 1 tarea correctamente	1	No reconoce su brazo o incapacidad de moverlo	1
No realiza tareas	2	No reconoce nada	2
VALOR TOTAL	0-9	**VALOR TOTAL**	0-9
RACE ≥5: alta probabilidad de oclusión de gran vaso			

Tabla 7. Escala NIHSS

1a. Nivel de consciencia	Alerta	0
	Somnolencia	1
	Estupor	2
	Coma	3
1b. Orientación	Dice edad y mes	0
	Dice edad o mes	1
	No dice edad ni mes	2
1c. Realización de órdenes (abrir y cerrar ojos, cerrar el puño)	Realiza ambas órdenes	0
	Realiza una orden	1
	No realiza ninguna orden	2
2. Mirada conjugada horizontal	Normal	0
	Parálisis parcial de la mirada	1
	Desviación forzada de la mirada	2
3. Campos visuales	Normal	0
	Cuadrantanopsia	1
	Hemianopsia	2
	Ceguera	3
4. Parálisis facial	Normal	0
	Ligera-paresia central	1
	Moderada-parálisis central	2
	Completa-pseudoperiférica	3
5. Fuerza miembros superiores (5a derecha; 5b izquierda)	Normal	0
	Claudicación en más de 10"	1
	Claudicación en menos de 10"	2
	Moviliza sobre plano horizontal	3
	Ausencia de movimiento	4
6. Fuerza en miembros inferiores (5a derecha; 5b izquierda)	Normal	0
	Claudicación en más de 5"	1
	Claudicación en menos de 5"	2
	Moviliza sobre plano horizontal	3
	Ausencia de movimiento	4
7. Ataxia de extremidades	Normal	0
	Ataxia en una extremidad	1
	Ataxia en dos extremidades	2

Figura 3. Escala ASPECTS

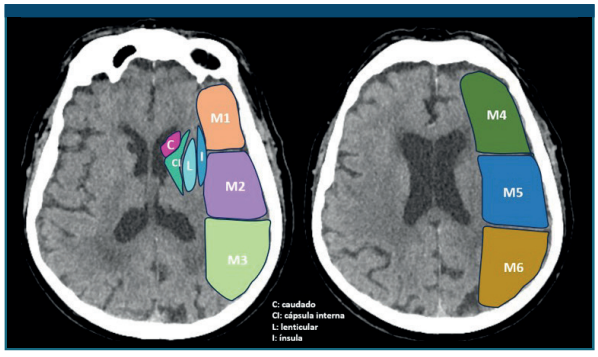
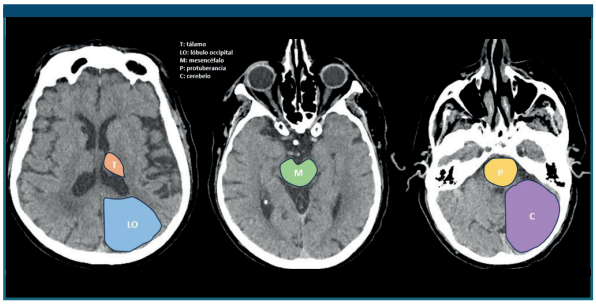


Figura 4. Escala pc-ASPECTS



- **TC-perfusión cerebral (TCP)**: evalúa la perfusión cerebral y precisa administración de contraste yodado. Los hallazgos en ictus isquémico agudo son la disminución de flujo sanguíneo cerebral (CBF), aumento del tiempo de tránsito hasta el pico (TTP), del tiempo máximo (Tmax) y del tiempo de tránsito medio (TTM). Dentro del tejido cerebral hipoperfundido (Tmax >6), la parte con CBF <30 % al contralateral se considera core y el resto penumbra (Tabla 8, Figura 5). También aporta información valiosa para el diagnóstico diferencial de otros procesos que puedan simular clínicamente un ictus isquémico. Recomendada su realización en los pacientes con ictus isquémico agudo de más de 4,5 horas de evolución candidatos a trombólisis intravenosa, pudiéndose evitar su realización en aquellos con tiempo de evolución menor a 4,5 horas[19]. Existen diferentes patrones *target-mismatch* de perfusión cerebral para indicar tratamiento trombolítico intravenoso o TEV (Figura 6).

- **RM cerebral**: ofrece una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de lesiones cerebrales isquémicas en comparación con el TC. Preferible en pacientes embarazadas, alergia a contrastes yodados o insuficiencia renal grave. Su baja accesibilidad en la mayoría de los centros la convierte en una prueba poco empleada en la fase aguda del ictus.

- **Estudio neurosonológico de troncos supraórticos y transcraneal**: realizar de forma urgente a los pacientes en los que no se haya hecho angio-TC en fase aguda.

6.2.3 Otras pruebas complementarias urgentes

- **Constantes vitales**: determinación de tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, temperatura y glucemia capilar.

- **Análisis de sangre**: hemograma completo, bioquímica incluyendo glucosa, troponina, función renal e iones y estudio de coagulación (no necesario para toma de decisiones clínicas sobre tratamiento de reperfusión, salvo excepciones)[19].

- **Electrocardiograma (ECG)**: realización de ECG de 12 derivaciones a la llegada del paciente (no necesario para toma de decisiones clínicas sobre tratamiento de reperfusión)[19].

- **Radiografía de tórax**: realización urgente en pacientes con evidencia de patología pulmonar o cardíaca aguda. La necesidad en el resto de los pacientes en la fase aguda es incierta[19].

6.3 Diagnóstico diferencial

Los simuladores de ictus o *stroke-mimics* son un grupo heterogéneo de patologías que se presentan con un déficit neurológico focal agudo de etiología no vascular, y representan hasta el 25 % de los pacientes inicialmente diagnosticados de ictus[20]. Se estima que aproximadamente el 26 % de estos pacientes reciben tratamiento con fibrinolisis endovenosa, aunque tan solo el 0,5 % presentan hemorragia cerebral sintomática, frente al 4 % en pacientes con ictus isquémico que reciben el mismo tratamiento[21].

Entre las principales etiologías se encuentra la patología vestibular periférica, crisis epilépticas, causas tóxico-metabólicas, infecciones, cuadros funcionales y migraña, entre otras (Tabla 9).

Para el diagnóstico diferencial deberemos integrar de forma rápida la información de la anamnesis y la clínica con las pruebas de neuroimagen; y valorar la necesidad de realizar otras pruebas complementarias urgentes como RM cerebral, punción lumbar o electroencefalograma. Un correcto diagnóstico inicial evitará el retraso en el inicio de tratamiento y la administración de fármacos innecesarios.

7. TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO EN FASE AGUDA

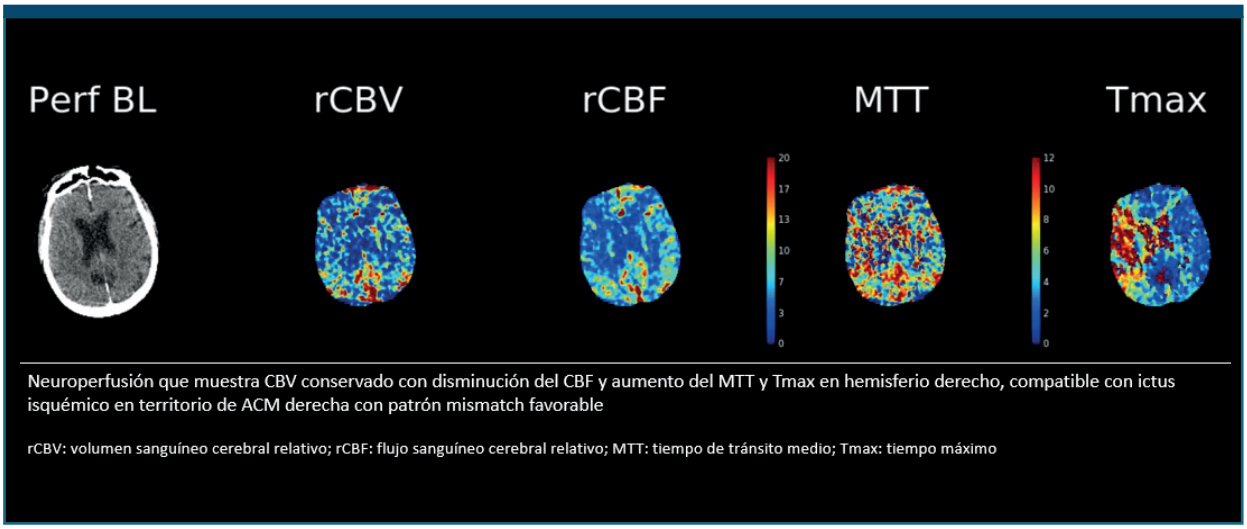
7.1 Medidas generales de neuroprotección

Se deben iniciar en la ambulancia y mantenerse durante todo el proceso de atención al paciente priorizando el ingreso en la unidad de ictus.

Tabla 8. TC perfusión cerebral en el ictus isquémico

Escenario	Parámetros de perfusión		
	Tmax >6 segundos	CBF <30 %	CBV
Parénquima sano	=	=	=
Penumbra isquémica	↑↑	↓	= / ↑
Core o infarto	↑↑↑	↓↓	↓

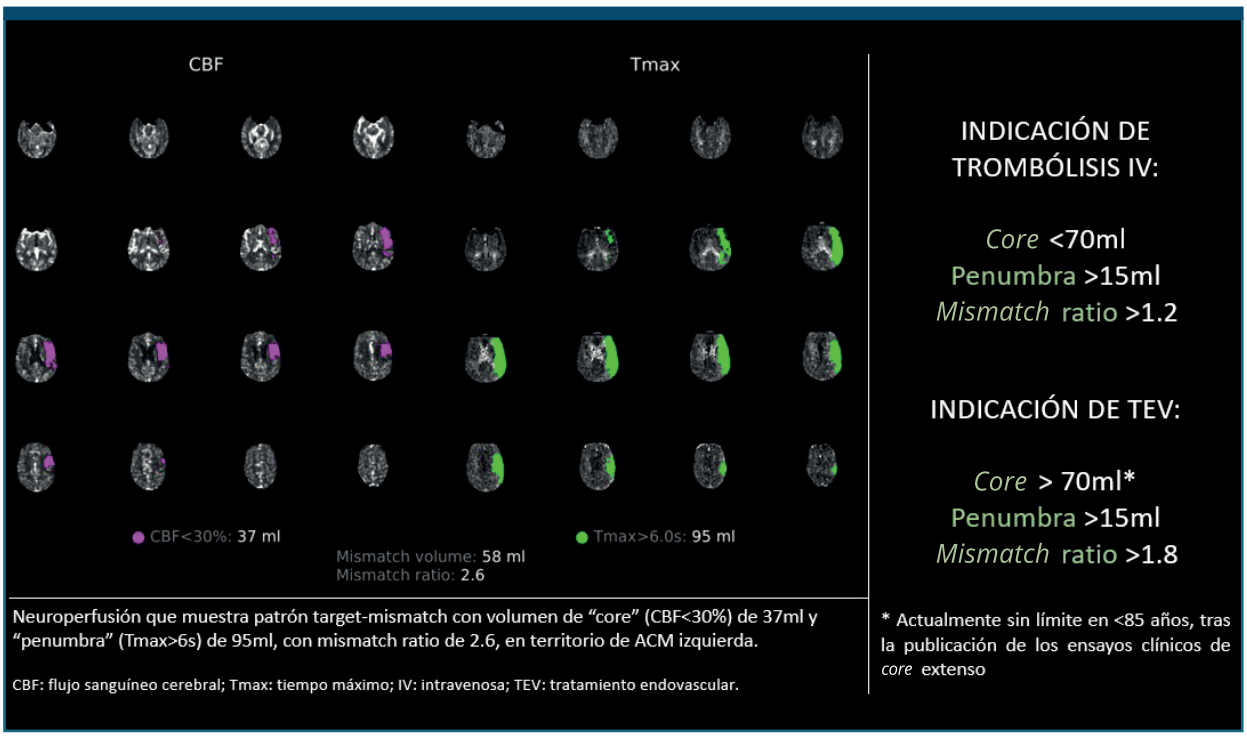
Figura 5. TC perfusión cerebral



Neuroperfusión que muestra CBV conservado con disminución del CBF y aumento del MTT y Tmax en hemisferio derecho, compatible con ictus isquémico en territorio de ACM derecha con patrón mismatch favorable

rCBV: volumen sanguíneo cerebral relativo; rCBF: flujo sanguíneo cerebral relativo; MTT: tiempo de tránsito medio; Tmax: tiempo máximo

Figura 6. Patrón *target-mismatch*



Neuroperfusión que muestra patrón target-mismatch con volumen de "core" (CBF<30%) de 37ml y "penumbra" (Tmax>6s) de 95ml, con mismatch ratio de 2.6, en territorio de ACM izquierda.

CBF: flujo sanguíneo cerebral; Tmax: tiempo máximo; IV: intravenosa; TEV: tratamiento endovascular.

* Actualmente sin límite en <85 años, tras la publicación de los ensayos clínicos de *core* extenso

Tabla 9. Diagnóstico diferencial: *stroke-mimics*

Diagnóstico	Aspectos que lo diferencian del ictus isquémico
Patología vestibular periférica	Ilusión de movimiento («giro de objetos»), acúfenos, características del nistagmo
Encefalopatía metabólica	Hipoglucemia, alteraciones electrolíticas, encefalopatía hepática o renal
Encefalopatía tóxica	Consumo de alcohol o drogas, fármacos sedantes o excitantes del sistema nervioso
Encefalopatía infecciosa	Sepsis, infección del tracto urinario
Encefalitis SNC	Meningitis/encefalitis infecciosas o autoinmunes, absceso cerebral
Crisis epiléptica	Visualización de crisis epiléptica, periodo postcrítico, dirección de la mirada, historia de epilepsia
Trastorno funcional	Ausencia de signos objetivos, exploración incongruente, clínica neurológica sin patrón de distribución vascular, eventos similares previos
Migraña con aura	Inicio progresivo, cefalea con características migrañosas, historia de episodios similares
Lesión ocupante de espacio cerebral	Tumores, abscesos. Inicio progresivo, cuadro sistémico, puede presentarse con crisis epilépticas asociadas
Neuromuscular	Debilidad o parestesias focales localizadas en territorio espinal/raíz/plexo/nervio periférico, historia reciente de traumatismo o compresión de un miembro

- Posición del cabecero
  Mantener reposo absoluto y cabecero de la cama a 30º, salvo en aquellos pacientes con sospecha de estenosis intra o extracreaneal o ictus de mecanismo hemodinámico, en los que se recomienda cabecero a 0º.[19]

- Telemetría cardíaca
  Monitorización continua de ECG, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno[19].

- Oxigenoterapia
  Evitar hipoxemia, administrar aporte de oxígeno para mantener SatO2 >94 %[19].

- Temperatura
  Iniciar tratamiento antitérmico e identificar posibles causas de hipertermia cuando la temperatura sea mayor o igual a 38 °C[19].

- Tensión arterial
  Los objetivos de TA varían según el tratamiento en fase aguda, siendo TA <220/110 mmHg en aquellos en los que no se va a realizar tratamiento de reperfusión[19,22].

  En caso de realizar tratamiento de reperfusión con trombólisis intravenosa se deben mantener límites de TA <180/105 mmHg. En el caso de practicar TEV el manejo de la TA depende del grado de reperfusión alcanzado y de si hay mejoría clínica precoz o no, tal como se establece en las guías vigentes. Se debe monitorizar la TA periódicamente durante el ingreso en la unidad de ictus, según los protocolos establecidos en cada centro.

  Los antihipertensivos intravenosos más utilizados en el momento agudo son el urapidilo, labetalol, nicardipino y clevedipino, que se pueden administrar en bolos intravenosos o en perfusión continua según necesidades para alcanzar TA objetivo.

- Glucemia
  La hiperglucemia es una complicación frecuente en los pacientes con ictus isquémico y está asociada con peor pronóstico funcional y mortalidad, por lo que se debe realizar un control estricto de la misma. El nivel óptimo de glucemia en el paciente crítico debe encontrarse entre 140-180 mg/dl, debiendo mantenerse por debajo de 155 mg/dl en el ictus isquémico. También se deben tratar glucemias <60 mg/dl.

  Se determinará la glucemia capilar cada 6 horas durante las primeras 24 horas de ingreso, permaneciendo el paciente en ayunas, y posteriormente diarias[23]. En pacientes tratados con trombólisis o tratamiento endovascular habrá que determinarla en el momento previo al tratamiento y a las 2 y 6 horas tras el tratamiento[19,24].

- Sueroterapia y dieta
  La disfagia tras el ictus isquémico aparece en más del 50 % de los pacientes y aumenta el riesgo de aparición de complicaciones como neumonía por broncoaspiración, malnutrición o deshidratación. Se recomienda dieta absoluta con sueroterapia de soporte las primeras horas tras el ictus isquémico y realizar una prueba de disfagia previo al reinicio de la dieta oral en las primeras 24 horas, adaptando la dieta a las necesidades del paciente[19,25].

7.2 Trombólisis intravenosa

La trombólisis intravenosa es la terapia de reperfusión más frecuente en los ictus isquémicos, siendo el activador recombinante del plasminógeno tisular (rtPA) o alteplasa el fármaco inicialmente desarrollado y aprobado para ello. La tecneteplasa (TNK), como tratamiento alternativo al rtPA, está actualmente bajo evaluación, presentando una recomendación clase 2b en pacientes con ictus agudo secundario a oclusión de gran vaso, candidatos a terapia endovascular de rescate[26,27].

En la Figura 7 se presenta el algoritmo de reperfusión en la fase aguda del ictus isquémico recomendado por los autores del capítulo en base a la evidencia científica actual.

- *Indicaciones para el tratamiento con trombólisis IV* [19,28]

  - Ictus isquémico de menos de 4,5 horas de evolución desde el inicio de los síntomas.

  - Ictus isquémico de entre 4,5-9 horas de evolución, o desde la última vez que el paciente fue visto bien, si no existen signos radiológicos de infarto establecido (hipodensidad en TC simple, hiperintensidad en RM-FLAIR) y presenta patrón *mismatch* favorable en secuencias de perfusión cerebral (ratio penumbra/*core* >1,2, *core* <70 cc)[29].

  - Ausencia de hemorragia cerebral en TC o RM cerebral previas a la administración del fármaco.

  - NIHSS >4 o síntomas que se consideren incapacitantes.

- *Contraindicaciones para el tratamiento con trombólisis IV*

  Se resumen en la Tabla 10.

- *Protocolo de administración de tratamiento fibrinolítico*

  - **Alteplasa**: dosis total de 0,9 mg/kg de peso (dosis máxima 90 mg). Administrar 10 % de la dosis total en bolo y el resto en perfusión continua durante 1 hora.

  - **Tenecteplasa**: dosis total de 0,25 mg/kg de peso (dosis máxima 25 mg). Administrar la dosis total en un único bolo intravenoso.

Figura 7. Algoritmo de tratamientos de reperfusión en fase aguda

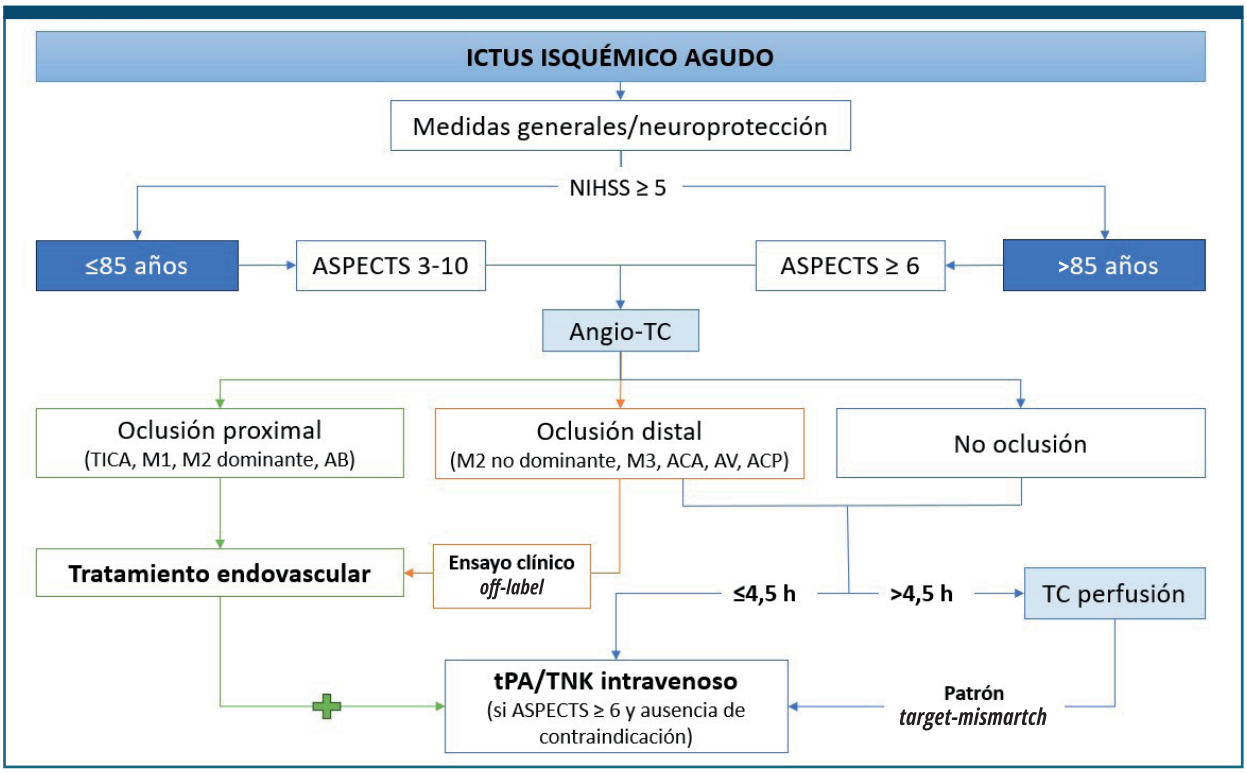


Tabla 10. Contraindicaciones para la fibrinolisis intravenosa

Absolutas	Relativas
Infarto establecido en TC o RM cerebral	Cirugía mayor o traumatismo grave en los últimos 15 días
TAS >185 mmHg o TAD >110 mmHg resistente al tratamiento antihipertensivo	Punción lumbar o punción arterial en un sitio no compresible en la semana previa
Glucemia <50 mg/dl o >400 mg/dl (si no se puede corregir con insulina previo al tratamiento)	Crisis epilépticas concomitantes
Infarto cerebral en los 3 meses previos	Malformaciones arteriovenosas intracraneales
Hemorragia intracraneal aguda	Pericarditis
Hemorragia subaracnoidea	Trombo intracavitario cardíaco
Aneurisma intracraneal roto o aneurisma no roto >10 mm	Embarazo
Disección aórtica o arterial intracraneal	
Historia de hemorragia intracraneal	
Traumatismo craneoencefálico agudo	
Traumatismo craneoencefálico grave en los 3 meses previos	
Cirugía intracraneal o espinal en los 3 meses previos	
Neoplasia cerebral (intra-axial)	
Neoplasia gastrointestinal o genitourinaria activa o historia de hemorragia grave en los 21 días previos	
Hepatopatía grave (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, varices esofágicas, hepatitis activa)	
Coagulopatías (plaquetas <100 000/mm^3, INR >1,7, TTPA >40 s, TP >15 s)	
Tratamiento con anticoagulantes en las 48 horas previas (heparina, antivitamina K*, inhibidores de factor Xa, inhibidores de la trombina**)	* Antivitamina K: si INR <1,7 no contraindica ** Dabigatrán: se puede revertir previo al tPA/TNK
Tratamiento concomitante con abciximab	
Endocarditis infecciosa	

7.3 Trombectomía mecánica

El tratamiento endovascular (TEV) es la terapia de elección para los ictus isquémicos agudos secundarios a oclusión de gran vaso, habiéndose demostrado un claro beneficio en comparación con el mejor tratamiento médico[6]. Puede indicarse de forma primaria o en terapia combinada junto con trombólisis intravenosa[30] (Figura 7).

- *Indicaciones para la trombectomía mecánica*

  - Ictus isquémico agudo por oclusión de gran vaso (carótida interna intracraneal, segmento M1 de ACM, segmento M2 dominante de ACM), con tiempo de evolución menor de 6 horas, o menor de 24 horas si presenta neuroperfusión en TC o RM favorable (ratio penumbra/*core* >1,8). ASPECTS >5, NIHSS >5 y un grado de independencia funcional mRs 0-2 previo al ictus[19].

  - **Oclusión de arteria basilar**: dos estudios recientes han demostrado la superioridad del TEV sobre el tratamiento médico aislado en pacientes con oclusión de arteria basilar, tanto en ventana de tratamiento precoz (<12 h)[31] como extendida (6-24 h)[32].

  - **Tiempo de evolución >6 horas u hora de inicio desconocido**: se ha demostrado beneficio del TEV en pacientes con oclusión de gran vaso dentro de las primeras 24 horas si presentan neuroimagen basal favorable, no siendo necesaria la TCP salvo en casos límite o dudosos[33-35].

  - **Oclusiones arteriales distales**: constituyen hasta un 40 % de las oclusiones de los ictus isquémicos. Múltiples series publicadas sugieren el posible beneficio del TEV sobre el segmento M2 de la ACM, pero este beneficio solo ha sido demostrado en la oclusión de M2 dominante. Actualmente están en marcha ensayos clínicos para dar respuesta a esta indicación en el resto de arterias distales[36].

  - ***Core* extenso (ASPECTS ≤5)**: tres estudios recientes han demostrado beneficio del TEV en pacientes con *core* extenso, frente al mejor tratamiento médico[37-39]. En ASPECTS ≥3 esta indicación está pendiente de ser inclui-

da en las guías clínicas, pero ya se recoge en algoritmos de reperfusión en algunas comunidades.

- **Clínica *minor* (NIHSS≤5)**: actualmente no existe suficiente evidencia para indicar TEV en este escenario clínico, están en marcha varios ensayos clínicos para aclarar esta indicación.

7.4 Tratamiento antiagregante

El tratamiento antiagregante se debe iniciar lo antes posible tras un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio (AIT) de etiología inicialmente no cardioembólica. En caso de administrar medicación oral deberá realizarse una prueba de disfagia previamente.

- **Pacientes candidatos a trombólisis intravenosa o tratamiento endovascular**: se debe iniciar a las 24 horas del tratamiento si no existe transformación hemorrágica en la TC cerebral control u otra complicación hemorrágica.

- **Antiagregación simple (ácido acetilsalicílico)**: en pacientes con AIT de bajo riesgo, definido como un ABCD2 <4 puntos (Tabla 11), y en aquellos con ictus isquémico moderado-grave, definido como un NIHSS >5 puntos[40-42].

- **Doble antiagregación durante 21 días (ácido acetilsalicílico y clopidogrel o ticagrelor en algunos casos), seguida de antiagregación simple**: en pacientes con AIT de alto riesgo, definido como un ABCD2 ≥4 puntos, y en pacientes con ictus isquémico *minor*, definido como un NIHSS ≤5 puntos[40-42].

- **Doble antiagregación durante 90 días (ácido acetilsalicílico y clopidogrel o ticagrelor en algunos casos), seguida de antiagregación simple**: ictus isquémico secundario a ateroestenosis intracraneal del 70-99 %[43] o implante de *stent* intra o extracraneal.

7.5 Tratamiento anticoagulante

Actualmente no existe un consenso sobre cuándo iniciar o reiniciar la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular, y otra patología embolígena, tras el ictus isquémico. Las recomendaciones actuales, basadas principalmente en la opinión de expertos, dependen del tamaño del infarto agudo, de la gravedad de la clínica y de la presencia de factores como transformación hemorrágica sintomática e hipertensión arterial de mal control[44].

Las guías europeas actuales recomiendan el inicio de anticoagulación de forma inmediata en los AIT, a partir del tercer día en pacientes con ictus *minor* (NIHSS ≤5), a los 6-8 días en pacientes con ictus isquémico con déficit focal neurológico moderado (NIHSS 6-15); y a los 12-14 días en pacientes con déficit focal neurológico grave (NIHSS ≥16); habiendo excluido previamente presencia de transformación hemorrágica en las 24 horas previas al reinicio de la anticoagulación[45].

En pacientes con fibrilación auricular en los que no se pueda iniciar anticoagulación dentro de las primeras 48 horas tras el ictus isquémico está indicado el inicio de antiagregación simple con ácido acetilsalicílico tan pronto como sea posible, hasta el inicio de la anticoagulación.

En casos especiales como presencia de trombo intracardiaco en el ventrículo izquierdo, trombo asociado a válvula cardíaca mecánica o nativa, o paciente portador de válvula cardíaca mecánica, se recomienda inicio o reinicio precoz de la anticoagulación debido al riesgo elevado de recurrencia de ictus.

7.6 Neurorrehabilitación

La rehabilitación tras el ictus isquémico debe realizarse por parte de un equipo multidisciplinar que incluya neurólogos, médicos rehabilitadores, enfer-

Tabla 11. Escala ABCD[2]

Variables	Puntos
Edad ≥60 años	1
Tensión arterial ≥140/90 mmHg	1
Manifestaciones clínicas Alteración del habla sin debilidad Debilidad unilateral (± alteración del habla)	 1 2
Duración 10-59 minutos ≥60 minutos	 1 2
Diabetes mellitus	1

mería, fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional y trabajo social, así como la red de apoyo social de cada paciente[46].

Se recomienda el inicio precoz de la rehabilitación, pasadas las primeras 24 horas tras el ictus y tras alcanzar la estabilidad clínica y hemodinámica. Deberá realizarse una valoración individualizada de cada paciente que evalúe la capacidad para realizar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, las habilidades de comunicación y la movilidad previas al alta hospitalaria, e incorporar dicha información al plan de tratamiento integral al alta[19].

8. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Tras confirmar el diagnóstico de ictus isquémico, establecer su topografía y extensión y conocer la situación del sistema vascular, deberemos indagar en su etiología. Este proceso debe ser rápido y dirigido a identificar posibles causas asociadas a elevado riesgo de recurrencia precoz. Incluye pruebas complementarias de carácter no urgente y cuya realización deberá individualizarse en cada paciente (Figura 8).

- *Pruebas de neuroimagen*

  - **Resonancia magnética (RM)**: informa sobre la extensión del infarto, así como de la presencia de microangiopatía o microsangrados cerebrales. Es más sensible en la detección de infartos de circulación cerebral posterior.

  - **Angio-RM de troncos supraaórticos y polígono de Willis**: la secuencia T1 con supresión grasa de la pared arterial es el patrón de oro en el diagnóstico de disección arterial. Puede practicarse sin contraste intravenoso y puede magnificar las estenosis. La mayoría de las veces el estudio vascular se practica en la fase hiperaguda mediante angio-TC, por lo que no es muy utilizada.

  - **Angiografía por sustracción digital**: papel esencial en la valoración previa a un posible tratamiento recanalizador de lesiones estenótico-oclusivas de los troncos supraaórticos cuando los estudios angiográficos no invasivos sean discrepantes o no concluyentes. También en caso de sospecha de vasculitis.

- *Pruebas cardiológicas*

  - **Telemetría cardíaca (24-48h)**: en todos los pacientes que ingresan en la unidad de ictus. Se monitoriza tensión arterial, saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca.

  - **Ecocardiograma transtorácico (ETT)**: para detectar la existencia de cardiopatías estructurales que actúen como mecanismo embólico (Tabla 12). Es también de utilidad

Figura 8. Algoritmo de diagnóstico etiológico

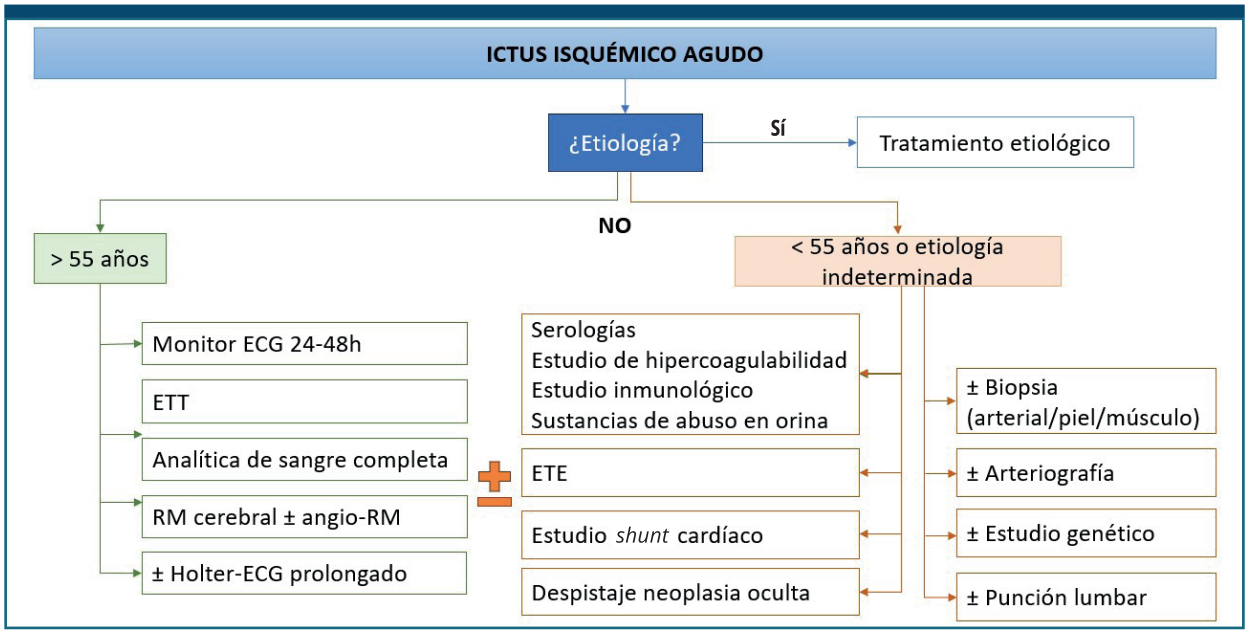


Tabla 12. Cardiopatías embolígenas

Mayores	Menores
FA no valvular	Prolapso de la válvula mitral
IAM de <4 semanas de evolución	Calcificación grave del anillo mitral
Miocardiopatía dilatada	Aneurisma del septo interauricular
Estenosis mitral grave	Foramen oval permeable
Prótesis valvular mecánica	Estenosis aórtica calcificada
Enfermedad del seno	IAM de 1-6 meses de evolución
Trombo intraventricular izquierdo	Prótesis valvular biológica
Acinesia ventricular izquierda	Disfunción ventricular izquierda (35-50 %)
Endocarditis infecciosa/marántica	Hipocinesia segmentaria del VI
Mixoma auricular	Ateromatosis del arco aórtico

FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; VI: ventrículo izquierdo.

la exploración del cayado aórtico para el estudio de placas de ateroma complicadas.

- **Ecocardiograma transesofágico (ETE)**: indicado en pacientes jóvenes con ETT normal. También en el diagnóstico de endocarditis y sus complicaciones, sospecha de disección aórtica y en la valoración de patología valvular. Indicada para el estudio de la integridad del tabique interauricular (foramen oval permeable o aneurisma del septo interauricular). Tiene un alto rendimiento en el estudio estructural y morfológico de la orejuela izquierda, fundamental a la hora de proponer el cierre de esta con dispositivos percutáneos.

- **Estudios prolongados del ritmo cardíaco**: no está indicada de forma rutinaria en todos los pacientes[47], aunque debe realizarse en todos los pacientes con ictus de etiología indeterminada. Existen varias escalas de estratificación del riesgo de FA en función de marcadores clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores en sangre. Las variables predictoras más importantes del desarrollo de FA son la edad y la elevación de NT-proBNP, seguido de otros factores como la hipertensión arterial o la obesidad[48]. La duración de la monitorización es aún controvertida, recomendándose un mínimo de 1 semana en pacientes con riesgo bajo y hasta 6 meses en pacientes con alta sospecha.

- **Estudio de comunicación cardíaca derecha-izquierda por Doppler transcraneal**: en ictus de mecanismo embólico y origen indeterminado, si sospecha alta de foramen oval permeable (ictus tras Valsalva y/o trombosis venosa profunda de extremidades inferiores asociada) y en el estudio de ictus en paciente joven.

- *Pruebas de laboratorio*

  - **Análisis de sangre general**: hemograma completo, estudio de coagulación, función renal, calcemia y fosforemia (no de rutina), función hepática, glucemia y hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, ácido úrico, proteinograma, vitamina B12 y ácido fólico, homocisteína plasmática (no de rutina) y hormonas tiroideas.

- *Estudio etiológico ampliado*

  La ampliación del estudio etiológico se realiza de forma individualizada en pacientes con ictus de etiología indeterminada y en los pacientes jóvenes (<55 años), en los que se debe realizar despistaje de diferentes enfermedades sistémicas, inflamatorias o infecciosas[49].

  - **Serologías**: diferentes infecciones pueden ser causa de ictus. *Borrelia*, tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia humana, lúes, *Brucella*, virus de la hepatitis C o virus de la hepatitis B.

  - **Estudio inmunológico**: el ictus puede ser una manifestación de enfermedades inflamatorias sistémicas. Deberemos estudiar complemento, anticuerpos antinucleares, antígeno de núcleo extraíble, anti-ADN, factor reumatoide, anticuerpos antifosfolípidos, crioglobulinas, inmunoclomplejos y proteína C reactiva.

  - **Estudio de hipercoagulabilidad**: recomendado en todos los pacientes jóvenes, con o sin antecedentes familiares o personales hematológicos conocidos. Solicitar anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, proteína C y S, antitrombina III, resistencia a la proteína C activada, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno e inhibidor del activador tisular del plasminógeno.

- **Determinación de sustancias de abuso en orina**.

- **Despistaje de neoplasia oculta**: en varones, exploración de la próstata y determinación del antígeno prostático específico. En mujeres, exploración ginecológica con Ca 15-3 y Ca-125.

- **ETE**: si hay sospecha alta de patología cardíaca o si el estudio de comunicación intracardiaca es positivo.

Se podrán indicar otras pruebas diagnósticas en función de la anamnesis y la exploración:

- **Estudio de líquido cefalorraquídeo**: si sospecha de vasculitis, metabolopatía o enfermedad mitocondrial.

- **Arteriografía**: si sospecha de vasculitis.

- **Biopsia**: arteria temporal: sospecha de arteritis de células gigantes. Músculo y nervio periférico: vasculitis sistémica o síndrome MELAS. Piel: CADASIL, Fabry, Sneddon o colagenopatías.

- **Estudio genético**: indicado en casos de historia familiar muy sugestiva. Los realizados con más frecuencia son: mutación NOTCH-3 si sospecha de CADASIL y análisis de polimorfismos del FV y de la protrombina.

9. CLASIFICACIÓN DEL ICTUS ISQUÉMICO

- *Clasificación etiológica*

La Escala TOAST[50] (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) es la más empleada para la clasificación etiológica del ictus isquémico, y contempla las siguientes categorías:

- **Aterotrombótica**: por estenosis >50 % del diámetro luminal de la arteria extracraneal o intracraneal de gran calibre correspondiente, en ausencia de otra etiología.

- **Cardioembólica**: por presencia de cardiopatía embolígena, en infartos de topografía habitualmente cortical y en ausencia de otra etiología.

- **Lacunar**: infartos de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en territorio de arterias cerebrales perforantes, en áreas profundas del cerebro y en ausencia de otra etiología.

- **Inhabitual**: disecciones arteriales, estados protrombóticos, infecciones, vasculitis, conectivopatías, síndrome mieloproliferativo...

- **Indeterminada**:
  - De exclusión habiendo descartado etiología aterotrombótica, cardioembólica, lacunar e inhabitual tras estudio diagnóstico exhaustivo.
  - Por estudio etiológico incompleto.
  - Por coexistencia de dos o más causas.

- *Clasificación topográfica*

La clasificación topográfica del ictus según la OCSP[51] (Osfordshire Community Stroke Project) divide los ictus en:

- TACI (*total anterior circulation infarction*). Ictus isquémico de gran tamaño en territorio de ACM o ACA y ACM.

- PACI (*partial anterior circulation infarction*). Ictus isquémico en territorio parcial de ACM o ACA.

- LACI (*lacunar infarction*). Síndrome hemimotor puro, hemisensitivo puro, hemisensitivo-motor, hemiparesia-ataxia o disartria-mano torpe.

- POCI (*posterior circulation infarction*). Ictus isquémico en territorio de ACP, AB o AV.

También existen otras clasificaciones etiológicas del ictus isquémico como la del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología[52] o la ASCO[53].

10. IDEAS CLAVE

- La activación del Código Ictus y las unidades de ictus son una pieza clave en la atención multidisciplinaria del paciente con ictus isquémico agudo, permitiendo coordinar la atención, tratamiento, estudio etiológico y prevención secundaria, disminuyendo la mortalidad y discapacidad de estos pacientes.

- Conocer los síndromes clínicos sugestivos de ictus isquémico será fundamental para iniciar de forma rápida y eficaz el proceso de diagnóstico y tratamiento.

- Es necesario diferenciar entre los diferentes síndromes clínicos, con especial importancia en la detección rápida de la sospecha de oclusión de gran vaso, que condiciona la actitud diagnóstico-terapéutica.

- Identificar de forma rápida posibles patologías imitadoras de ictus (*stroke-mimics*) evita la administración de fármacos innecesarios y disminuye el tiempo de inicio de tratamientos adecuados.

- El proceso diagnóstico inicial debe estar orientado a la reducción de los tiempos de actuación hasta la administración del tratamiento («tiempo es cerebro»).

- Será fundamental el manejo en la fase prehospitalaria, realizándose una derivación personalizada de los pacientes a los centros de ictus en función de la sospecha clínica de oclusión de gran vaso.

- En la fase hospitalaria se deberá evitar el paso por urgencias, así como exploraciones complementarias innecesarias, como ECG o resultados de la analítica, para decidir el tratamiento en fase aguda, priorizando el traslado directo a sala de TAC. El traslado directo a sala de intervencionismo probablemente será la estrategia futura de elección en caso de sospecha de oclusión de gran vaso.

- El proceso diagnóstico inicial por neuroimagen se debe simplificar, evitando realizar exploraciones o secuencias de neuroimagen innecesarias.

- El diagnóstico etiológico debe estar orientado a detectar las principales etiologías de ictus isquémico de forma rápida y evitar posibles recurrencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Southerland AM. Clinical Evaluation of the Patient With Acute Stroke. Continuum (Minneap Minn). 2017;23:40-61.
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Stroke and Cerebrovascular Diseases. En: Adams and Victor's Principles of Neurology, 11e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019 [citado 12 de agosto de 2023]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1180565126
3. Biller J, Schneck MJ, Ruland S. Ischemic Cerebrovascular Disease. En: Bradley and Daroff's neurology in clinical practice. Eighth edition. Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 964-75.
4. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [citado 12 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
5. Orgnización Mundial de la Salud. Defunciones según la Causa de Muerte Cent Prensa INE; 2020 [Internet]. [citado 12 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf
6. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387:1723-31.
7. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology. 2008;55:310-8.
8. Rodríguez C, Ramos-Araque ME, Domínguez-Martínez M, Sobrino T, Sánchez-Morán I, Agulla J, et al. Single-Nucleotide Polymorphism 309T>G in the MDM2 Promoter Determines Functional Outcome After Stroke. Stroke. 2018;49:2437-44.
9. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev. 1999;79:1431-568.
10. Liebeskind DS. Collateral circulation. Stroke. 2003;34:2279-84.
11. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. Stroke. 2017;48:2621-7.
12. Caplan LR, Wechsler L. Large artery occlusive disease of the anterior circulation. En: Caplan LR, editor. Caplan's Stroke: A Clinical Approach [Internet]. 5.a ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. p. 217-51. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/books/caplans-stroke/large-artery-occlusive-disease-of-the-anterior-circulation/C00BD48BB2B43F036DE07F4D4ED85056
13. Caplan LR, Kim JS. Large vessel occlusive disease of the posterior circulation. En: Caplan LR, editor. Caplan's Stroke: A Clinical Approach [Internet]. 5.a ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. p. 252-86. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/books/caplans-stroke/large-vessel-occlusive-disease-of-the-posterior-circulation/AC428106A1843DA

92D4BCAC09D305EFD
14. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. Stroke. 2014;45:87-91.
15. Rodríguez-Pardo J, Riera-López N, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Secades-García S, Álvarez-Fraga J, et al. Prehospital selection of thrombectomy candidates beyond large
vessel occlusion. Neurology. 2020;94:e851.
16. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology. 1999;53:126-31.
17. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22:1534-42.
18. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. Stroke. 2008;39:2485-90.
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50:e344-418.
20. Pohl M, Hesszenberger D, Kapus K, Meszaros J, Feher A, Varadi I, et al. Ischemic stroke mimics: A comprehensive review. J Clin Neurosci. 2021;93:174-82.
21. Liberman AL, Prabhakaran S. Stroke Chameleons and Stroke Mimics in the Emergency Department. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17:15.
22. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gąsecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. Eur Stroke J. 2021;6:XLVIII-LXXXIX.
23. Freijo M del M, López-Cancio E, Moniche F, Rubiera M, Pinés PJ, Pita F, et al. Optimización del tratamiento de la diabetes mellitus y del estado nutricional en las unidades de ictus. Documento de consenso SEEN-SEN 2023.
24. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Díez-Tejedor E. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. Eur Stroke J. 2018;3:5-21.
25. Dziewas R, Michou E, Trapl-Grundschober M, Lal A, Arsava EM, Bath PM, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. Eur Stroke J. 2021;6:LXXXIX-CXV.
26. Grotta JC. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. Continuum (Minneap Minn). 2023;29:425-42.
27. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2020;51:3440-51.
28. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. European stroke journal [Internet]. 2021 [citado 12 de agosto de 2023];6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817340/
29. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2019;394:139-47.
30. Masoud HE, de Havenon A, Castonguay AC, Asif KS, Nguyen TN, Mehta B, et al. 2022 Brief Practice Update on Intravenous Thrombolysis Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: A Statement from Society of Vascular and Interventional Neurology Guidelines and Practice Standards (GAPS) Committee. Stroke: Vascular and Interventional Neurology. 2022;2:e000276.
31. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, Sun J, Han H, Yuan G, et al. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. N Engl J Med. 2022;387:1361-72.
32. Jovin TG, Li C, Wu L, Wu C, Chen J, Jiang C, et al. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. N Engl J Med. 2022;387:1373-84.
33. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018;378:11-21.
34. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med. 2018;378:708-18.
35. Nguyen TN, Abdalkader M, Nagel S, Qureshi MM, Ribo M, Caparros F, et al. Noncontrast Computed Tomography vs Computed Tomography Perfusion or Magnetic Resonance Imaging Selection in Late Presentation of Stroke With Large-Vessel Occlusion. JAMA Neurol. 2022;79:22-31.
36. Saver JL, Chapot R, Agid R, Hassan A, Jadhav AP, Liebeskind DS, et al. Thrombectomy for Distal, Medium Vessel Occlusions: A Consensus Statement on Pre-

sent Knowledge and Promising Directions. Stroke. 2020;51:2872-84.
37. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. N Engl J Med. 2022;386:1303-13.
38. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, Ortega-Gutierrez S, Kasner SE, Hussain MS, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. N Engl J Med. 2023;388:1259-71.
39. Huo X, Ma G, Tong X, Zhang X, Pan Y, Nguyen TN, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. N Engl J Med. 2023;388:1272-83.
40. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med. 2018;379:215-25.
41. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369:11-9.
42. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383:207-17.
43. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet. 2014;383:333-41.
44. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. Lancet Neurol. 2019;18:117-26.
45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-93.
46. Anaya MA, Branscheidt M. Neurorehabilitation After Stroke. Stroke. 2019;50:e180-2.
47. Diener HC, Easton JD, Hart RG, Kasner S, Kamel H, Ntaios G. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. Nat Rev Neurol. 2022;18:455-65.
48. Bahit MC, Sacco RL, Easton JD, Meyerhoff J, Cronin L, Kleine E, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Development in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Analysis of the RE-SPECT ESUS Trial. Circulation. 2021;144:1738-46.
49. Putaala J. Ischemic Stroke in Young Adults. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:386-414.
50. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24:35-41.
51. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991;337:1521-6.
52. Arboix A, Alvarez-Sabín J, Soler L. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. Neurologia. 1998;13 Suppl 3:3-10.
53. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. Cerebrovasc Dis. 2009;27:502-8.

CAPÍTULO 49

Hemorragia intraparenquimatosa espontánea

Ana María de Arce Borda
Unidad de Neurovascular, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

Jon Equiza Bazan
Servicios de Neurología y Neurocirugía, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

Luis Prats Sánchez
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracraneal es cualquier extravasación de sangre traumática o espontánea, que ocurre dentro del cráneo; es decir: en el espacio epidural, subdural, subaracnoideo, intraparenquimatoso o intraventricular. Este capítulo se va a centrar en la hemorragia intraparenquimatosa espontánea (HIP).

La HIP se define como «el daño cerebral atribuible a la extravasación aguda de sangre dentro del parénquima cerebral por la rotura de un vaso sanguíneo». Es un tipo de ictus que forma, junto a la hemorragia subaracnoidea, el grupo de ictus hemorrágico y que supone entre un 10-30 % de los ictus[1,2]. La clínica de inicio en la mayoría de los casos es un déficit focal similar al que produce un ictus isquémico, pero frecuentemente pueden debutar como cefalea, crisis epilépticas o disminución del nivel de conciencia, dependiendo de la localización y el volumen que alcance.

Es un proceso frecuente que no tiene un tratamiento eficaz en la variable combinada de morbi-mortalidad. El tratamiento quirúrgico está indicado en determinados escenarios con objetivo de disminuir la mortalidad, aunque no ha demostrado una mejora significativa en el pronóstico funcional. El manejo en fase aguda consiste en prevenir complicaciones o tratarlas de forma precoz y hay muy pocas recomendaciones basadas en la evidencia, por lo que, en cada centro y en cada país, los protocolos de manejo son diferentes.

La HIP espontánea se clasifica en primaria o secundaria según exista o no un precipitante conocido o una lesión estructural subyacente, vascular o de otro tipo; las HIP primarias son las más frecuentes (80 %) y, en general, las que pueden ser atendidas en Unidades de Ictus, por lo que en este manual vamos a centrar la atención en ellas. La hemorragia subaracnoidea, el otro subtipo de ictus hemorrágico, dispone de un capítulo específico en el manual.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Anualmente se producen unos 12 millones de ictus en el mundo, de los cuales un 28 % son HIP[3]. Para dar una idea de la importancia social y económica de esta patología basta dar algunos datos epidemiológicos: 30 % de los pacientes con HIP fallecen en el primer mes desde el inicio de los síntomas, >50 % en el primer año y >70 % en los cinco primeros años[4]. Entre los supervivientes, menos de un tercio son independientes en actividades de la vida diaria al año de inicio de los síntomas[2]. Si tenemos en cuenta que no existe un tratamiento eficaz, lo más importante para reducir estas cifras es la prevención primaria, actuando sobre factores de riesgo. Los más relevantes son la edad y la hipertensión arterial (HTA). Otros factores de riesgo son

el sexo varón, algunos hábitos de vida como el tabaquismo, ingesta excesiva de sal, alcohol y escaso consumo de frutas y vegetales, uso de trombolíticos y antiagregantes-anticoagulantes y el consumo de drogas vasoconstrictoras como anfetaminas y cocaína[5]. Sin duda, el factor de riesgo prevenible más importante es la HTA, que tiene un doble papel; por un lado provocando la angiopatía hipertensiva, y por otro, desencadenando la hemorragia cuando se producen picos hipertensivos.

3. FISIOPATOLOGÍA

Vamos a referirnos a dos aspectos fisiopatológicos: por un lado, el daño endotelial que causa el hematoma y por otro los mecanismos por los que se expande.

3.1 Daño endotelial

La forma más típica de HIP sucede a nivel subcortical profundo, como consecuencia de la rotura de vasos pequeños que atraviesan esa zona. Estas arterias y arteriolas son ramas de vasos del polígono de Willis que irrigan la protuberancia, cerebelo, tálamo y estriado. La vasculopatía hipertensiva es la causa más frecuente de afectación de los vasos de este tamaño. El otro tipo más frecuente de HIP primaria, lobar y en personas mayores, suele ser consecuencia de la angiopatía amiloide, que afecta fundamentalmente a los vasos leptomeníngeos a nivel cortical y hemisferio cerebeloso.

3.1.1 Vasculopatía hipertensiva

El estudio anatomopatológico de las arterias penetrantes en pacientes con hipertensión arterial crónica revela una hiperplasia de la capa intimal con lipohialinosis en la pared que producen zonas de necrosis y microsangrados. Si el sistema de coagulación es insuficiente para compensar estas zonas de necrosis, se pueden producir las hemorragias masivas.

3.1.2 Angiopatía amiloide

Depósito de proteína amiloide que se aprecia como un material congófilo en vasos de pequeño y mediano calibre en vasos del cerebro y leptomeninges. El depósito amiloide se asocia a un fenómeno inflamatorio, antitrombótico y anticoagulante local que lleva a cambios estructurales y funcionales del vaso sanguíneo y los hace más propensos a sangrar.

3.2 Mecanismos de expansión

Cuando se produce la rotura de la pared de una arteria, por la causa que sea, hay un aumento brusco y localizado de la presión, que afecta a las arteriolas y capilares próximos, originando también una lesión en su pared. Esto ocasiona un efecto de avalancha, máximo en las seis primeras horas tras la ruptura, en los vasos de la periferia de la hemorragia, aumentando el volumen de forma gradual y progresiva, además de alterando la forma del hematoma. Este aumento del tamaño y alteración de la morfología de la hemorragia, que se ha constatado en el 15-30 % de los casos, se correlaciona clínicamente con el empeoramiento de los síntomas y signos hasta que el hematoma alcanza su tamaño final[6]. Otra de las causas del crecimiento de las HIP es la acumulación de agua en el interior del hematoma por efecto osmótico de la sangre y la persistencia del sangrado.

4. CLÍNICA

La presentación clínica varía según la localización y el tamaño del hematoma. Se produce un déficit focal de inicio brusco, como en cualquier ictus, que se acompaña con frecuencia de deterioro del nivel de conciencia, cefalea, vómitos y crisis epilépticas. No hay un signo clínico que permita diferenciar el ictus isquémico del hemorrágico, pero es cierto que el deterioro neurológico suele ser más gradual en los ictus hemorrágicos, estableciéndose en minutos y a veces, en horas, que se produce habitualmente en vigilia y que no fluctúa ni viene precedido de episodios transitorios.

La exploración del déficit neurológico varía según la localización de la hemorragia y los tractos y núcleos a los que daña, por lo que la clínica es fácilmente deducible en función de la localización topográfica. La más frecuente es la putaminal (35 % de los casos), seguida de la lobar (30 %), cerebelosa (16 %), talámica (15 %) y protuberancial (5-12 %)

Las zonas afectadas y los signos que podemos encontrar son:

- Hemorragia putaminal: generalmente daña tractos fibrosos cerebrales (corticoespinal, talamocortical), produciendo hemiplejia y hemihipoestesia contralateral, hemianopsia homónima, parálisis de la mirada, estupor y coma.

- Hemorragia cerebelosa: habitualmente se origina en el núcleo dentado y se extiende por el hemisferio cerebeloso y cuarto ventrículo, pudiendo afectar también al tegmento pontino. Produce inestabilidad, vómitos, cefalea occipital (que puede extenderse a los hombros y el cuello), rigidez de nuca, parálisis o desconjugación de la mirada y debilidad facial. La fuerza suele estar conservada. Puede evolucionar a estupor y coma por compresión del tronco.

- Hemorragia talámica: puede extenderse en dirección caudal hacia el brazo posterior de la cápsula interna, presionando el techo del mesencéfalo, o romperse al tercer ventrículo. Produce hemiparesia, hemihipoestesia y hemianopsia homónima, que puede ser transitoria. Puede haber parálisis de la mirada vertical, pupilas mióticas arreactivas, desconjugación de la mirada en sentido convergente (hacia la línea media), desviación ocular asimétrica o mirada forzada al lado débil. En el hemisferio dominante produce también afasia y, en el no dominante, heminegligencia.

- Hemorragia lobar: los signos varían según la localización. Lo más frecuente es que afecte al lóbulo parietal y occipital. Se asocian con alta frecuencia a crisis epilépticas por afectación cortical.

- Hemorragia pontina: generalmente es un hematoma medial que se extiende por la base de la protuberancia. A menudo produce coma desde los primeros minutos por afectación del sistema reticular ascendente, tetraplejia, pupilas puntiformes que reaccionan a la luz intensa y trastornos oculomotores. Puede haber *bobbing* ocular, parálisis facial, sordera y disartria.

La cefalea, que es un síntoma típico de HIP, la refiere un 50 % de los pacientes. El cerebro no tiene terminaciones para el dolor, y esta se debe a la afectación de las meninges y de los vasos de la piamadre. Es más característica de hematomas lobares, cerebelosos y, generalmente, de gran volumen.

La disminución del nivel de conciencia aparece en un 40 % y puede deberse a hipertensión endocraneal, afectación primaria o secundaria del sistema reticular ascendente y/o al desplazamiento de la línea media.

El vómito es característico y esperable asociado a un componente vertiginoso en hemorragias infratentoriales, siendo en las supratentoriales un signo de hipertensión intracraneal.

Un tercio de los pacientes presenta deterioro clínico: en las primeras horas por expansión del hematoma y en los primeros días por aparición de edema perilesional.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante la presencia de un déficit neurológico focal de instauración brusca debe realizarse un TC cerebral urgente dentro del protocolo de atención al ictus agudo, en el cual se diagnostica la HIP. En determinadas áreas geográficas esto se realiza mediante RM cerebral. En ambos casos es importante conocer los datos que pueden aportar ambas pruebas de cara a caracterizar el pronóstico y etiología de la HIP.

5.1 Tomografía axial computerizada (TAC)

Además de prueba diagnóstica en el ictus agudo, es la prueba que más información añade sobre el pronóstico. La búsqueda de marcadores de expansión en la TAC basal sin contraste ha sido uno de los mayores avances en HIP en los últimos años.

La HIP en las primeras horas de evolución produce un aumento homogéneo de la densidad en el parénquima cerebral, por la hemoglobina que contiene la sangre extravasada; en pacientes muy anémicos, la HIP puede aparecer isodensa o incluso hipodensa. En ocasiones, durante las primeras horas puede verse un nivel hemático debido a que la sangre no está coagulada. Esta imagen también puede aparecer en HIP ocasionada por el uso de anticoagulantes o coagulopatía. En los días siguientes, el hematoma está habitualmente rodeado de un halo hipodenso por edema o suero extravasado. Después de unas semanas, la densidad disminuye, siempre desde la periferia al centro. Dependiendo del volumen de la HIP, el hematoma se hace isodenso en un período comprendido entre dos semanas y dos meses. El estado final de la evolución de la HIP en la TAC es la reabsorción completa del tejido necrótico y hemorrágico, lo que origina una cavidad residual, indistinguible de un ictus isquémico antiguo.

5.1.1 Marcadores radiológicos de pronóstico en la TAC sin contraste

Son de ayuda para estratificar pacientes según el riesgo y nivel de vigilancia que precisan, así como potencialmente realizar estudios observacionales o ensayar terapias en subgrupos concretos. Los marcadores asociados a un mal pronóstico y más utilizados son:

- **Volumen**: medido habitualmente por la fórmula de la elipse, ABC/2, donde A, B y C son los diámetros mayores en los tres planos del espacio. A y B se miden en el mismo corte axial, perpendiculares entre sí, y C calculando el número de cortes en el plano axial y la distancia entre ellos o en un corte coronal o sagital, midiendo la altura. Puede medirse también de forma semiautomática (Figura 1). Se considera de mal pronóstico un volumen ≥50 cc.

- **Edema**: se mide por el halo hipodenso que rodea la zona hiperdensa. Se asocia con el riesgo de expansión y contribuye al mal pronóstico sobre todo si produce efecto de masa[6]. El edema es máximo entre la segunda y tercera semana[7].

- **Irregularidad de los bordes**: se debe a la rotura de arteriolas circundantes a la HIP, provocando el crecimiento irregular del hematoma. Se puede valorar mediante la escala de Barras que gradúa en función del número de salientes o de islas (hematomas pequeños separados pero contiguos al hematoma principal), con valores de 1 a 5 siendo el 1 bordes regulares y el 5 muy irregulares[8].

- **Grado de heterogeneidad/hipodensidad dentro del hematoma**: la escala de Barras gradúa de 1 a 5 la aparición de imágenes hipodensas, donde 1 representa hemorragias homogéneas y 5 hemorragias heterogéneas[8].

- ***Blend-sign* o signo de la mezcla**: este signo se definió como la combinación de un área relativamente hipodensa con una región adyacente hiperdensa dentro del hematoma con un margen bien definido entre estas regiones y una diferencia de al menos 18 unidades de Hounsfield (UH) entre las dos regiones[9] (Figura 2).

- **Detección de niveles dentro del hematoma**: consisten en un compartimento superior hipodenso al cerebro, un compartimento inferior hiperdenso al cerebro y una interfaz horizontal claramente definida entre los compartimentos superior e inferior (Figura 3). Este signo representa un proceso de coagulación hemorrágica que conduce a la sedimentación temprana de proteínas de mayor densidad[10]. Es infrecuente, con una prevalencia del 1 % al 7 % y se asocia a la HIP por anticoagulantes[11].

- **Localización infratentorial**: de peor pronóstico[12].

- **Vertido intraventricular**: empeora el pronóstico sea cual sea la cantidad del vertido[13].

5.1.2 Marcadores radiológicos de pronóstico en el TC con contraste

El primer marcador radiológico de riesgo de expansión del hematoma y por tanto de mal pronóstico fue el *spot sign*, en estudios con contraste. Se trata de una imagen hiperdensa que permite intuir el punto de sangrado activo (Figura 4).

5.1.3 Marcadores radiológicos de etiología amiloide

El grupo de estudio de Edimburgo ha publicado unos criterios diagnósticos de angiopatía amiloide utilizando datos de la TC sin contraste, a los que añaden la determinación de APO- E[14].

- ***Finger-like projections* o proyecciones digitiformes**: son extensiones alargadas que surgen del hematoma, que son más largas que anchas y pueden llegar o no a la corteza cerebral (Figura 5).

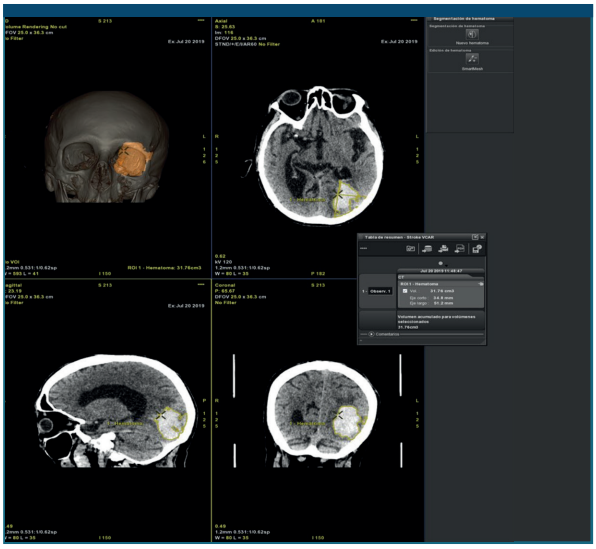
- **Hemorragia subaracnoidea**: adyacente al área de HIP.

5.2 Resonancia nuclear magnética (RNM)

Para detectar microsangrados en **secuencias T2 de eco de gradiente o de susceptibilidad magnética**, como marcadores de patología de pequeño vaso y de riesgo hemorrágico. Son indicadores de vasculopatía HTA cuando se agrupan en la zona de ganglios de la base o del tronco, y de angiopatía amiloide cuando lo hacen en la corteza (Figura 6).

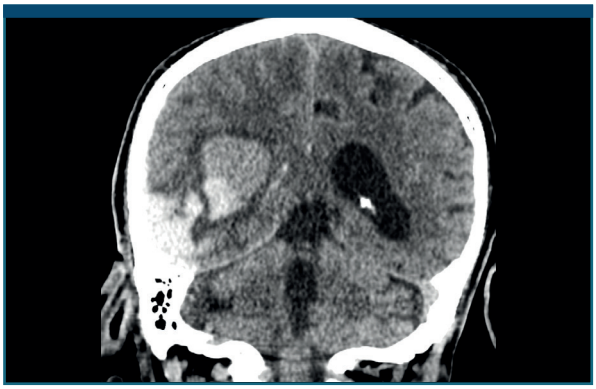
En la HIP espontánea secundaria a lesiones estructurales, las **secuencias de T1 con contraste** ayudan a determinar la lesión subyacente.

Figura 1



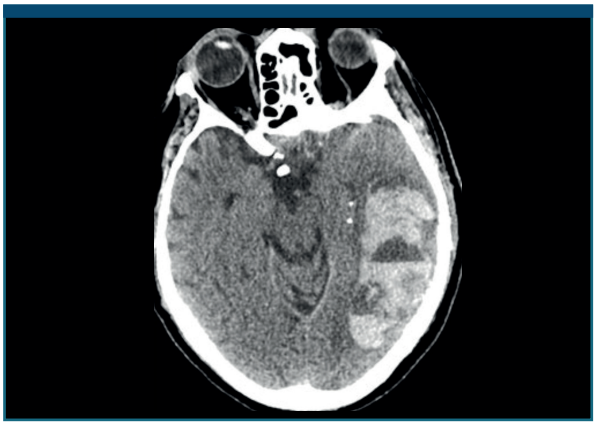
Herramienta STROKE VCAR del programa AW Server que a su vez emplea la aplicación Volume-Viewer 15.0 ext 2.

Figura 2. *Blend sign*



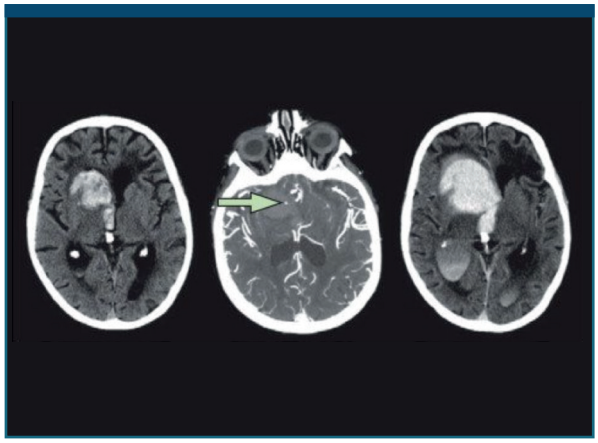
Observamos la combinación de un área hiperdensa con una región hiperdensa. Imagen obtenida de nuestro análisis.

Figura 3. Niveles de fluidos



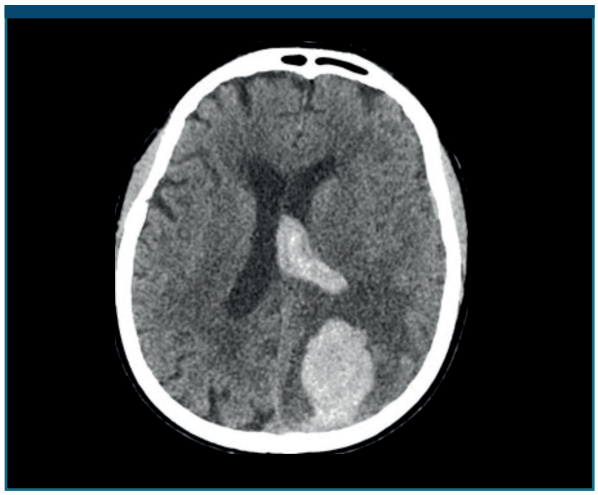
Se muestra un hematoma parietal con un área con un espacio superior hipodenso y un espacio inferior hiperdenso. Imagen obtenida de nuestro análisis.

Figura 4



Ejemplo de *spot sign* en una HIP de 19,6 ml (imagen izquierda). Al inyectar contraste se aprecia un punto hiperdenso en el hematoma que indica mayor ruptura de barrera hematoencefálica en aquel nivel (imagen central). A las 24 horas (imagen derecha) se aprecia un crecimiento de la HIP con un volumen de 110 ml.

Figura 5. Proyecciones en forma de dedo



Se muestra un hematoma occipital con vertido ventricular. El hematoma adquiere una forma de dedo siendo más largo que ancho.

5.3 AngioTAC, angioRNM, arteriografía cerebral

En el estudio etiológico sobre todo de malformaciones arteriovenosas. Es discutido en qué casos debe realizarse un angioTAC de urgencia añadiendo radiación y contraste al estudio inicial. La lógica indica realizarlo en pacientes con HIP profundas sin historia de HTA o con predominio de hemorragia subaracnoidea o en aquellos hematomas que tienen un patrón atípico o presencia de estructuras anormales[15].

6. DIAGNÓSTICO

6.1 Diagnóstico de confirmación

La HIP se diagnostica mediante la imagen TAC o RNM craneal. Aunque la clínica sea muy sugestiva, es preciso realizar una prueba de neuroimagen.

6.2 Diagnóstico etiológico

En cuanto al diagnóstico etiológico, a fecha de hoy, no existe una clasificación universalmente aceptada, debido en parte a que no hay criterios diagnósticos sólidos y porque es muy frecuente que concurran varias posibles causas que producen una hemorragia.

6.2.1 Etiología primaria vs. secundaria

La primera aproximación etiológica es dividirlas en hemorragias primarias, que suponen la gran mayoría, un 80 % (65 % por HTA y 15 % por angiopatía amiloide) y secundarias el 20 % restante.

1) **Hemorragias primarias**: las de causa hipertensiva (localizadas habitualmente en ganglios basales, tálamo, protuberancia, cerebelo) y las causadas por angiopatía amiloide (localizadas habitualmente a nivel lobar).

2) **Hemorragias secundarias**: son las que se deben a una lesión estructural ya existente que sangra, como un tumor o una malformación vascular, aunque algunos autores excluyen las causas tumorales. También se clasifican como secundarias las hemorragias que suceden en pacientes anticoagulados, en algunas series independientemente de los niveles de anticoagulación, o las asociadas al consumo de fármacos.

6.2.2 Propuestas de clasificación etiológica

El año 2012 se publicó en la revista *Stroke* una propuesta de clasificación clínica con el acrónimo **SMASH-U**[16]: S, lesiones estructurales; M, medicación; A, angiopatía amiloide; S, enfermedades sistémicas y otras causas y H, hipertensivas. Se reserva la U para origen indeterminado (Figura 6). La clasificación se rige por un algoritmo Sí/No que va descartando causas de forma secuencial (ver Figura). Las ventajas de esta clasificación son su sencillez, que hace que la concordancia interobservador sea muy alta y que tiene utilidad en diferenciar grupos con distinto pronóstico. Sin embargo, es posible que sea demasiado simple para caracterizar bien grupos de estudio. No establece grados de evidencia diagnóstica, principalmente de hemorragia primaria hipertensiva o amiloide y no considera que la causa pueda ser mixta.

En el año 2016, el doctor Joan Martí y su equipo publicaron la clasificación **H-ATOMIC** para las HIP[17]. Las categorías son hipertensión, angiopatía amiloide, tumores (que se habían descartado en la clasificación previa), anticoagulantes orales, malformaciones, causas infrecuentes o criptogénicas. En cada caso, siguiendo el orden del acrónimo, se define si tiene criterios definidos, probables o posibles para cada etiología y acepta que existan varias causas (Figura 7). Por ejemplo, si un paciente de 65 años tiene un hematoma lobar único, es hipertenso conocido y se encuentra hipertenso durante el ingreso, la clasificación sería H3A3.

7. TRATAMIENTO

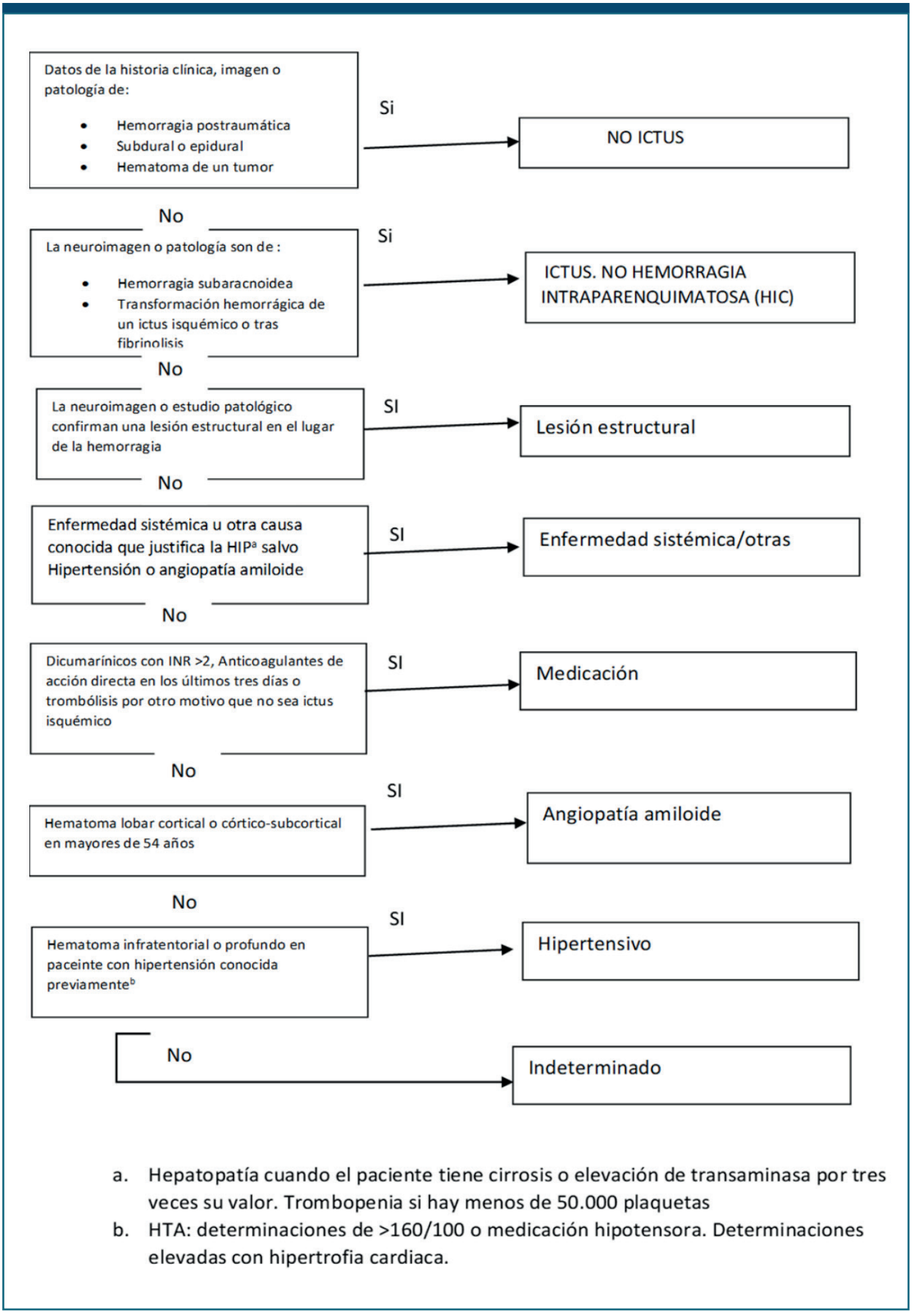
Ningún tratamiento específico ha sido, hasta la fecha, eficaz para mejorar el pronóstico funcional en la HIP. No obstante, el manejo protocolizado en unidades especializadas de atención al paciente neurocrítico/semicrítico (Unidades de Ictus y Neuro-UCI, según el nivel de conciencia y la gravedad del hematoma) ha demostrado asociarse a un mejor pronóstico funcional y así queda recomendado en las guías clínicas[18]. En estas además se recomiendan otras actuaciones que pueden reducir las complicaciones y reducir la mortalidad.

La Neurocritical Care Society, dentro de sus protocolos de atención urgente al paciente neurocrítico (*Emergency Neurological Life Support: Intracerebral Hemorrhage Protocol Version 5.0*), recomienda una serie de aspectos fundamentales en el manejo inicial de los pacientes con HIP, que idealmente deberían cumplirse en la primera hora de atención al paciente. En la Figura 8 adaptamos este algoritmo. En los sucesivos apartados detallamos estos y otros aspectos relevantes del tratamiento del HIP.

7.1 Hemostasis

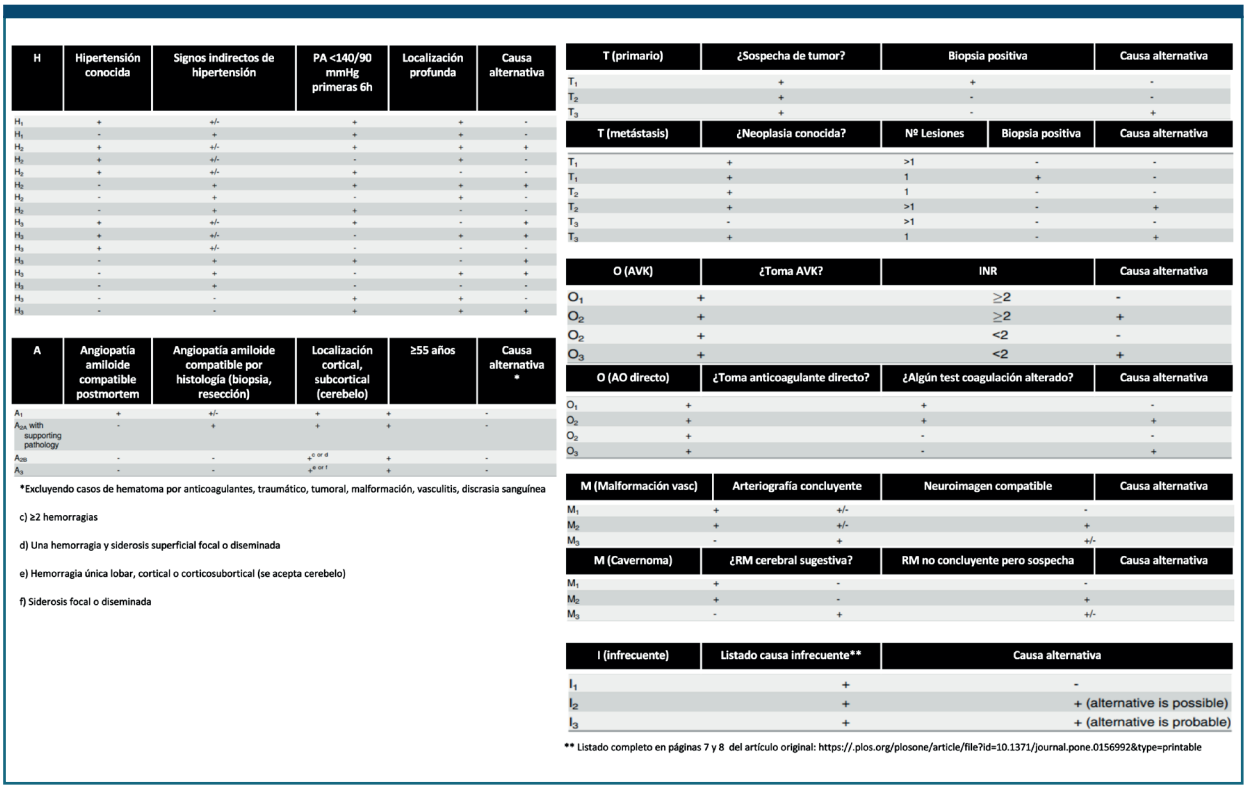
Uno de los aspectos sobre los que existe consenso es en revertir lo antes posible el efecto de la medicación anticoagulante.

Figura 6



a. Hepatopatía cuando el paciente tiene cirrosis o elevación de transaminasa por tres veces su valor. Trombopenia si hay menos de 50.000 plaquetas
b. HTA: determinaciones de >160/100 o medicación hipotensora. Determinaciones elevadas con hipertrofia cardiaca.

Figura 7



H	Hipertensión conocida	Signos indirectos de hipertensión	PA <140/90 mmHg primeras 6h	Localización profunda	Causa alternativa
H_1	+	+/-	+	+	-
H_1	-	+	+	+	-
H_2	+	+/-	+	+	+
H_2	+	+/-	-	+	-
H_2	+	+/-	+	-	-
H_2	-	+	+	+	+
H_2	-	+	-	+	-
H_2	-	+	+	-	-
H_3	+	+/-	+	-	+
H_3	+	+/-	-	+	+
H_3	+	+/-	-	-	-
H_3	-	+	+	-	+
H_3	-	+	-	+	+
H_3	-	+	-	-	-
H_3	-	-	+	+	-
H_3	-	-	+	+	+

A	Angiopatía amiloide compatible postmortem	Angiopatía amiloide compatible por histología (biopsia, resección)	Localización cortical, subcortical (cerebelo)	≥55 años	Causa alternativa *
A_1	+	+/-	+	+	-
A_{2A} with supporting pathology	-	+	+	+	-
A_{2B}	-	-	+[c or d]	+	-
A_3	-	-	+[e or f]	+	-

*Excluyendo casos de hematoma por anticoagulantes, traumático, tumoral, malformación, vasculitis, discrasia sanguínea

c) ≥2 hemorragias

d) Una hemorragia y siderosis superficial focal o diseminada

e) Hemorragia única lobar, cortical o corticosubortical (se acepta cerebelo)

f) Siderosis focal o diseminada

T (primario)	¿Sospecha de tumor?	Biopsia positiva	Causa alternativa
T_1	+	+	-
T_2	+	-	-
T_3	+	-	+

T (metástasis)	¿Neoplasia conocida?	Nº Lesiones	Biopsia positiva	Causa alternativa
T_1	+	>1	-	-
T_1	+	1	+	-
T_2	+	1	-	-
T_2	+	>1	-	+
T_3	-	>1	-	-
T_3	+	1	-	+

O (AVK)	¿Toma AVK?	INR	Causa alternativa
O_1	+	≥2	-
O_2	+	≥2	+
O_2	+	<2	-
O_3	+	<2	+

O (AO directo)	¿Toma anticoagulante directo?	¿Algún test coagulación alterado?	Causa alternativa
O_1	+	+	-
O_2	+	+	+
O_2	+	-	-
O_3	+	-	+

M (Malformación vasc)	Arteriografía concluyente	Neuroimagen compatible	Causa alternativa
M_1	+	+/-	-
M_2	+	+/-	+
M_3	-	+	+/-

M (Cavernoma)	¿RM cerebral sugestiva?	RM no concluyente pero sospecha	Causa alternativa
M_1	+	-	-
M_2	+	-	+
M_3	-	+	+/-

I (infrecuente)	Listado causa infrecuente**	Causa alternativa
I_1	+	-
I_2	+	+ (alternative is possible)
I_3	+	+ (alternative is probable)

** Listado completo en páginas 7 y 8 del artículo original: https://.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0156992&type=printable

Clasificación etiológica HATOMIC. H: hipertensión; A: angiopatía amiloide; T: tumor; O: anticoagulantes orales; M: malformación vascular; I: infrecuente; C: criptogénica. La causa se clasifica según su nivel de certeza en definitiva (1), probable (2), o posible (3).

- Heparina sódica no fraccionada (HNF): debe suspenderse la perfusión y administrar sulfato de protamina endovenoso a dosis de 1 mg/100 U de heparina (máxima dosis 50 mg).

- Heparina de bajo peso molecular (HBPM): dentro de las primeras 8 horas desde la última dosis, el tratamiento es el mismo que con la HNF, aunque en este caso la reversión será incompleta. Si han pasado entre 8 y 12 horas, infundir 0,5 mg de protamina/100 U heparina. Tras 12 horas, no se recomienda tratamiento.

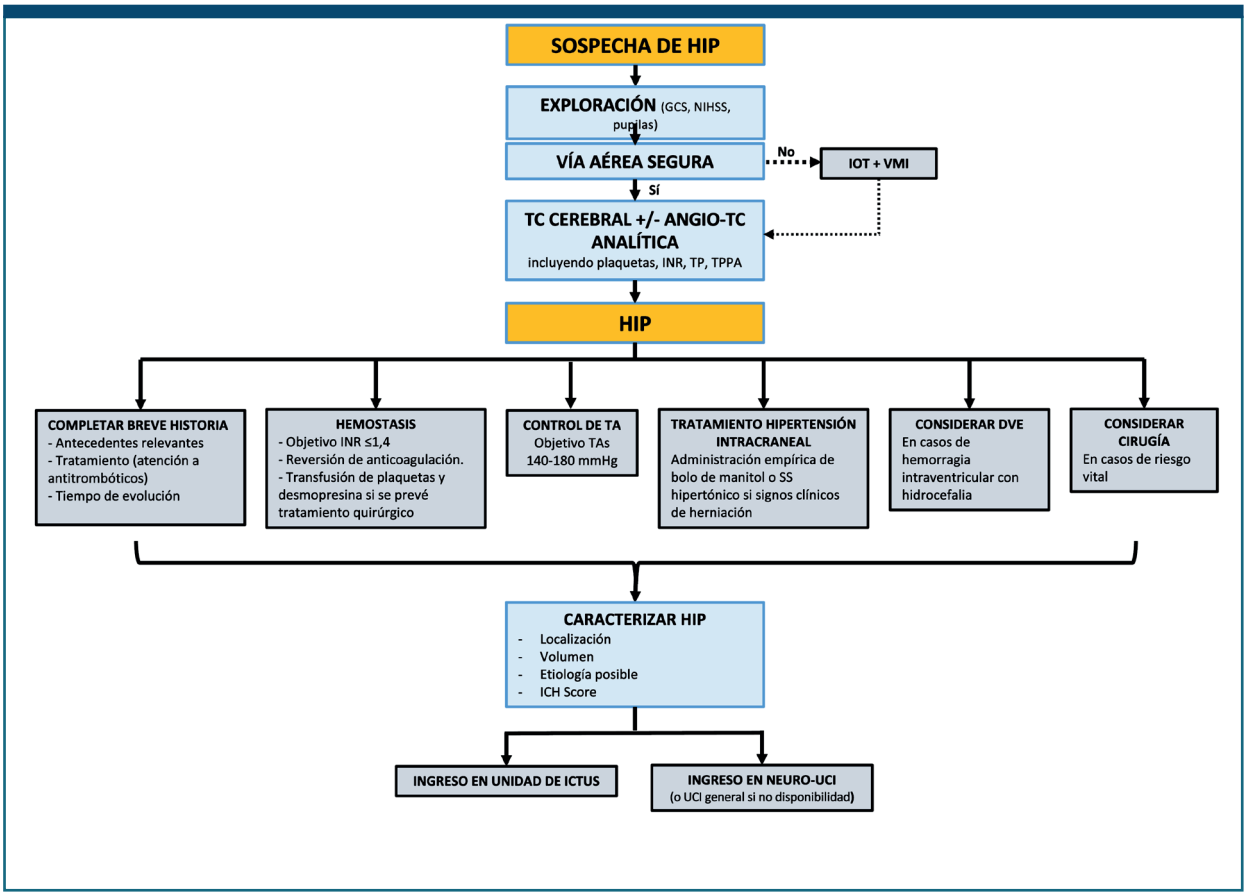
- Inhibidores de la vitamina K: los pilares del tratamiento son la vitamina K y el complejo de concentrado de protrombina (PCC). No se recomienda usar plasma fresco congelado (FFP) salvo que no haya PCC.

  - La administración de **vitamina K** aislada es insuficiente en las primeras horas, pero es parte esencial del tratamiento, a dosis de 5-10 mg lentos por vía ev. Su inicio de acción comienza a las 2 horas y es máximo a las 24 horas, cuando la función hepática es normal.

  - El tratamiento con **FFP** precisa descongelarlo y hacer pruebas cruzadas, y tiene riesgo de reacciones alérgicas e infecciones. A menudo son necesarios grandes volúmenes para corregir el INR y la eficacia es discutible, persistiendo el INR elevado hasta en un 17 % a las 24 horas.

  - Los **PCC** son factores derivados del plasma. Hay concentrados de tres factores (II, IX y X), que no se comercializan en España, y concentrados de cuatro factores (II, VII, IX y X), como el prothromplex® o el octoplex®. No es necesario hacer pruebas cruzadas para utilizarlos, pueden ser reconstituidos y administrados de forma rápida en pequeños volúmenes (2040 ml) y está preparado para evitar la transmisión de agentes infecciosos. Normalizan el INR en pocos minutos en pacientes tratados con dicumarínicos. Sin embargo, no han demostrado ser superiores en cuanto al pronóstico final frente a la combinación de plasma fresco y vitamina K. Además, pueden aumentar el riesgo trombótico.

Figura 8. Algoritmo del tratamiento de la HIP en fase aguda



Idealmente se deben tratar todos los apartados en la primera hora de atención al paciente con HIP. Adaptado de Singh, V, Williamson, C, Erklauer, J (2022). Emergency Neurological Life Support Intracerebral Hemorrhage Protocol Version 5.0. Neurocritical Care.

- El factor VII recombinante activado (**rFVIIa**), aprobado para el tratamiento de pacientes hemofílicos, normaliza de forma rápida el INR pero no sustituye todos los factores dependientes de vitamina K, y no es tan eficaz para restablecer la trombina (sensación de falsa seguridad por la normalización del INR). Por eso, no se recomienda su uso de rutina.

Es importante asegurar que se ha conseguido la reversión de la anticoagulación midiendo el INR en las primeras dos horas.

- Anticoagulantes de acción directa: tienen una vida media relativamente corta, de 5 a 15 horas. El plasma fresco es dudosamente útil y la vitamina K no es útil.

  - En el caso de dabigatrán, existe en la actualidad un antídoto específico con efectividad demostrada (idarucizumab). Su administración es de 5 gr en bolo intravenoso.

  - En el resto, actualmente se recomienda utilizar complejo protrombínico (prothromplex®), dado que la efectividad comparativa del andexanet no está demostrada y no se encuentra disponible en nuestro medio.

7.2 Control de la tensión arterial (TA)

Es muy frecuente que la TA esté elevada en pacientes con HIP aguda. Los motivos pueden ser varios, como el estrés, el dolor, el aumento de presión intracraneal o la condición intrínseca de hipertenso del paciente.

La elevación de la presión arterial sistólica (TAs) se asocia con un peor pronóstico porque se asocia con el crecimiento del hematoma y el deterioro neurológico. La relación con un peor pronóstico es superior a la observada en el ictus isquémico.

Se han realizado estudios clínicos para determinar la seguridad de tratar la TAs de forma intensiva,

buscando que esté por debajo de 140 mmHg en todo momento. En los ensayos ATACH, INTERACT 1 e INTERACT 2 resultó una práctica segura. En cuanto a la eficacia, el estudio INTERACT 2 comparó dos grupos de pacientes, unos con objetivo de reducir la TA por debajo de 180 mmHg y los otros por debajo de 140 mmHg durante los primeros 7 días. Los resultados indicaron que el tratamiento intensivo muestra una tendencia a mejorar el pronóstico de muerte e incapacidad de estos pacientes. No hay datos suficientes en pacientes con TA muy elevada al inicio (TAs >220 mmHg), las hemorragias mayores y las que precisan tratamiento quirúrgico[19].

Las guías de práctica clínica recomiendan:

1) En pacientes con PA sistólica, entre 150 y 220 mmHg al ingreso y sin contraindicación para tratamiento intensivo, reducir la PA a 140 mmHg es seguro y puede ser eficaz para mejorar el pronóstico funcional del paciente.

2) En pacientes con PA sistólica >220 mmHg al inicio, no hay evidencia pero puede ser razonable reducir la PA con una perfusión continua intravenosa y monitorización frecuente[1].

Las distintas opciones farmacológicas intravenosas para el control de la tensión arterial disponibles en España se detallan en el capítulo de *Neurointensivos* (Capítulo 88).

7.3 Tratamiento médico de la hipertensión intracraneal

Este aspecto se desarrolla en el capítulo de Neurointensivos (Capítulo 88).

7.4 Indicación de drenaje ventricular externo (DVE)

Está indicado en casos con componente de hemorragia intraventricular cuando existe hidrocefalia aguda. En algunas situaciones, el componente parenquimatoso de la hemorragia es mínimo o indetectable y la manifestación fundamental del proceso es la hemorragia ventricular con hidrocefalia aguda (hemorragia intraventricular primaria). Desde el punto de vista fisiopatológico, la extensión del sangrado a los ventrículos cerebrales causa una obstrucción total o parcial de la circulación del LCR y, en consecuencia, una hidrocefalia obstructiva. Se debe considerar la colocación de un drenaje ventricular externo en todos los pacientes con extensión intraventricular significativa de una hemorragia cerebral espontánea. En los casos de pacientes con coagulopatía, esta debe corregirse previamente a su colocación. Los objetivos del drenaje ventricular son los siguientes:

I. Tratamiento inmediato de la hidrocefalia aguda
II. Monitorización de la presión intracraneal
III. Posibilitar la administración de tratamientos intratecales
IV. Obtención de LCR para su análisis

7.5 Indicaciones de tratamiento quirúrgico y drenaje ventricular externo (DVE)

El objetivo de la cirugía es evacuar la mayor cantidad de sangre lo antes posible y con el menor daño tisular cerebral. Hasta ahora los resultados de los estudios dirigidos al tratamiento quirúrgico no han mostrado beneficios de forma clara. Los únicos criterios aceptados por la comunidad de expertos continúan teniendo un pobre nivel de evidencia científica[1].

Los tratamientos quirúrgicos pueden ser:

1) **Craneotomía y drenaje del hematoma**: de todas las terapias quirúrgicas descritas hasta el momento, la craneotomía es la más estudiada en los protocolos quirúrgicos controlados y aleatorizados. La referencia más reciente es el estudio STICH (*International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage*) en hemorragias supratentoriales. Sus conclusiones sugieren que la cirugía no mejora los resultados de los pacientes con HIC supratentorial y probablemente empeora a los pacientes más graves que se encuentran en coma[20]. Con respecto a las hemorragias infratentoriales cerebelosas, en pacientes con hidrocefalia, compresión de troncoencéfalo y hematomas de más de 3 cm la cirugía mejora el pronóstico y los resultados.

2) **Cirugía mínimamente invasiva**: son técnicas novedosas que, aunque prometedoras, aún no cuentan con un cuerpo de evidencia suficiente en cuanto a la mejoría del pronóstico se refiere. Las teóricas ventajas sobre la craneotomía convencional son un tiempo quirúrgico más corto, la posibilidad de intervenir con anestesia local, la consecuente precocidad en la intervención y

la reducción del trauma tisular en las lesiones profundas. Las principales limitaciones son los inconvenientes derivados de un reducido campo quirúrgico, la incapacidad para tratar lesiones estructurales como aneurismas y MAV, el potencial riesgo de resangrado relacionado con los fibrinolíticos utilizados y un mayor número de infecciones relacionadas con el mantenimiento prolongado de los catéteres. Las técnicas de cirugía mínimamente invasiva más empleadas son la aspiración endoscópica y la terapia trombolítica local con aspiración posterior del hematoma.

3) **Craniectomía descompresiva**: se ha mostrado como una técnica quirúrgica eficaz en determinadas situaciones y patologías, entre ellas la HIC. Su efecto beneficioso se basa en la disminución de la PIC, y por tanto del síndrome de hipertensión endocraneal, primera causa del enclavamiento cerebral y consecuente evolución a muerte encefálica. Como resultado de la técnica muchas veces se consigue disminuir la mortalidad sin una mejoría significativa en la morbilidad o situación funcional. Aunque la experiencia clínica avala la utilización de la craneotomía para el tratamiento de la hipertensión intracraneal en la hemorragia cerebral, actualmente no existen estudios bien diseñados que demuestren su efecto favorable y no se conocen claramente sus posibles indicaciones.

7.6 Caracterizar la HIP

Se recomienda utilizar escalas pronósticas, no con objetivo de adecuar precozmente el esfuerzo terapéutico pero sí para informar a los familiares del paciente y ser conscientes de la gravedad[1]. La escala más utilizada es la ICH Score[12] que utiliza dos parámetros clínicos (nivel de conciencia y edad) y tres radiológicos (volumen del hematoma, localización supra o infratentorial y presencia de vertido intraventricular) para establecer el riesgo de mortalidad a los 30 días (Tabla 1). Además, es importante realizar una aproximación inicial a la posible etiología ya que determinadas causas de HIP secundarias pueden tener implicaciones específicas en el tratamiento.

7.7 Ingreso hospitalario y cuidados específicos

Como hemos mencionado, el ingreso y posterior manejo protocolizado en Unidades de Ictus y Neuro-UCI, según el nivel de conciencia y la gravedad del hematoma está recomendado en las distintas guías clínicas. Algunos de los aspectos específicos de estos cuidados incluyen:

- **Control del deterioro clínico y neuromonitorización**: con mucha frecuencia son pacientes inestables desde el punto de vista médico y neurológico, sobre todo los primeros días. La monitorización continua ECG, PA, pulsioximetría y valoración neurológica frecuente han demostrado ser eficaces en este sentido. El ingreso en unidades con enfermería capacitada para valorar las posibles complicaciones y actuar de forma protocolizada, mejora el pronóstico de vida de los pacientes con HIP y mejora también el pronóstico funcional. El personal de enfermería que atiende a estos pacientes debe estar capacitado para realizar una valoración de la función neurológica, que incluye escalas estandarizadas como la NIHss y GCS. En caso de deterioro de cuatro puntos en la escala NIHss o de dos puntos en la de Glasgow, se requiere valoración neurológica urgente. En el capítulo de Neurointensivos (Capítulo 88) se detalla el resto de opciones de monitorización multimodal (principalmente, monitorización de la PIC), que también son aplicables a los pacientes con HIP.

- **Tratamiento de la hiper/hipoglucemia**: la hiperglucemia en el momento del diagnóstico predice un aumento de mortalidad y peor pronóstico en los pacientes con HIP, independientemente de que sean o no diabéticos. Hay resultados contradictorios en cuanto al rango de glucemia deseable y a la utilización de perfusiones endovenosas de insulina. En este momento las guías recomiendan tratar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia.

- **Control de la temperatura**: la fiebre empeora el pronóstico en modelos experimentales de daño cerebral. Es frecuente en pacientes con HIP, especialmente en pacientes con hemorragia intraventricular. En pacientes que sobreviven a las 72 horas de una HIP, la duración de la fiebre se relaciona con el pronóstico como factor de riesgo independiente. La fiebre también puede asociarse al crecimiento del hematoma. No hay evidencia de que mantener la normotermia mejore el pronóstico, pero es una recomendación ampliamente aceptada.

- **Tratamiento de las crisis epilépticas**: la frecuencia de crisis epilépticas tras una hemorragia intraparenquimatosa es de un 16 %, la mayoría en los primeros días. El factor de riesgo más importante es que la hemorragia esté en contacto con la corteza cerebral. La profilaxis primaria no está indicada, porque no mejora el pronóstico ni reduce la mortalidad. Si aparecen crisis epilépticas, deben tratarse con los fármacos habituales.

- **Prevención de complicaciones**:

  - Por inmovilización, con la movilización precoz de los pacientes, individualizando cada caso según la gravedad clínica.

  - Trombosis venosa profunda: el uso de medias de compresión intermitente en las primeras 24-48 horas hasta poder iniciar la proxilasis farmacológica.

  - Riesgo de aspiración: con cuidados de la vía aérea y realizando *screening* de disfagia.

Tabla 1. Escala ICH

Escala de Glasgow	
3-4	2 puntos
5-12	1 punto
13-15	0 puntos
Volumen del hematoma	
>30 cc	1 punto
<30 cc	0 puntos
Hemorragia intraventricular	
Presente	1 punto
Ausente	0 puntos
Localización infratentorial	
Sí	1 punto
No	0 puntos
Edad ≥80 años	
Sí	1 punto
No	0 puntos

Puntuación total y mortalidad a los 30 días

0	0 %
1	13 %
2	26 %
3	72 %
4	97 %
5	100 %
6	No hay datos

7.8 Reintroducción de tratamiento antitrombótico

- En el momento actual no hay una recomendación establecida sobre la reintroducción de tratamiento anticoagulante cuando está indicado. Pendientes de los resultados de los ensayos clínicos en marcha, se debe individualizar cada caso.

8. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El ictus hemorrágico es menos frecuente que el isquémico, pero con peor pronóstico y mayor morbimortalidad.

- Para establecer el pronóstico desde el primer momento son útiles algunos marcadores radiológicos medibles en la TAC basal sin contraste.

- No hay un tratamiento específico eficaz, por lo que lo recomendado es protocolizar un conjunto de medidas de manejo y el control de los pacientes en unidades específicas con monitorización neurológica.

- En fase aguda, ese conjunto de medidas son, a nivel de tratamiento médico, la hemostasia, control de TA y de la HTIC en caso de haberla.

- En fase aguda, a nivel quirúrgico, DVE en casos de HIV con hidrocefalia y evacuación quirúrgica en casos seleccionados (infratentoriales y lobares en progresión).

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. julio de 2022 [citado 24 de febrero de 2023];53(7). Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000407
2. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 1 de febrero de 2010;9(2):167-76.
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-

2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. octubre de 2021;20(10):795-820.
4. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 de junio de 2014;85(6):660-7.
5. Anderson CS. Intracerebral Hemorrhage. En: Stroke [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 24 de febrero de 2023]. p. 422-428.e2. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323694247000284
6. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. Lancet Neurol. enero de 2006;5(1):53-63.
7. Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2016;42(3-4):155-69.
8. Barras CD, Tress BM, Christensen S, MacGregor L, Collins M, Desmond PM, et al. Density and Shape as CT Predictors of Intracerebral Hemorrhage Growth. Stroke. abril de 2009;40(4):1325-31.
9. Li Q, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, et al. Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. Stroke. agosto de 2015;46(8):2119-23.
10. Hillal A, Ullberg T, Ramgren B, Wassélius J. Computed tomography in acute intracerebral hemorrhage: neuroimaging predictors of hematoma expansion and outcome. Insights Imaging. 22 de noviembre de 2022;13(1):180.
11. Sato S, Delcourt C, Zhang S, Arima H, Heeley E, Zheng D, et al. Determinants and Prognostic Significance of Hematoma Sedimentation Levels in Acute Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2016;41(1-2):80-6.
12. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH Score: A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. Stroke. abril de 2001;32(4):891-7.
13. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, Charidimou A, Jessel MJ, Auriel E, et al. Noncontrast Computed Tomography Hypodensities Predict Poor Outcome in Intracerebral Hemorrhage Patients. Stroke. octubre de 2016;47(10):2511-6.
14. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. Lancet Neurol. marzo de 2018;17(3):232-40.
15. Delgado Almandoz JE, Schaefer PW, Goldstein JN, Rosand J, Lev MH, González RG, et al. Practical Scoring System for the Identification of Patients with Intracerebral Hemorrhage at Highest Risk of Harboring an Underlying Vascular Etiology: The Secondary Intracerebral Hemorrhage Score. Am J Neuroradiol. octubre de 2010;31(9):1653-60.
16. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S, et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. Stroke. octubre de 2012;43(10):2592-7.
17. Martí-Fàbregas J, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Marín R, Jiménez-Xarrié E, et al. The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. Etminan N, editor. PLOS ONE. 8 de junio de 2016;11(6):e0156992.
18. Ungerer MN, Ringleb P, Reuter B, Stock C, Ippen F, Hyrenbach S, et al. Stroke unit admission is associated with better outcome and lower mortality in patients with intracerebral hemorrhage. Eur J Neurol. mayo de 2020;27(5):825-32.
19. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmers J, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. Lancet Neurol. septiembre de 2019;18(9):857-64.
20. Mendelow A, Gregson B, Fernandes H, Murray G, Teasdale G, Hope D, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. The Lancet. 29 de enero de 2005;365(9457):387-97.

CAPÍTULO 50

Hemorragia subaracnoidea

Santiago Trillo Senín
Unidad de Ictus, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Carmen Ramos Martín
Unidad de Ictus, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Laura Llull Estrany
Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN A LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una enfermedad cerebrovascular aguda debida a la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo y, en algunas ocasiones y de forma indirecta, al interior del parénquima cerebral. La principal causa de una hemorragia subaracnoidea es la ruptura de un aneurisma (80 %). La HSA supone el 5 % de los ictus de manera global, representando a su vez una tercera parte de los casos de ictus hemorrágico, siendo menos frecuente de manera global que la hemorragia intracerebral.

La gravedad clínica de la HSA es muy elevada, suponiendo una de las patologías neurológicas que más frecuentemente precisa de cuidados neurocríticos. La mortalidad de la hemorragia subaracnoidea se estima de hasta el 45 % de los pacientes, un porcentaje de ellos falleciendo antes de su llegada al hospital. Existe otro grupo de pacientes que podrían fallecer a consecuencia de un resangrado o de otras complicaciones que podrían sobrevenir en esta enfermedad de forma diferida, siendo la más grave y característica el vasoespasmo con isquemia cerebral asociada. Debido a la gravedad de esta enfermedad y sus complicaciones existe una alta probabilidad de supervivencia con secuelas, presentes en más de la mitad de los casos.

La HSA aneurismática es una enfermedad que requiere tratamiento endovascular o neuroquirúrgico precoz y monitorización multimodal en unidades específicas, tales como unidades de ictus o unidades especializadas de neurointensivos. Aunque en España la atención a estos pacientes se centraliza mayormente en unidades de cuidados intensivos, un porcentaje significativo de los casos podría ser atendido en unidades de ictus con experiencia. La necesidad de vigilancia neurológica prolongada y las complicaciones que pueden acontecer en una fase más diferida, hace de los neurólogos los especialistas idóneos para realizar el seguimiento, siempre dentro de un abordaje multidisciplinar.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La HSA presenta una incidencia de aproximadamente de 2 a 22 casos por cada 100 000 habitantes y su edad media de presentación es de 55 años, muy inferior al del resto de ictus[1]. Esta patología tiene una ligera predominancia en el sexo femenino. La mayor incidencia de HSA en personas jóvenes, además de generar un gran impacto personal y familiar, aumenta el impacto social y económico. La HSA es responsable de la pérdida de casi un tercio de años de vida laboral activa respecto al impacto producido por todos los ictus (isquémicos y hemorrágicos).

La primera causa de HSA espontánea es la rotura de un aneurisma intracraneal, en el polígono de Willis o arterias adyacentes, de tipo sacular (80 %). La mayor parte de aneurismas cerebrales tienen lugar en bifurcaciones arteriales de las principales arterias del polígono de Willis. Esto se debe al mayor estrés de cizallamiento producido en estas localizaciones, sien-

do la localización más frecuente la confluencia entre arteria cerebral anterior (ACA) y arteria comunicante anterior (AComA). La localización de estas arterias en el espacio subaracnoideo es la razón de que el sangrado predomine a este nivel, mientras que la íntima relación anatómica del aneurisma con el parénquima cerebral condiciona la asociación en ocasiones de un componente hemorrágico intracerebral (Figura 1).

Los factores de riesgo más importantes para sufrir una HSA se asocian con el riesgo de desarrollo de un aneurisma cerebral, siendo los más frecuentes la hipertensión arterial y el tabaquismo, así como el consumo de otros tóxicos. Existen además marcadores de riesgo, no modificables, como el sexo femenino, los antecedentes familiares o las conectivopatías. En la Tabla 1 se presenta un resumen de los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia a la HSA.

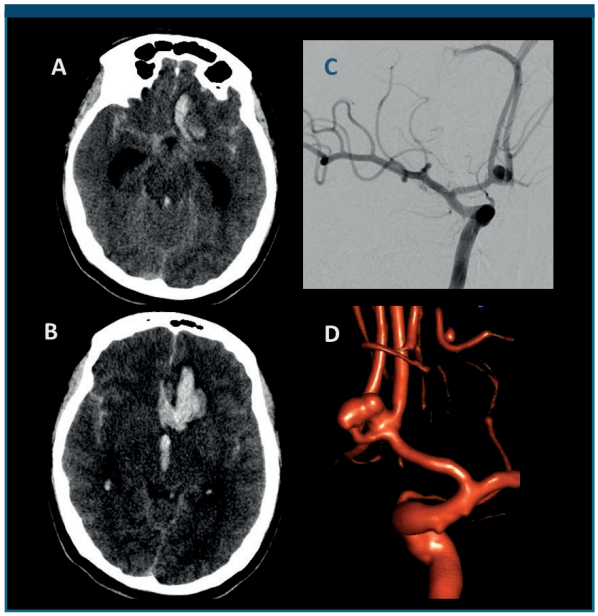
2.1 Aproximación al aneurisma cerebral no roto

Según las series necrópsicas, una de cada 20 personas presenta uno o varios aneurismas cerebrales no rotos. La localización más frecuente de aneurismas incidentales es diferente de aquellos más frecuentemente diagnosticados en el contexto de HSA. En el estudio ISUIA (*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators*) el aneurisma más frecuentemente diagnosticado fue el de arteria carótida interna (30 %), seguido del de arteria cerebral media (ACM) (29 %); una prevalencia distinta a la de los aneurismas causantes de HSA[2] (Figura 2).

No está justificado el cribado generalizado de aneurismas intracraneales no rotos, estando éste indicado mediante angio-resonancia magnética (angio-RM) en pacientes con aneurismas múltiples o antecedentes de HSA aneurismática en 2 o más familiares de primer grado (con una frecuencia de aneurismas estimada en torno al 8-20 %), según las recomendaciones de las guías de la Sociedad Española de Neurología, de la European Stroke Organisation y de la American Heart Association/American Stroke Association[3,4].

Por su parte, podría considerarse razonable el despistaje en aquellos con un único familiar afecto. Debe tenerse en cuenta que, en los casos con antecedentes familiares, es más frecuente la presencia de aneurismas de ACM bilaterales (simétricos o en espejo) o múltiples, que la rotura suceda a edades más tempranas y que condicione un cuadro clínico más grave.

Figura 1. HSA de AComA con hematoma frontobasal



TC basal de paciente con HSA difusa con hemorragia fronto basal asociada (A y B). Arteriografía que muestra aneurisma de arteria comunicante anterior (C) con reconstrucción en 3D (D).

Tabla 1. Factores y marcadores de riesgo de HSA

Trastornos del desarrollo	• Enfermedad poliquística renal AD • Coartación aórtica
Enfermedades del tejido conectivo	• Síndrome de Marfan • Enfermedad de Ehlers-Danlos • Déficit α1-antitripsina
Otras vasculopatías displásicas/ inflamatorias	• Displasia fibromuscular • Enfermedad de Takayasu • Síndrome Rendu-Osler-Weber • Enfermedad de Moyamoya
Hiperaflujo	• Malformación arterio-venosa • Fístula arterio-venosa
Tóxicos	• Tabaco • Alcohol • Cocaína • Anfetaminas • Heroína • Fármacos simpaticomiméticos
Otros	• Infeccioso • Traumático • Tumoral

Adaptado de Brown RD, Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, *et al*. Screening for brain aneurysm in the familial intracranial aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. J Neurosurg. 2008;108:1132-1138.

Del mismo modo, está indicado el seguimiento por imagen de pacientes con un aneurisma tratado, bien porque el tratamiento haya resultado incompleto

Figura 2. Tipos de aneurismas y localizaciones

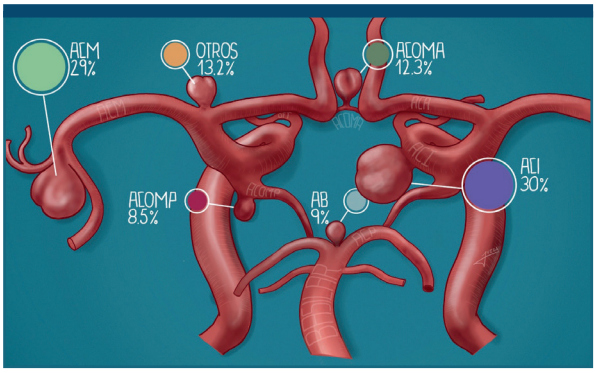


Ilustración que muestra el polígono de Willis y segmento proximal de arteria cerebral media con las localizaciones más frecuentes de aneurisma no roto y porcentaje del mismo. ACM: arteria cerebral media; AComP: arteria comunicante posterior; AB: arteria basilar; ACI: arteria carótida interna; AComA: arteria comunicante anterior. Ilustración cortesía del doctor Juan Vega. Datos provenientes del International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (Lancet 2003).

(con el mayor riesgo consecuente de rotura) o para la detección de recanalizaciones, cambios en aneurismas existentes (fundamentalmente su crecimiento) o aparición de nuevos aneurismas (adicionales).

El tratamiento de aneurismas incidentales o adicionales debe seleccionarse de forma individualizada atendiendo a las características de cada caso y teniendo en cuenta los factores clínicos de riesgo de rotura en cuanto al contexto del diagnóstico (mayor riesgo de rotura en los aneurismas sintomáticos), factores asociados al riesgo de HSA (como haber presentado una HSA previa) y especialmente a la localización, tamaño (como se explicará más adelante) y otras características morfológicas del aneurisma [por ejemplo morfología irregular o lobulada, *size ratio* (así denominada a la relación entre altura máxima del aneurisma y el diámetro medio de la arteria de la que depende) >2,3-3 o el *aspect ratio* (la relación entre la altura máxima del aneurisma medida perpendicular al cuello y la anchura del cuello) >1,6][5,6].

Todo ello deberá ser valorado en un entorno multidisciplinar, idealmente en un comité de alta especialización, para decidir el manejo más adecuado de cada caso, abordaje terapéutico (endovascular o quirúrgico), seguimiento radiológico o manejo conservador. El abordaje o manejo conservador se decidirá una vez se haya valorado el riesgo de rotura individualizado para cada caso considerando todos los factores implicados, y teniendo en cuenta la

Tabla 2. Escala PHASES y factores asociados a crecimiento de aneurisma y HSA

Factor de riesgo	Puntuación	Riesgo relativo de rotura a 5 años según puntuación
Origen geográfico Europa (no Finlandia)/ Norteamérica Japón Finlandia	 0 3 5	≤2: 0,4 (0,1-1,5) 3: 0,7 (0,2-1,5) 4: 0,9 (0,3-2,0) 5: 1,3 (0,8-2,4) 6: 1,7 (1,1-2,7) 7: 2,4 (1,6-3,3) 8: 3,2 (2,3-4,4) 9: 4,3 (2,9-6,1) 10: 5,3 (3,5-8,0) 11: 7,2 (5-10,2) ≥12: 17,8 (15,2-20,7)
Hipertensión No Sí	 0 1	
Edad <70 años ≥70 años	 0 1	
Tamaño del aneurisma 7 mm 7-9, 9 mm 10-19,9 mm ≥20 mm	 0 3 6 10	
Antecedentes de HSA aneurismática No Sí	 0 1	
Localización del aneurisma ACI ACM ACA, AComP o circulación posterior	 0 2 4	

ACA: arteria cerebral anterior; ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; AComP: arteria comunicante posterior; AINR: aneurisma intracraneal no roto.
Adaptado de Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. Lancet Neurol. 2014 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1.

complejidad de tratamiento prevista en el caso en cuestión (que podría aumentar la morbilidad). De manera orientativa existen escalas de riesgo como la PHASES que pueden sugerir un riesgo aproximado. En la Tabla 2 se presentan los principales factores de riesgo de HSA junto con esta puntuación.

La decisión sobre el abordaje de un aneurisma cobra especial importancia debido a que el tratamiento conlleva un riesgo de complicaciones significativo, en torno al 10 % de complicaciones neurológicas, incluso realizado por equipos con experiencia en tratamiento de aneurismas complejos. Esta potencial morbilidad asociada al tratamiento tiene que tenerse en cuenta, con el co-

nocimiento de que la mayor parte de aneurismas presentes en la población no llegan a romperse a lo largo de la vida de los pacientes. En el caso de que existan dudas sobre el manejo idóneo, una actitud razonable podría ser realizar seguimiento angiográfico mediante RM o TC (tomografía computarizada) y replantear el tratamiento en caso de crecimiento (factor de riesgo de HSA), considerando la posibilidad de derivar a centros de referencia en el manejo de aneurismas.

3. FISIOPATOLOGÍA

Existen diversas circunstancias que pueden influir en la aparición, desarrollo morfológico y riesgo de rotura de un aneurisma a lo largo de la vida. Uno de los factores más importantes es el tamaño del aneurisma: cuanto mayor sea el diámetro del aneurisma, mayor será el riesgo de rotura, habiéndose establecido en algunas recomendaciones el tratamiento de aquellos aneurismas con un tamaño mayor a 7 mm. Otro factor importante es la forma del aneurisma, ya que aquellos con un cuello estrecho y una base amplia tienen un mayor riesgo de ruptura que aquellos con un cuello amplio y una base estrecha. Otros factores morfológicos como la presencia de protrusiones o sacos hijo se asocia con el riesgo de sangrado.

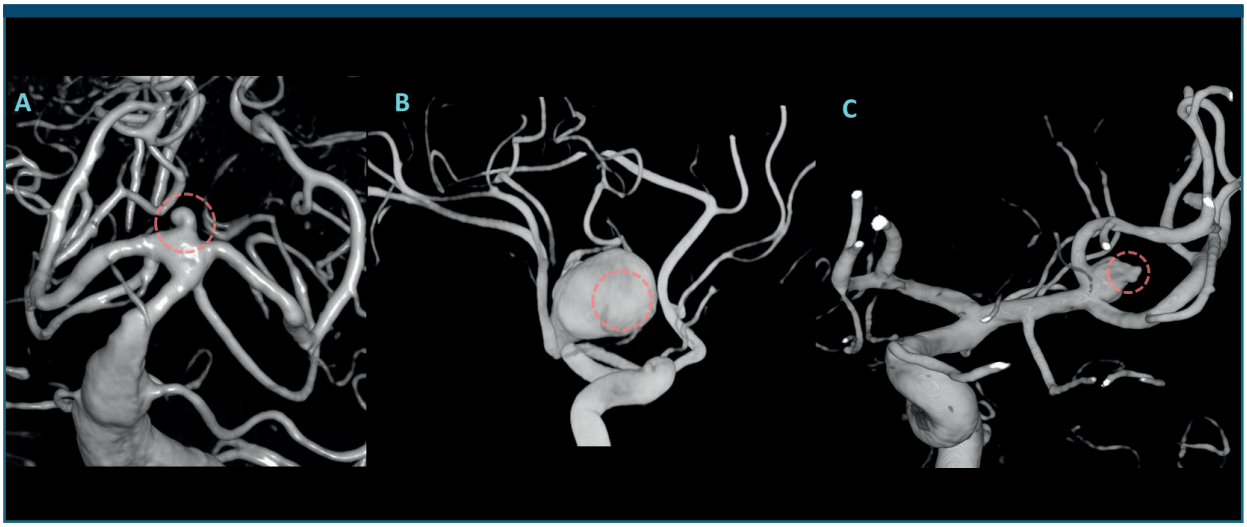
La localización anatómica del aneurisma confiere un mayor riesgo potencial de rotura por sí mismo. Se consideran localizaciones de mayor riesgo de rotura los casos de aneurismas en circulación vertebro-basilar, arteria comunicante posterior (AComP) y AComA. Se considera de menor riesgo de rotura la localización en cara anterior de arteria carótida interna (carótido-oftálmicos) y riesgo intermedio la bifurcación de ACM.

El estrés de cizallamiento es un factor importante en la fisiopatología de los aneurismas cerebrales y su ruptura. Se refiere a la fuerza que actúa sobre la pared del aneurisma debido al flujo de sangre a través de la arteria. Cuanto mayor sea la velocidad del flujo de sangre, mayor será el estrés de cizallamiento y el riesgo de ruptura del aneurisma. Por esta razón, los aneurismas que se encuentran en arterias de alta velocidad de flujo, como la ACM, tienen un mayor riesgo de ruptura que aquellos que se encuentran en arterias de menor velocidad de flujo como la arteria carótida interna (Figura 3).

4. CLÍNICA

El síntoma cardinal que debe guiar la sospecha de una HSA es la cefalea repentina de alta intensidad[7,8]. El síndrome clínico que representa habitualmente esta forma de presentación se denomina cefalea en trueno y puede ser debido a otras patologías. Característicamente la cefalea asociada a la HSA suele describirse como «el peor dolor de cabeza de mi vida», a veces con la sensación de

Figura 3. Aneurisma roto con HSA y factores de riesgo de crecimiento o rotura



Reconstrucciones de angiografía por sustracción digital en 3D de aneurisma de top de arteria basilar displásica roto (A, señalado el aneurisma), aneurismas de gran tamaño de ACM roto (B, señalada protusión del aneurisma) y de aneurisma irregular no roto de ACM y top, ACM no roto con marcada irregularidad (C, señalada protusión).

que se ha producido una rotura o explosión interna en el cráneo.

La definición de cefalea en trueno exige que la intensidad de la cefalea aumente de forma súbita y alcance su máxima intensidad en segundos hasta una magnitud habitualmente definida como 10/10. Al contrario que en otras entidades que pueden presentarse como cefalea en trueno, el dolor en la HSA persistirá durante horas (generalmente días). El signo cardinal asociado a la HSA será la asociación de irritación meníngea franca, que puede no identificarse hasta pasadas las primeras horas.

Hasta un 10-15 % de los pacientes puede haber presentado cefalea en los días previos, que puede deberse a «sangrado centinela», una hemorragia de menor cuantía previa que puede preceder a la rotura de un aneurisma. A esta debe prestarse especial atención ya que en algunas ocasiones puede pasar desapercibida y su correcta valoración con diagnóstico y tratamiento precoz de un aneurisma subyacente puede evitar un sangrado posterior fatal.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de cefalea en trueno

Diagnosticables por imagen	• Hemorragia subaracnoidea • Hemorragia intracerebral • Hemorragia intraventricular • Hematoma subdural • Tumor (quiste coloide del III ventrículo, tumor fosa posterior) • Hidrocefalia (estenosis acueducto, malformación de Chiari tipo I) • Síndrome de leucoencefalopatía reversible • Sinusitis aguda
Diagnosticables por PL tras imagen normal	• Hemorragia subaracnoidea • Meningitis (bacteriana o vírica)
Posibilidad de imagen y PL normal	• Disección de arteria cervical (extracraneal, intracraneal, carotídea o vertebral) • Infarto cerebral • Trombosis venosa cerebral • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible • Disección aórtica • Hipotensión intracraneal • Apoplejía hipofisaria • Arteritis de la temporal • Miscelánea: - Crisis hipertensiva aguda - Feocromocitoma - Intoxicación por drogas simpaticomiméticas (anfetaminas o cocaína) - Isquemia miocárdica - Sinusopatía asociada a barotrauma

PL: punción lumbar. Adaptado del Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnósticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. ISBN: 978-84-18420-19-1.

Otras entidades que pueden presentarse como cefalea en trueno y con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial de HSA se presentan en la Tabla 3.

Además de la cefalea existen signos y síntomas asociados con frecuencia a la HSA. El más importante es la disminución del nivel de conciencia asociada, por un aumento súbito de la presión intracraneal. Las náuseas y los vómitos también serán frecuentes. La focalidad neurológica será más habitual en aquellos casos con sangrados abundantes focales o intracerebrales, como en el caso de hemorragias intracerebrales frontobasales o perisilvianas (frecuentes en sangrados de aneurisma de ACA o de ACM respectivamente). Las crisis epilépticas focales o generalizadas pueden estar presentes también en el debut clínico.

La gravedad clínica inicial de la HSA presenta una asociación muy marcada con el pronóstico y con el desarrollo de las complicaciones que pueden presentarse de manera más tardía como el vasoespasmo y la isquemia cerebral diferida. Existen distintas escalas que permiten estratificar la gravedad clínica inicial de un paciente con HSA, siendo las más habitualmente utilizadas las de Hunt y Hess (HH)[9] y la de la World Federation of Neurosurgery (WFNS)[10], que toma como base la escala de coma de Glasgow. Otra de las escalas pronósticas más utilizadas, basada en este caso en la magnitud de HSA en el estudio inicial de TC y que predice el riesgo de vasoespasmo (no en la situación clínica) es la escala de Fisher modificada[11]. En la Tabla 4 se presentan estas escalas.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de hemorragia subaracnoidea se realiza fundamentalmente por la constatación de la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, generalmente a través de la realización de una TC cerebral, fundamentalmente en servicios de urgencias[7,8]. Ésta tiene una máxima sensibilidad en las primeras horas, de manera que realizada en menos de 6 horas desde el inicio de la clínica es razonable para el diagnóstico o exclusión de una HSA. El resultado de la prueba permitirá la clasificación de la HSA en base al patrón radiológico de

Tabla 4. Escalas de gravedad clínica y radiológica en la HSA (Hunt y Hess, WFNS y Fisher modificada)

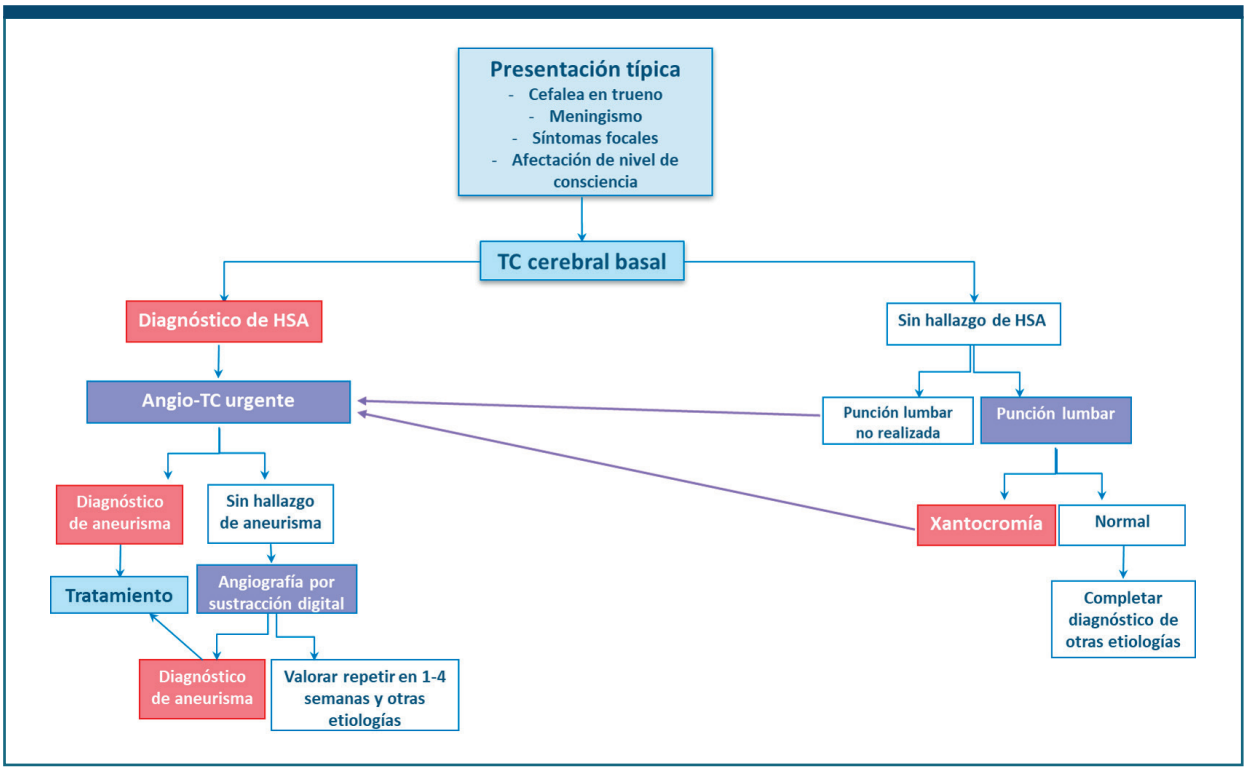
Hunt y Hess (HH)
I Asintomático o cefalea leve y/o rigidez de nuca leve
II Cefalea moderada a intensa y/o rigidez de nuca significativa, compromiso de nervios craneales
III Letargia o confusión, déficit focal leve
IV Estupor, hemiparesia moderada a grave o rigidez precoz de descerebración
V Coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto moribundo
World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)
I GCS 15, sin déficit motor
II GCS 14-13, sin déficit motor
III GCS 14-13, con déficit motor
IV GCS 12-7, sin o con déficit motor
V GCS 6-3, sin o con déficit motor
Fisher modificada
0 Sin HSA ni HIV
1 HSA fina (<1 mm) sin HIV
2 HSA fina o ausente con HIV
3 HSA gruesa (>1 mm) sin HIV
4 HSA gruesa con HIV

HIV: hemorragia intraventricular; HSA: hemorragia subaracnoidea. Tabla resumen de las principales escalas empleadas en HSA.

distribución de la sangre en el espacio subaracnoideo. Los tres principales patrones son el difuso, el perimesencefálico y la HSA de la convexidad y pueden orientar a la causa del sangrado.

En aquellos casos en los que no se diagnostique HSA en la TC pero exista una sospecha clínica elevada, debe evaluarse la realización de punción lumbar (PL) urgente, que podría permitir el diagnóstico de sangrado en el espacio subaracnoideo incluso en casos en los que hubiesen transcurrido hasta 2 semanas del mismo. El LCR contendrá gran número de hematíes, lo que le da un aspecto hemático que no aclara progresivamente con la extracción de tres tubos sucesivos, o bien demostrará la presencia de xantocromía como producto de la degradación de los hematíes en el espacio subaracnoideo. Para la detección de xantocromía, es necesario que hayan transcurrido al menos 6-12 horas desde el sangrado, siendo máxima su objetivación en torno a las 48 horas y manteniéndose posteriormente incluso 3-4 semanas tras el mismo. Otros posibles hallazgos al realizar la PL en una HSA son la elevación de la presión de apertura, la presencia de leve pleocitosis o la hiperproteinorraquia, ambas en grado variable. Por otra parte, ante una imagen cerebral normal, el análisis de LCR resulta de gran ayuda para diagnosticar otras entidades diferentes con sintomatología

Figura 4. Esquema algoritmo diagnóstico



similar y con las cuales sea necesario establecer un diagnóstico diferencial.

En todos los casos en los que se diagnostique una HSA (o exista una sospecha fundada de la misma), sería altamente recomendable la realización de una angioTC, que permitiría diagnosticar la presencia de un aneurisma en la mayor parte de casos (sensibilidad muy alta para aneurismas de ≥3 mm de diámetro). Si esta prueba fuese negativa pero el diagnóstico de HSA está claro, estaría indicada la realización de una angiografía por sustracción digital (ASD, *gold standard*). Si la ASD resulta negativa debería repetirse pasadas unas semanas, especialmente en casos de patrón difuso. tenerse en cuenta la opción de que el sangrado sea secundario a una malformación vascular medular y completar el estudio con otras pruebas de imagen dirigidas al diagnóstico de la misma como la angio-RM o angiografía medular.

Si la HSA es de distribución atípica, como en las HSA de la convexidad, se valorará realizar también angioTC venoso y/o RM craneal para descartar otras etiologías no aneurismáticas como la trombosis venosa cerebral o la angiopatía amiloide (cuyo cuadro clínico difiere del de la HSA aneurismática). La RM craneal también puede poner de manifiesto la presencia de HSA en pacientes con TC craneal normal (HSA de probable cronología subaguda).

Otras técnicas de imagen, en concreto la angioTC en fase venosa y/o la RM craneal se indican en HSA con patrones no difusos, fundamentalmente en aquellas de distribución en la convexidad y que en muchas ocasiones cursan con sintomatología diferente, para identificar causas no aneurismáticas de las mismas, como pueden ser una trombosis venosa cerebral o la angiopatía amiloide cerebral entre otras. Finalmente, otra posible aplicación de la RM sería el diagnóstico de HSA evolucionadas (subagudas), no visibles en la TC inicial.

La recomendación de realización de pruebas complementarias en Urgencias se resume en un algoritmo en la Figura 4.

Tabla 5. Posibles etiologías de HSA de la convexidad y características clínicas

Etiología	Características clínicas
Angiopatía amiloide	• Más frecuente en >60 años • Déficits neurológicos focales transitorios (*amyloid spells*): episodios recurrentes estereotipados de alteración visual, del lenguaje, sensitiva, motora o combinación de varios, unilaterales, con propagación gradual de los síntomas durante minutos
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible	• Más frecuente en ≤60 años con cierto predominio femenino • Posibles antecedentes de migraña • Posibles desencadenantes (embarazo, ISRS, simpaticomiméticos y otros fármacos o tóxicos • Cefalea en trueno recurrente con o sin déficit neurológico focal brusco y/o crisis epilépticas
Trombosis venosa cerebral	• Mujeres 20-35 años, asociada a embarazo, puerperio o anticonceptivos orales , especialmente si tabaquismo concurrente • Cefalea posiblemente progresiva sin o con datos de hipertensión intracraneal y/o déficit neurológico focal y/o crisis epilépticas • Otras condiciones asociadas: deshidratación, trombofilia, neoplasia activa, enfermedades inflamatorias/infecciosas
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	• Contexto de variedad de cuadros clínicos: HTA, preeclampsia/eclampsia, enfermedad renal, infección, enfermedad autoinmune, tratamiento inmunosupresor o quimioterápico • Confusión (encefalopatía, crisis epilépticas, síntomas visuales y cefalea)
Enfermedad de gran vaso significativa ipsilateral	• Factores de riesgo vascular no controlados • Déficit neurológico brusco transitorio o permanente
Endocarditis	• Factores predisponentes (edad avanzada, valvulopatías y dispositivos intracardiacos, intervenciones médicas) • Cuadro sistémico congruente con fiebre persistente y soplos u otra clínica cardiológica
Vasculitis	• Signos y síntomas de inflamación sistémica y manifestaciones isquémicas variables según órgano afectado

Adaptado de Ly JV, Ma H, Shaloo S, Clissold B, Phan T. Convexity subarachnoid haemorrhage: a practical guide Pract Neurol. 2023 Oct;23(5):368-375. doi: 10.1136/pn-2022-003572.

6. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO Y PATRONES DE HSA

6.1 Patrones de hemorragia subaracnoidea

La clasificación más sencilla y práctica de la HSA parte de la identificación en la TC de la distribución del sangrado en el espacio subaracnoideo. Su valor práctico se debe a las implicaciones clínicas y pronósticas de esta clasificación, así como a su asociación con la presencia de aneurisma.

El principal patrón radiológico de HSA es el patrón difuso, presente en aproximadamente el 80 % de los casos. En este patrón se identifica presencia de

sangre en el espacio subaracnoideo a nivel de las cisternas perimesencefálicas, con extensión a cisura interhemisférica, cisuras de Silvio, así como convexidad y sistema ventricular. Este tipo de patrón es el que con más frecuencia se asocia con la rotura de un aneurisma.

La HSA de patrón perimesencefálico representa aproximadamente el 10 % de los casos, su evolución clínica es más benigna y las complicaciones asociadas a lo largo de la evolución son infrecuentes (posibilidad de hidrocefalia inicial que no suele requerir abordaje quirúrgico o vasoespasmo asintomático). En este caso la sangre en espacio subaracnoideo se identifica a nivel perimesencefálico, más abundante en cisternas anteriores con extensión al resto. Los criterios radiológicos permiten cierta extensión a segmentos estrictamente proximales de cisura interhemisférica o silviana, así como mínimos restos hemáticos en ventrículos laterales o cuarto ventrículo. En este tipo de HSA es infrecuente la presencia de un aneurisma como causa y se ha asociado con variantes anatómicas del drenaje venoso (drenaje venoso primitivo) o aneurismas de la arteria basilar.

Finalmente, la hemorragia subaracnoidea de patrón de la convexidad se define por la presencia de HSA en el espacio subaracnoideo en uno o más surcos de la convexidad hemisférica. Es frecuente la presencia de crisis epilépticas asociadas y su etiología es muy variada, siendo inhabitual que sea debida a la rotura de un aneurisma. Este sangrado puede deberse a angiopatía amiloide (causa más frecuente en pacientes ancianos) o puede asociarse a entidades más raras, como la trombosis venosa cerebral, neoplasias, malformaciones vasculares, etc. En la Tabla 5 se presentan las principales etiologías en este patrón de HSA.

El pronóstico y complicaciones de la HSA se asocian de manera clara con el patrón de distribución del sangrado, siendo aquellas de patrón difuso las de mayor riesgo de mala evolución y complicaciones, independientemente de que se haya diagnosticado un aneurisma o no como causa (aunque aquellos casos en los que se haya diagnosticado requerirán abordaje adicional del mismo). En HSA perimesencefálica el curso clínico será habitualmente benigno, exceptuando casos debidos a sangrados por aneurismas en localizaciones atípicas. En la HSA de la convexidad el curso clínico y complicaciones dependerán de la enfermedad subyacente que ha producido la HSA, siendo peor en casos de enfermedades más graves (como trombosis venosa cerebral extensa).

Además del patrón de predominio de la HSA a nivel topográfico tiene un importante valor pronóstico el volumen de sangre inicial. La cuantificación de este sangrado puede clasificarse en escalas ordinales como la escala de Fisher o la de Fisher modificada. Por su asociación con el volumen global del sangrado se ha estudiado también el valor pronóstico del máximo diámetro del coágulo de sangre en cisuras, que se ha asociado con el riesgo de presentar complicaciones como la isquemia cerebral diferida. En la Figura 5 se presentan ejemplos de los principales patrones de distribución de HSA.

6.2 Hemorragia subaracnoidea aneurismática

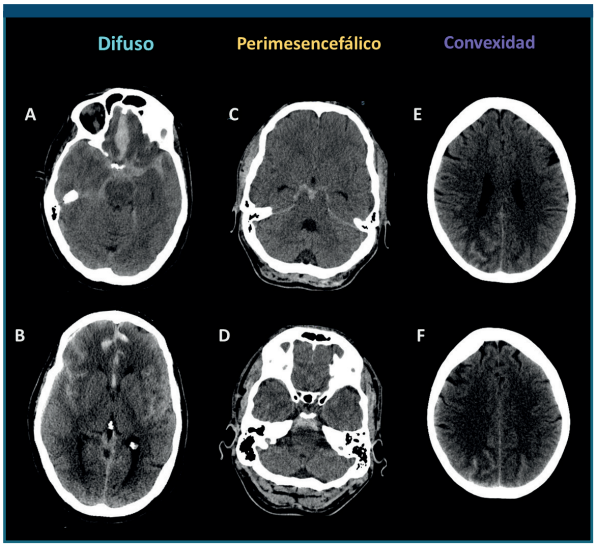
El patrón habitualmente identificado en los casos de HSA secundarios a la rotura de un aneurisma es de sangrado difuso en espacio subaracnoideo, pero es habitual que la localización de este sangrado presente importantes asimetrías, así como que se focalice en determinadas cisternas o cisuras. Las localizaciones más frecuentes en la mayoría de las series son en la AComA, ACM y AComP. Estas localizaciones se asocian a alto riesgo de rotura, y en el caso de arterias comunicantes, los aneurismas son diagnosticados con menor frecuencia de manera incidental. La mayor presencia de sangre focal se explica en muchos casos por la proximidad anatómica del aneurisma roto (cisura interhemisférica en aneurisma de AComA, cisura de Silvio en aneurisma de ACM o cisternas basales en aneurisma de AComP) y puede ayudar a centrar la búsqueda angiográfica del aneurisma en la localización anatómica correspondiente. Aunque el riesgo de rotura es más alto en aneurismas grandes.

En la Figura 6 se muestran algunos de los patrones de HSA más habitualmente asociados a la presencia de un aneurisma en las localizaciones más frecuentes.

7. TRATAMIENTO DE LA HSA

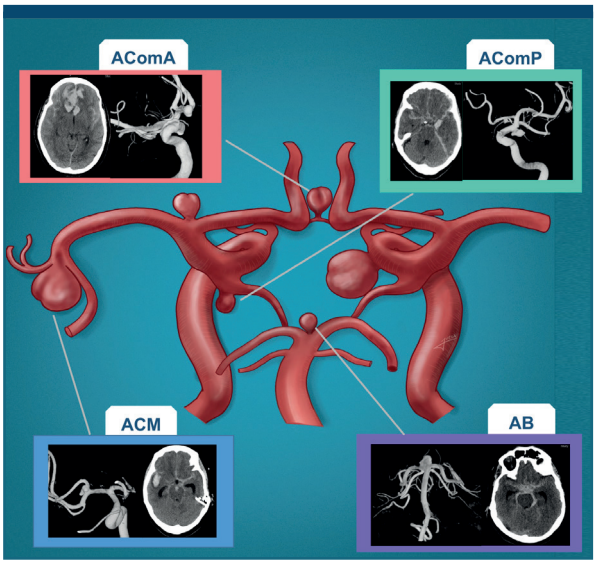
El manejo inicial la hemorragia subaracnoidea se basa en el diagnóstico y tratamiento precoz del aneurisma causante, en aquellos casos en los que esté presente, con el objetivo de evitar un resangrado precoz. En la mayor parte de centros el tratamiento del aneurisma se realizará mediante abordaje endovascular (actualmente más del 90 % de los casos en centros con experiencia), aunque en casos concretos puede optarse por el tratamiento quirúrgico.

Figura 5. Patrones radiológicos de HSA aneurismática



Imágenes de TC con HSA ilustrativa de los distintos patrones radiológicos. Difuso (A y B), perimesencefálico (C y D) y de la convexidad (E occipital derecha y F occipital bilateral).

Figura 6. Patrones de HSA aneurismática con figuras de aneurisma



Se presentan los principales patrones de HSA difusa correspondientes a rotura de AComA (cisura interhemisférica y hemorragia fronto basal), ACM (cisura de Silvio), AComP (predominio en cisternas pero asimétrica) y AB (difusa con abundante contenido en cisternas perimesencefálicas). Ilustración cortesía del Dr. Juan Vega.

Se debe proceder a la realización de ASD en los casos en los que no se haya podido diagnosticar un aneurisma en las pruebas angiográficas no invasivas (angioTC generalmente o angioRM en su defecto). En el caso de que exista un diagnóstico de aneurisma, debe procederse a su embolización o clipaje quirúrgico lo antes posible. En la siguiente figura se muestra un ejemplo de tratamiento de un aneurisma roto en angiografía por sustracción digital.

El abordaje del aneurisma debe realizarse lo antes posible, está recomendando como referencia un periodo menor a 72 horas. Se debería contar con equipos multidisciplinares (radiólogo intervencionista, neurocirujano y neuroanestesiólogo) que puedan realizar el tratamiento de la HSA en este periodo establecido.

En cuanto al tratamiento endovascular, se basa en la introducción de un número variable de *coils* en el interior del aneurisma, hasta conseguir su oclusión. En ocasiones, especialmente en aneurismas que presentan determinadas características morfológicas que pueden dificultar dicho tratamiento puede ser necesario el empleo de un catéter balón durante el procedimiento o la colocación de un *stent*. Esto es frecuente, por ejemplo, en aquellos aneurimas que presentan un cuello muy ancho que imposibilita el empaquetamiento adecuado de los *coils*, con cuello remanente y frecuente recanalización en el seguimiento. La necesidad de empleo de doble antiagregación en el caso de la utilización de *stents* supone una limitación a tener en cuenta en los pacientes con una HSA aguda o sometidos a una intervención quirúrgica como un drenaje ventricular externo (DVE), por lo que en general no suelen ser la primera opción en el tratamiento de los aneurismas intracraneales rotos. Los *stents* derivadores o diversores de flujo, de malla densa, constituyen una alternativa en el abordaje de aneurismas no tratables mediante otras técnicas endovasculares o quirúrgicas, como es el caso de aneurismas complejos, por localización, tamaño o morfología (por ejemplo fusiformes o en blíster).

Como se ha comentado previamente, el tratamiento endovascular es de elección de manera general, sobre todo en pacientes de edad más avanzada, con comorbilidades, deterioro clínico importante o con aneurismas de localización en la circulación posterior o carotidea.

Actualmente, el tratamiento quirúrgico de los aneurismas se centra, principalmente, en aquellos casos de HSA con hematoma en la cisura de Silvio que produce deterioro neurológico secundario a rotura de aneurisma de bifurcación de ACM, siempre realizado por neurocirujanos con experiencia en patología cerebrovascular (no siempre disponibles, especialmente en horario de guardia). En este caso

el abordaje quirúrgico podría permitir la evacuación del hematoma y el clipaje quirúrgico del aneurisma de ACM, aunque en algunos casos el neurocirujano optará por recomendar el tratamiento endovascular del aneurisma antes de proceder a la evacuación, por el riesgo de que la craniotomía pudiese favorecer un resangrado por reducción brusca de la presión intracraneal.

Otra situación que puede hacer recomendable un tratamiento quirúrgico urgente puede ser la hemorragia intraventricular grave e hipertensión intracraneal asociada. En estos casos la colocación de un DVE puede ser necesaria para el tratamiento de una hidrocefalia que condicione deterioro neurológico, además de contribuir al descenso de la presión intracraneal. En estos casos también puede preferirse la embolización previa del aneurisma, para reducir el riesgo de resangrado con una disminución repentina de la presión intracraneal.

7.1 Manejo inicial de la HSA

Además del tratamiento precoz del aneurisma los pacientes con HSA precisan de una neuromonitorización en unidades de neurocríticos con experiencia. El principal objetivo será la prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones.

En los pacientes con HSA de mayor gravedad clínica, HH o WFNS IV y V, el ingreso inicial para vigilancia y tratamiento se realizará en una unidad de neurocríticos u otra dependiendo de la situación clínica y riesgo de complicaciones[12]. Casos de HSA de menor gravedad clínica, correspondientes a puntuaciones de HH o de la WFNS I y II, podrían ingresar en unidades de ictus especializadas[13].

Los casos de gravedad intermedia, de HH o de la WFNS III, podrían vigilarse en una u otra unidad considerando el riesgo individual de complicaciones o características clínicas o de neuroimagen de alto riesgo (como una puntuación elevada en escala de Fisher), la probabilidad de precisar tratamiento con DVE, así como de la existencia o no de aneurisma y su tratamiento.

En pacientes con HSA de patrón perimesencefálico generalmente el ingreso y atención inicial podrá realizarse en unidades de ictus, debido a su evolución favorable y el bajo riesgo de complicaciones. En HSA con patrón de afectación exclusivo de la convexidad, la situación más probable será de una afectación neurológica de carácter leve o moderada, que dependerá de la causa de la misma. La unidad de ictus puede ser un área de ingreso adecuada en estos casos.

7.2 Complicaciones de la HSA

Las complicaciones de la HSA abarcan a múltiples sistemas además de aquellas que involucran de manera directa al encéfalo (en las que nos centraremos), desde graves alteraciones metabólicas (hiponatremia) hasta cardíacas como la miocardiopatía por estrés, entre otras.

7.2.1 Resangrado

El resangrado sucede principalmente en los primeros días tras la hemorragia inicial, especialmente en las primeras 12-24 horas y dentro de ellas se da la máxima frecuencia en las primeras 6 horas de la evolución. Puede suceder de forma global hasta en el 15-20 % en los días iniciales, cifra que aumenta hasta el 30 % en el primer mes e incluso al 50 % en el primer año. Implica un mal pronóstico, con una elevada tasa de mortalidad que puede llegar hasta el 70 %. La principal medida para evitarlo es la exclusión lo más precoz posible del aneurisma de la circulación.

Hasta entonces, se deben controlar las cifras de presión arterial, evitando la hipertensión arterial, pero manteniendo un correcto equilibrio que evite la hipotensión por su potencial efecto perjudicial sobre la perfusión cerebral y su contribución al daño isquémico. Por su parte, el uso de fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o ácido épsilon-aminocaproico no se recomienda de forma generalizada por el elevado riesgo protrombótico que comportan, el cual contrarrestra su efecto beneficioso.

7.2.2 Vasoespasmo

En los pacientes que superan la fase aguda de la HSA, generalmente tras un tratamiento exitoso del aneurisma, existe una fase muy significativa de riesgo debido a complicaciones que característicamente pueden sobrevenir de forma diferida, incluso en pacientes aparentemente estables o con una buena evolución inicial.

Algunas de estas complicaciones son comunes a otras enfermedades cerebrovasculares agudas y frecuentes en el otro subtipo de ictus hemorrágico, la hemorragia intracerebral, como la hidrocefalia aguda o las crisis epilépticas. No obstante, existe una complicación muy característica de la HSA, el vasoespasmo, que supone una de las principales causas de morbimortalidad.

El vasoespasmo se produce por una disminución del calibre de las arterias, diagnosticada de manera muy frecuente en pacientes con HSA en fase subaguda, pero siendo asintomática en la mayor parte de los casos. Esta disminución del calibre conlleva un aumento de velocidad del flujo sanguíneo a nivel local en las zonas de estenosis, el cual puede diagnosticarse mediante *doppler* transcraneal y muestra una buena correlación con el grado de estenosis angiográfica. Para distinguir un patrón de vasoespasmo de uno de hiperaflujo se recomienda la utilización del índice de Lindegaard o índice hemisférico, que pone en relación la velocidad en la arteria insonada tomando como referencia la velocidad en la arteria carótida interna. El índice de Lindegaard se calcula como la velocidad sistólica máxima en la ACM dividida entre la velocidad sistólica máxima en la arteria carótida interna, un valor mayor a 3 sugiere vasoespasmo de grado moderado, y mayor a 6, grave. La periodicidad con la que se debe realizar el estudio neurosonológico en la monitorización del vasoespasmo debe adaptarse a cada caso concreto, siendo recomendable al menos un estudio basal con el cual comparar los estudios posteriores y cubriendo siempre la ventana de mayor riesgo de aparición de esta complicación. Una posible recomendación es la realización cada 24-48 horas en el periodo de máximo riesgo (las primeras dos semanas) o hasta que se haya objetivado su estabilización o se haya resuelto.

Aunque, como se ha comentado, el vasoespasmo diagnosticado a nivel neurosonológico pero asintomático es frecuente (puede encontrarse aproximadamente en el 60-70 % de los casos), en algunas ocasiones puede producir una afectación grave del flujo sanguíneo conduciendo a la aparición de isquemia y riesgo de infartos cerebrales, que podrían ser multifocales (aproximadamente del 30 % de los pacientes con vasoespasmo sintomático, un 7 % de los casos desarrolla dicha hipoperfusión e isquemia cerebral diferida).

Existen además pacientes que sufren isquemia cerebral sin vasoespasmo previamente documentado o en grado muy leve. Mientras que en pacientes conscientes puede monitorizarse la correlación clínica de los hallazgos en monitorización neurosonológica, en aquellos pacientes con bajo nivel de conciencia o intubados puede ser más complicado y suponer un auténtico reto.

Si el estudio neurosonológico no es posible (por ausencia de ventana transcraneal) y sospechamos la presencia de vasoespasmo o isquemia cerebral diferida debemos utilizar otras técnicas de diagnóstico/monitorización del vasoespasmo como la TC perfusión (realizada de forma precoz puede detectar asimetrías que predicen vasoespasmo posterior e isquemia cerebral diferida), angioTC, angioRM, RM difusión/perfusión o angiografía utilizándose una u otra en función de la disponibilidad de cada una de ellas. En la Figura 7 se muestra un ejemplo de vasoespasmo grave en angioTC.

De manera concreta, el manejo del vasoespasmo sigue suponiendo un reto, especialmente en pacientes intubados en los que no disponemos de la valoración clínica. La principal recomendación en la actualidad sigue siendo la prevención del daño neurológico asociado al mismo mediante la instauración del tratamiento precoz con el calcio antagonista nimodipino[14]. Se recomienda su administración por vía oral como primera opción, a la dosis de 60 mg cada 4 horas mantenida durante 21 días, pudiéndose reducir en caso de bradicardia (< 50 lpm), hipotensión arterial (< 90 mmHg de presión arterial sistólica) o intolerancia a esta dosis habitual. En pacientes con imposibilidad para su administración por vía oral, existe la opción de administración en perfusión intravenosa, inicialmente a 3 µg/kg de peso/hora, con aumento progresivo del ritmo de infusión hasta alcanzar la dosis máxima de 30 µg/kg de peso/hora o la dosis mejor tolerada. Calculando la dosis para un peso medio de 70 kg, equivaldría a comenzar a 1 ml/h, teniendo en cuenta la presentación disponible de 0,2 mg/ml y aumentar progresivamente hasta 10 ml/h.

Por otra parte, se debe procurar mantener una adecuada perfusión cerebral evitando fluctuaciones de las cifras de presión arterial (fundamentalmente la hipotensión arterial), pudiendo ser razonable cierta hipertensión y emplear fármacos vasopresores si fuese necesario (noadrenalina, dopamina o dobutamina), así como mantener un estado de euvolemia. En casos de vasoespasmo clínico refractario a las medidas anteriores, se deben valorar opciones

de tratamiento endovascular como la administración intra-arterial de nimodipino, la angioplastia del vaso afectado o la utilización de *stents*[15,16], las cuales no están exentas con complicaciones significativas (hasta 5 % de complicaciones como rotura por perforación o embolismos) y deben reservarse para casos seleccionados Figura 8.

A pesar de ello existe un porcentaje de pacientes que sufrirá lesiones isquémicas que condicionarán secuelas neurológicas de gravedad variable, pudiendo en los casos más graves llegar a producir infartos cerebrales multifocales con hipertensión intracraneal secundaria y un desenlace fatal, como el ejemplo de la Figura 9.

7.2.3 Hidrocefalia

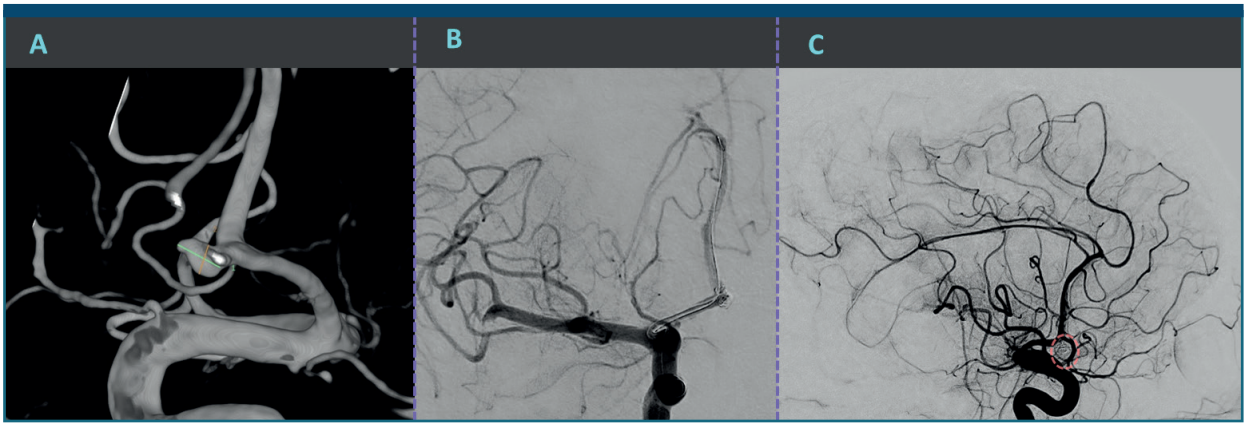
Aproximadamente algo menos de la mitad de los pacientes presentarán hidrocefalia en la prueba de imagen, bien en los primeros días (hidrocefalia aguda en las primeras 72 horas o subaguda en las primeras dos semanas) o en aproximadamente un 10 % de forma más tardía (crónica). El motivo de su aparición es el bloqueo en el drenaje del LCR. En aquellos casos con hidrocefalia en la imagen (debe valorarse su existencia ya en el primer estudio realizado), pero sin repercusión clínica, está indicada una vigilancia estrecha, considerándose el DVE en los casos sintomáticos con deterioro neurológico asociado (principalmente deterioro del nivel

Tabla 6. Medios de monitorización de vasoespasmo

Arteria	Vasoespasmo posible	Vasoespasmo probable	Vasoespasmo definitivo	Vasoespasmo moderado (25-50 %)	Vasoespasmo grave (>50 %)	IL	VPS
ACI	80 cm/s	110 cm/s	120-130 cm/s	>130 cm/s			>120 leve-moderado >155 grave
ACM	100 cm/s	110 cm/s	120-150 cm/s	150-200 cm/s	>200 cm/s	3-4: leve 4-6: moderado >6: grave	200-250 leve 250-300 moderado >300 grave
ACA	110 cm/s	120 cm/s	130 cm/s	>50 % de VM de base progresivo o en 24 h			>120 leve-moderado >155 grave
AV	55 cm/s	60 cm/s	80 cm/s	>80 cm/s			
AB	60 cm/s	80 cm/s	90 cm/s	>115 cm/s		>3: grave	>100 leve-moderado >140 grave
ACP	80 cm/s	90 cm/s	110 cm/s	>110 cm/s			>100 leve-moderado >145 grave

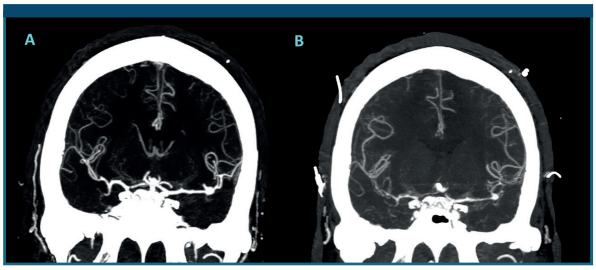
AB: arteria basilar; ACA: arteria cerebral anterior; ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; AV: arteria vertebral; IL: índice de Lindegaard; VPS: velocidad pico sistólica. Las cifras hacen referencia a velocidades medias (VM) = TAVmax (velocidad de flujo media máxima promediada en el tiempo). IL = Velocidad Media$(VM)_{ACM}/VM_{ACI}$. Tabla de elaboración propia.

Figura 7



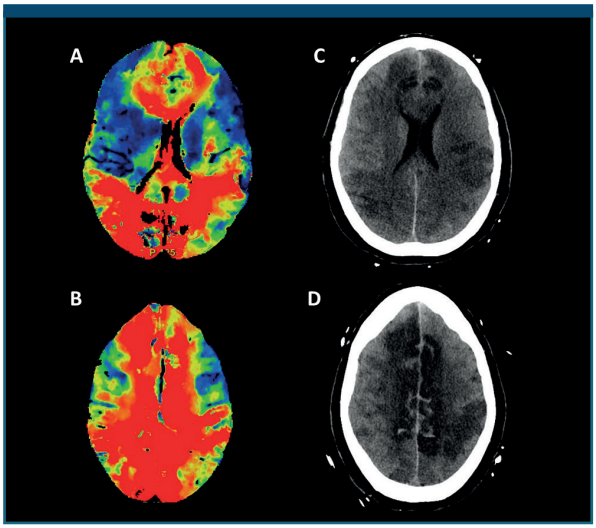
Arteriografía por sustracción digital que muestra reconstrucción de aneurisma roto de pequeño tamaño de arteria comunicante anterior (A), imágenes de arteriografía por sustracción digital de tratamiento endovascular con embolización con *coils* (B) y resultado final (C, se señalan los *coils*, poco perceptibles).

Figura 8. Imagen de vasoespasmo documentado en angioTC



Reconstrucción con MIP de angioTC de paciente con vasoespasmo sintomático comparando la angiografía en el día de presentación de la HSA (A) y en el día +8 de evolución (B), se puede apreciar espasmo irregular en segmentos proximales de ACM (señalados en rojo).

Figura 9. Isquemia cerebral por vasoespasmo



Isquemia cerebral diferida secundaria a vasoespasmo documentado en TC perfusión (A y B) que afectó a ambas arterias cerebrales anteriores y de manera segmentaria a arterias cerebrales medias, condicionando infartos cerebrales que se muestran en TC basal (D y E).

de consciencia, puntuaciones III-V en WFNS), tal y como se ha precisado previamente.

En algunos pacientes, con imposibilidad de retirada posterior del DVE por hidrocefalia crónica sintomática, será necesaria una derivación ventrículo-peritoneal permanente, siendo más frecuente la necesidad de la misma en pacientes de edad avanzada (a partir de la sexta década), con mala situación clínica, importante componente de sangrado intraventricular con grados altos en la escala de Fisher, aneurismas localizados en la circulación posterior o en aquellos con hidrocefalia aguda sintomática o resangrado[17].

7.2.4 Crisis epilépticas

La medicación anticrisis se indica en los pacientes que han presentado crisis epilépticas, pudiéndose valorar en algunos casos su empleo de forma profiláctica, como por ejemplo en pacientes con hemorragia intraparenquimatosa de gran cuantía (> 10 o 15 cc, especialmente relevante en aneurismas de ACM), de localización cortical, con mala situación clínica (HyH > 3) o hidrocefalia, por el teórico mayor riesgo de presentar crisis a lo largo de la evolución. En los centros con posibilidad de realización de monitorización EEG continua, debe plantearse la misma en aquellos pacientes con situación neurológica fluctuante o mala situación clínica, que haga que no sea posible identificar por la simple exploración física la presencia o no de crisis epilépticas. Ante la duda de un estado epiléptico no convulsivo, sin que sea posible su confirmación por ausencia de disponibilidad de monitorización ECG, podría plan-

Tabla 7. Resumen principales complicaciones de la HSA

Complicación	Incidencia	Momento aparición	Factores riesgo	Pronóstico
Resangrado	• 7-15 %	• **Primeras 24 h:** 15 % • 2 % siguientes 48 h • 40 % de riesgo acumulado en las primeras 4 semanas	• Tamaño aneurisma, • HTA, crisis epilépticas, clínica (HH), sangrado centinela, HIP, HIV	• Mortalidad 80 % • (30 % <7 días) o discapacidad grave
Vasoespasmo	• Angiográfico 30-70 % • Sintomático 20-40 %	• **4-14 días**	• Clínica (HH), EFM, HIV, fiebre, HTA, sangrado centinela, hipovolemia, bajo gasto	• Desarrollo isquemia cerebral 20-40 % • Peor pronóstico
Hidrocefalia	• 20-30 %	• **Primeras 72 h**	• Sexo mujer, edad, clínica (HH), HIV	• Peor pronóstico • Hospitalización prolongada
Crisis epilépticas	• 4 % hospital • 7 % tardías	• Cualquiera	• HIP, aneurisma ACM, HTA, infarto cerebral	• Peor si tardías

ACM: arteria cerebral media; EFM: escala de Fisher modificada; HH: Hunt y Hess; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; HIV: hemorragia intraventricular; HTA: hipertensión arterial. Tabla de elaboración propia.

tearse medicación anticrisis empírica hasta que sea posible completar el estudio.

Las principales características clínicas y periodos de presentación más habituales a considerar para las complicaciones más frecuentes de la HSA se presentan en la Tabla 7.

7.2.5 Otras complicaciones

En los últimos años han recibido un progresivo interés las depresiones corticales propagadas por su potencial contribución al deterioro neurológico y las secuelas en pacientes que sufren una HSA[18]. Este fenómeno es análogo al sufrido en los casos de disfunción neurológica transitoria en los casos de aura visual asociada a la migraña. Sin embargo, en condiciones de depleción energética y si se produce de manera repetida, puede favorecer una situación de isquemia progresiva con secuelas neurológicas.

La incidencia precisa de las depresiones corticales propagadas es difícil de precisar debido a que para su diagnóstico directo se debería utilizar la monitorización con electrodos subdurales (realizada solamente en casos de HSA en situación grave y en centros específicos), pudiendo ser responsable de casos de daño neurológico grave en una fase subaguda de la HSA, especialmente en casos de ausencia aparente de vasoespasmo y descartada la aparición de nuevas lesiones isquémicas.

Finalmente, una complicación característica de la HSA, especialmente de aquellos casos graves, es el síndrome de Terson. Con este nombre se denomina a los casos de hemorragia intravítrea. El contenido hemático a este nivel condicionará una alteración visual que puede ser bilateral y grave, aunque afortunadamente, el proceso suele resolverse progresivamente con tratamiento conservador.

8. PUNTOS CLAVE

La HSA es una patología de menor incidencia que el resto de ictus, pero con una elevada morbimortalidad; por la edad de las personas que la sufren genera además un gran impacto social.

Su diagnóstico y manejo inicial se centran en identificar de manera urgente el aneurisma que la ha podido causar y tratarlo de manera precoz.

Existe un riesgo diferido de complicaciones característico de esta enfermedad, siendo la más relevante el vasoespasmo e isquemia cerebral diferida.

Para mejorar el daño ocasionado por esta complicación la base en la actualidad es el tratamiento con nimodipino, pudiendo resultar prometedor el tratamiento endovascular en los casos de vasoespasmo sintomático.

Es necesaria una mayor implicación de los neurólogos y la utilización de las unidades de ictus en un contexto multidisciplinar de la atención a la HSA.

Abreviaturas utilizadas: ACA, ACM, AComA, AComP, ASD, DVE, HH, HSA, TC, RM, WFNS.

- **ACA**: arteria cerebral anterior
- **ACM**: arteria cerebral media
- **AComA**: arteria comunicante anterior
- **AComP**: arteria comunicante posterior
- **ASD**: angiografía por sustracción digital
- **DVE**: drenaje ventricular externo
- **HH**: Hunt y Hess
- **HSA**: hemorragia subaracnoidea
- **RM**: resonancia magnética
- **TC**: tomografía computarizada
- **WFNS**: World Federation of Neurosurgery

BIBLIOGRAFÍA

1. Vivancos J, Gilo F, Frutos J, et al. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. Neurología. 2014;29(6):353-70.
2. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, et al; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003;362:103-110.
3. Steiner T, Juvela S, Unterverg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis. 2013;35(2):93-112.
4. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JI, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American

Stroke Association. Stroke. 2023 Jul;54(7):e314-e370. Erratum in: Stroke. 2023 Dec;54(12):e516.
5. Etminan N, de Sousa DA, Tiseo C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. Eur Stroke J. 2022 Sep;7(3):V.
6. Tawk RG, Hasan TF, D'Souza CE, et al. Diagnosis and treatment of unruptured intracranial aneurisms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Mayo Clin Proc. 2021;96(7):1970-2000.
7. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2017 Feb 11;389:655-666.
8. Chou SHY. Subarachnoid hemorrhage. Continuum (Minneap Minn). 2021;27(5, neurocritical care):1201-1245.
9. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968;28(1):14-20.
10. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. J Neurosurg. 1988;68(6):985-6.
11. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale. Neurosurgery. 2006;59(1):21-7.
12. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care. 2011;15(2):211-40.
13. Llull L, Mayà G, Torné R, et al. Stroke units could be a valid alternative to intensive care units for patients with low-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Eur J Neurol. 2021;28(2):500-508.
14. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. BMJ. 1989 Mar 11;298(6674):636-42 .
15. Jabbarli R, Pierscianek D, Rölz R, et al. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. Neurology. 2019 Jul 30;93(5):e458-e466.
16. Yao Z, Hu X, You C. Endovascular therapy for vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis and systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Dec;163:9-14.
17. Yang TC, Chang CH, Liu YT, et al. Predictors of Shunt-Dependent Chronic Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. Eur Neurol. 2013;69:296-303.
18. Ikram A, Javaid MA, Ortega-Gutierrez S, et al. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Nov;30(11):106064.

CAPÍTULO 51

Otras malformaciones vasculares

Carlos Ignacio Gómez-Escalonilla Escobar
Unidad de Patología Cerebrovascular, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Laura Izquierdo Esteban
Unidad de Ictus, Sección de Neurología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

1. INTRODUCCIÓN

Las malformaciones vasculares son un grupo heterogéneo de patologías con un amplio espectro: desde lesiones congénitas esporádicas, como los angiomas venosos o malformaciones adquiridas como las fístulas arteriovenosas, a trastornos hereditarios que pueden evolucionar con el tiempo y asociarse a síndromes malformativos o neurocutáneos, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria[1].

En principio, las malformaciones vasculares pueden surgir de cualquier segmento de las diferentes unidades funcionales de la vasculatura cerebral, incluidas arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. Esto podría deberse a una alteración del desarrollo durante la formación de los vasos en la etapa embrionaria, o puede ocurrir a lo largo de la vida en sujetos con predisposición genética debido a factores externos como la radioterapia o el traumatismo craneoencefálico.

Muchas de estas anomalías se asocian a un mayor riesgo de hemorragia, constituyendo una causa importante de sangrado en pacientes jóvenes. Este riesgo es consecuencia de los cambios estructurales de la pared vascular, que producen cambios hemodinámicos, a menudo progresivos, con menor resistencia al volumen y a la presión intraluminales. No obstante, a pesar del riesgo de sangrado, la mayoría de las lesiones son asintomáticas[1].

Las malformaciones vasculares intracraneales se dividen por orden de frecuencia en: malformaciones venosas o anomalías del desarrollo venoso, angiomas cavernosos o cavernomas, malformaciones arteriovenosas, fístulas arteriovenosas y telangiectasias capilares. En ocasiones coexisten varios tipos de malformaciones vasculares en un mismo paciente.

2. ANOMALÍAS DEL DESARROLLO VENOSO (ADV)

Las ADV son lesiones benignas y se componen de un grupo radial de venas medulares dilatadas que drenan centrípetamente, formando lo que se llama «cabeza de medusa», convergiendo en una vena colectora común por donde drena el parénquima cerebral normal[1,2].

2.1 Epidemiología

Son las malformaciones vasculares intracraneales más frecuentes, con una incidencia del 3-5 % de la población. Tienen un escaso riesgo hemorrágico (<0,5 %), siendo más frecuente en las localizadas en fosa posterior y durante el embarazo[1,2,3].

2.2 Etiología

La etiología exacta se desconoce. Se considera que se forman como mecanismo compensador de venas hipoplásicas o por oclusión de venas en el desarrollo embrionario[2].

2.3 Clínica

Las ADV suelen ser asintomáticas. De forma inhabitual se produce la trombosis aguda de la vena

colectora, provocando un infarto venoso del parénquima cerebral circundante. Esta situación puede condicionar crisis comiciales o déficits neurológicos agudos[1-4].

2.4 Diagnóstico

Las ADV pueden diagnosticarse mediante TAC o RM craneal y por arteriografía, siendo esta última el *gold standard*, ya que ayuda a estudiar el flujo sanguíneo a través de la lesión, aunque no obstante en la mayoría de las ocasiones no es necesaria.

En los estudios de neuroimagen se identifica el área conocida como «cabeza de medusa» que drena en una vena colectora (Figura 1). En una TAC craneal sin contraste, la vena colectora aparece isodensa y en la trombosis aguda se vuelve hiperdensa. En ocasiones pueden detectarse calcificaciones, lesiones de la sustancia blanca, atrofia y hemorragia asociadas. La RM craneal sin contraste puede mostrar artefacto de cambio de fase y vacíos de flujo causados por las grandes ramas venosas radicales y la vena colectora. En los estudios con contraste se identifican las venas radiales y el vaso colector principal. Las secuencias GRE o SWI permiten detectar la presencia de sangrados o la trombosis venosa[1-4] (Figura 2).

2.5 Tratamiento

Las ADV asintomáticas o detectadas incidentalmente no requieren tratamiento ni seguimiento específico, salvo que aparezca sintomatología en relación con complicación: sangrado o infarto venoso. No hay consenso en la utilización de anticoagulación en los casos de trombosis aguda con infarto venoso, aunque se recomienda si el riesgo hemorrágico es bajo. No está indicada la extirpación quirúrgica en estos casos porque puede aumentar el infarto venoso. No obstante, estaría indicada en los casos con hemorragia cerebral importante[1-4].

3. CAVERNOMAS

Los cavernomas son lesiones vasculares benignas que pueden aparecer en cualquier lugar del sistema nervioso central. Son lesiones angiográficamente ocultas debidas a su bajo flujo y a la ausencia de *shunt* arteriovenoso. Se componen de espacios capilares dilatados, de paredes finas, llenos de sangre en diferentes estadios de evolución sin tejido cerebral entre ellos. Histológicamente las paredes vasculares muestran fenestraciones endoteliales, grandes espacios de unión entre células endoteliales, ausencia de lámina basal, ausencia de pie astrocítico y escasos pericitos. Estas características ultraestructurales crean una barrera hematoencefálica disfuncional, que permite la extravasación crónica de glóbulos rojos a través de las paredes vasculares y provoca microhemorragias y depósito de hemosiderina en el parénquima circundante. Por este motivo son lesiones dinámicas que pueden crecer con el tiempo, con elevada tendencia a sangrar. El mecanismo de su crecimiento se cree que es secundario a microhemorragias y/o recanalización tras la trombosis intraluminal[1,4-6].

Se localizan en un 80 % a nivel supratentorial (predominantemente en la sustancia blanca y en la

Figura 1. RM craneal 3D con contraste mostrando una ADV parietal izquierda

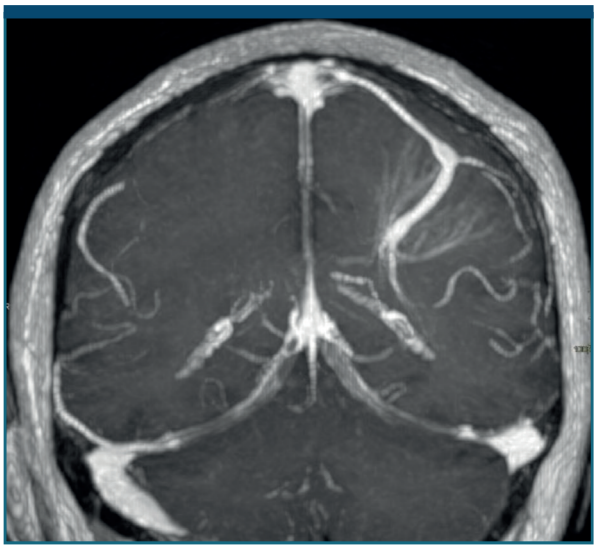
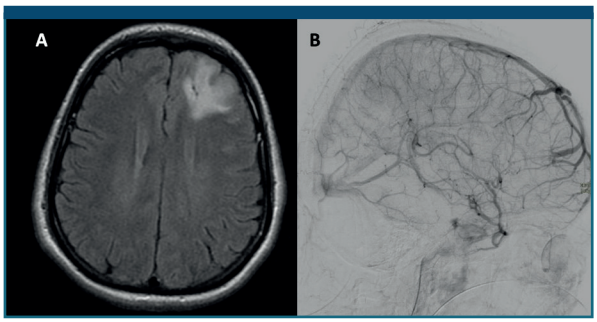


Figura 2. Infarto venoso por trombosis parcial de ADV frontal izquierda



A) Infarto venoso frontal izquierdo en secuencia FLAIR.
B) Arteriografía cerebral que muestra la ADV frontal anterior parcialmente trombosada.

unión córtico-subcortical frontal y temporal), 15 % infratentorial (de predominio en hemisferios cerebelosos) y un 5 % intramedular[4,5].

3.1 Epidemiología

Suponen la segunda malformación vascular más frecuente (10-20 % de todas las malformaciones vasculares cerebrales) y se estima una prevalencia cercana al 1 % de la población. La mayoría de las lesiones son incidentales y únicas. Su tamaño es variable, siendo de mayor tamaño en la infancia[1,4,5].

3.2 Etiología

La mayoría de las lesiones son esporádicas y únicas, asociándose hasta en un 20-30 % a una ADV[4]. En un 20 % son múltiples y tienen un carácter hereditario con patrón autosómico dominante. Se han descrito tres mutaciones asociadas a cavernomatosis múltiple familiar: CCM1 (KRIT-1), CCM2 (malcavernina) y CCM3 (PDCD10). Esta última mutación se asocia a clínica precoz con elevado riesgo de sangrados. En los casos esporádicos se han detectado mutaciones somáticas en los mismos genes. Se ha descrito la aparición de cavernomas múltiples tras radioterapia, sobre todo en jóvenes[4,5].

3.3 Clínica

Los síntomas varían dependiendo de su localización, estando generalmente asociada a una hemorragia y menos frecuentemente a efecto masa. Las crisis son la presentación clínica más habitual.

El riesgo anual de hemorragia varía del 1 al 7 %, siendo el mayor predictor haber tenido una hemorragia previa, aumentando el riesgo al 4-23 % según la localización. Otros factores que se correlacionan con mayor riesgo de sangrado son: edad joven, sexo femenino, mayor tamaño, multiplicidad lesional, localización en el tronco y la coexistencia de una anomalía del desarrollo venoso[4,5,7].

3.4 Diagnóstico

En el diagnóstico la pieza fundamental es la neuroimagen[8].

En la TAC craneal aparecen como lesiones hiperdensas mal definidas, punteadas, sin efecto masa. Habitualmente no captan contraste. En el caso de haber sangrado se presentan como lesión hiperdensa con edema vasogénico a su alrededor. No obstante, un 30-50 % no son visibles en la TAC.

La RM craneal es la técnica de elección debido a su elevada sensibilidad a la hemorragia, fundamentalmente la secuencia SWI. En más del 80 % de los casos presenta la forma clásica, descrita como en palomita de maíz en la secuencia T2. En ocasiones tiene una apariencia atípica con captación de contraste, efecto de masa y componente quístico que pueden confundirse con lesiones tumorales.

La angiografía digital solamente está indicada en las lesiones atípicas, con el fin de descartar otro tipo de malformación vascular concomitante.

El seguimiento por neuroimagen de los cavernomas no está claramente definido, debido a que la mayoría son incidentales. No obstante, la aparición de una nueva clínica neurológica obliga a la realización de un nuevo estudio de neuroimagen con el fin de descartar su sangrado[7] (Figuras 3 y 4).

3.5 Tratamiento

En las lesiones asintomáticas, independientemente de su localización, se debe realizar un manejo conservador.

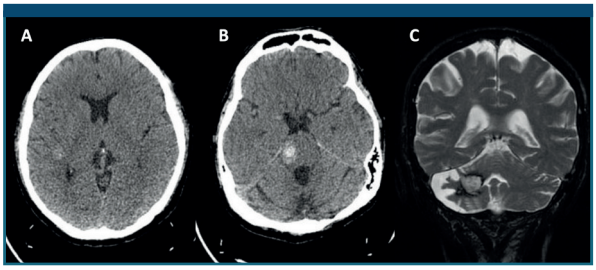
En las lesiones sintomáticas, la resección quirúrgica es la mejor opción terapéutica. Estaría indicada en paciente con localización en áreas no-elocuentes, hemorragia recurrente y epilepsia refractaria. Puede valorarse el tratamiento con radiocirugía en los casos con elevado riesgo quirúrgico: lesiones profundas y en el tronco cerebral[9-11].

3.6 Situaciones especiales

- **Cavernomatosis familiar**

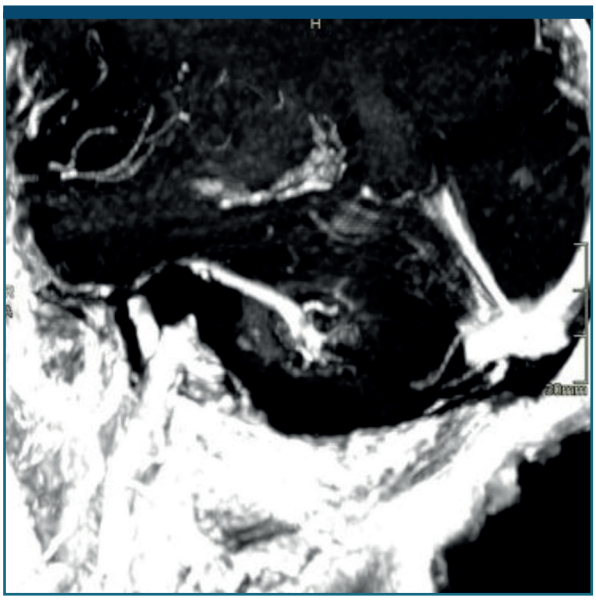
  Se define por la presencia de múltiples lesiones (habitualmente más de cinco) y la afectación de al menos dos miembros de la familia, o por la presencia de una mutación en uno de los tres genes descritos (CCM1-3)[4,5,12].

Figura 3. Cavernoma único



A) Lesión levemente hiperdensa nodular insular posterior derecha en TAC craneal. B) Lesión hiperdensa nodular pontina derecha en TAC craneal con datos de resangrado. C) Lesión heterogénea de predominio hiperintenso en el interior con anilla hipointenso cerebelosa derecha en RM craneal en secuencia T2.

Figura 4. Infarto venoso por trombosis parcial de ADV frontal izquierda

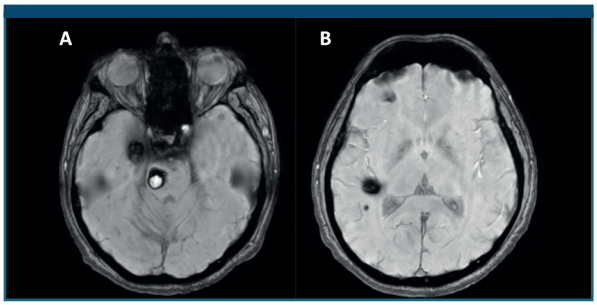


RM craneal 3D con contraste. Cavernoma cerebeloso con ADV asociada.

La cavernomatosis familiar tiene un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresión variable. La mutación CCM1 frecuentemente se asocia a lesiones vasculares cutáneas, la CCM2 por ser generalmente asintomática y con menor número de lesiones y la CCM3 por ser más agresiva y sintomática a menor edad.

Debido a la naturaleza dinámica de las lesiones, estas aumentan en número con los años, por lo que algunos autores recomiendan un control radiológico cada 2 años. El tratamiento de la lesión tiene las mismas recomendaciones que si la lesión es única sintomática. (Figura 5).

Figura 5. Cavernomatosis múltiple



RM craneal con secuencias SWI: varias lesiones hipointensas nodulares compatibles con cavernomas (A y B) con datos de sangrado agudo en la localizada en el puente (A).

- **Cavernoma espinal**

  Es una rara lesión vascular que supone el 5-10 % de las lesiones vasculares medulares y el 5 % de los cavernomas del sistema nervioso central. Habitualmente son lesiones incidentales, pero su sangrado provoca un cuadro medular agudo con manifestaciones clínicas que dependen de la localización. Se valorará cirugía o radiocirugía dependiendo de la localización[7].

- **Cavernoma gigante**

  Se define como una lesión mayor de 6 cm. Casi siempre es única y es más frecuente en la infancia. Clínicamente se presentan con crisis o con cuadro deficitario neurológico progresivo por el efecto masa. En la neuroimagen son lesiones heterogéneas con múltiples quistes. El tratamiento es la resección quirúrgica[7].

- **Cavernoma inducido por radioterapia**

  Se ha descrito el desarrollo de cavernomas tras la radioterapia, fundamentalmente en jóvenes, con un tiempo de latencia de varios años. Frecuentemente son múltiples y en la neuroimagen tienen características atípicas[7].

4. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS (MAV)

Una MAV cerebral es una maraña de vasos sanguíneos displásicos caracterizados por conexiones anormales entre arterias y venas. La aglomeración focal anormal de vasos, denominada nidus, suele entremezclarse con el parénquima cerebral nor-

mal. Los vasos están dilatados e interconectados en el nidus, drenado por venas arterializadas formando una derivación de alto flujo y baja resistencia entre el sistema arterial y venoso[1,13].

4.1 Epidemiología

La incidencia de las MAV es del 1 a 1,5 por 100 000 personas/año con una prevalencia de 10 a 18 casos por 100 000 habitantes. Constituye una causa importante de hemorragias intracraneales en la adolescencia y en el adulto joven. En los últimos años hay un aumento de la prevalencia debido a la creciente realización de pruebas de neuroimagen[13].

4.2 Patofisiología

Las MAV generalmente se consideran lesiones congénitas, únicas. En un número importante de casos se objetivan mutaciones somáticas de los genes KRAS, NRAS, HRAS, BRAF y MAP2K1. No obstante, existe evidencia de aparición *de novo* tras un traumatismo o cirugía craneal y su asociación con determinadas mutaciones genéticas (hasta en el 5 % de los casos) como la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Estas mutaciones provocan errores en la morfogénesis vascular del plexo vascular primitivo, interviniendo factores de crecimiento angiogénico y sus receptores, conexiones vasculares retenidas, cambios vasculares debidos a respuestas inflamatorias y aumento del factor de crecimiento endotelial vascular que impide el desarrollo del lecho capilar normal. Estas alteraciones inducen dilatación arterial, aumento de la presión intraluminal, infarto venoso, hemorragia intracraneal y aumento de la presión venosa, dando lugar a diversas manifestaciones clínicas que dependerán del grado y de la región cerebral afectada[14-16].

Aunque consideradas tradicionalmente como lesiones estáticas, actualmente se consideran lesiones dinámicas, con activación de vías inflamatorias y angiogénicas en su interior. En este sentido parece ser que el factor de crecimiento endotelial juega un importante papel, debido a que su sobreexpresión en las células endoteliales en respuesta a la hipoxia contribuye al desarrollo de la MAV. Por otro lado, los procesos inflamatorios y de remodelado de la matriz extracelular (mediados fundamentalmente por los macrófagos) estarían relacionados con el crecimiento y la ruptura[13-16].

4.3 Historia natural

La mayoría de las MAV son incidentales con un riesgo de hemorragia del 1-2 % anual. No obstante, una vez que ha sangrado el riesgo anual se multiplica por 5 en el primer año, con disminución progresiva en los años siguientes. La hemorragia previa (incluyendo las microhemorragias silentes) es el principal factor predictivo de resangrado. Otros factores asociados al riesgo de hemorragia serían: el tamaño, el drenaje venoso profundo, MAV profundas o infratentoriales, número de pedículos arteriales, estenosis venosa o aneurismas intranidales[13,15].

En la edad pediátrica existe un mayor riesgo de sangrado y de recidiva tras una oclusión completa (hasta en el 15 % de los casos), por lo que se recomienda seguimiento prolongado en estos pacientes.

En el 10-20 % de los pacientes se asocian aneurismas, suponiendo un riesgo de sangrado anual del 7-8 %. Por otro lado, en las MAV que existen aneurismas, estos suponen la causa del sangrado casi en la mitad de los casos. Los aneurismas de mayor riesgo de sangrado son los intranidales y los de flujo distal. Estos últimos disminuyen de tamaño e incluso pueden desaparecer tras el cierre de la MAV. La presencia de aneurismas es un factor de riesgo de sangrado tras la radiocirugía, pudiendo constituir una contraindicación para dicho tratamiento[13-15].

4.4 Clínica

La mayoría de las MAV son asintomáticas. Cuando son sintomáticas, la hemorragia intracraneal es la manifestación más frecuente (58 %). Las crisis comiciales aparecen en el 33 % y suponen el segundo debut clínico más frecuente. El riesgo de desarrollar crisis en una MAV incidental es del 8 % a 5 años, aumentando hasta el 25 % si existen datos de sangrado. Este riesgo es mayor en las MAV con afectación cortical del lóbulo temporal.

Las MAV ocasionalmente cursan con déficits neurológicos progresivos, provocados por robo arterial o hipertensión venosa[13-16].

4.5 Diagnóstico

La TAC y la RM craneal nos permiten demostrar la existencia de una hemorragia cerebral. En los casos

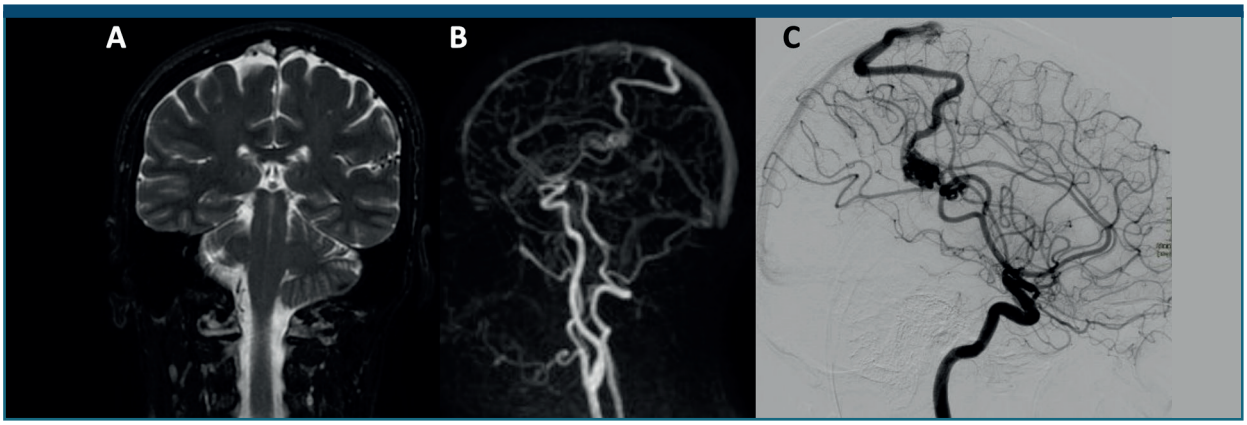
sin ruptura vascular, los vasos anómalos pueden visualizarse como lesiones alargadas discretamente hiperdensas en la TAC craneal (en ocasiones con calcificaciones asociadas) o con ausencia de señal (lesiones hipointensas) en secuencias de TR largo (T2 y FLAIR); objetivándose la existencia de los vasos anormales en los estudios angioTAC y angioRM con una sensibilidad >90 %. En los últimos años las secuencias dinámicas de angioRM (TRICKS) han aumentado la sensibilidad diagnóstica a >95 %. A pesar de las mejoras en estas técnicas de neuroimagen, la angiografía cerebral es la técnica de elección para el estudio de los pedículos arteriales, el flujo intranidal, el drenaje venoso y la existencia de aneurismas intranidales. En ocasiones tras un sangrado puede haber una resolución de la MAV o estar oculta en la arteriografía inicial, debiendo repetirse el estudio pasado unos meses para confirmar la ausencia completa de la malformación[13,15,16] (Figuras 6 y 7).

Tradicionalmente se han clasificado las MAV dependiendo del riesgo quirúrgico, teniendo en cuenta que era la principal modalidad de tratamiento. Por este motivo se mantienen desde el punto de vista práctico la clasificación de Spetzler-Martin o la suplementaria de Lawton-Young como las más utilizadas, aunque tienen menos valor predictivo si el tratamiento a utilizar es la radiocirugía o las técnicas endovasculares[13,15] (Tabla 1).

4.6 Tratamiento

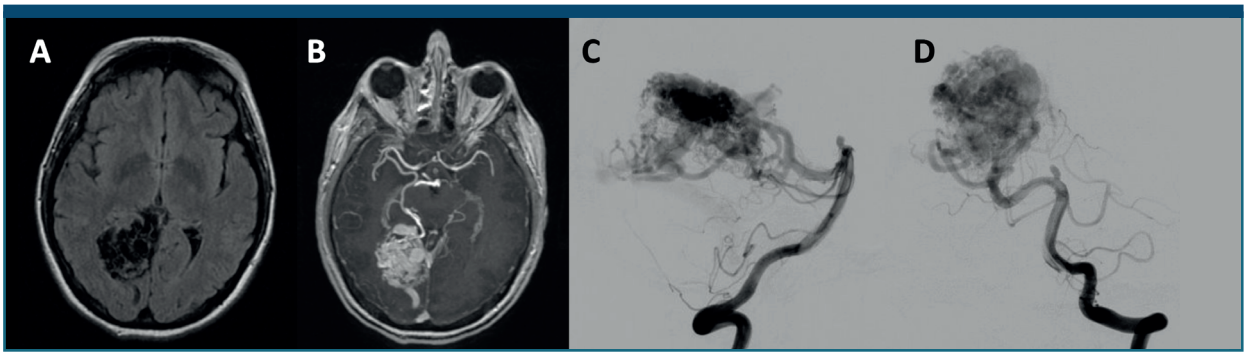
En la actualidad el tratamiento de las MAV no rotas es controvertido. A pesar de los resultados del estudio ARUBA, que indicaba que el riesgo de cualquier modalidad de tratamiento obtenía peores resultados de morbi-mortalidad que el tratamiento conservador, en la mayoría de los centros se siguen

Figura 6. MAV silviana izquierda



A) RM craneal en secuencia T2 que muestra agrupación de estructuras alargadas hipointensas en el silvio izquierdo. B) RM craneal con secuencias TRICKS que objetiva la MAV con vena de drenaje al seno longitudinal superior. C) Arteriografía cerebral mostrando la hipertrofia de la arteria aferente dependiente de la arteria cerebral media, el nidus malformativo y el drenaje venoso al seno longitudinal superior.

Figura 7. MAV occipital derecha



A) RM craneal con secuencias FLAIR que muestra gran lesión irregular con estructuras serpiginosas hipointensas. B) RM craneal 3D con contraste intravenoso que muestra gran lesión vascular occipital derecha. C y D) Arteriografía cerebral en proyección lateral (C) y anteroposterior (D) que muestra gran MAV dependiente de la arteria cerebral posterior derecha con aneurisma de flujo en el top de la basilar.

Tabla 1. Escalas de riesgo quirúrgico de las MAV

Escala de Spetzler-Martin (S-M)		Escala suplementaria de Lawton-Young	
Tamaño	<3 cm → 1 punto 3-6 cm → 2 puntos >6 cm → 3 puntos		
Drenaje venoso profundo	No → 0 puntos Sí → 1 punto		
Elocuencia	No → 0 puntos Sí → 1 punto		
		Edad	<20 años → 1 punto 20-40 años → 2 puntos >40 años → 3 puntos
		Hemorragia asociada	No → 0 puntos Sí → 1 punto
		Difusa	No → 0 puntos Sí → 1 punto
	Total: 1-5 puntos		Total: 1-5 puntos

protocolos locales, con manejo multidisciplinar en la toma de decisiones[17-25].

Las posibilidades de tratamiento de la MAV son la cirugía, la embolización endovascular, la radiocirugía y las combinaciones entre ellas.

Las MAV sintomáticas por sangrado cerebral requieren tratamiento ante el elevado riesgo de re-sangrado. En los pacientes cuya sintomatología sean las crisis comiciales, dependerá de la existencia de sangrados silentes en la RM craneal. Los casos con déficit neurológico progresivo por estasis venosa o por fenómeno de robo, precisan tratamiento en su mayoría[25].

A modo de resumen, en los grados I y II de S-M generalmente el tratamiento de elección es el quirúrgico, por su mayor tasa de obliteración completa, quedando la radiocirugía o el tratamiento endovascular como segunda opción. En el grado III de S-M la indicación de cada opción terapéutica debe ser individualizada y posiblemente se necesiten tratamientos combinados. En los grados IV y V habitualmente se descarta el tratamiento quirúrgico por el elevado riesgo con conlleva y, por tanto, son candidatas a tratamiento endovascular y/o radiocirugía. En este tipo de MAV las tasas de oclusión completa son subóptimas y en ocasiones solamente se consigue la obliteración parcial. Este hecho no disminuye el riesgo de sangrado, pero puede considerarse en los casos que cursan con déficit progresivo, y a veces se describe mejor control de las crisis[16,24,25] (Figura 8).

5. FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS CEREBRALES (FAV)

Las FAV son conexiones entre arterias cerebrales y senos venosos durales o venas corticales. La ausencia de un nidus interviniente es la característica angioarquitectónica que distingue una fístula arteriovenosa de una malformación arteriovenosa[26-29].

Podemos distinguir 4 tipos principales: fístulas arteriovenosas durales, fístulas carótido-cavernosas, malformación de la vena de Galeno y fístulas arteriovenosas piales.

5.1 Fístulas arteriovenosas durales (FAVd)

Representan el 10-15 % de todas las malformaciones vasculares intracraneales, el 6 % de las malformaciones vasculares supratentoriales y el 35 % de las infratentoriales. Con mayor frecuencia afectan a pacientes de mediana a avanzada edad.

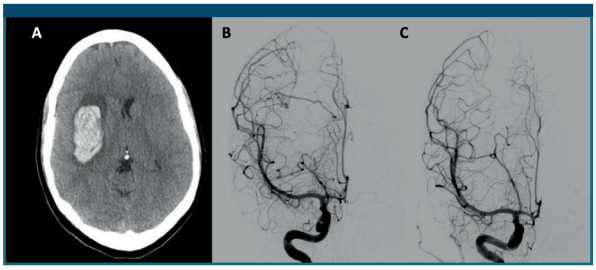
Las manifestaciones clínicas varían ampliamente y dependen tanto de las propiedades hemodinámicas como de la localización de la fístula. Se han propuesto múltiples sistemas de clasificación con el intento de determinar el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas[26-29].

5.2 Patofisiología

Los mecanismos patológicos que subyacen a la formación de las FAVd no se conocen completamente. Mientras que la mayoría se adquieren de forma idiopática, un porcentaje ocurren como consecuencia de traumatismos craneoencefálicos, infecciones, craneotomías previas, tumores o trombosis del seno venoso dural. El consenso más aceptado es que surgen de la estenosis progresiva y/o la oclusión de un seno venoso dural. A medida que aumenta la presión del seno venoso, las arterias meníngeas desarrollan conexiones fistulosas con el seno dural y/o las venas corticales. Con el empeoramiento de la obstrucción del flujo de salida del seno y la hipertensión venosa, el patrón anterógrado normal del flujo venoso se invierte, dando lugar a un flujo retrógrado a través de las venas corticales (denominado drenaje venoso cortical o DVC) que puede producir hipertensión venosa en el cerebro circundante.

La formación de FAVd es un proceso dinámico; la hemodinámica de la fístula puede cambiar con el

Figura 8. MAV lenticular derecha izquierda



A) TAC craneal que muestra una imagen hiperdensa profunda hemisférica derecha congruente con sangrado agudo. B) Arteriografía cerebral con MAV lenticular derecha de pequeño tamaño con drenaje profundo. C) Arteriografía cerebral tras embolización que muestra oclusión completa de la MAV.

Tabla 2. Clasificación de las FAV de Cognard

Tipo	Patrón de drenaje venoso	Riesgo de sangrado
I	Anterógrado	Bajo
IIa	Retrógrado sin reflujo cortical	Bajo
IIb	Anterógrado con reflujo cortical	Alto
IIa+b	Retrógrado con reflujo cortical	Alto
III	Drenaje a venas corticales	Alto
IV	Drenaje a venas corticales con ectasia	Alto
V	Drenaje venoso perimedular	Alto

tiempo tras la recanalización del seno trombosado, el reclutamiento de nuevas arterias aferentes (con la posible conversión a una lesión de mayor riesgo de complicaciones) o la trombosis espontánea con resolución angiográfica completa.

En última instancia, esta entidad patológica es capaz de producir una hemorragia o una focalidad neurológica no asociada a sangrado (FNNS), que puede dar lugar a una morbilidad neurológica y una mortalidad relevantes. Se cree que la hemorragia intracerebral se produce por la rotura de venas parenquimatosas arterializadas frágiles, como resultado del reflujo venoso incesante y la hipertensión venosa cortical. Por el contrario, el mecanismo de la FNNS no está bien establecido, postulándose que la congestión venosa impide la adecuada oxigenación y facilita el desarrollo de edema cerebral adyacente a la lesión[26-29].

5.3 Clasificación

Se han descrito varias clasificaciones con el fin de estratificar el riesgo de sangrado basado en los datos angiográficos, siendo la clasificación de Cognard la más ampliamente utilizada. Todas ellas valoran como característica más destacable el drenaje venoso, debido a que es el factor más influyente en la historia natural de la lesión[26] (Tabla 2).

5.4 Clínica

Los pacientes con FAVd se presentan de tres formas principales: (1) síntomas agresivos como una hemorragia intracraneal (HIC) y FNNS relacionados con hipertensión venosa cortical, que sólo se desarrollan en FAVd con DVC; (2) síntomas más benignos, como acúfenos y fenómenos oftalmológicos, relacionados con el aumento del drenaje sinusal, que pueden ocurrir en cualquier FAVd que tenga drenaje sinusal venoso; y (3) incidental.

La HIC de una FAVd suele causar cefalea de inicio súbito con diversos grados de discapacidad neurológica, relacionados con la localización y el tamaño de la HIC. Estos eventos son el resultado de la ruptura de venas leptomeníngeas o de la transformación hemorrágica de la congestión venosa cortical. La FNNS suele desarrollarse de forma más gradual a lo largo de días o semanas, y son el resultado de una hipertensión venosa cortical focal o global que produce diversos grados de isquemia cerebral. La sintomatología resultante incluye convulsiones, déficits corticales focales, parálisis de nervios craneales, neuralgia del trigémino, demencia talámica o cortical, parkinsonismo, disfunción cerebelosa, dismetría, parestesias, mielopatía, cuadriparesia, afasia, apraxia, apatía, retraso del crecimiento y síntomas relacionados con el aumento de la presión intracraneal, como cefalea, náuseas y vómitos. Los síntomas más benignos causados por el aumento del drenaje de los senos venosos dependen de la localización de los FAVd: tinnitus, cefalea o alteraciones visuales[26-29].

Dependiendo de la localización presentan ciertas peculiaridades clínicas[26]:

- **Seno transverso**

  Son el tipo más frecuente y suponen del 60-65 % de las FAVd. Típicamente ocurren en la unión entre el seno sigmoide y el transverso. General-

mente los aportes arteriales son por ramas de arteria meníngea media y ramas perforantes de la arteria occipital. La clínica más frecuente, en el 50 % de los casos, es el tinnitus pulsátil (frecuentemente audible en la mastoides).

- **Tentorio**

  Suponen la segunda localización más frecuente (10-15 % de los casos). Son lesiones de alto riesgo porque habitualmente drenan directamente en venas corticales. Los casos de FNNS suelen cursar con cefalea y alteraciones visuales por hipertensión intracraneal.

- **Seno longitudinal superior**

  5-8 % de los casos. Generalmente son lesiones de alto riesgo por el frecuente drenaje cortical y la multiplicidad de *shunts*. La manifestación clínica más frecuente es la cefalea por hipertensión intracraneal. En ocasiones provocan crisis y deterioro cognitivo progresivo.

- **Etmoidales**

  Casi siempre son secundarias a un traumatismo. Las arterias aferentes son ramas etmoidales anteriores de la arteria oftálmica. Son lesiones de alto riesgo porque siempre tienen drenaje cortical con elevado riesgo de sangrado, siendo ésta la presentación más frecuente.

- **Seno marginal**

  Viene definida por el drenaje al seno marginal alrededor del foramen magno. Son lesiones de alto grado, siendo el sangrado la manifestación más frecuente. Ocasionalmente provocan fenómenos compresivos de los pares craneales y clínica progresiva de tronco.

- **Las fístulas carótido-cavernosas**

  Piales y las malformaciones de la vena de Galeno por sus peculiaridades clínicas serán mencionadas más adelante.

5.5 Historia natural

Atendiendo al riesgo de complicaciones neurológicas se pueden clasificar las FAVd en dos tipos[26-29]:

- **Bajo grado**

  En este grupo entrarían los tipos I y IIa de Cognard. Generalmente tienen una historia benigna y rara vez causan HIC o FNNS. La tasa anual de complicaciones neurológicas se estima en 0,6% al año. No obstante, este tipo de lesiones pueden progresar y convertirse en una lesión de alto grado (0,8 % anual), un fenómeno causado por la estenosis o trombosis progresiva de las salidas venosas, el aumento del flujo arterial y/o el reclutamiento o extensión de la conexión fistulosa. Esta conversión habitualmente se acompaña por la aparición de síntomas nuevos o modificación de los previos. En estos casos se debe realizar un estudio angiográfico para confirmar su progresión. En algunas ocasiones puede resolverse la lesión tras una trombosis espontánea.

- **Alto grado**

  Correspondería a las FAVd que presentan DVC, estando incluidas los tipos IIb, IIa+b y III-V de Cognard. Se caracterizan por tener una historia natural agresiva y, si no se tratan, desarrollan con frecuencia HIC o FNNS. Se estima una tasa anual de complicaciones neurológicas del 15%, siendo mayor en los pacientes con ectasia venosa (OR 6), y una tasa anual de mortalidad del 10,4 %. Los pacientes que debutan con HIC, tienen un riesgo de recurrencia de hasta el 45 % en el siguiente año. Por este motivo, se consideran a las FAVd con DVC como la malformación vascular cerebral más peligrosa.

5.6 Diagnóstico

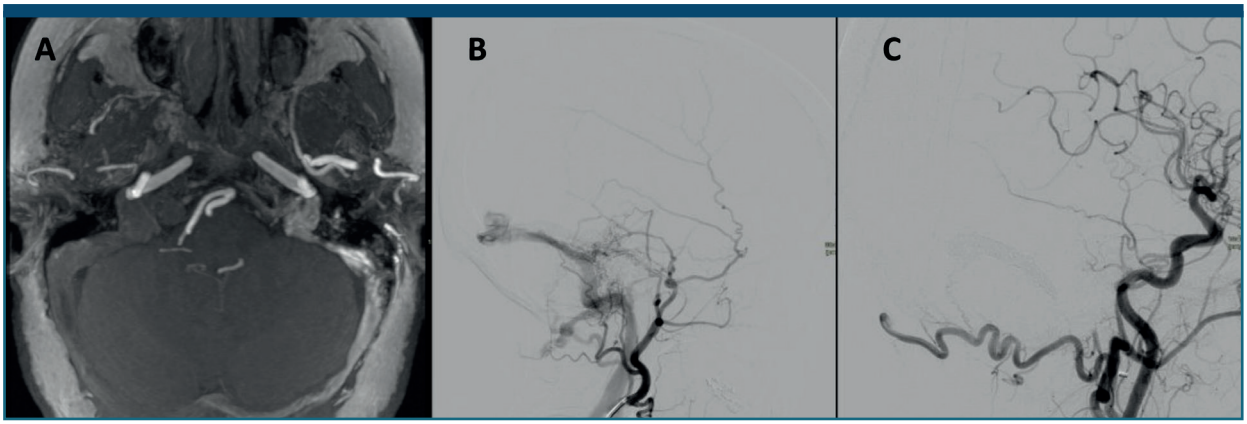
La TAC craneal es útil para descartar una complicación hemorrágica y objetivar el edema vasogénico por la congestión venosa, aunque en este aspecto la RM craneal es superior. Los estudios con contraste pueden objetivar los vasos anómalos y las venas dilatadas, siendo de mayor utilidad las secuencias TRICKS en RM craneal por la imagen dinámica que ofrecen.

A pesar del avance de estas técnicas diagnósticas, el *gold estándar* es la arteriografía cerebral; siendo fundamental para programar el tratamiento de la lesión debido a que permite delimitar la arquitectura, localización y número de fístulas, la anatomía arterial y venosa, la presencia de DVC y el grado de estenosis venosa o de senos durales[26] (Figura 9 y 10).

5.7 Tratamiento

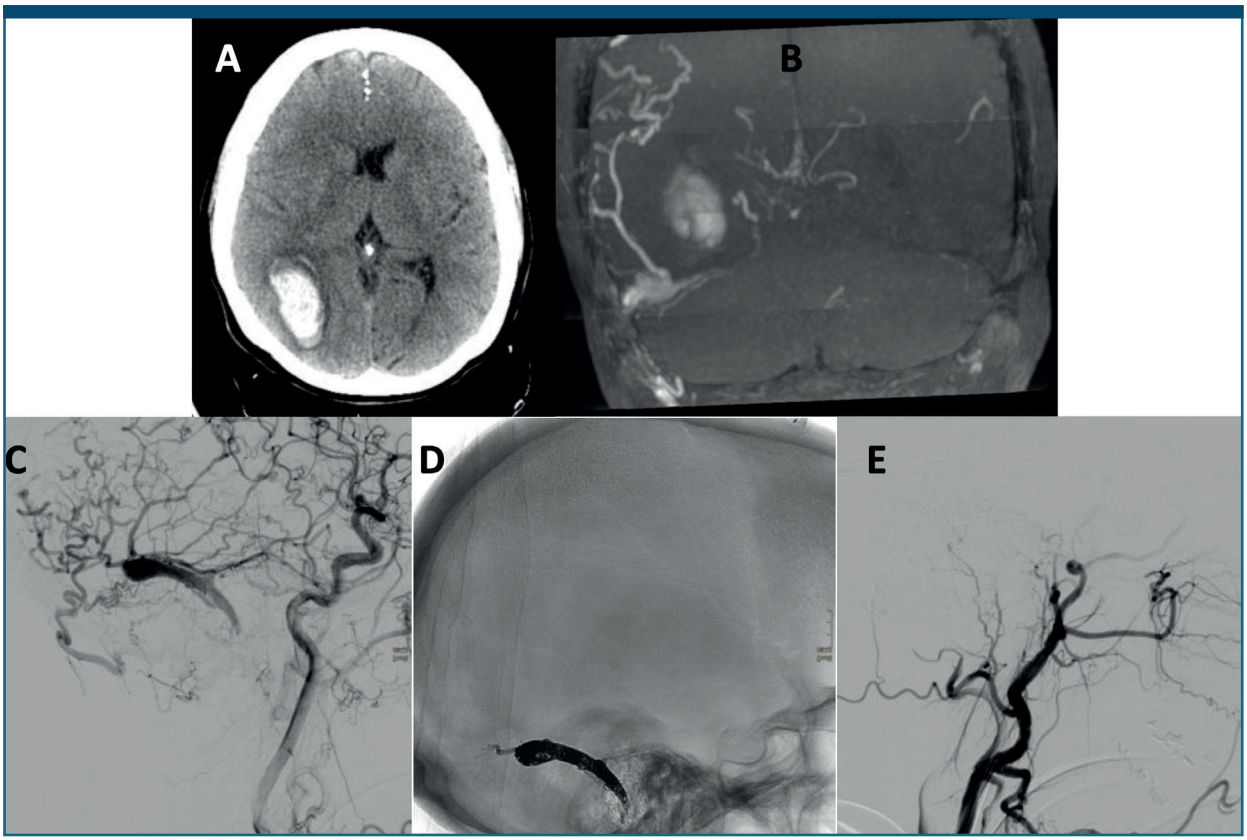
Las distintas opciones de tratamiento dependerán de la historia natural de la lesión y su localización. Las FAVd con DVC que presenten HIC o FNNS deben ser tratadas de forma urgente. Las FAVd con DVC incidentales se recomienda el tratamiento de la lesión por la historia natural agresiva (tasa anual de HIC o FNNS del 1-2 %) en la mayoría de los casos. En los pacientes con lesiones de bajo riesgo (sin DVC),

Figura 9. FAD al seno sigmoide izquierdo en paciente con tinnitus pulsátil



A) AngioRM craneal que muestra alteración de señal en el seno trasnsverso y sigmoide izquierdo. B) Arteriografía cerebral que muestra una FAV al seno sigmoide tipo Cognard IIa. C) Arteriografía cerebral con la resolución de la FAV tras la embolización.

Figura 10. FAV de alto riesgo al seno sigmoide derecho



A) Hemorragia cerebral occipital derecha en el TAC craneal. B) RM craneal con contraste que muestra un sangrado occipital derecho, con alteración del seno sigmoide y multitud de vasos corticales dilatados. C) Arteriografía cerebral con FAV a seno sigmoide derecho con importante reflujo venoso cortical (tipo IIa+b de Cognard). D) Imagen de material de embolización: *coils* y *glue*. E) Resolución de la FAV en la arteriografía de control.

debido al curso benigno, se recomienda tratamiento conservador y solamente plantear el tratamiento si provocan un importante impacto en la calidad de vida del paciente.

Tradicionalmente la opción quirúrgica era la técnica más empleada. No obstante, en los últimos años la terapia endovascular es la más utilizada en la mayoría de los casos, empleando *coils* o líquidos de embolización dependiendo del tipo de lesión. En casos complejos, en ocasiones se precisan varias sesiones de embolización o tratamiento combinado con cirugía para conseguir el cierre completo de la fístula. La utilización de la radiocirugía se reserva en los casos de curso benigno por el tiempo de latencia (2-3 años) en conseguir el cierre de la fístula[26-29].

- **Fistula carótido-cavernosa (FCC)**

  La FCC a pesar de ser técnicamente una FAVd en ocasiones es considerada como una entidad distintiva. Se dividen en dos tipos principales basados en la arteria que está en comunicación con el seno cavernoso: FCC directa e indirecta[26].

  La clasificación Barrow es la más empleada en este tipo de lesiones (Tabla 3).

  Las FCC indirectas ocurren preferentemente a partir de los 40 años. Frecuentemente existe un antecedente traumático en el pasado. Angiográficamente el aporte arterial puede ser de ramas de la arteria carótida interna, de la externa o de ambas. De igual manera pueden clasificarse en FAV de alto o bajo riesgo dependiendo de la presencia de reflujo venoso cortical. La clínica más frecuente de presentación son los síntomas oculares, como alteración de la agudeza visual y afectación oculomotora. En numerosas ocasiones presentan un curso insidioso, provocando un retraso diagnóstico. El tratamiento de elección es la oclusión endovascular con *coils*.

  Las FCC directas ocurren tras un traumatismo o la ruptura de un aneurisma del segmento cavernoso de la arteria carótida interna. El debut clínico es una alteración oculomotora, visual, enrojecimiento ocular y exoftalmos de inicio agudo. El tratamiento endovascular es la técnica de elección, pudiendo ser necesaria la oclusión arterial[26] (Figura 11).

Tabla 3. Clasificación de las FCC de Barrow

Tipo	Características angiográficas
A	Conexión directa entre ACI cavernosa y seno cavernoso
B	Conexión entre ramas de ACI con el seno cavernoso
C	Conexión entre ramas de ACE con el seno cavernoso
D	Conexión entre ramas de ACI y ACE con el seno cavernoso

ACI: arteria carótida interna; ACE: arteria carótida externa.

- **Malformaciones de la vena de Galeno**

  Ocurren como consecuencia de una alteración en el desarrollo embriológico de la vascularización cerebral. Es una malformación vascular típica de la infancia, llegando incluso a debutar en el neonato con clínica de insuficiencia cardíaca en las lesiones de alto flujo. Pasado el primer mes de vida la manifestación más frecuente es la macrocefalia por hidrocefalia. El método diagnóstico inicial es la ecografía transfontanelar. El tratamiento de la fístula debe realizarse cuando la situación cardiológica lo permita, empleando habitualmente técnicas endovasculares[26].

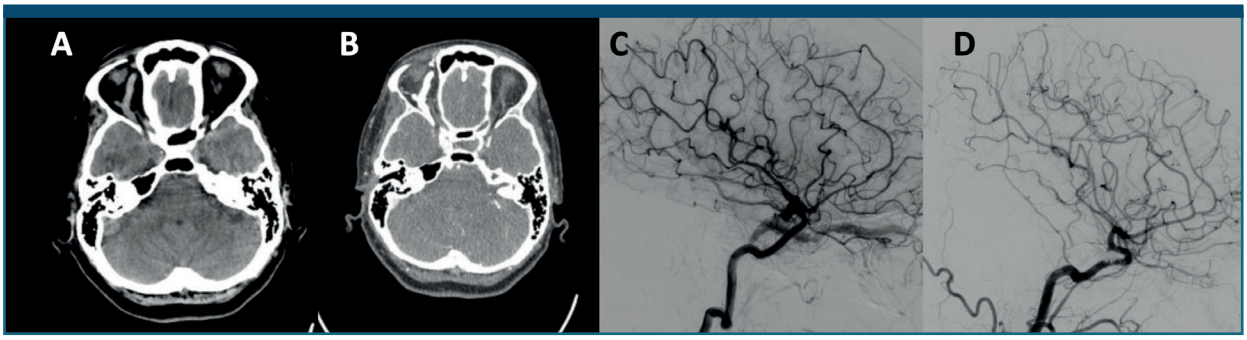
- **Fistulas arteriovenosas piales**

  Son malformaciones congénitas infrecuentes del adulto joven. Es una comunicación directa entre uno o varias arterias piales con venas corticales de la convexidad. La presentación clínica es variable, con crisis o focalidad progresiva, pero ocasionalmente puede debutar en neonatos con insuficiencia cardíaca si son de gran tamaño. En adultos la presentación más frecuente es la hemorragia cerebral. El diagnóstico solamente puede realizarse con arteriografía. La elección de tratamiento quirúrgico o endovascular se realizará de forma individual[26].

6. TELANGIECTASIA CAPILAR (TC)

La TC cerebral es una pequeña colección de vasos capilares dilatados de bajo flujo de diámetros variables entre 3 mm y 20 mm. Histológicamente se compone de paredes finas de células endoteliales dispuestas en grupos confluentes e intercaladas en el parénquima cerebral[1,30].

Figura 11. Fístula carótido cavernosa (FCC) derecha tipo B de Barrow



A) Lesión hiperdensa alargada orbitaria derecha. B) Vena orbitaria superior dilatada en el angioTAC. C) FCC orbitaria derecha con gran vena de drenaje. D) Resolución de la fístula tras la embolización.

6.1 Etiología

La etiología de la TC está asociada a una mutación de los genes GNAQ, RASA1 o MAP2K1. Las mutaciones de estos dos últimos genes se asocian a la coexistencia de TC y malformaciones arteriovenosas[1].

6.2 Clínica

En la mayoría de los casos se trata de un hallazgo incidental. Se localizan con mayor frecuencia en el puente (80 %). Los casos sintomáticos pueden ser secundarios a hemorragia cerebral provocada por la fragilidad capilar o por estasis sanguíneo local con trombosis.

La clínica neurológica dependerá de la localización, siendo más frecuentes los síndromes de tronco o las crisis epilépticas en los casos de localización cortical[1,30].

6.3 Diagnóstico

Estas lesiones, debido a su tamaño y características, habitualmente no son detectadas en la TAC craneal, siendo la RM craneal la técnica de elección. Generalmente son isointensas en T1 y levemente hiperintensas en T2, con aspecto punteado con leve captación de contraste. Las secuencias GRE y, sobre todo, la SWI son las que muestran una mayor sensibilidad. Habitualmente son silentes en la arteriografía. Hasta en un 10 % de los casos se asocian a cavernomas o AVD. El principal diagnóstico diferencial es con los cavernomas[1,30] (Figura 12).

6.4 Tratamiento

Los pacientes asintomáticos deben ser tratados de forma conservadora, debido al riesgo extremadamente bajo de progresión o hemorragia. En los casos sintomáticos puede valorarse la extirpación quirúrgica[1].

6.5 Entidades especiales

- **La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH)**

  La THH, también conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad rara caracterizada por una displasia vascular multisistémica[31-33].

  Esta enfermedad puede presentar una amplia variabilidad de manifestaciones clínicas, incluso entre miembros de una misma familia. Su prevalencia aproximada es de 1 caso por cada 5 000 habitantes.

  Esta enfermedad está causada, en aproximadamente el 90 % de los casos, por una mutación heterocigota del gen de la endoglina (ENG) localizado en el cromosoma 9 (9q3.3-q3.4), causando la THH tipo 1 (THH1), o una mutación del receptor quinasa 1 similar a la activina denominado ALK1 (también conocido como ACVRL1), localizado en el cromosoma 12 (12q13), causando la THH tipo 2. En ambos casos el patrón de herencia es autosómico dominante.

  Las mutaciones en ambos genes dan lugar a una alteración celular que provoca un aumento de la migración y proliferación endotelial. Por

otro lado, se considera que procesos inflamatorios a lo largo del tiempo pueden producir mutaciones somáticas adicionales que influyen en el fenotipo de los pacientes[33].

Además, se ha descrito una alteración en la cascada de la coagulación, la fibrinólisis y la adhesión plaquetaria que explica el mayor riesgo de trombosis venosas y hemorragias en estos pacientes[33].

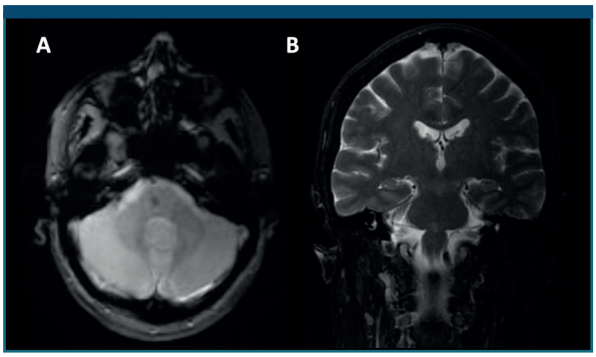
Ambos subtipos de THH pueden provocar una sintomatología similar, aunque la THH2 tiene menor penetrancia y un inicio más tardío de los síntomas que la THH1[31-33] (Tabla 4).

El diagnóstico se basa en los criterios de Curaçao, que incluyen los siguientes cuatro parámetros: epistaxis espontánea y recurrente; telangiectasias mucocutáneas; lesiones viscerales arteriovenosas en órganos internos; agregación familiar.

Para definir un diagnóstico como «probable», deben estar presentes al menos dos criterios, y para tener un diagnóstico «definitivo», se necesitan al menos tres de los cuatro criterios.

La aplicación de las diferentes técnicas (resección quirúrgica, embolización endovascular y radiocirugía) dependerá del tamaño y localización de las lesiones, tras un abordaje multidisciplinar. Se recomienda la embolización de malformaciones arteriovenosas pulmonares para evitar ictus y abscesos cerebrales[33].

Figura 12. Telangiectasia capilar pontina



A) RM craneal con lesión hipointensa pontina en secuencia GRE.
B) RM craneal con lesión levemente hiperintensa en secuencia T2.

Tabla 4. Manifestaciones de la THH

Manifestaciones clínicas	Prevalencia	Comentarios
Epistaxis	90-95 %	
Telangiectasias dérmicas	95 %	Sangrados recurrentes en zonas de contacto
Anemia	50 %	
MAV pulmonares	15-50 %	Pueden provocar hipoxia crónica Ocurren 10-20 % en THH2 y del 60 % en THH1
MAV hepáticas	40-70 %	
MAV cerebrales	2-20 %	
MAV digestivas	15-30 %	Generalmente en estómago y duodeno

- **Síndrome de Sturge-Weber**

El síndrome de Sturge-Weber (SWS) o angiomatosis encefalotrigeminal, es un síndrome congénito no hereditario, clasificado como facomatosis neurocutánea. Se caracteriza por malformación capilar-venosa cerebral, glaucoma, convulsiones y anomalías neurológicas, oculares y cutáneas. Entre estas últimas destaca la marca de nacimiento facial conocida como angioma en vino de Oporto[1,34,35].

La etiología de esta afección se atribuye a mutaciones somáticas que activan genes implicados en la migración de las células endoteliales. Esto conduce a la formación de angiomas leptomeníngeos y capilares faciales.

Existe una gran variedad de síntomas dependiendo de la localización y la extensión de las lesiones cerebrales, pudiendo debutar de forma severa en la infancia con crisis comiciales y discapacidad intelectual. Otras manifestaciones son los trastornos motores o visuales progresivos y los cuadros deficitarios agudos por isquemia y, menos probable, por hemorragia[1,34,35].

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas (destacando las lesiones faciales) y la neuroimagen, siendo la RM craneal la técnica de elección para detectar la angiomatosis leptomeníngea (facilitado con la administración de contraste) y la atrofia cortical subyacente.

La TAC craneal es menos sensible, pero es útil para detectar las calcificaciones cerebrales asociadas.

El pilar fundamental del tratamiento es el control de las crisis, ya que con elevada frecuencia son resistentes al tratamiento farmacológico. En casos severos estaría indicada la cirugía lesional, o incluso la hemisferectomía[1,35].

Por otro lado, aunque no existe un consenso, puede valorarse la utilización de ácido acetil-salicílico en dosis bajas con el fin de disminuir el riesgo de eventos isquémicos en los pacientes con importantes defectos de perfusión cerebral.

El pronóstico del SWS depende fundamentalmente de la extensión de la angiomatosis leptomeníngea y su efecto sobre la perfusión cerebral, así como del control de las crisis[1].

7. MALFORMACIONES VASCULARES ESPINALES (MVE)

Aunque las MVE son muy infrecuentes, presentan una importante morbilidad y suponen una causa relevante de errores diagnósticos de mielopatía en la edad adulta.

Clásicamente se clasifican dependiendo de la localización (intramedular, perimedular, radicular y extradural) y del patrón de flujo (alto flujo, bajo flujo y sin shunt arteriovenoso). Generalmente las MVE de alto flujo son congénitas, se manifiestan por alteraciones hemodinámicas (insuficiencia cardíaca o fenómeno de robo de flujo), efecto masa o hemorragias y se diagnostican en la infancia y adolescencia. Por el contrario, las de bajo flujo generalmente son lesiones adquiridas de la edad adulta o avanzada y se manifiestan como una mielopatía progresiva[36] (Tabla 5).

Tabla 5. Esquema de las malformaciones vasculares espinales

Tipo	*Shunt* de alto flujo	*Shunt* de alto flujo	Ausencia de *shunt*
Intramedulares	• MAV		• Cavernomas • ADV
Perimedulares	• PM de alto flujo	• PM de bajo flujo	• Varices piales • Aneurismas arteriales
Radiculares	• MAV radicular	• FAV dural	• Cavernomas
Extradurales	• FAVE extradural de alto flujo	• FAVE extradural de bajo flujo	• Cavernomas • Varices epidurales

PM: perimedulares; FAVE: fístula arteriovenosa espinal; ADV: anomalía del desarrollo venoso.

7.1 Clasificación

- **Malformación arteriovenosa intramedular**

  Son lesiones congénitas de alto flujo con conexiones de una o más arterias aferentes, a través de un nidus, a una o varias venas de drenaje. Entre el 10 a 30 % se asocian a aneurismas espinales, siendo más frecuentes en la región cervical.

  La presentación clínica puede ser como mielopatía rápidamente progresiva o aguda por un sangrado intramedular. La recurrencia de los sangrados es más frecuente en la infancia y en lesiones cervicales[36,37].

- **Fístula arteriovenosa perimedular**

  Se dividen en tres tipos dependiendo del tamaño y del número de arterias y venas implicadas, aunque se considera que representan un espectro de una misma lesión con capacidad de progresión, partiendo de un pequeño *shunt* hasta llegar a un mayor desarrollo de lesión vascular con dilataciones aneurismáticas. El tipo I son lesiones de bajo flujo, presentes generalmente en pacientes mayores con datos de mielopatía progresiva. Los tipos II y III generalmente congénitas, serían lesiones de alto flujo y se manifiestan en pacientes jóvenes fundamentalmente como hemorragia intramedular o hemorragia subaracnoidea. Con frecuencia están asociadas a síndromes vasculares como la telangiectasia hemorrágica hereditaria[36].

- **Fístula arteriovenosa espinal dural**

  Son el equivalente de las FAV craneales a nivel espinal. Generalmente son lesiones adquiridas, predominantemente en la región dorsal, localizándose el *shunt* entre una arteria radiculomedular y el sistema venoso perimedular[36,38,39].

- **Malformación arteriovenosa radicular**

  Lesiones vasculares muy infrecuentes, en las cuales el *shunt* arteriovenoso presenta un nidus

localizado en una raíz nerviosa. Estas lesiones son más frecuentes en el segmento cervical. Generalmente son lesiones de alto flujo[36].

- **Fístulas arteriovenosas extradurales**

  Las lesiones de alto flujo se caracterizan por drenar en un plexo venoso interno dilatado. Se suelen manifestar como mielopatía progresiva, con dolor radicular por compresión de las venas epidurales dilatadas. Generalmente son lesiones congénitas, aunque pueden ser secundarias a traumatismos o cirugías.

  Las lesiones de bajo flujo no presentan conexión radiculomedular y tienen un curso benigno[36,38,39].

7.2 Diagnóstico

Se basa en una elevada sospecha en el contexto clínico adecuado y en los estudios de neuroimagen. En ocasiones, debido al curso lentamente progresivo, se plantea el diagnóstico de una mielitis inflamatoria, lo que conlleva a la realización de un estudio de líquido cefalorraquídeo. Esto puede provocar un error diagnóstico debido a que existe una hiperproteinorraquia hasta en el 75 % de los casis y una leve pleocitosis en el 35 %[36].

La TAC y la angioTAC medular tienen una menor sensibilidad que la RM medular, por lo que su utilidad en el diagnóstico de este tipo de lesiones es escasa, salvo en los casos que debutan con sangrado[36].

La RM medular tiene una menor capacidad diagnóstica en las lesiones de bajo flujo debido a que pueden objetivarse datos inespecíficos o superponibles a los de una mielitis inflamatoria y porque, hasta en un 60 % de los casos, no se visualizan las señales de vacío de flujo en secuencias T2. En estos casos las secuencias angiográficas o con gadolinio aumentan la sensibilidad, siendo incluso mayor en las secuencias dinámicas de angioRM (TRICKS). En las malformaciones de alto flujo presenta una buena sensibilidad para detectar las alteraciones de señal intramedular (lesiones hiperintensas en secuencias de T2 con afectación de varios segmentos con captación variable de contraste) y casi en el 100 % de los casos se visualizan las señales de vacío de flujo. Además, la sensibilidad para objetivar las hemorragias es muy elevada. Un aspecto importante a considerar es que en numerosas ocasiones no coincide el nivel de la lesión medular en la resonancia con la localización de la fístula[36].

A pesar del desarrollo de las técnicas de neuroimagen no invasivas, el *gold standard* es la arteriografía medular, por la capacidad de evaluar adecuadamente la hemodinámica de la malformación y su elevada sensibilidad en la detección de las fístulas de bajo flujo. No obstante, debido a la complejidad de la técnica y a que deben cateterizarse múltiples segmentos radiculares, en ocasiones pueden ocurrir falsos negativos en malformaciones de bajo flujo[36, 40] (Figuras 13 y 14).

7.3 Tratamiento

La mayoría de las malformaciones espinales deben ser consideradas para tratamiento por su elevada morbilidad y su curso progresivo. Muchas veces, el objetivo del tratamiento es estabilizar la clínica neurológica. La elección de tratamiento quirúrgico o endovascular dependerá del tipo de lesión y de la experiencia en cada centro tras la evaluación de un equipo multidisciplinar[36,38,39].

A pesar de esta premisa, en algunas ocasiones existe una oclusión espontánea de las malformaciones de bajo flujo por la trombosis del *shunt* tras un traumatismo, episodio de deshidratación o incluso tras la angiografía medular[36].

8. PUNTOS CLAVE

- **Anomalía del desarrollo venoso (ADV)**

  Supone la malformación vascular más frecuente, siendo mayoritariamente incidental.

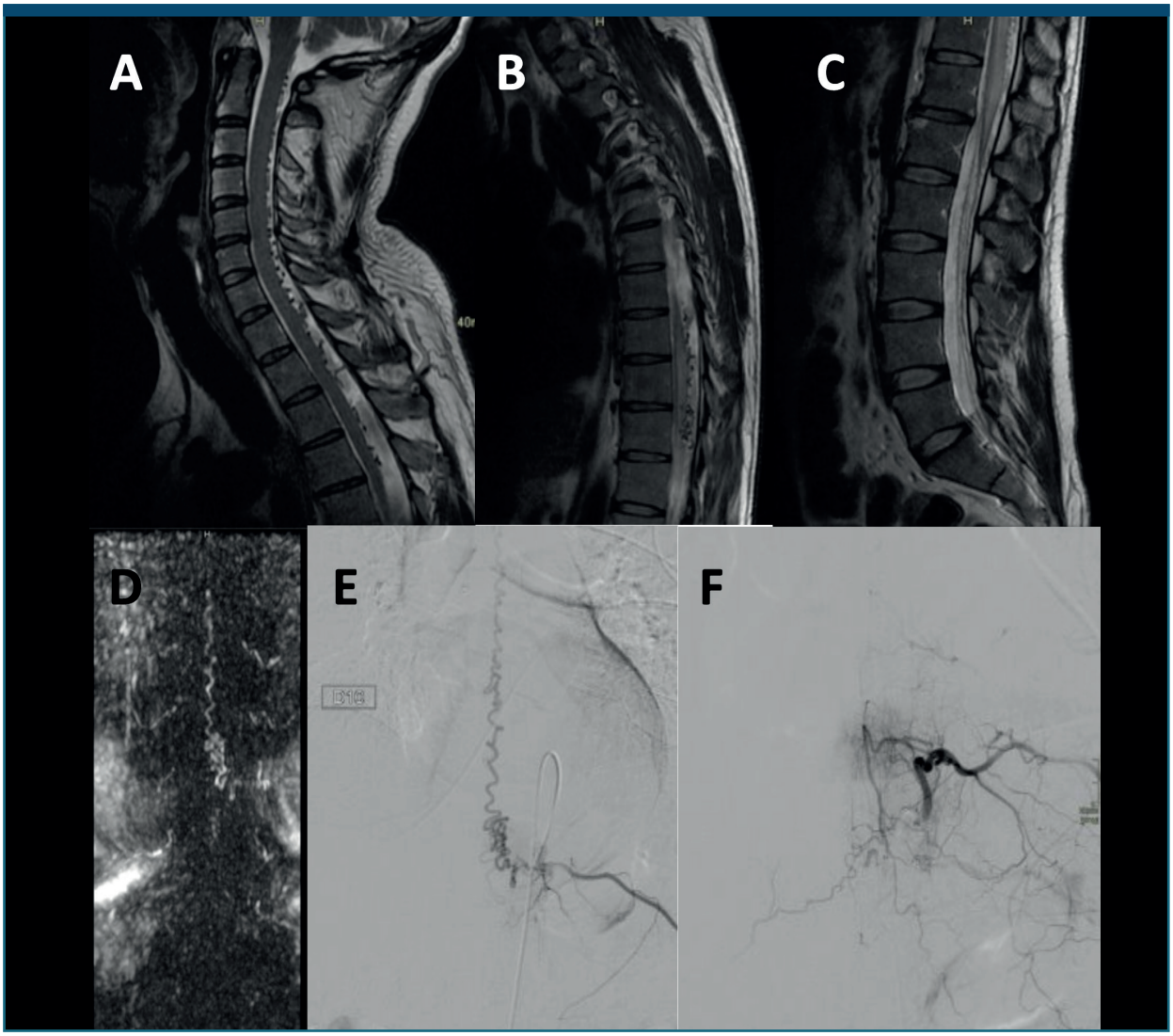
  Presenta una morfología típica en neuroimagen conocida como «cabeza de medusa».

- **Cavernoma**

  Son lesiones dinámicas, angiográficamente ocultas, con elevada tendencia a sangrar, fundamentalmente las situadas en el tronco cerebral.

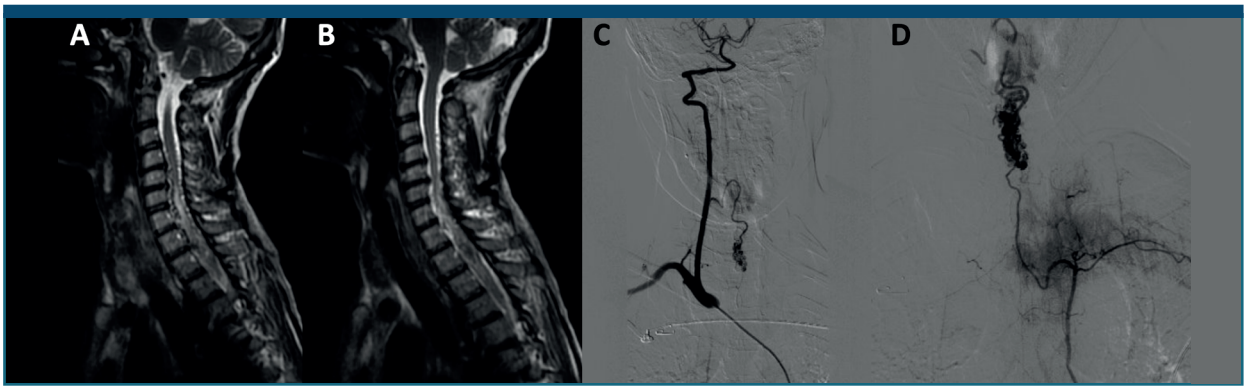
  La mayoría de los casos son únicas, 80 % supratentoriales y un 20-30 % se asocian a una ADV. En el 20 % de los casos son múltiples con un patrón de herencia autosómico dominante.

Figura 13. FAV radicular D10



RM medular con imágenes de vacío de señal serpiginosas en la región posterior medular (A, B, C) y zona radicular lumbosacra (C), con lesión intramedular hiperintensa que provoca engrosamiento medular (B, C). D) RM medular con secuencias TRICKS que muestra una estructura vascular serpiginosa dorsal. E) Arteriografía medular que muestra una FAV dorsal radicular D10. F) Resolución de la FAV tras la embolización.

Figura 14. MAV espinal cervical



A) RM cervical que muestra una lesión hiperintensa medular cervical amplia con imágenes de vacío de señal perimedulares de aspecto serpiginoso. B) RM cervical que objetiva además una lesión hipointensa ovalada intramedular en segmento T2 congruente con sangrado agudo. C y D) Arteriografía medular con MAV espinal con aferencia de arteria vertebral (C) y radicular dorsal (D).

La presentación clínica más frecuente son las crisis, aunque generalmente son lesiones asintomáticas.

El tratamiento dependerá de la localización y del riesgo de resangrado.

- **Malformación arteriovenosa (MAV)**

  Son lesiones generalmente congénitas y muy frecuentemente asintomáticas.

  Son una causa importante de hemorragia cerebral en la adolescencia y el adulto joven, siendo la manifestación más frecuente.

  El mayor factor de riesgo de sangrado es presentar una hemorragia previa (incluso asintomática).

  El tratamiento de las MAV no rotas no está claramente definido y siempre debe realizarse (incluido las sintomáticas) tras un abordaje multidisciplinar.

- **Fístula arteriovenosa**

  Conexión directa entre arterias y los senos venosos o las venas sin la existencia de un nidus.

  Lesiones de elevado riesgo de sangrado, determinado por la existencia de drenaje venoso cortical retrógrado.

  Las fístulas carótido-cavernosas se manifiestan con clínica oftalmológica progresiva: alteración oculomotora, visual y enrojecimiento ocular.

  El tratamiento más empleado es el endovascular.

- **Telangiectasia capilar**

  Son lesiones generalmente incidentales localizadas en el puente.

  Pueden ser múltiples y asociarse a síndromes malformativos vasculares.

- **Malformaciones vasculares espinales**

  Lesiones infrecuentes que provocan importante morbilidad, generalmente como mielopatía progresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo-Rangel C, Marín G, Hernández-Contreras KA, et al. Atlas of nervous system vascular malformations: A systematic review. Life (Basel) 2022;12(8):1199.
2. Ruíz DS, Yilmaz H, Gailloud P. Cerebral developmental venous anomalies: current concepts. Ann Neurol 2009;66(3):271-83.
3. Pereira VM, Geibprasert S, Krings T, et al. Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. Stroke 2008;39(12):3201-15.
4. Idiculla PS, Gurala D, Philipose J, et al. Cerebral cavernous malformations, developmental venous anomaly, and its coexistence: A review. Eur Neurol 2020;83(4):360-368.
5. Flemming KD, Lanzino G. Cerebral cavernous malformation: What a practicing clinician should know. Mayo Clin Proc 2020;95(9):2005-2020.
6. Globisch MA, Onyeogaziri FC, Smith RO, et al. PU. Dysregulated hemostasis and immunothrombosis in cerebral cavernous malformations. Int J Mol Sci 2022;23(20):12575.
7. Li D, Zheng JJ, Weng JC, et al. Neurological outcomes of untreated brainstem cavernous malformations in a prospective observational cohort and literature review. Stroke Vasc Neurol 2021;6(4):501-510.
8. Kuroedov D, Cunha B, Pamplona J, et al. Cerebral cavernous malformations: Typical and atypical imaging characteristics. J Neuroimaging 2023;33(2):202-217.
9. Bubenikova A, Skalicky P, Benes V Jr, et al. Overview of cerebral cavernous malformations: comparison of treatment approaches. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93(5):475-480.
10. Dammann P, Santos AN, Wan XY, et al. Cavernous malformations: Updates in surgical management and biology. Neurosurg Clin N Am 2022;33(4):449-460.
11. Fotakopoulos G, Andrade-Barazarte H, Kivelev J, et al. Brainstem cavernous malformations management: Microsurgery vs. Radiosurgery, a meta-analysis. Front Surg 202218:630134.
12. Zafar A, Quadri SA, Farooqui M, et al. Familial cerebral cavernous malformations. Stroke 2019;50(5):1294-1301.
13. Rutledge C, Cooke DL, Hetts SW, et al. Brain arteriovenous malformations. Handb Clin Neurol 2021;176:171-178.
14. Vetiska S, Wälchli T, Radovanovic I, et al. Molecular and genetic mechanisms in brain arteriovenous malformations: new insights and future perspectives. Neurosurg Rev 2022;45(6):3573-3593.
15. Chen CJ, Ding D, Derdeyn CP, et al. Brain arteriovenous malformations: A review of natural history, pathobiology, and interventions. Neurology 2020;95(20):917-927.

16. Pérez-Alfayate R, Grasso G. State of the art and future direction in diagnosis, molecular biology, genetics, and treatment of brain arteriovenous malformations. World Neurosurg 2022;159:362-372.
17. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, et al.; ARUBA co-investigators. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2020;19(7):573-581.
18. Cenzato M, Delitala A, Delfini R, et al. Position statement from the Italian Society of Neurosurgery on the ARUBA Study. J Neurosurg Sci 2016;60(1):126-30.
19. Magro E, Gentric JC, Darsaut TE, et al. Responses to ARUBA: a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials. J Neurosurg. 2017;126(2):486-494.
20. Link TW, Winston G, Schwarz JT, et al. Treatment of unruptured brain arteriovenous malformations: a single-center experience of 86 patients and a critique of the a randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations (ARUBA) trial. World Neurosurg. 2018;120:e1156-e1162.
21. Karlsson B, Jokura H, Yang HC, et al. The NASSAU (New ASSessment of cerebral Arteriovenous Malformations yet Unruptured) Analysis: Are the results from the ARUBA trial also applicable to unruptured arteriovenous malformations deemed suitable for gamma knife surgery? Neurosurgery 2019;85(1):E118-E124.
22. Volovici V, Meling TR. The impact of ARUBA on the clinical practice of unruptured brain arteriovenous malformations: big data, poor evidence and measuring impact on health policy. Acta Neurochir (Wien) 2021;163(9):2487-2488.
23. Pulli B, Chapman PH, Ogilvy CS, et al. Multimodal cerebral arteriovenous malformation treatment: a 12-year experience and comparison of key outcomes to ARUBA. J Neurosurg 2019;1:1-10.
24. De Leacy R, Ansari SA, Schirmer CM, et al; SNIS Standards and Guidelines Committee, SNIS Board of Directors. Endovascular treatment in the multimodality management of brain arteriovenous malformations: report of the Society of NeuroInterventional Surgery Standards and Guidelines Committee. J Neurointerv Surg 2022;14(11):1118-1124.
25. Sugiyama T, Grasso G, Torregrossa F, et al. Current concepts and perspectives on brain arteriovenous malformations: A review of pathogenesis and multidisciplinary treatment. World Neurosurg 2022;159:314-326.
26. Alexander MD, Darflinger R, Cooke DL, et al. Cerebral arteriovenous fistulae. Handb Clin Neurol 2021;176:179-198.
27. Reynolds MR, Lanzino G, Zipfel GJ. Intracranial dural arteriovenous fistulae. Stroke 2017;48(5):1424-1431.
28. Elhammady MS, Ambekar S, Heros RC. Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of cerebral dural arteriovenous fistulas. Handb Clin Neurol 2017;143:99-105.
29. Alkhaibary A, Alnefaie N, Alharbi A, et al. Intracranial dural arteriovenous fistula: a comprehensive review of the history, management, and future prospective. Acta Neurol Belg 2022. doi:10.1007/s13760-022-02133-6.
30. Larson AS, Flemming KD, Lanzino G, et al. Brain capi llary telangiectasias: From normal variants to disease. Acta Neurochir 2020;162:1101-1113.
31. Labeyrie PE, Courthéoux P, Babin E, et al. Neurological involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Neuroradiol 2016;43(4):236-45.
32. Chung MG. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Handb Clin Neurol 2015;132:185-97.
33. Viteri-Noël A, González-García A, Patier JL, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics, pathophysiology, diagnosis, and management. J Clin Med 2022;11(17):5245.
34. Maraña Pérez AI, Ruiz-Falcó Rojas ML, Puertas Martín V, et al. Análisis del síndrome de Sturge-Weber: Estudio retrospectivo de múltiples variables asociadas. Neurología 2017;32:363-370.
35. Bianchi F, Auricchio AM, Battaglia DI, et al. Sturge-Weber syndrome: An update on the relevant issues for neurosurgeons. Childs Nerv Syst 2020;36:2553–2570
36. Gailloud P. Spinal vascular malformations: Angiographic evaluation and endovascular management. Handb Clin Neurol 2021;176:267-304.
37. Lee YJ, Terbrugge KG, Saliou G et al. (2014). Clinical features and outcomes of spinal cord arteriovenous malformations: comparison between nidus and fistulous types. Stroke45:2606-2612.
38. lrings T, Geibprasert S. Spinal dural arteriovenous fistulas. Am J Neuroradiol 2009;30:639-648.
39. Cenzato M, Debernardi A, Stefini R et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: outcome and prognostic factors. Neurosurg Focus 2012;32:E11.
40. Gailloud P. Diagnostic inefficiency of non selective spinal angiography (flush aortography) in the evaluation of the normal and pathological spinal vasculature. Curr Probl Diagn Radiol 2016,45:180-184.

CAPÍTULO 52

Enfermedades de las venas y senos cerebrales

María Payá Montes
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Esther González Villar
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Tomás Segura
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral (TVC) es una entidad infrecuente, que presenta una incidencia de 3-7 casos por millón de habitantes y año, representando así el 0,5-1 % de todos los ictus[1]. Puede afectar a cualquier grupo de edad, aunque es más común en pacientes jóvenes, con una media de edad entre los 20 y los 40 años. Se ha descrito un predominio femenino en la mayoría de las series, en probable relación con la presencia de factores de riesgo específicos de este sexo (embarazo, puerperio, tratamiento anticonceptivo)[2].

Su etiopatogenia y peculiaridades clínicas la diferencian de la enfermedad isquémica arterial cerebral pero también de la enfermedad tromboembólica venosa sistémica. Se presenta en contextos tan diversos como la toma de anovulatorios en mujeres sanas, trombofilias hereditarias o adquiridas, enfermedades infecciosas o inflamatorias, neoplasias o traumatismos.

Sus manifestaciones clínicas dependen del seno o vena cerebral trombosados, siendo la cefalea, los síntomas focales deficitarios y las crisis epilépticas las más características. Considerada clásicamente una entidad benigna, su curso puede complicarse con epilepsia sintomática, déficits neurológicos focales incapacitantes o hipertensión intracraneal progresiva, y sigue siendo aún hoy causa de discapacidad grave y mortalidad en una proporción significativa de pacientes. Sin embargo, la mejoría progresiva de las técnicas diagnósticas permite en nuestros días diagnosticar un mayor número de casos con expresión clínica liviana[3]. No obstante, es preciso seguir profundizando en estrategias que ayuden a mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de las TVC.

Además, dadas las múltiples causas y factores predisponentes, es fundamental que no solo los médicos neurólogos conozcan esta entidad y sepan cuándo sospecharla. Así, debería suscitar un especial interés también en médicos otorrinos, ginecólogos, oncólogos, hematólogos, anestesistas, reumatólogos y especialistas en medicina de familia o urgencias.

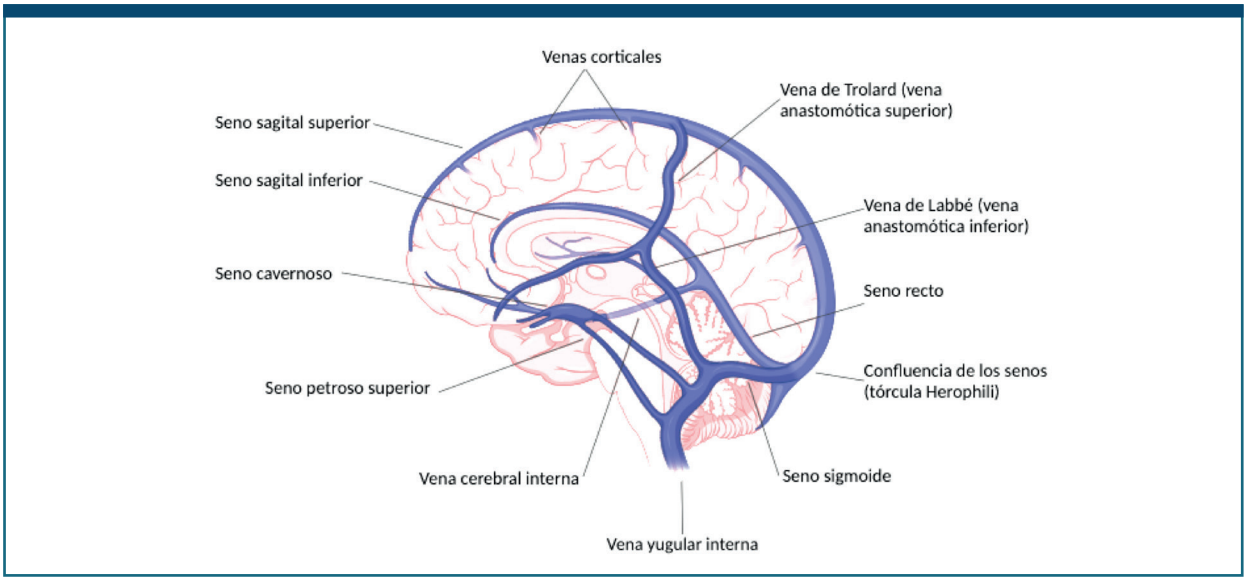
2. ANATOMÍA

La anatomía del sistema venoso intracraneal es mucho más variable que la del sistema arterial. Consta de tres grandes sistemas: sistema venoso superficial, sistema venoso profundo y los senos venosos durales[4] (Figuras 1).

- **Sistema venoso superficial**

  Las venas superficiales (o corticales) discurren por la superficie cortical. No acompañan a las arterias y presentan amplia variabilidad

Figura 1



Visión esquemática de los senos venosos durales, el sistema venoso superficial y profundo.

anatómica en cuanto a número, localización y anastomosis. De esta manera, el diagnóstico arteriográfico de oclusiones aisladas puede suponer un verdadero reto. En el sistema superficial destacan las siguientes: vena de Trolard (anastomótica superior, a nivel fronto-parietal, con aferencia a seno sagital superior), vena de Labbé (anastomótica inferior, en la superficie temporal) y vena silviana superficial (en el borde posterior de la cisura de Silvio, recibe las venas temporo, parieto y fronto silvianas).

- **Sistema venoso profundo**

Recibe el drenaje de la sustancia blanca profunda, cuerpo calloso, ganglios de la base, tálamos y tronco cerebral. Estas venas de drenaje pertenecientes al sistema profundo, junto con las dos venas basales de Rosenthal y las venas cerebrales internas, convergen en la vena cerebral magna (vena de Galeno). Esta estructura es una vena única que se encuentra en la línea media, pasa por debajo del esplenio del cuerpo calloso y se une con el seno sagital inferior formando el seno recto. De esta forma se observa que las venas pertenecientes al sistema venoso profundo drenan a los senos venosos.

- **Senos venosos durales**

Estas estructuras avalvulares representan la vía principal de drenaje venoso cerebral. Discurren entre las láminas externa (perióstica) e interna de la duramadre.

Dentro del grupo superior encontramos el seno sagital superior, seno sagital inferior, seno recto (los tres confluyen en la denominada prensa de Herófilo, torcular o confluencia de los senos), senos transversos y senos sigmoides (Figura 2).

- **Seno sagital superior (SSS)**: recoge la sangre de las venas superficiales de ambas convexidades cerebrales. Es la principal vía de drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR), absorbido a nivel de las vellosidades aracnoideas. Se sitúa en la línea media (borde superior de la hoz), desde la apófisis crista galli hasta la protuberancia occipital interna, para terminar como parte de la confluencia de senos (prensa de Herófilo), que no suele ser simétrica.

- **Seno sagital inferior**: se localiza en el borde inferior de la mitad posterior de la hoz del cerebro, siguiendo la misma orientación que el cuerpo calloso. Recibe las venas del sistema profundo. Se une a la vena cerebral magna (vena de Galeno) y en conjunto forman el seno recto.

- **Seno recto**: recorre la unión de la hoz del cerebro con la tienda del cerebelo. Recibe la afluencia del seno sagital inferior y la vena cerebral magna (vena de Galeno). Drena en

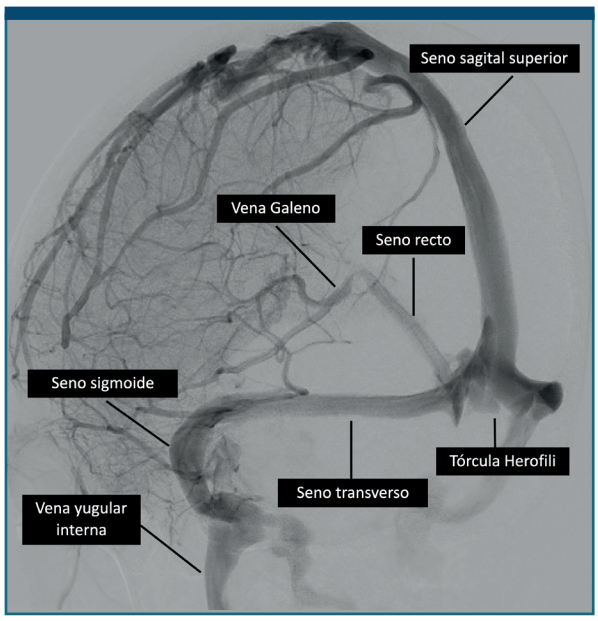
la confluencia de los senos, o bien se une al seno transverso izquierdo.

- **Senos transversos**: suelen ser asimétricos (frecuente dominancia del derecho) y se orientan desde la confluencia de los senos hasta el extremo posterior de la porción petrosa del temporal. Reciben el aflujo de los senos petrosos superiores. Se continúan como senos sigmoideos.

- **Senos sigmoideos**: reciben el aflujo de los senos petrosos inferiores. Se continúan en el sector posterolateral del foramen yugular con el bulbo de las venas yugulares internas, que constituyen la vía final de drenaje.

Por otra parte, dentro del denominado grupo inferior, que se corresponde con las vías de drenaje más anteriores, es conveniente destacar ambos senos cavernosos (que reciben el drenaje de las venas oftálmicas, entre otras) y otros senos interconectados con ellos, señalando aquí principalmente los senos petrosos superiores (que drenan en los senos transversos) e inferiores (desembocan en los senos sigmoideos-venas yugulares internas).

Figura 2



Angiografía convencional de los principales senos durales y su relación entre sí, así como el drenaje en las venas yugulares internas.

3. FISIOPATOLOGÍA

Las TVC pueden afectar a los grandes senos venosos, al sistema venoso profundo o a las venas cerebrales corticales, de una manera parcial o completa. La localización más frecuente es el seno sagital superior, seguido de los senos transversos y el seno recto, si bien hasta el 90 % de las trombosis afecta a múltiples vasos[5].

Los territorios venosos están menos definidos que los arteriales debido a la presencia de gran cantidad de anastomosis corticales extensas, que permiten el desarrollo de vías alternativas de drenaje venoso en caso de producirse una oclusión. De este hecho también puede inferirse en algunos casos de trombosis venosa a nivel del sistema superficial, menor volumen de lesión final.

Es común que los trombos venosos se originen en un seno y puedan progresar hacia venas corticales. Por otra parte, también pueden ocurrir de forma independiente en estructuras venosas más profundas: seno recto, vena de Galeno, venas cerebrales internas o venas de Rosenthal. A nivel de los senos o del sistema profundo, esta anatomía es más constante, con presencia de menor colateralidad, lo que influye en que estas trombosis se asocien con frecuencia a peor pronóstico.

Es sencillo comprender que la oclusión de uno o varios vasos venosos induce un aumento progresivo de la presión venosa. Aunque inicialmente es posible la compensación mediante la dilatación de las venas cerebrales y el reclutamiento de los vasos colaterales, la elevación continuada de la presión venosa puede causar edema vasogénico (debido a la disfunción de la barrera hemato-encefálica) y a su vez disminución de la presión de perfusión cerebral y el flujo sanguíneo, con aparición de lesiones isquémicas secundarias (infartos venosos). Así los dos tipos de edema, citotóxico y vasogénico pueden coexistir, aunque este último sea el predominante (a diferencia de los infartos arteriales). Además, al producirse lesión en el sistema venoso y capilar, es posible el desarrollo de hemorragias corticales y en algunos casos, hemorragia con componente subaracnoideo.

La presencia de TVC puede además bloquear o limitar la absorción fisiológica de LCR a través de las granulaciones aracnoideas, lo que provoca un aumento progresivo de presión intracraneal, una complicación asociada de forma clásica sobre todo a los casos de oclusión del seno sagital superior.

De esta manera, la trombosis venosa cerebral puede ser la causa de dos entidades fisiopatológicas diferentes: infarto venoso cortical con síndromes neurológicos focales e hipertensión intracraneal.

Los cambios en la estasis sanguínea y la composición de la sangre asociados a disfunción de la pared del vaso llevan a un desequilibrio entre procesos protrombóticos y fibrinolíticos, predisponiendo a una trombosis venosa progresiva, de ahí que los distintos síndromes clínicos puedan evolucionar en periodos muy variables, desde horas hasta semanas.

4. ETIOLOGÍA

La etiopatogenia es similar independientemente de la estructura venosa afecta. En el 85 % de los casos puede encontrarse al menos un factor predisponente tras un estudio etiológico amplio y en aproximadamente la mitad de los pacientes se demuestra la coexistencia de varios factores de riesgo[6].

Aunque la mayoría de casos en las series publicadas suelen ser menores de 50 años, es importante señalar que la edad de aparición y el pronóstico van a venir marcados en gran parte por la etiología[7].

La etiología es muy variable. Los factores predisponentes más frecuentemente mencionados en las diferentes series son el uso de anticonceptivos orales y la presencia de un estado de hipercoagulabilidad en el contexto de trombofilia (hereditaria o adquirida). En pacientes de más de 55 años la presencia de una neoplasia (conocida u oculta) o la de alteraciones hematológicas diferentes a la hipercoagulabilidad se hacen más frecuentes. En edad infantil un porcentaje considerable de los casos se relacionan con infecciones a nivel ORL por continuidad (mastoiditis, sinusitis). Dada la potencial variabilidad, resulta fundamental en los casos de TVC realizar un estudio en profundidad de factores predisponentes, también los menos conocidos, pues el diagnóstico etiológico correcto permitirá instaurar el plan terapéutico más conveniente.

Las causas más frecuentes de trombosis venosa cerebral pueden clasificarse de la siguiente manera, y están recogidas en la Tabla 1:

- **Trombofilia**

  Las trombofilias, hereditarias o adquiridas, pueden estar presentes hasta en el 34 % de los casos. Deficiencias o inactividad funcional de las proteínas C y S, de la antitrombina III, la mutación del factor V de Leyden y las mutaciones en el gen de la protrombina son las más frecuentes descritas en estos pacientes. Con respecto a las causas adquiridas, conviene recordar el síndrome antifosfolípido, a tener en cuenta en casos de etiología a priori desconocida.

- **Farmacológica**

  Constituye una de las principales causas en países desarrollados, estando los anticonceptivos orales implicados en el 54 % de los casos ocurridos en mujeres menores de 50 años y en el 33 % del total. Se ha observado menor incidencia de casos con el uso de formulaciones comerciales bajas en estrógenos. Otros fármacos a menudo relacionados son los tratamientos hormonales antineoplásicos como el tamoxifeno[8], algunos quimioterápicos (cisplatino) y la terapia hormonal sustitutiva.

- **Embarazo y puerperio**

  Los casos descritos ocurrieron de forma general durante el último trimestre o el puerperio, muchas veces en coexistencia de otros factores predisponentes.

- **Infecciones**

  Inicialmente se describieron casos en el contexto de infecciones parameníngeas como mastoiditis (frecuente afectación de seno transverso), otitis o sinusitis. También pueden producirse en el contexto de una meningitis bacteriana, o incluso por infecciones sistémicas (casos descritos en los últimos años, asociados a infección aguda por SARS-CoV-2 y probablemente la respuesta inflamatoria sistémica secundaria incluso sin otros factores de riesgo predisponentes identificados)[9,10].

- **Neoplasias**

  Se identificaron en porcentajes variables en las series, aproximadamente el 7-10 % de los casos.

  Este grupo incluye neoplasias hematológicas (leucemias o linfomas) o neoplasias sólidas. Es poco frecuente en personas jóvenes, pero va adquiriendo más prevalencia en edades más

Tabla 1

Principales etiologías de las trombosis venosas cerebrales	
Trombofilia **Hereditaria:** • Mutación G20210A gen protrombina • Mutación factor V Leyden • Déficit de antitrombina, proteína C o S • Mutación metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) **Adquirida:** • Síndrome antifosfolípido • Hiperhomocisteinemia • Síndrome nefrótico	**Enfermedades sistémicas** • Enfermedad inflamatoria intestinal • Lupus eritematoso sistémico • Granulomatosis con poliangeitis • Sarcoidosis • Enfermedad de Behçet • Hipertiroidismo • Deshidratación grave
Fármacos • Anticonceptivos orales • Tratamientos hormonales antineoplásicos (tamoxifeno) • Quimioterapia no hormonal • Terapia hormonal sustitutiva	**Cáncer sistémico** • Neoplasias sólidas • Neoplasias hematológicas • Neoplasia oculta
Infecciones • ORL: otitis, mastoiditis, sinusitis • Meningitis bacteriana • Infecciones sistémicas (COVID-19)	**Causas mecánicas** • Traumatismo craneal • Tumor bóveda craneal • Punción lumbar • Cateterización de venas yugulares • Procedimientos neuroquirúrgicos
Enfermedades hematológicas • Policitemia y trombocitemia • Anemia • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Coagulación intravascular diseminada (CID)	**Etiología múltiple**

avanzadas. Resulta fundamental pensar en la posibilidad de neoplasia oculta como la causa del proceso de TVC.

- **Enfermedades sistémicas**

  Dentro de este amplio grupo podemos identificar enfermedades reumatológicas como la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Behçet.

  Así mismo, encontramos otras entidades como las enfermedades inflamatorias intestinales, alteraciones endocrinas como el hipertiroidismo o la deshidratación grave.

- **Factores mecánicos**

  Entre los factores predisponentes más conocidos en este apartado están el traumatismo craneal, la punción lumbar, complicaciones de intervenciones neuroquirúrgicas o cateterización de venas yugulares. En ocasiones, la presencia de un tumor de la bóveda craneal puede ocluir el SSS por mecanismo de compresión directa.

- **Causas múltiples**

  Hasta en el 44 % de los casos coexisten varias causas. Uno de los ejemplos más frecuentes es la combinación de anticonceptivos orales, trombofilia, tabaquismo y obesidad en mujeres jóvenes, o con otros factores facilitadores, como la sepsis, el puerperio o el postoperatorio. Por ello, es obligatorio estudiar la presencia de todos los factores mencionados anteriormente[11].

5. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la TVC son muy variables y van a depender principalmente de la loca-

lización de la oclusión venosa (Tabla 2), el sexo y la edad (en pacientes mayores la alteración del nivel de consciencia y/o del estado mental son formas de manifestación frecuentes mientras que en jóvenes predomina la cefalea o la hipertensión intracraneal), el daño del parénquima cerebral, la velocidad de instauración y la presencia de hipertensión intracraneal. A pesar de que el curso clínico suele ser subagudo, también puede tener un debut agudo o crónico y los signos y síntomas se pueden agrupar en tres grandes síndromes:

- **Síndrome de hipertensión intracraneal** (cefalea, náuseas con o sin vómitos, papiledema y alteraciones visuales).
- **Síndrome neurológico focal** (déficits focales o crisis epilépticas).
- **Encefalopatía** (múltiples signos focales, alteración del nivel de consciencia).
- **Cefalea**

  Es la forma de presentación más frecuente. Está presente en el 90 % de los pacientes y es el único síntoma en el 25 % de los casos[12]. Las características son diversas; a pesar de que suele manifestarse de forma subaguda con empeoramiento progresivo en horas o días, también puede debutar como una cefalea en trueno o recordar a una migraña con o sin aura. El dolor puede ser difuso o localizado y la localización no tiene relación con el seno afecto salvo en el caso de la trombosis del seno sigmoideo que suele cursar con cefalea occipital[13]. En el caso de que exista hipertensión intracraneal asociará empeoramiento con la maniobra de Valsalva, papiledema o paresia del VI par craneal.

- **Déficits neurológicos focales**

  Pueden aparecer horas o días después de la cefalea y suelen ser consecuencia de la presencia de un infarto venoso. Las manifestaciones clínicas dependerán del lugar de trombosis venosa[5] (Tabla 2). Las más frecuentes son la paresia de uno o ambos miembros inferiores o la hemiparesia en infartos frontoparietales y la afasia en infartos temporales. No es infrecuente que los déficits puedan fluctuar y empeorar tras una convulsión.

- **Crisis epilépticas**

  Ocurren en los primeros días tras la TVC en uno de cada tres pacientes[14]. Pueden ser focales o generalizadas y son factores de riesgo para su aparición la presencia de hemorragias intracraneales (intraparenquimatosa y subaracnoidea), infartos o edema, la trombosis venosa cortical, la trombosis del seno sagital superior y la aparición de déficits neurológicos focales.

- **Encefalopatía y alteración del nivel de consciencia**

  Aunque infrecuente, puede ocurrir en infartos de venas profundas o múltiples senos por disfunción talámica bilateral o aumento de la presión intracraneal.

Otras manifestaciones clínicas menos habituales son la hemorragia subaracnoidea o la parálisis de múltiples pares craneales.

6. DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha clínica de TVC el primer paso a nivel diagnóstico será realizar una prueba de neuroimagen urgente. Aparte de la neuroimagen, que aportará el diagnóstico definitivo al visualizar directamente el trombo o detectar una alteración del flujo venoso, se realizarán estudios de laboratorio que aunque no son capaces de confirmar o descartar la presencia de trombosis, están orientados a identificar la etiología de la misma.

- **Neuroimagen**

  El diagnóstico de TVC se realiza con pruebas de imagen que confirmen la presencia de un trombo y/o una alteración del flujo sanguíneo en los senos venosos o las venas cerebrales a través de signos directos o indirectos. Tanto la angioTC venosa como la angiorresonancia venosa cerebral son las pruebas diagnósticas de elección[6].

  La TC simple es la prueba diagnóstica inicial recomendada en los pacientes que consultan por cefalea, crisis o déficits neurológicos y será especialmente útil para descartar otras causas (ictus, hemorragia subaracnoidea o lesiones ocupantes de espacio).

Tabla 2

Manifestaciones clínicas de la TVC según el lugar de trombosis	
Vena/seno ocluido	**Signos y síntomas**
Seno sagital superior	**Hipertensión intracraneal** • Cefalea • Náuseas, vómitos • Visión borrosa • Papiledema • Parálisis pares craneales • Alteración del nivel de consciencia **Déficits focales (en caso de progresión a venas corticales)** • Afasia • Hemianopsia • Hemiparesia y/o hemianestesia contralateral • Paraparesia (en caso de afectación bilateral) **Crisis epilépticas** • Síntomas psiquiátricos aislados (raro)
Seno transverso	• Asintomático o cefalea (en caso de trombosis unilateral del seno transverso no dominante) • Hemiparesia contralateral • Afasia (en caso de afectación de hemisferio dominante) • Hipertensión intracraneal (ver seno longitudinal superior) • Paresia IX-XXI par craneal • Ataxia (en caso de extensión a venas cerebelosas)
Seno sigmoideo	• Dolor en región mastoidea • Paresia VI, VII o VIII par craneal
Sistema venoso profundo	• Encefalopatía (desde somnolencia hasta coma) • Déficits motores (bilaterales, fluctuantes)
Venas corticales	• Déficits focales (ver seno longitudinal superior) • Crisis epilépticas
Seno cavernoso	• Cefalea frontal y retroocular, quemosis, proptosis, paresia oculomotora (III, IV, VI, V3)

En aproximadamente un tercio de los pacientes con TVC es posible encontrar hiperdensidad en el seno afecto[15] lo que se conoce como signo del triángulo denso (hiperdensidad en forma de triángulo en el seno sagital superior o las venas cerebrales profundas) (Figura 3) o el signo de la cuerda (hiperdensidad en el seno transverso o en las venas corticales). Es importante tener en cuenta que en la mayoría de los casos la TC simple será de utilidad para detectar signos indirectos como infartos venosos, edema o hemorragias. La presencia de infartos venosos (áreas de hipodensidad que no respetan territorios arteriales, múltiples o bilaterales, con o sin transformación hemorrágica o que afectan a la sustancia blanca subyacente respetando la corteza) representa el signo indirecto más específico[16]. Aunque no es común, la TVC puede manifestarse como una hemorragia subaracnoidea (típicamente localizada en la convexidad) por lo es importante pensar en esta entidad ante la presencia de hemorragias subaracnoideas no traumáticas en regiones distantes al polígono de Willis. La TC simple es normal en más del 30 % de los pacientes por lo que en todos los casos con sospecha de TVC es necesario ampliar el estudio de imagen[5].

A pesar de que la resonancia magnética y la angiorresonancia venosa cerebral son las pruebas más sensibles para detectar material trombótico (Figura 4), especialmente si se utilizan secuencias T2* gradiente de eco (GRE) y de susceptibilidad magnética (SWI) (Figura 5), actualmente tanto la angioRM como la angioTC en fase venosa son las pruebas de imagen recomendadas para confirmar el diagnóstico. La elección de una u otra dependerá de la accesibilidad a las mismas y el estado clínico del paciente.

Uno de los signos directos más frecuentemente encontrados en la trombosis del seno longitudinal superior, tanto en la TC como en la RM con contraste en fase venosa, es el signo del delta vacío, presente desde la fase aguda hasta crónica (entre el día 5 y 2 meses del inicio)[16]. Los signos indirectos son similares en ambas técnicas (edema, isquemia y hemorragias).

Es necesario tener en cuenta que la RM es la mejor técnica para valorar la afectación del parénquima cerebral y puede ser de utilidad para conocer la evolución de la TVC ya que la apariencia del trombo en las diferentes secuencias dependerá del estadio evolutivo[17] (Tabla 3). La sensibilidad de las secuencias *time of-flight* (TOF) es menor que la de la angiorresonancia con contraste. Las granulaciones aracnoideas, los septos intraseno y las variantes de la normalidad (hipoplasia y atresia de los senos) pueden ser fuente de falsos positivos.

En los casos donde la angioRM o la angioTC no sean concluyentes, o se sospeche la coexistencia de una fístula dural, se recomienda la realización de una angiografía diagnóstica[6,12].

- **Estudios de laboratorio**

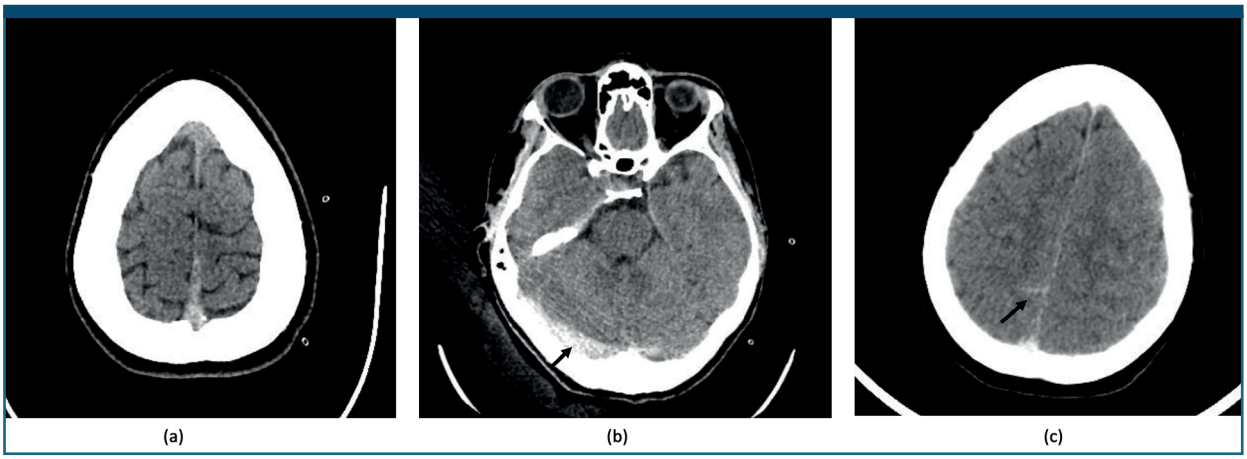
Con respecto a los estudios de laboratorio, se recomienda realizar una analítica sanguínea que incluya hemograma, bioquímica y coagulación y en caso de alteración en alguno de estos parámetros ampliar el estudio etiológico de forma dirigida. Los niveles elevados de dímero D apoyan el diagnóstico, pero niveles normales no lo descartan y es frecuente encontrarlos fuera de la fase aguda. Los valores de dímero D tienen un elevado valor predictivo negativo en los casos que se presentan como cefalea aislada[18].

En los pacientes con alta sospecha de la existencia de un estado protrombótico subyacente, es decir, aquellos con historia familiar o personal de trombosis venosa, TVC en pacientes jóvenes o si no existen factores de riesgo predisponentes, es necesario completar el estudio de trombofilia congénita y adquirida, autoinmunidad y serologías.

En un 15 % de los casos no será posible identificar la causa o el factor de riesgo asociado[19]; sin embargo, es necesario continuar el estudio fuera de la fase aguda ya que algunas patologías (síndrome antifosfolípido, policitemia, tumores, enfermedad inflamatoria intestinal...) son descubiertas semanas o meses tras el episodio de trombosis. En este aspecto es conveniente recordar que los niveles de proteína C, S y antitrombina pueden estar falsamente disminuidos en pacientes con trombosis aguda y títulos elevados de anticuerpos del síndrome antifosfolipídico deben ser confirmados al menos 12 semanas tras el episodio agudo.

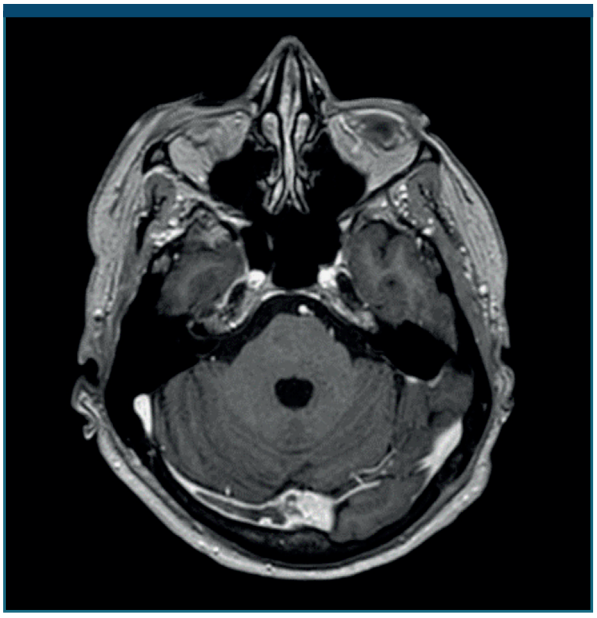
En pacientes mayores con un contexto clínico sugestivo es preciso descartar la presencia de neoplasias ocultas que hayan podido actuar como desencadenantes.

Figura 3



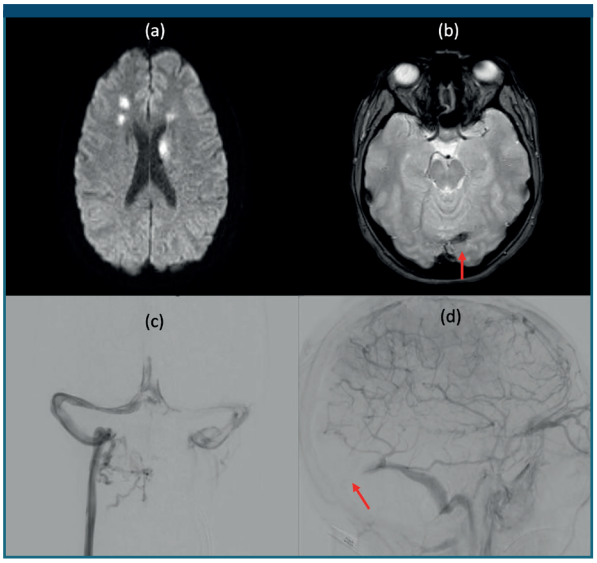
A) Corte axial de TC cerebral sin contraste que muestra una hiperdensidad en el seno longitudinal superior o «signo del triángulo denso». B) Corte axial de TC cerebral sin contraste que muestra una hiperdensidad en el seno transverso derecho (flecha) en comparación con el izquierdo lo que se conoce como «signo de la cuerda». C) Corte axial de TC cerebral del mismo paciente que muestra una fina línea hiperdensa parasagital derecha (flecha) «signo de la cuerda» por trombosis de una vena cortical.

Figura 4



Corte axial de RM con contraste potenciada en T1 donde se puede apreciar un defecto de repleción en el seno transverso derecho compatible con una trombosis venosa aguda.

Figura 5



Trombosis venosa cerebral masiva. A) Corte axial de RM cerebral en secuencia DWI que muestra la existencia de múltiples lesiones isquémicas profundas en distintos territorios en una paciente de 29 años, en tratamiento con anticonceptivos orales, que acudió a urgencias por cefalea y vómitos de 1 mes de evolución; B) Imagen T2* de la misma paciente que muestra una señal hipointensa en el seno transverso izquierdo (flecha) compatible con trombosis evolucionada. A pesar del tratamiento anticoagulante hubo un empeoramiento neurológico que precisó arteriografía y trombectomía mecánica. (C, D) Nótese la oclusión venosa del seno longitudinal superior e inferior, el seno transverso izquierdo, la tórcula y y el seno recto (flecha).

Tabla 3. Hallazgos en resonancia magnética según el estadio evolutivo de la TVC

Apariencia del trombo en RM según el estadio evolutivo	
Tiempo de evolución	• Iso/hipointenso al tejido cerebral en T1 • Iso/hipointenso al tejido cerebral en T2
Desde el día 6 al día 15	• Hiperintenso en T1 • Hiperintenso en T2
> 2 semanas	• Variable en T1 y T2 • Hipointenso en T2 GRE y SWI

TVC: trombosis venosa cerebral; SWI: *susceptibility-weighted imaging*; GRE: *gradient recalled echo*.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse de manera precoz tras conocer el diagnóstico de TVC y está basado en tres pilares:

1) Repermeabilizar la vena o el seno trombosado mediante tratamiento anticoagulante.

2) Revertir la causa en caso de factores predisponentes (fármacos, deshidratación o sepsis).

3) Prevenir o tratar las complicaciones asociadas (crisis, hipertensión intracraneal).

- **Anticoagulación**

  A pesar de que la evidencia de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha es débil, la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) —a dosis terapéuticas ajustada a peso y función renal— es el tratamiento recomendado en la TVC incluso si existe hemorragia intracraneal asociada[6]. En el caso de precisar una rápida reversión de la anticoagulación (intervención quirúrgica inminente) se recomienda la utilización de heparina no fraccionada.

  Si a pesar del tratamiento anticoagulante el paciente presenta deterioro clínico se pueden considerar técnicas endovasculares como la trombólisis o la trombectomía mecánica (Figura 5).

  En pacientes con trombosis trombocitopénica inmune inducida por vacunas (VITT) o por heparina (HIT) se recomienda evitar el uso de HBPM y HNF y utilizar en su lugar inmunoglobulinas intravenosas y anticoagulantes orales no heparínicos (fondaparinux o ACOD)[4].

Una vez superada la fase aguda, dado el elevado riesgo de recurrencia[20], es necesario continuar con el tratamiento anticoagulante. Se recomienda anticoagulación con antagonistas de la vitamina K con un objetivo de INR estándar (entre 2 y 3). La duración de la anticoagulación, basada en consensos de expertos y guías de práctica clínica, va a depender de la etiología de la TVP (Tabla 4). Por el momento y a la espera de más ensayos clínicos el uso de ACOD en pacientes con TVC no se recomienda, salvo en el caso ya comentado de VITT o HIT.

- **Tratamiento de las complicaciones**

  - **Hipertensión intracraneal**

    Los pacientes con alto riesgo de presentar aumento de la presión intracraneal (edema extenso, grandes infartos o hemorragias intracraneales) deben ser manejados en una unidad de cuidados intensivos. Dentro del tratamiento médico se incluyen las terapias osmóticas (manitol) la hiperventilación (PCO2 30-45 mmHg) y elevar la cabecera de la cama. El uso de punciones lumbares evacuadoras puede ser una alternativa segura para reducir la presión intracraneal siempre que no existan en el TC hallazgos con riesgo de herniación. No hay evidencia sobre el beneficio de la acetazolamida, aunque puede ser utilizada en pacientes con cefalea refractaria o alteraciones visuales. No se recomienda el uso de corticoides salvo que exista una enfermedad inflamatoria subyacente. En el caso de infartos extensos con efecto masa y herniación cerebral, se debe plantear la craniectomía descompresiva[6] , la cual se asocia con una evolución favorable en el 50 % de los casos y una mortalidad entre el 15-18 %[2,15].

  - **Crisis epilépticas**

    En caso de crisis se recomienda el uso de fármacos antiepilépticos ajustados al perfil del paciente, siendo importante evitar aquellos FAE que puedan interferir con el tratamiento anticoagulante. Se recomienda mantener el tratamiento al menos un año para evitar nuevos episodios. No se recomienda su uso como tratamiento profiláctico.

8. PRONÓSTICO

El pronóstico es generalmente bueno, siempre que se identifique y trate en las primeras fases de la enfermedad. La mortalidad es de aproximadamente un 8 % de los casos, ya sea como consecuencia directa de la TVC o a causa del factor desencadenante[20]. Los factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad son el sexo masculino, la alteración del nivel de conciencia, la trombosis del sistema venoso profundo, el desarrollo de hemorragias cerebrales, las infecciones o la presencia de patología tumoral. A pesar de la alta tasa de supervivencia muchos pacientes presentan secuelas en forma de síntomas de ansiedad, depresión y deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo es un problema presente es más del 30 % de los pacientes tras la TVC[22], sobre todo cuando hay afectación del sistema venoso profundo.

El riesgo de recurrencia es bajo: 2-7 % para TVC y 4-7 % para otras trombosis sistémicas[20] siendo la raza negra, los antecedentes de tromboembolismo venoso recurrente y la presencia de uno o más anticuerpos antifosfolípidos los factores que más se asocian con un mayor riesgo de recidiva[23].

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El drenaje venoso intracraneal consta de tres grandes sistemas: sistema venoso cortical, sistema venoso profundo y senos venosos cerebrales. La patología que con más frecuencia afecta al sistema venoso es la trombosis venosa cerebral capaz de producir infartos venosos y elevación de la presión intracraneal.

- La TVC es una entidad infrecuente que suele afectar a pacientes jóvenes, en especial mujeres.

- Los factores de riesgo más comunes en la TVC son los estados de hipercoagulabilidad, el trata-

Tabla 4

Duración de la anticoagulación oral en TVC según la etiología
1 episodio de TVC + factor de riesgo transitorio: 3-6 meses
1 episodio de TVC + factor de riesgo leve (heterocigosis del factor V Leyden o la protrombina) o causa desconocida: 6-12 meses
2 episodios de TVC o 1 episodio + factor predisponente grave (SAF, deficiencia de proteína C, S o antitrombina III, mutación en homocigosis del factor V Leyden/protrombina o enfermedad inflamatoria): indefinido

miento anticonceptivo farmacológico, la obesidad, el embarazo y el puerperio, las infecciones y las neoplasias, entre otros.

- La cefalea es la forma de presentación más frecuente (hasta 90 % de los casos) y puede ser parte del síndrome de hipertensión intracraneal. Otras formas de presentación son los déficits neurológicos focales, las crisis epilépticas o la encefalopatía.

- La angioTC venosa y la angiorresonancia venosa cerebral son las pruebas diagnósticas de elección. La presencia de edema, infartos que no respetan territorios arteriales y la tendencia la transformación hemorrágica deben hacer sospechar afectación venosa y no arterial.

- Es necesario descartar la presencia de trombofilias (genéticas y adquiridas) en pacientes jóvenes con historia personal o familiar de trombosis y en ausencia de otros factores desencadenantes.

- El tratamiento de elección es la anticoagulación con heparinas en la fase aguda y antagonistas de la vitamina K en fases posteriores, se planteará tratamiento endovascular solo en casos de mala evolución. La duración de la anticoagulación dependerá de la etiología de la TVC.

- La TVC está asociada a buen pronóstico en el 80 % de los casos, siendo bajo el riesgo de recurrencia. El deterioro cognitivo es una secuela frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rigual R, Segura T, Fuentes B. Ictus isquémico de causa inhabitual y criptogénico. Trombosis venosa cerebral. Medicine (Baltimore) 2023;13(70):4108-19.
2. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 2017;26(8):1848-57.
3. Jianu DC, Jianu SN, Dan TF, et al. An Integrated Approach on the Diagnosis of Cerebral Veins and Dural Sinuses Thrombosis. Life. 2022;12(5):1-24.
4. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2021;385(1):59-64.
5. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: A practical guide. Pract Neurol. 2020;20(5):356-67.
6. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol. 2017;24(10):1203-13.
7. Segura T, Hernández-Fernández F, Masjuan J. Otras enfermedades cerebrovasculares. Vasculopatías no arteriosclerosas. Trombosis venosa cerebral. Medicine (Baltimore). 2015;11(71):4263-76.
8. Masjuan J, Pardo J, Callejo JM, et al. Tamoxifen: A new risk factor for cerebral sinus thrombosis. Neurology. 2004;62(2):334-35.
9. Thompson A, Morgan C, Smith P, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19. Pract Neurol. 2021;21(1):75-6.
10. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;41(8):1370-6.
11. Zhou Y, Jiang H, Wei H, et al. Venous stroke–a stroke subtype that should not be ignored. Front Neurol. 2022;13(3).
12. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(4):1158-92.
13. Wasay M, Kojan S, Dai AI, et al. Headache in Cerebral Venous Thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. J Headache Pain. 2010;11(2):137-9.
14. Lindgren E, Silvis SM, Hiltunen S, et al. Acute symptomatic seizures in cerebral venous thrombosis. Neurology. 2020;95(12):e1706-e1715.
15. Buyck PJ, De Keyzer F, Vanneste D, et al. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(8):1568-72.
16. Poon CS, Chang JK, Swarnkar A, et al. Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: Pictorial review. Am J Roentgenol. 2007;189(6 SUPPL.):64-75.
17. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis. Clin Radiol. 2020;75(4):254-264.
18. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: A systematic review and a meta-analysis of the literature. J Thromb Haemost. 2012;10(4):582-589.
19. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;352(17):1791-8.
20. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. Prognosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis: Results of the

International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-70.
21. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: A multicenter registry and a systematic review of individual patient data. Stroke. 2011;42(10):2825-31.
22. Bugnicourt JM, Guegan-Massardier E, Roussel M, et al. Cognitive impairment after cerebral venous thrombosis: A two-center study. J Neurol. 2013;260(5):1324-31.
23. Shu L, Bakradze E, Omran SS, et al. Predictors of Recurrent Venous Thrombosis After Cerebral Venous Thrombosis: Analysis of the ACTION-CVT Study. Neurology. 2022;99(21):e2368-e2377.

CAPÍTULO 53

Enfermedades vasculares de la médula espinal

Guillermo Parrilla Reverter
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Gonzalo de Paco Tudela
Servicio de Neurorradiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Alfredo Casasco González
Servicio de Neurorradiología, Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades vasculares de la médula espinal son poco frecuentes en comparación con las enfermedades cerebrovasculares. Sin embargo, es importante conocerlas porque sus manifestaciones clínicas pueden simular mielopatías de otro origen (inflamatorias o infecciosas sobre todo), y su diagnóstico es complejo, conllevando en muchas ocasiones un importante retraso que puede afectar el manejo y pronóstico de las mismas[1,2].

Dentro de estas patologías, el neurólogo general debe conocer al menos las cuatro más frecuentes: el infarto medular, las fístulas arteriovenosas durales espinales, las malformaciones arteriovenosas medulares, y el hematoma epidural. Las tres últimas requieren habitualmente tratamiento endovascular o quirúrgico, pero su diagnóstico temprano es responsabilidad del neurólogo, dentro del diagnóstico diferencial de las mielopatías.

2. INFARTO MEDULAR

Anatomía vascular relacionada. La vascularización arterial de la médula espinal se realiza a través de ramas de dos grandes ejes longitudinales principales: la a. espinal anterior y las a. espinales posteriores. Estos dos ejes se forman por la confluencia de diferentes aportes llamados arterias radiculomedulares (anteriores y posteriores) que, según el nivel medular, se originan en el tronco espinal de las a. vertebrales (nivel cervical), las a. segmentarias (nivel torácico), o las a. lumbares (nivel lumbar). La arteria de Adamkiewick (o gran arteria radiculomedular anterior) es por definición el aporte radiculomedular principal de la a. espinal anterior a nivel toracolumbar. Clásicamente se ha admitido que la a. espinal anterior y sus ramas irrigan los dos tercios anteriores de la médula y las a. espinales posteriores el tercio posterior, aunque en la práctica existe gran variabilidad anatómica, y por tanto clínica[3].

Etiología. Clásicamente la cirugía de aorta y la patología aórtica (disección, arterioesclerosis) se han considerado la etiología más frecuente de los infartos medulares, por un mecanismo embólico o de bajo gasto que afecta a las arterias radiculomedulares de la zona. Otras posibles etiologías y mecanismos son émbolos de aire en la enfermedad por descompresión de los buzos, embolismos cardíacos por fibrilación auricular o anomalías valvulares, embolismos fibrosos de los discos intervertebrales, o émbolos provenientes de una disección vertebral. En frecuentes ocasiones, no se encuentra una aparente causa subyacente más allá de la arterioesclerosis[4,5,6].

Clínica. Los infartos medulares afectan sobre todo al territorio de la a. espinal anterior, y el segmento medular más afectado es el torácico inferior, seguido del cervical. La clínica depende del segmento

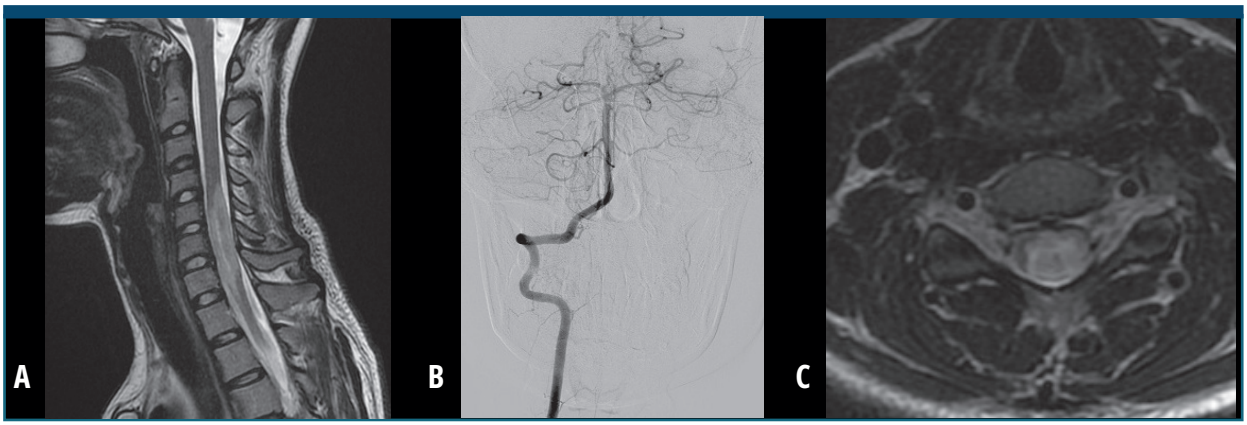
afecto. En los infartos medulares dorsales (torácicos) lo más frecuente es la aparición súbita de un dolor muy intenso en la zona baja de la espalda, asociado a paraparesia (vía piramidal), pérdida de sensibilidad al dolor y temperatura por debajo del dermatoma afecto (tractos espinotalámicos) y en ocasiones alteración esfinteriana. En los infartos cervicales suele existir dolor intenso en la nuca, tetraparesia, perdida de sensibilidad por debajo del cuello, y compromiso respiratorio ocasional. La sensibilidad vibratoria y la propioceptiva suele estar preservada al no haber afectación de los cordones posteriores, pero dada la variabilidad angiográfica antes comentada es frecuente encontrar patrones vasculares y clínicos mixtos[7-9].

Diagnóstico (Figura 1). La prueba de elección ante una sospecha de infarto medular es la RM urgente. Aunque tiene poca sensibilidad para el diagnóstico del infarto en agudo, es clave para descartar lesiones que requieran un manejo inmediato (mielopatías compresivas), y otras mielopatías que entran en el diagnóstico diferencial (inflamatorias, tumorales, autoinmunes, etc.). En el infarto medular subagudo (a partir de los 4-5 días) las secuencias T1 suelen ser normales o mostrar un ligero engrosamiento medular, y en las secuencias T2 y FLAIR se observan característicamente hiperintensidades en la parte central del segmento isquémico, en ocasiones acompañadas de infartos de los cuerpos vertebrales (también vascularizados por las a. segmentarias). La captación de contraste es poco frecuente, y en la fase crónica suele apreciarse atrofia y mielomalacia del segmento afecto. Dentro del estudio etiológico, cuando la causa del infarto medular no está clara, puede ser útil la realización de otras pruebas complementarias como la angio-TAC de aorta o vertebrales, la ecocardiografía o los estudios de hipercoagulabilidad[6,9,10].

Tratamiento. No existe un tratamiento genérico que se haya demostrado eficaz para el infarto medular, aunque sí existen series de casos asociados a etiologías concretas. Así, se recomienda mejorar la perfusión espinal mediante la colocación de un drenaje lumbar (para disminuir la presión del LCR) asociado a drogas vasopresoras (para subir la TA) en pacientes que presentan clínica medular después de ser sometidos a cirugías de aorta de alto riesgo. Si existe disección vertebral subyacente al infarto medular, se puede valorar antiagregación o anticoagulación. Si la causa es la enfermedad por descompresión, debe valorarse la terapia de oxígeno en cámara hiperbárica. Existen casos aislados tratados con trombolisis intravenosa, aunque hay que ser cuidadoso porque esta terapia está contraindicada si existe cirugía torácica reciente o una disección aórtica subyacente. Los corticoides no están indicados salvo que exista una vasculitis subyacente al infarto[11,12].

Pronóstico. El pronóstico del infarto medular es peor en los pacientes de mayor edad, clínica severa inicial, y falta de mejoría en las primeras 24-48 horas. A pesar de ello, existen estudios que demuestran mejorías significativas a largo plazo incluso en los pacientes que requieren silla de ruedas o sonda vesical al alta, por lo que una adecuada rehabilitación y un soporte familiar adecuado es imprescindible[13].

Figura 1



Infarto medular. A) RM cervical, corte sagital T2. Extensa tumefacción e hiperseñal medular en niveles C4-C7. B) Arteriografía por sustracción digital, inyección desde a. vertebral derecha, proyección anteroposterior. Interrupción de la a. espinal anterior a nivel cervical bajo. C) RM cervical, corte axial T2. Tumefacción e hiperseñal medular que afecta a la práctica totalidad de esta.

3. FÍSTULA ARTERIOVENOSA DURAL ESPINAL

Definición. Las fístulas arteriovenosas durales son comunicaciones directas (sin red capilar interpuesta) entre las arterias radiculomeníngeas y las venas radiculomedulares. Se encuentran situadas en la duramadre que envuelve a las raíces nerviosas, generalmente a la altura de los agujeros vertebrales, predominantemente en la región torácica baja[3,14].

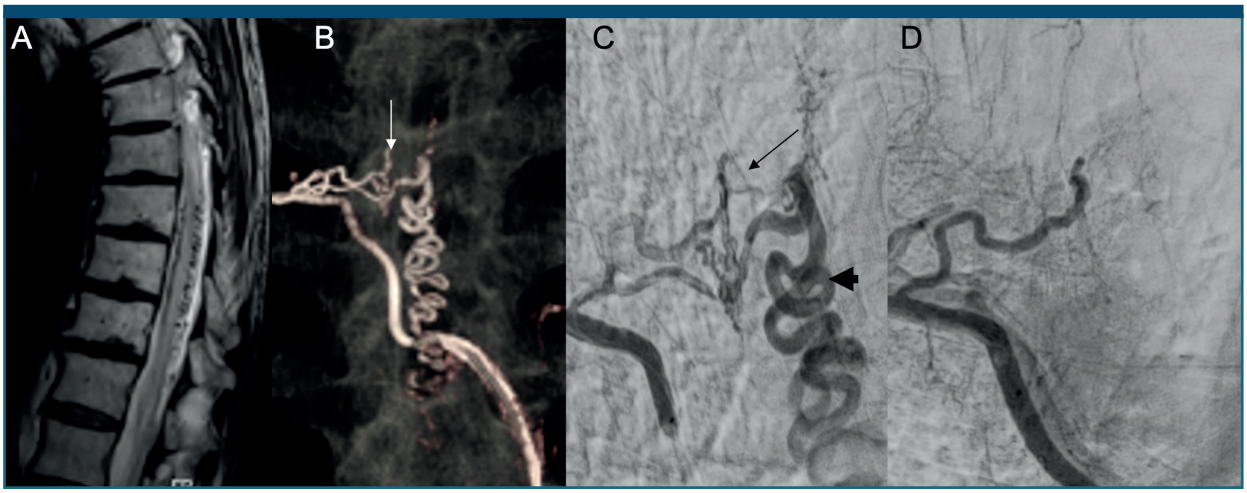
Anatomía vascular relacionada. Las arterias radiculomeníngeas son ramas que vascularizan la duramadre de la médula y las raíces nerviosas (no la piamadre ni el propio parénquima medular). Se originan de los troncos espinales correspondientes, y existen a casi todos los niveles medulares. Las venas radiculomedulares recogen la sangre de la médula, y de ahí contactan con el plexo venoso epidural y el paraespinal, para acabar en un sistema de drenaje venoso segmentario que va hacia las grandes venas y aurícula derecha[3,15].

Fisiopatología. La comunicación fistulosa entre las arterias radiculomeníngeas y las venas radiculomedulares genera un aumento de presión en estas últimas, que van aumentando progresivamente de tamaño y acaban por ser incapaces de realizar un adecuado drenaje medular. Esta hipertensión venosa da lugar a un edema medular progresivo e irregular que suele empezar por el cono, ya que el aumento de presión venosa se transmite inicialmente hacia la porción más inferior de la misma, y luego va ascendiendo progresivamente hacia los segmentos medulares más altos.

Clínica. Suelen afectar a hombres entre 60-70 años. A diferencia de los infartos medulares, la clínica suele ser lenta e insidiosa, aunque algunos pacientes refieren una progresión en brotes, y excepcionalmente un inicio agudo. El cuadro más frecuente es el de un síndrome de cono o toracolumbar lentamente progresivo y atípico, lo que hace que los errores diagnósticos sean frecuentes (hernia de disco, polineuropatía, Guillain-Barré, estenosis de canal o esclerosis lateral amiotrófica), y el retraso diagnóstico medio mayor de dos años. Los síntomas iniciales suelen afectar a miembros inferiores y algunos datos característicos son la asimetría de los síntomas sensitivomotores (debilidad, parestesias), la afectación de los dermatomas sacros (hipoestesia y adormecimiento de la zona perianal, disfunción vesical), y la ausencia de afectación de miembros superiores (salvo en las fístulas cervicales, muy poco frecuentes). Los síntomas empeoran clásicamente con la bipedestación prolongada y el ejercicio[16,17].

Diagnóstico (Figura 2). La combinación de edema medular y venas perimedulares engrosadas y tortuosas es muy característica de las fístulas durales espinales. La RM muestra típicamente una lesión intramedular hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 que puede captar contraste y se extiende a lo largo

Figura 2



Fístula dural espinal. A) RM corte sagital T2 a nivel dorsal. Extensas estructuras serpiginosas con vacío de señal perimedular anterior y posterior. Hiperintensidad longitudinalmente extensa medular sugestiva de edema. B-D) Arteriografía medular por sustracción digital, inyección desde arteria segmentaria D9 derecha. B) Reconstrucción tridimensional que muestra la morfología completa de la fístula y el punto exacto de la misma (flecha blanca). C) Proyección anteroposterior que muestra el punto de fístula (flecha negra) y su drenaje venoso en un plexo perimedular dilatado y tortuoso (cabeza de flecha). D) Control post embolización con material líquido que muestra la desaparición de la fístula.

de 4-7 niveles vertebrales, llegando casi siempre hasta el cono. Las venas dilatadas se ven como estructuras tortuosas, gruesas e irregulares con vacío de flujo que se extienden por la cara anterior y posterior de la médula. La angioRM con contraste permite localizar la fístula frecuentemente, pero la arteriografía medular sigue siendo imprescindible para la confirmación, la caracterización y el tratamiento de las fístulas durales[18,19].

Tratamiento. El tratamiento consiste en la desconexión del punto de contacto entre las aferencias radiculomeníngeas y las venas radiculomedulares, y puede realizarse mediante técnicas endovasculares o cirugía abierta. El tratamiento endovascular consiste en la oclusión del mismo con agentes embólicos líquidos, y suele ser la primera opción terapéutica salvo cuando las aferencias arteriales de la fístula se encuentran muy próximas a la a. de Adamkiewicz o cualquier otro aporte medular franco. En estos casos existe un elevado riesgo de migración del material embólico a arterias sanas, por lo que se prefiere la cirugía abierta. En general, el tratamiento endovascular se asocia a menor estancia hospitalaria que el quirúrgico, pero existe mayor riego de recurrencias[20,21].

Pronóstico. El pronóstico depende sobre todo de la severidad clínica en el momento del diagnóstico y de que en el tratamiento (sea endovascular o quirúrgico) se consiga una desconexión completa de la fístula. Los pacientes con clínica avanzada tienen menos posibilidades de mejoría que aquellos con clínica leve, por lo que es muy importante la sospecha clínica temprana[20-22].

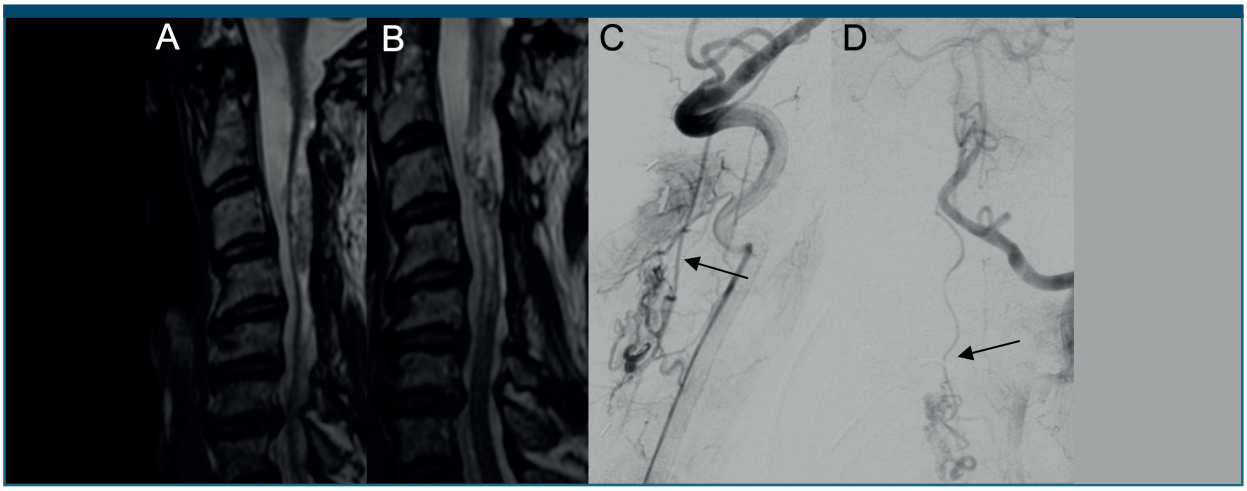
4. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS MEDULARES

Definición. Las malformaciones arteriovenosas medulares son comunicaciones entre ramas de la a. espinal anterior o posterior (ver anatomía relacionada en la sección de infarto espinal) y una vena medular, con un nido angiomatoso interpuesto que se encuentra en el propio parénquima intramedular o perimedular. Pueden presentarse de forma aislada o en síndromes genéticos como la telangiectasia hemorrágica hereditaria y el síndrome de Cobb[23,24].

Clínica. A diferencia de las fístulas durales, las malformaciones medulares suelen debutar con una hemorragia intramedular, siendo la causa más frecuente de hematomielia no traumática. La presentación más habitual es un dolor de espalda o radicular muy intenso y síntomas de mielopatía aguda. La hemorragia es más frecuente si la malformación presenta aneurismas de flujo, intranidales o venosos. Más raramente pueden producir síntomas crónicos secundarios al efecto masa o a congestión venosa[23,24].

Diagnóstico (Figura 3). Como ante cualquier cuadro medular agudo, la RM urgente es imprescindible. Los hallazgos en las malformaciones medulares suelen ser característicos, apreciándose la combi-

Figura 3



Malformación arteriovenosa medular parcialmente intervenida y embolizada. A y B) RM cervical, cortes sagitales T2. Estructuras serpiginosas de vacío de señal de localización intramedular, así como anterior y posterior. Atrofia medular y mielomalacia cervical. C y D) Arteriografía por sustracción digital, inyección desde a. vertebral izquierda, proyección lateral (C) y anteroposterior (D). Se aprecia el resto del nido malformativo (flechas) y su aferencia principal, un ramo cervical descendente que proviene de la a. vertebral.

nación de imágenes de vacío de flujo a nivel intra o perimedular (nido malformativo) y alteraciones de señal mixtas en secuencias T1 y T2 (hematomielia).

El diagnóstico de confirmación, al igual que en las fístulas durales, requiere la realización de una arteriografía medular[23,24].

Tratamiento. El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas medulares es muy complejo, ya que los vasos aferentes de la MAV provienen de las mismas ramas que vascularizan la médula, lo que aumenta mucho el riesgo de isquemia medular periprocedimiento. Tanto la opción quirúrgica como la endovascular solo deben realizarse en centros con amplia experiencia, y en muchas ocasiones la única opción posible es el tratamiento parcial de la lesión. La radiocirugía estereotáxica también es una opción, y puede utilizarse en combinación con las otras modalidades de tratamiento[23,24].

5. HEMATOMA EPIDURAL ESPINAL

Definición. El hematoma epidural espinal es una colección de sangre que se origina típicamente en el plexo venoso vertebral o en el de Batson, y se extiende hacia abajo ocupando el espacio epidural a lo largo de cuatro o más espacios vertebrales. Las localizaciones más frecuentes son la cervical y la torácica baja. Puede ser postraumático o espontáneo, y los factores de riesgo más frecuentes son el antecedente de cirugía espinal y la anticoagulación. No es frecuente encontrar una lesión vascular subyacente, aunque puede existir una fístula arteriovenosa epidural (extradural) hasta en el 15 % de los casos[25,26].

Clínica. Suelen cursar con clínica aguda consistente en dolor intenso de nuca o espalda y síntomas de mielopatía similares a los del infarto o el sangrado intramedular, aunque en este caso por un mecanismo compresivo extrínseco[25,26].

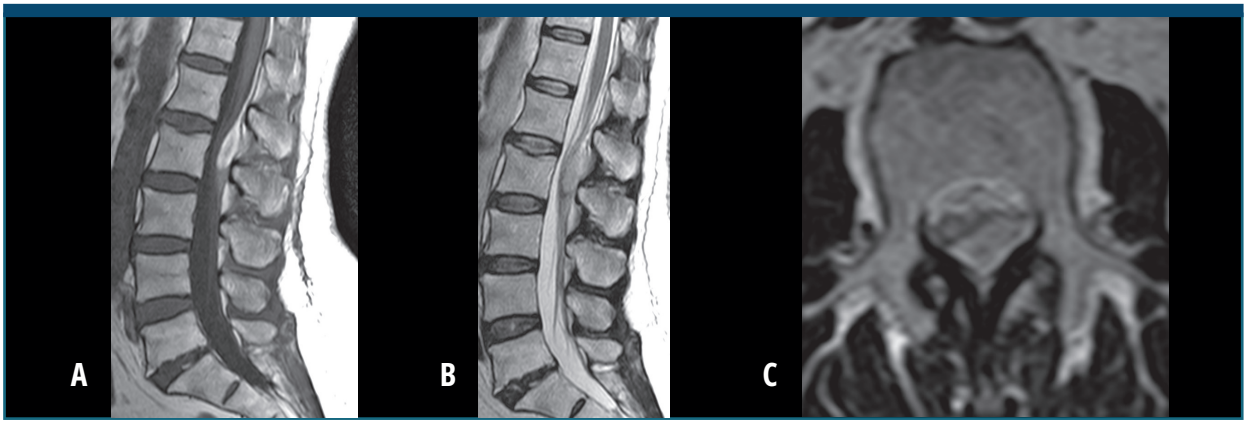
Diagnóstico (Figura 4). Como ya se ha comentado anteriormente, ante cualquier cuadro medular agudo la RM urgente es imprescindible. En los hematomas epidurales se aprecia una imagen con morfología de lente compresiva sobre la médula, iso/hiperintensa en T1, hiperintensa en T2, y que no capta contraste. El TC es menos sensible que la RM pero también puede ser diagnóstico, mostrando una lente hiperdensa que impronta la médula[25,26].

Tratamiento. El tratamiento del hematoma epidural es la evacuación quirúrgica urgente. El pronóstico tras la evacuación precoz del hematoma es generalmente bueno, con importante mejoría en la mayoría de los casos[27].

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandson TA, Friedman JH. Spinal cord infarction. Report of 8 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1989;68:282-292.
2. Thron A. Spinal dural arteriovenous fistulas. Radiologe 2001;41:955-960.
3. Santillan A, Nacarino V, Greenberg E et al. J Neurointervent Surg 2012;4:67-74.
4. Cheshire WP, Santos CC, Massey EW et al. Spinal cord infarction: etiology and outcome. Neurology 1996;47:321-330.
5. Romi F, Naess H. Spinal cord infarction in clinical

Figura 4



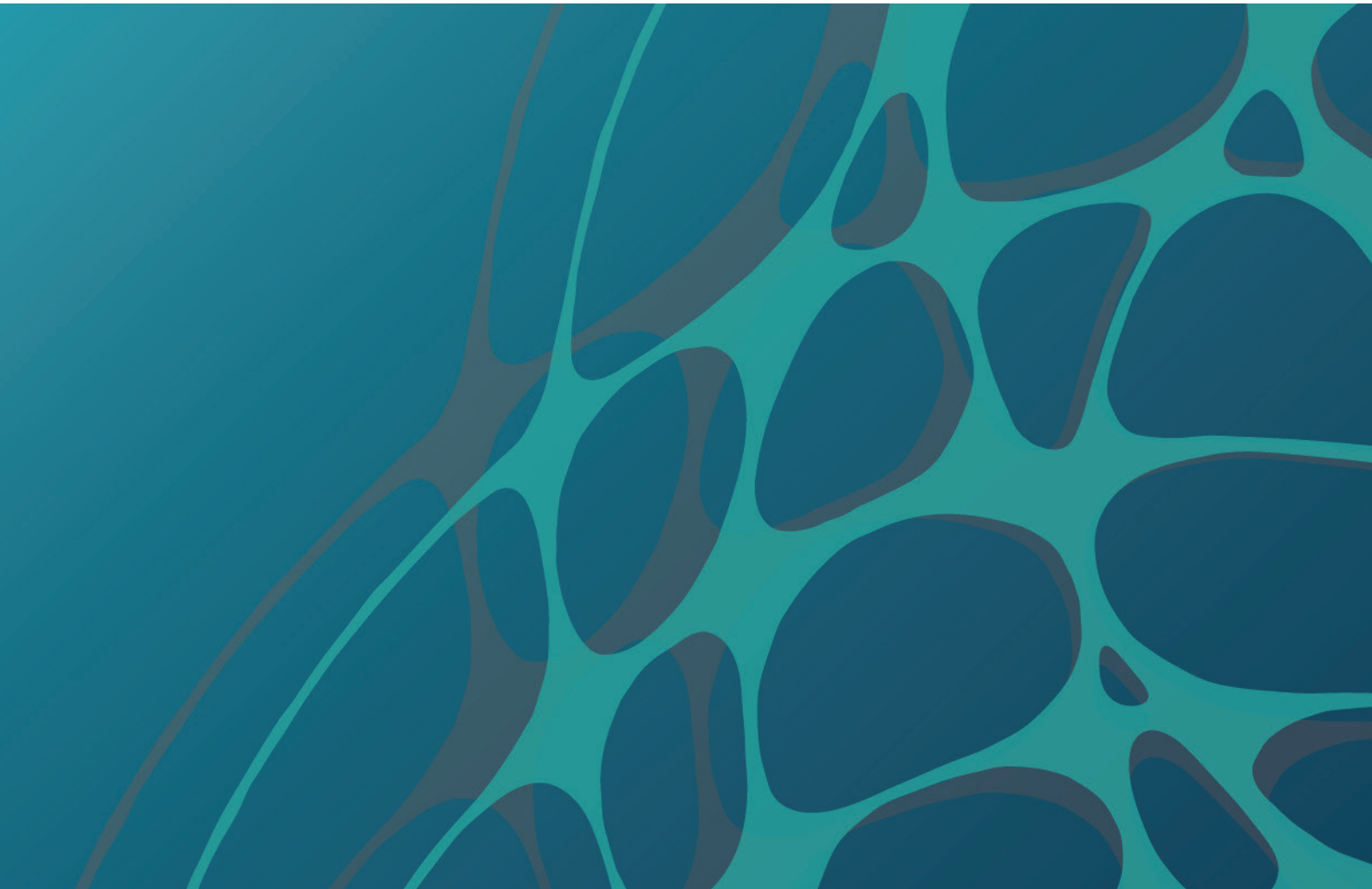
Hematoma epidural espinal. A) RM sagital T1 lumbar. B) RM sagital T2 lumbar. C) RM axial T2 lumbar. Colección extraaxial epidural posterior en niveles L1-L2, hiperintensa en T1 y T2, que condiciona estenosis moderada del canal lumbar.

neurology: a review of characteristics and long-term prognosis in comparison to cerebral infarction. Eur Neurol 2016;76:95-98.
6. Nasr DM, Rabinstein A. Spinal cord infarcts: risk factors, management and prognosis. Curr Treat Options Neurol 2017:19-28.
7. Novy J, Carruzzo A, Maeder P et al. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. Arch Neurol 2006;63:1113-20.
8. Kim SW, Kim RC, Choi B et al. Non-traumatic ischemic mielopathy: a review of 25 cases. Paraplegia 1988:26:262-72.
9. Cheng MY, Lyu RK, Chang YJ, et al. Spinal cord infarction in chinese patients. Clinical features, risk factors imaging and prognosis. Cerebrovasc Dis 2008;26:502-8.
10. Do-Dai DD, Brooks MK, Goldkamp A et al. Magnetic resonance imaging on intranedullary spinal cord lesions: a pictorial review. Curr Probl Diagn Radiol 2010;39:160-85.
11. McGarvey ML, Cheung AT, Szeto W et al. Management of neurologic complications of thoracic aortic surgery. J Clin Neurophysiol 2007;24:336-343.
12. Gempp E, Blatteau JE. Risk factors and treatment outcome in scuba divers with spinal cord decompression sickness. J Crit Care 2010;25:236-242.
13. Robertson CE, Brown RD Jr, Wijdicks EF et al. Recovery after spinal cord infarcts: long-term outcome in 115 patients. Neurology 2012:78:114-121.
14. Gómez PA, Lobato RD, Cañizal JL, et al. Malformaciones vasculares espinales. Neurocirugía 1990;1:129-138.
15. Borg N, Cutsforth-Gregory J, Oushy et al. Anatomy of spinal venous drainage for the neurointerventionalist: from puncture site to intervertebral foramen. Am J Neuroradiol 2022;43:517-25.
16. Lee J, Lim YH, Suh DC et al. Clinical presentation, imaging findings, and prognosis of spinal dural arteriovenous fistula. J Clin Neurosci 2016;26:105-109.
17. Narvid J, Hetts SW, Larsen D et al. Spinal dural arteriovenous fistulae: clinical features and long-term results. Neurosurgery 2008;62:159-166.
18. Toossi S, Josephson SA, Hetts SW et al. Utility of MRI in spinal arteriovenous fistula. Neurology 2012;79:25-30.
19. Morris JM, Kaufmann TJ, Campeau NG, et al. Volumetric myelographic magnetic resonance imaging to localize difficult-to-find spinal dural arteriovenous fistulas. L Neurosurg Spine 2011;14:398-404.
20. Sasamori T, Hida K, Yano S, et al. Long-term outcomes afterv surgical and endovascular treatment of spinal dural arteriovenous fistulae. Eur Spine J 2016;25:748-754.
21. Koch MJ, Stapleton CJ, Agarwalla PK, et al. Open and endovascular treatment of spinal dural arteriovenous fistulas: a 10-year experience. J Neurosurg Spine 2017;26:519-23.
22. Jellema K, Tijssen CC, van Rooij WJ, et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: long-term follow up of 44 patients. Neurology 2004;62:1839-1841.
23. Gross BA, Du R. Spinal glomus (type II) arteriovenous malformations: a pooled analysis of hemorrhage risks and results of intervention. Neurosurgery 2013;72:25-32.
24. Kalani MA, Choudhri O, Gibbs IC. Stereotactic radiosurgery for intramedullary spinal arteriovenous malformations. J Clin Neuosci 2016;29:162-167.
25. Lo CC, Chen JY, Lo YK, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma: a case report and review of the literature. Acta Neurol Taiwan 2012;21:31-34.
26. Yu J, Liu J, He C, et al. Spontaneous spinal epidural hematomas: a study of 55 cases focused on the etiology and treatment strategy. World Neurosurgery 2016;98:546-554.
27. Dziedzic T, Kunert P, Krych P et al. management and neurological outcome of spontaneous spinal epidural hematoma. J Clin Neurosci 2015;22:726-29.

VOLUMEN II

Manual del Residente de Neurología

Débora Mª Cerdán Santacruz
David García Azorín
Mar Mendibe Bilbao
Jesús Porta Etessam



BLOQUE VIII

Patologías neurológicas

Patología tumoral

Coordinadora

Inés Esparragosa Vázquez
Coordinadora del Grupo de Estudio de Neurooncología y Enfermedades Neuroinmunológicas Relacionadas de la SEN en el bienio 2023-2024.
Servicio de Oncología Médica, Instituto del Cáncer de Montpellier (ICM), (Francia).

CAPÍTULO 54

Tumores del SNC

Jaime Gállego Pérez de Larraya
Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. Coordinador Área de Tumores del Sistema Nervioso Central, Cancer Center Clínica Universidad de Navarra.

Rafael Ángel Villino Rodríguez
Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Farid Abedrabbo
Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen un capítulo relevante de la neurología. Su importancia radica en aspectos como la gran variedad de tumores existentes, la grave morbilidad neurológica asociada (relacionada con su tamaño, localización y carácter infiltrante), y el mal pronóstico y elevada mortalidad asociados a muchos de ellos[1]. Los avances recientes en el conocimiento genético de la tumorigénesis y en las distintas metodologías diagnósticas y terapéuticas están facilitando una mejor caracterización de estos tumores y una mejor aproximación terapéutica, y suponen un rayo de esperanza en el sombrío escenario que hasta ahora caracterizaba a esta patología neurológica[2].

Existen ciertas generalidades que ilustran el carácter heterogéneo de este grupo de enfermedades. Muchos de los tumores del SNC pueden afectar tanto al cerebro como a la médula espinal, pero algunos son más frecuentes que otros y además tienden a ocurrir de forma más característica en determinados rangos de edad. Así, los tumores cerebrales secundarios o metástasis son más frecuentes en adultos, mientras que lo contrario sucede en la población infantil. De los diferentes tumores sistémicos, los que tienen mayor propensión a metastatizar en el cerebro son los de mama, pulmón, melanoma y de células renales. Por otra parte, algunos tumores como el craneofaringioma, meningioma o schwanomma tienden a desarrollarse en zonas muy específicas de la cavidad craneal, dando lugar a manifestaciones clínicas características. Existen algunos factores como un estado de inmunosupresión, enfermedades genéticas de predisposición al cáncer como la neurofibromatosis, o la exposición a la radiación ionizante, que predisponen al desarrollo de algunos tumores del SNC. Finalmente, la dinámica de crecimiento y el carácter infiltrante es muy variable entre los distintos tumores del SNC, lo que en sí mismo tiene implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas importantes. Así, los gliomas difusos son el principal ejemplo de tumores infiltrantes y entre ellos el glioblastoma se caracteriza por un crecimiento muy rápido; por el contrario, los meningiomas son mayoritariamente neoplasias con márgenes bien definidos y crecimiento lento[1].

2. EPIDEMIOLOGÍA

Existen diferentes tipos de tumores cerebrales, con incidencias muy variables de unos a otros[3,4].

Las metástasis cerebrales constituyen el tipo de tumor cerebral, aunque secundario, más frecuente. Aproximadamente un 10-30 % de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales en algún momento de su enfermedad. El envejecimiento de la población, el uso extendido de pruebas de neuroimagen, la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer sistémico, y el empleo de fármacos antitumorales que no atraviesan la barrera hematoencefálica explican la creciente incidencia de las metástasis

cerebrales. Los tumores de pulmón, mama y melanoma representan alrededor del 75 % de todas las metástasis cerebrales, y hasta en un 15 % de pacientes el tumor primario puede ser desconocido[5].

Según datos globales, los tumores cerebrales primarios representan el 2 % de todos los cánceres, con una incidencia de 15 casos por cada 100 000 personas por año, incluyendo tanto tumores benignos como malignos. La incidencia anual de estos últimos es de 7 por 100 000 habitantes, y en la mayoría de los casos ésta se incrementa, al igual que la mortalidad, con la edad[3,4].

Los meningiomas son los tumores intracraneales más frecuentes, aunque su incidencia exacta no se conoce porque muchos cursan de forma asintomática y se detectan casualmente en estudios de neuroimagen realizados por otros motivos que no guardan relación con los mismos. La mayoría de ellos, alrededor de un 95 %, pueden considerarse benignos o grado 1, mientras que solo un 5 % son atípicos o grado 2 y un 1-2 % resultan anaplásicos o grado 3. Son más frecuentes en mujeres, lo que junto con el hallazgo de receptores de estrógenos y progesterona en los mismos sugiere un posible papel etiopatogénico de estas hormonas[3,4,6].

Aproximadamente un 80-85 % de todos los tumores cerebrales primarios malignos son gliomas difusos, caracterizados precisamente por su carácter infiltrante difuso en el parénquima cerebral. El más frecuente y agresivo de todos ellos es el glioblastoma, cuya incidencia aumenta a partir de los 40 años hasta alcanzar un pico entre los 65-85 años. Los gliomas de menor grado, astrocitomas u oligodendrogliomas, afectan generalmente a pacientes más jóvenes, habitualmente por debajo de los 50 años[3,4].

Otros tumores cerebrales primarios menos frecuentes son el linfoma cerebral primario (LCP), ependimoma, meduloblastoma, y otros tipos aún más raros. El LCP es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) que afecta exclusivamente al ojo (por eso se denomina también linfoma óculo-cerebral), cerebro y médula, y espacio leptomeníngeo, sin que haya evidencia de afectación a nivel sistémico. Constituye un 3 % de todos los tumores cerebrales primarios del SNC, con una incidencia de 0,5 casos por 100 000 habitantes por año. Es más frecuente en mayores de 60 años, y su desarrollo puede tener relación estrecha con un estado de inmunosupresión o infección por el virus Ebstein Barr[3,7]. Los ependimomas son tumores más raros del SNC que pueden crecer en la región supratentorial, fosa posterior o médula espinal, con una incidencia aproximada de 0,2-0,4 casos por 100 000 habitantes. Como los meduloblastomas, son tumores más frecuentes en la edad pediátrica o adultos jóvenes[3,4].

3. ETIOPATOGENIA

En la mayoría de los casos se desconoce la etiología exacta de los tumores del SNC y el motivo por el que las células sufren mutaciones oncogénicas que conllevan el desarrollo del cáncer.

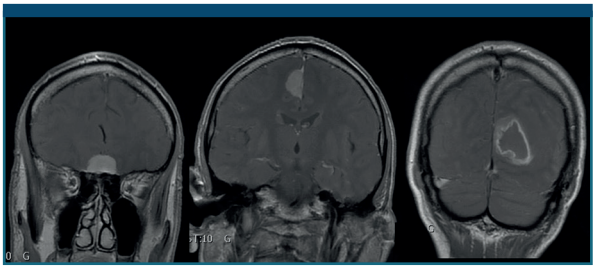
Sí se conocen algunos factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar tumores cerebrales, y que solo son responsables de una minoría de los casos. Menos de un 5 % de los adultos con un tumor cerebral primario maligno tienen historia familiar de tumores cerebrales o tienen síndromes genéticos hereditarios de predisposición al cáncer, como la neurofibromatosis 1 y 2, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Li-Fraumeni. La exposición previa a la radiación nuclear y a dosis altas de radiación ionizante en el SNC, generalmente en el contexto de un tratamiento previo con radioterapia para otro tipo de cáncer, es un factor de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales (Figura 1). Por el contrario, la exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia no se ha podido establecer como un factor de riesgo. Tampoco hay evidencia rigurosa que demuestre una asociación causal entre el uso de teléfonos móviles y el desarrollo de tumores cerebrales. Los estados de inmunosupresión, por ejemplo la infección por VIH o SIDA o el tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados, constituyen un factor de riesgo conocido para el desarrollo del LCP[3,8].

4. CLÍNICA

Las principales manifestaciones clínicas de los tumores cerebrales son la hipertensión intracraneal, las crisis epilépticas y los déficits neurológicos focales.

La cefalea, como síntoma principal de la hipertensión intracraneal, puede ser la manifestación inicial en hasta un tercio de los pacientes. Suele tener un predominio nocturno o matutino temprano, y empeora con maniobras de Valsalva. Puede asociar vómitos súbitos o en escopetazo, sin náuseas previas.

Figura 1



Meningiomas y glioblastoma radioinducidos en un paciente de 38 años que recibió radioterapia holocraneal en la infancia por una leucemia linfoblástica.

Es frecuente que los pacientes con hipertensión intracraneal aquejen también en fases más tardías visión borrosa por edema de papila. El síndrome de hipertensión intracraneal puede cursar además con falsos signos localizadores como parálisis uni o bilateral del sexto par craneal, o con diversas manifestaciones clínicas en relación con picos transitorios de hipertensión intracraneal u ondas meseta[1,3].

Las crisis epilépticas son la manifestación inicial de la enfermedad en un 20-40 % de los casos. Estas son más frecuentes en pacientes con gliomas difusos de bajo grado que tienen un crecimiento lento a lo largo de muchos años. Las metástasis de algunos tumores sistémicos como el melanoma tienen especial predilección por la localización córtico-subcortical, con el consiguiente mayor riesgo de crisis epilépticas. Se trata por lo general de crisis focales, con semiología variable según la localización topográfica del tumor. La generalización secundaria es frecuente, e incluso los pacientes pueden sufrir crisis tónico-clónicas generalizadas de inicio. En los pacientes con tumores cerebrales es especialmente frecuente y prolongado el déficit focal poscrítico como la parálisis de Todd[1,3].

Los pacientes con tumores cerebrales pueden desarrollar también déficits neurológicos focales, relacionados con la localización del tumor. Estas manifestaciones clínicas, al igual que el síndrome de hipertensión intracraneal, son más frecuentes en aquellos tumores de crecimiento rápido y con edema perilesional y efecto de masa, como los gliomas difusos de alto grado, en concreto el glioblastoma. Por ejemplo, los tumores localizados en lóbulos frontales pueden producir trastornos del comportamiento, indiferencia o falta de iniciativa, y dificultad y lentitud para procesar la información y responder a estímulos externos. Además de los déficits motores o sensitivos contralaterales, aquellos situados en el hemisferio dominante pueden debutar con trastorno del lenguaje, mientras que los situados en el hemisferio no dominante pueden tener manifestaciones clínicas más sutiles como desorientación espacial, apraxia constructiva o del vestido, anosognosia o negligencia contralateral. Los defectos visuales campimétricos son también muy frecuentes en tumores occipitales o temporo-parietales, y pueden pasar inicialmente desapercibidos para el propio paciente[1,3]. La afectación de pares craneales es propia de los tumores localizados en el tronco encefálico y de la diseminación leptomeníngea[1,3]. Los pacientes con LCP con infiltración vítrea pueden debutar con síntomas visuales como miodesopsias o visión borrosa[1,3].

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La resonancia magnética (RM) cerebral es la técnica de neuroimagen de elección para el estudio diagnóstico de los tumores cerebrales, y también para la planificación del tratamiento quirúrgico y radioterapéutico, y para la monitorización de la evolución y la respuesta al tratamiento antitumoral[9].

Los glioblastomas muestran habitualmente un realce heterogéneo con contraste y áreas de contenido necrótico en secuencias potenciadas en T1. Suelen asociar además edema perilesional con efecto de masa, fácilmente visible en secuencias potenciadas en T2. Estas últimas secuencias permiten identificar además el componente tumoral infiltrante difuso no captante de contraste (Figura 2). En general, los gliomas de bajo grado resultan hipointensos en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensos en secuencias T2/FLAIR, sin realces patológicos con contraste. Entre ellos, los oligodendrogliomas pueden tener de forma característica calcificaciones intratumorales fácilmente detectables también en tomografía computarizada (TC). La presencia de un componente quístico obliga a considerar el diagnóstico diferencial con otros gliomas como el astrocitoma pilocítico o xantoastrocitoma, o el hemangioblastoma. En los gliomas asociados a mutación de IDH y sin codeleción 1p19q se observa el característico «*mismatch* T2-FLAIR», que consiste en una hiperintensidad de señal homogénea y completa en secuencias T2 con un aspecto hipointenso rodeado de un fino borde hiperintenso en secuencias FLAIR[36]. El LCP suele localizarse preferentemente en regiones periventriculares o profundas de los hemisferios cerebrales, puede ser multifocal y suele captar contraste de forma homogénea, excepto en pacientes inmunodeprimidos en los cuales la presencia de

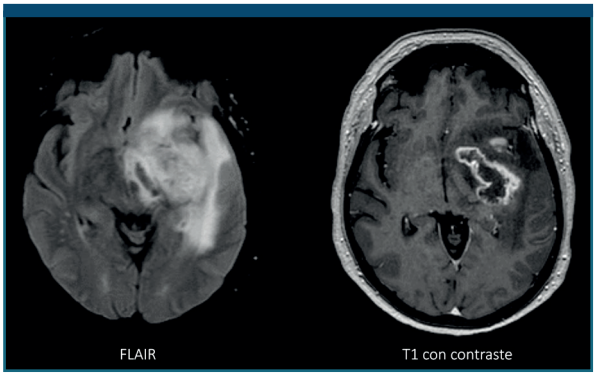
necrosis central es muy característica (Figura 3). La restricción en secuencias de difusión es también frecuente en el LCP. Los meningiomas se caracterizan típicamente por un realce con contraste homogéneo con engrosamiento dural (cola dural) e hiperostosis ósea adyacentes[9].

Las secuencias avanzadas de RM cerebral como la perfusión y espectroscopía son de gran utilidad para el estudio de los tumores cerebrales. La espectroscopía permite analizar el patrón bioquímico o metabolitos del tejido cerebral y la lesión tumoral. Así, los tumores agresivos como los gliomas de alto grado o glioblastoma tienen un descenso marcado del pico de N-acetilaspartato (NAA), indicativo de daño neuronal, y un aumento notable del pico de colina, indicativo de proliferación celular. El índice de Colina/NAA es por tanto un reflejo de la agresividad del tumor, siendo el índice mayor cuanto más agresivo es el tumor. Además, la presencia de un pico de lípidos o lactato es indicativa de necrosis o hipoxia en el tejido tumoral.

Las secuencias de perfusión permiten analizar el flujo y el volumen sanguíneo intravascular en el tejido tumoral en comparación con el tejido cerebral normal. Valores elevados de perfusión son por tanto indicativos de una mayor densidad vascular y angiogénesis asociadas con la proliferación tumoral, muy característicos de tumores gliales de alto grado, meningiomas y metástasis. En estos últimos dos casos los valores de perfusión elevados suelen estar limitados a la masa tumoral circunscrita, mientras que en los gliomas de alto grado esta se extiende más allá de las áreas de captación de contraste precisamente por el carácter infiltrante difuso de este tipo de tumores. A pesar de su importante realce con contraste, el LCP no suele mostrar valores muy elevados de perfusión y la curva de perfusión suele mostrar de forma muy característica y casi patognomónica un aumento de la intensidad de señal por encima de la línea de base[9].

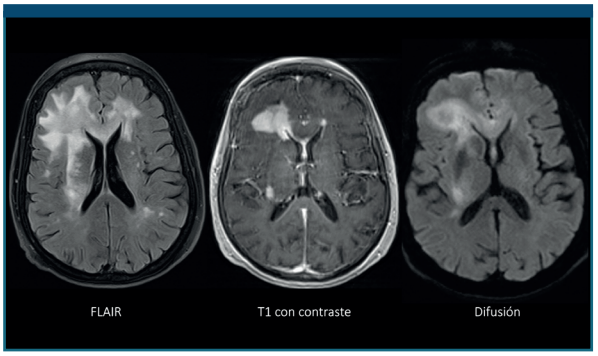
En pacientes con sospecha de LCP puede confirmarse el diagnóstico con biopsia vítrea en caso de identificarse células en el humor vítreo mediante estudio de lámpara de hendidura. La detección de células linfomatosas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el análisis citológico o de citometría también resulta diagnóstica. Aunque su uso no está extendido, la detección en LCR de niveles elevados de interleukina-10, mutación MYD88 y reordenamientos clonales del gen de la cadena pesada de

Figura 2



Aspecto radiológico característico de un glioblastoma.

Figura 3



Aspecto radiológico característico del linfoma cerebral primario en paciente inmunocompetente.

las inmunoglobulinas pueden resultar útiles para confirmar esta sospecha diagnóstica. Además, siempre es necesario realizar otras pruebas complementarias para confirmar el origen primario del linfoma cerebral y descartar precisamente que se trate de un LNH sistémico con afectación secundaria o metastásica del SNC. Para ello el estudio diagnóstico debe incluir análisis sanguíneo de LDH, β2-microglobulina y serología de VIH, PET de cuerpo entero con 18-FDG o en su defecto una TC tóraco-abdómino-pélvica, ecografía testicular, y biopsia de médula ósea. Asimismo, es necesario realizar un estudio de RM medular y, si no hay contraindicación para la punción lumbar, análisis del LCR para descartar afectación espinal e infiltración del LCR al diagnóstico, y también para evaluar la respuesta al tratamiento[3,10].

La RM cráneo-espinal y el análisis citológico del LCR es también preciso en pacientes intervenidos por un ependimoma, para evaluar la existencia de diseminación leptomeníngea y adaptar consecuentemente el tratamiento antitumoral posquirúrgico[3].

6. DIAGNÓSTICO

Aunque las pruebas de neuroimagen permiten establecer una aproximación diagnóstica muy fiable, en ausencia de biomarcadores circulantes el diagnóstico definitivo sigue basándose necesariamente en el estudio histopatológico y molecular de la muestra tumoral obtenida mediante cirugía, bien sea biopsia o resección tumoral.

Durante décadas la clasificación de los tumores del SNC se ha basado únicamente en aspectos histopatológicos. Así, los tumores podían clasificarse en uno u otro tipo en función de las características fenotípicas de las células tumorales y su similitud con las diferentes células que forman parte del SNC. De igual manera, la gradación de cada tumor se establecía en base a aspectos histopatológicos como la densidad celular, atipia nuclear y actividad mitótica, necrosis y proliferación microvascular. Esta clasificación basada en aspectos meramente histológicos tenía importantes limitaciones, especialmente en el caso de los gliomas, con una variabilidad interobservador de hasta el 80 % y marcadas diferencias pronósticas en pacientes con tumores de similares características morfológicas. La eclosión de la era molecular y el mejor conocimiento de las bases genéticas y moleculares de los tumores del SNC ha permitido identificar marcadores moleculares diagnósticos y pronósticos relevantes. La integración de las características histológicas y estos marcadores moleculares ha proporcionado una clasificación histo-molecular más precisa y con implicaciones terapéuticas y pronósticas muy importantes para la práctica clínica[2,11].

Entre los diferentes marcadores moleculares incorporados en la clasificación de los gliomas difusos, los más relevantes y necesarios para un correcto diagnóstico son la mutación de los genes IDH1 e IDH2 y la codeleción 1p19q, y también la mutación del promotor del gen TERT (TERTp), la amplificación del gen EGFR, y la ganancia del cromosoma 7 combinado con la pérdida del cromosoma 10. De esta manera los gliomas difusos con ausencia de mutación de IDH1 o IDH2, o con mutación de TERTp, amplificación de EGFR o ganancia del cromosoma 7 y deleción del 10 aun en ausencia de signos histológicos de proliferación microvascular o necrosis, deben diagnosticarse como glioblastoma. Por el contrario, los gliomas difusos asociados a mutación de IDH1 o IDH2 se clasifican en astrocitomas u oligodendrogliomas en función de la ausencia o presencia de la codeleción 1p19q y del estado mutado o conservado de ATRX, ambos respectivamente. Los astrocitomas asociados a mutación de IDH1 o IDH2 pueden ser grado 2-4 en función de los hallazgos histopatológicos, aunque la pérdida homocigótica de los genes CDKN2A o CDKN2B permite reclasificarlos como grado 4 aun en ausencia de las características histológicas propias de los tumores grado 4, esto es, necrosis y neoangiogénesis tumoral (Figura 4)[2,11].

A efectos prácticos, cabe destacar que la mutación $IDH1^{R132H}$ es la más frecuente (85 %) de todas las mutaciones de IDH1 o IDH2, y es fácilmente detectable mediante técnica de inmunohistoquímica. Su análisis forma parte del estudio anatomopatológico estándar de los gliomas. En caso de resultar negativo y en un contexto clínico apropiado, particularmente en pacientes menores de 55 años, se recomienda realizar una secuenciación de los genes IDH1 e IDH2 para analizar las otras mutaciones posibles[11].

El estudio molecular de los gliomas permite también clasificar una entidad propia como son los gliomas asociados a mutación en la histona 3, concretamente los gliomas difusos de línea media con alteración de H3K27 o los gliomas difusos hemisféricos asociados a mutación H3G34.

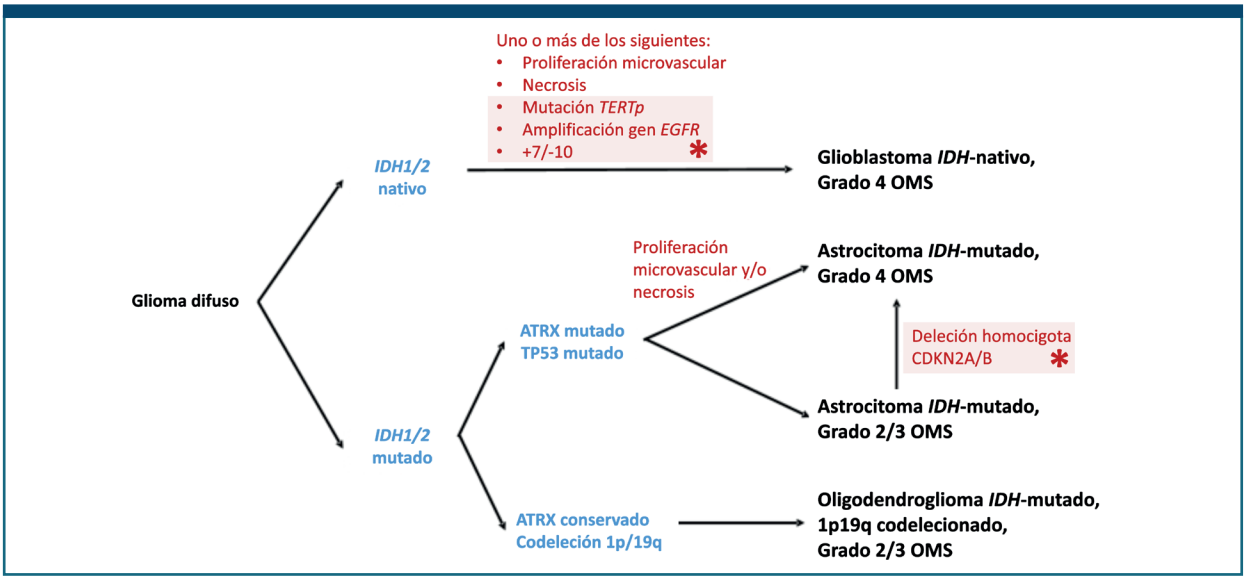
Otros tumores como los ependimomas y medulloblastomas se clasifican a su vez en distintos subtipos con pronóstico diferentes en función no solo de las características histopatológicas sino también moleculares[2,11].

Por todo ello, hoy día muchos centros especializados llevan a cabo estudios de secuenciación masiva y de perfil de metilación de los tumores del SNC para una rápida y óptima clasificación histo-molecular, y a su vez para tratar de identificar potenciales dianas terapéuticas accionables mediante terapias dirigidas como BRAF (característica del astrocitoma pilocítico y del ganglioglioma), fusión NTRK, FGFR, etc.[11].

7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La mayoría de las lesiones expansivas intracraneales son tumores. Sin embargo, existe un amplio rango de lesiones de otra naturaleza que pueden simular un tumor tanto por su evolución clínica como por su aspecto radiológico. Entre las diferen-

Figura 4. Algoritmo de clasificación histo-molecular de los gliomas difusos



Adaptado de Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know: a minireview. Acta Neurochir (Viena). 2022 Sep;164:2453-2464. doi: 10.1007/s00701-022-05301-y.

tes enfermedades que pueden tener un aspecto pseudotumoral destacan las lesiones infecciosas (infecciones granulomatosas y parasitarias), desmielinizantes (formas pseudotumorales de esclerosis múltiple, encefalitis anti-MOG o encefalomielitis aguda diseminada), inflamatorias (encefalitis autoinmunes o paraneoplásicas), vasculares (infartos subagudos, malformaciones vasculares y vasculitis del SNC), y otras enfermedades sistémicas (histiocitosis, sarcoidosis y enfermedad IgG4)[12].

En la evaluación de la respuesta al tratamiento de los gliomas difusos deben considerarse además los fenómenos de pseudoprogresión (más frecuente en tumores con metilación del promotor de MGMT), radionecrosis y otros cambios tardíos inducidos por el tratamiento con radioterapia[12].

8. TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de los pacientes con tumores del SNC requiere un abordaje integral tanto sintomático como antitumoral, y multidisciplinar.

En relación con el tratamiento sintomático, los corticoides se emplean para reducir el edema cerebral y aliviar los síntomas neurológicos ocasionados por el mismo. La máxima que rige dicho tratamiento es la de administrar la dosis mínima necesaria y evitarlo por tanto cuando no sea preciso. El fármaco más empleado es la dexametasona, por su menor efecto mineralcorticoide y su larga vida media. Precisamente por esto último, aunque está muy extendido su uso en 2 o 3 tomas diarias, es mejor administrarla en una dosis única matutina. En caso de síntomas graves puede empezarse el tratamiento con una dosis de 12-16 mg/día, y si los síntomas son moderados o leves pueden usarse de inicio dosis menores como 4-8 mg/día. Se recomienda reducir la dosis progresivamente, por ejemplo cada 3-4 días, hasta identificar la dosis mínima requerida para el control sintomático o incluso suspenderla si es posible y así evitar el riesgo de insuficiencia suprarrenal. Para minimizar los efectos adversos de su uso prolongado (como gastritis, hipopotasemia, osteoporosis, linfopenia con infecciones oportunistas, por ejemplo por *Pneumocystis jirovecii*, etc.) pueden prescribirse, siempre de forma individualizada y en función de la dosis y duración del tratamiento esteroideo, inhibidores de la bomba de protones, suplementos de potasio, suplementos de calcio y vitamina D, y antibioterapia profiláctica con trimetoprim-sulfametoxazol. Por otro lado, el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) que puede reducir el edema cerebral en pacientes con tumores cerebrales que no responden o que son intolerantes a los corticoides[1,3,13].

Hasta un 75 % de pacientes con tumores cerebrales, particularmente gliomas, pueden padecer crisis

epilépticas en algún momento del curso de la enfermedad. En esos casos está indicado el tratamiento antiepiléptico, preferentemente con fármacos antiepilépticos modernos por su menor interacción con otros medicamentos. A pesar también de su uso extendido, la profilaxis primaria no está justificada en pacientes con tumores cerebrales que no han tenido crisis epilépticas. Su uso en la primera semana posquirúrgica está aceptado, pero tampoco se dispone de evidencia suficiente para ello[1,3,14].

Un tercio de los pacientes con tumores cerebrales, particularmente gliomas y LCP, puede desarrollar tromboembolismo venoso, en cuyo caso deben recibir tratamiento antitrombótico con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o con anticoagulantes orales de acción directa. La profilaxis con HBPM está indicada en el posoperatorio, 24 horas después de la intervención quirúrgica y hasta el alta hospitalaria. También es recomendable su uso en pacientes con hemiplejia y movilidad reducida[1,3,15].

Otros síntomas como depresión, fatiga, discapacidad física o cognitiva, etc., son también frecuentes y requieren valoración continuada[3,16,17].

En términos generales, los tres pilares del tratamiento antitumoral de los tumores del SNC siguen siendo la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, con combinaciones y modalidades variables según el tipo concreto de tumor.

El tratamiento del glioblastoma IDH-nativo, el tumor cerebral primario maligno más frecuente y agresivo con una mediana de supervivencia alrededor de los 14 meses, consiste inicialmente en la resección quirúrgica del componente tumoral captante de contraste lo más amplia y segura posible. Entre 3 y 6 semanas después de la cirugía se administra radioterapia, habitualmente con un esquema de fraccionamiento de 60 Gy en 30 fracciones diarias de 2 Gy a lo largo de 6 semanas, y quimioterapia concomitante con temozolomida 75 mg/m^2/día por vía oral. Cuatro semanas después se retoma el tratamiento con quimioterapia adyuvante con temozolomida 150-200 mg/m^2/día por vía oral durante 5 días consecutivos cada 28 días hasta completar 6 ciclos[3,18,19].

Un marcador molecular relevante en estos tumores es la metilación del promotor del gen MGMT. Aunque carece de valor diagnóstico y por tanto no se ha incorporado como tal en la última clasificación diagnóstica, constituye un marcador de gran utilidad en la práctica clínica. El gen MGMT codifica la enzima reparadora del ADN O6-metilguanina ADN metil-transferasa. La metilación del promotor conlleva el silenciamiento de su transcripción y por tanto la pérdida de expresión de esta proteína reparadora, lo que se traduce en una mayor sensibilidad de la célula tumoral al efecto de fármacos alquilantes. Los pacientes con GBM con metilación del promotor del gen MGMT, presente en aproximadamente el 45 % de los casos, responden mejor al tratamiento con temozolomida y tienen un mejor pronóstico que aquellos sin la metilación[20].

En pacientes en los que el régimen anterior pueda resultar inconveniente por ser pacientes frágiles, de edad muy avanzada o con mal estado funcional, puede administrase un esquema de radioterapia más abreviado consistente en 40 Gy totales en 15 fracciones, sola o asociada a quimioterapia concomitante y adyuvante con temozolomida. En pacientes ancianos con mal estado funcional y una expectativa de vida muy corta, de pocas semanas, puede plantearse tratamiento con temozolomida en monoterapia con el mismo esquema anterior, especialmente si se demuestra el estado metilado del promotor del gen MGMT[21-24]. El empleo de campos eléctricos alternantes tras la radioterapia durante la fase de tratamiento adyuvante con temozolomida ha demostrado cierta eficacia antitumoral, aunque su uso no se ha implementado por el momento en la práctica clínica en España[25].

La recurrencia tumoral es inevitable, con una mediana de supervivencia entonces de alrededor de 7 meses. En este escenario se acepta la reintervención quirúrgica si esta es completa o subtotal, seguida de quimioterapia con temozolomida de nuevo o con lomustina 90-110 mg/m^2 cada 6 semanas por vía oral. Otra alternativa consiste en la administración como uso fuera de ficha técnica del agente antiangiogénico bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días por vía endovenosa, en monoterapia o en asociación con lomustina[11,26]. A excepción de recientes resultados muy prometedores con vorasidenib en pacientes con gliomas grado 2 asociados a mutación IDH1 o IDH2[27], otros tratamientos con moléculas inhibidoras de las vías de señalización oncogénicas o con inhibidores del control inmune no han demostrado beneficio, y se están investigando otras potenciales herramientas terapéuticas dirigidas a potenciar una respuesta inmune antitumoral específica por ejemplo con virus oncolíticos o con terapia celular[28]. Por ello, en este contexto el

tratamiento de la recurrencia dentro de un ensayo clínico debe considerarse una prioridad.

El tratamiento de los oligodendrogliomas asociados a mutación de los genes IDH1 o IDH2 y a codeleción 1p19q, tanto grado 2 como 3, deriva de los resultados de ensayos clínicos antiguos, previos a la era de temozolomida, y con un periodo de seguimiento y por tanto de maduración de datos muy largo. Este consiste en la administración de radioterapia (54 Gy en 30 fracciones en el grado 2 y 59 Gy en 33 fracciones en el grado 3) seguido de quimioterapia con el esquema PCV (procarbacina 60 mg/m^2/día vía oral los días +8 a +21, CCNU o lomustina 110 mg/m^2 vía oral los días +1, y vincristina 1,4 mg/m^2 [máximo 2 mg] vía endovenosa los días +8 y +29, cada 6-8 semanas) hasta completar 6 ciclos. Resultados similares de eficacia se obtienen con la administración de un esquema muy parecido de quimioterapia con PCV antes de la radioterapia. Con dichos esquemas terapéuticos no se ha alcanzado todavía la mediana de supervivencia global tras un seguimiento de 9 años en el caso de los oligodendrogliomas grado 2, siendo estas de 14 años en el caso de los oligodendrogliomas grado 3[29-31]. Debido a la mayor toxicidad de la poliquimioterapia con PCV en comparación con temozolomida, hay centros donde se propone como alternativa esquema de tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante y adyuvante con temozolomida similar al empleado en glioblastoma o en astrocitoma grado 3, aunque no existen datos rigurosos de eficacia.

Derivado de esos mismos ensayos antiguos —en los que todavía no se distinguía ni se conocían los marcadores moleculares definitorios de astrocitoma y oligodendroglioma— se deriva el tratamiento considerado actualmente estándar para pacientes con astrocitoma asociado a mutación de IDH1 o IDH2 grado 2[29]. En estos pacientes la mediana de supervivencia obtenida con radioterapia (54 Gy en 30 fracciones) seguida de 6 ciclos de poliquimioterapia PCV se sitúa en torno a 11-12 años. De nuevo, como alternativa se plantea en algunos centros la administración de radioterapia y quimioterapia concomitante y adyuvante con 12 ciclos de temozolomida en base al tratamiento estándar del astrocitoma grado 3[32].

Un estudio reciente ha establecido como tratamiento estándar del astrocitoma con mutación de IDH1 o IDH2 grado 3 radioterapia (59 Gy en 33 fracciones) seguido de quimioterapia adyuvante con temozolomida 150-200 mg/m^2/día durante 5 días consecutivos cada 28 días durante 12 ciclos[32].

En el caso de los astrocitomas IDH-mutados grado 4, aunque no se dispone de datos de ensayos clínicos específicos, se asume como tratamiento estándar el del glioblastoma o el del astrocitoma IDH-mutado grado 3.

El LCP es un tumor potencialmente curable con quimioterapia, y también muy sensible a la radioterapia. Por ello, y porque el beneficio de una resección amplia es discutido, se recomienda realizar una biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico sin necesidad de ampliar la resección. Previo a la biopsia se evita, en la medida de lo posible, la administración de corticoterapia: los corticoides tienen efecto oncolítico y pueden hacer desaparecer transitoriamente el tumor, impidiendo de esta manera que se pueda obtener una confirmación histopatológica. Tras la biopsia y confirmación diagnóstica, el tratamiento consiste principalmente en diferentes esquemas de quimioterapia que tienen en común la administración de metotrexato a dosis altas (entre 3 y 8 g/m^2 vía endovenosa entre 4-8 ciclos). Como tratamiento de consolidación para minimizar el riesgo de recurrencia, se realiza trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, tratamiento con quimioterapia no mieloablativa o menos frecuentemente radioterapia. En todo caso, la radioterapia está contraindicada en pacientes mayores de 65-70 años por el elevado riesgo de encefalopatía posrádica grave[10].

En el caso de los meningiomas, la mayoría son grado 1 o benignos. Su tratamiento consiste en la resección quirúrgica, que está indicada si la lesión tumoral es sintomática o tiene una dinámica de crecimiento rápida que prevea la necesidad de intervención en un futuro próximo. De lo contrario, puede proponerse una actitud conservadora con seguimiento clínico y radiológico periódico. Cuando la cirugía está indicada pero no es posible por la localización del tumor, puede realizarse radiocirugía. En el caso de los meningiomas atípicos o grado 2, y especialmente en los anaplásicos o grado 3, está indicada la radioterapia posquirúrgica[33].

Debido a la baja frecuencia de otros tumores como los ependimomas o meduloblastomas, apenas existen ensayos clínicos que hayan definido un tratamiento óptimo, y especialmente en el medu-

loblastoma las recomendaciones se extrapolan de estudios realizados en población infantil. El tratamiento del ependimoma intracraneal en adultos consiste en resección completa. La radioterapia focal posoperatoria se reserva para aquellos pacientes con ependimomas grado 3 o aquellos de grado 2 que no han podido extirparse completamente. En caso de diseminación espinal o leptomeníngea está también indicado el tratamiento con radioterapia cráneo-espinal, limitando el uso de quimioterapia al tratamiento de la recurrencia[34].

El tratamiento más aceptado del meduloblastoma consiste en cirugía seguida de radioterapia focal y cráneo-espinal, y quimioterapia basada en platinos. Esta última puede administrarse después de la radioterapia, o con el objetivo repartiendo los ciclos antes y después de la radiación (terapia «sándwich»)[35].

9. PRONÓSTICO

En términos generales, la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con un tumor cerebral maligno es de aproximadamente un 36 %. La edad joven, un estado neurológico o funcional bueno con autonomía para la realización de las actividades cotidianas, y un grado de resección quirúrgica completa son factores clínicos que se asocian a un mejor pronóstico.

Desde el punto de vista molecular, en pacientes con gliomas difusos la presencia de mutación del gen IDH1 o IDH2, la codeleción 1p19q, y el estado de metilación del promotor del gen MGMT se asocian también con un mejor pronóstico, siendo estos dos últimos también factores predictores de respuesta al tratamiento estándar con quimioterapia con PCV o agentes alquilantes como temozolomida, respectivamente. Así, las medianas de supervivencia tras tratamiento son de 12-21 meses en pacientes con glioblastoma IDH-nativo, 7-8 años en pacientes con astrocitomas IDH-mutado, y 13-14 años en pacientes con oligodendrogliomas con codeleción 1p/19q. El LCP es potencialmente curable con quimioterapia, pero la supervivencia a los 10 años se sitúa alrededor del 30 %. La tasa de recurrencia del meningioma maligno es del 50-90 % con una supervivencia a los 5 años del 20-50 %. La supervivencia a 10 años de los pacientes con ependimoma es de un 80 %, aunque el pronóstico depende de la edad, localización tumoral y alteraciones moleculares[3].

10. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

La incidencia de los tumores cerebrales primarios malignos es de aproximadamente 7 por cada 100 000 personas cada año, y casi la mitad de ellos son glioblastomas. Importantes avances en el conocimiento molecular de estos tumores han permitido identificar marcadores moleculares con importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. A pesar de ello, los pilares del tratamiento de los tumores cerebrales siguen siendo la cirugía, radioterapia y quimioterapia, adaptados a cada subtipo tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. eds. Adams and Victor's Principles of Neurology, 11e. McGraw Hill; 2019.
2. Louis DN, Perry A,Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23:1231-1251.
3. Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. JAMA 2023;329:574-587.
4. Ostrom QT, Cioffi G,Waite K et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018. Neuro Oncol 2021;23 (suppl 2):iii1-iii105.
5. Gállego Pérez-Larraya J, Jerzy Hildebrand. Brain metastases. Handb Clin Neurol 2014;121:1143-57.
6. Kshettry VR, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. Neuro Oncol. 2015;17:1166-1173.
7. Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. Blood. 2022;140:971-979.
8. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. Neuro Oncol. 2019;21(11):1357-1375.
9. Jordan JT, Gerstner ER. Imaging of Brain Tumors. Continuum 2023;29:171-193.
10. Hoang-Xuan K, DeckertM, Ferreri AJM, et al. European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Neuro Oncol 2023;25:37-53.
11. Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, et al. Central Ner vous System Cancers, Version 2.2022 Featured Up dates to the NCCN Guidelines. JNCCN 2023; 21:12-20.
12. Grand S, Nedunchelian M, Charara S, et al. Tumor or not a tumor: Pitfalls and differential diagnosis in neuro-oncology. Rev Neurol (Paris) 2023;179:378-393.

13. Dixit KS, Kumthekar PU. Optimal management of corticosteroids in patients with intracranial malignancies. Curr Treat Options Oncol. 2020;21:77.
14. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, et al. SNO and EANO practice guideline update: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Neuro Oncol. 2021;23:1835-1844.
15. Incidence, risk factors and management of venous thromboembolism in patients with primary CNS lymphoma. J Neurooncol. 2021;154:41-47.
16. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al; European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. Lancet Oncol. 2017;18:e330-e340.
17. Roth P, Pace A, Le Rhun E et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32:171-182.
18. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352:987-96.
19. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18:170-186.
20. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352:997-1003.
21. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al; Trial Investigators. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. N Engl J Med. 2017;376:1027-1037.
22. Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International atomic energy agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2015;33:4145-4150.
23. Wick W, Platten M, Meisner C, et al; NOA-08 Study Group of Neuro-oncologyWorking Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:707-715.
24. Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANO CEF phase II trial. J Clin Oncol. 2011;29:3050-5.
25. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318:2306-2316.
26. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15:943-53.
27. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. NEJM 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194
28. Gállego Pérez-Larraya J, Garcia-Moure M, Labiano S, et al. Oncolytic DNX-2401 Virus for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. NEJM 2022; 386:2471-2481.
29. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. N Engl J Med. 2016;374(14):1344-1355.
30. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol. 2013;31:344-350.
31. Cairncross G,Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol. 2013;31(3):337-343.
32. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, WickW, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021;22:813-823.
33. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. Neuro Oncol. 2021; 23:1821-1834.
34. Rudà R, Reifenberger G, Frappaz D, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. Neuro Oncol. 2018;20(4):445-456.
35. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. Lancet Oncol 2019;20:e715-e728.
36. Rajan J, Johnson DR, Patel SH, Castillo M, Smits M, van den Bent MJ, Chi AS, Cahill DP. "Real world" use of a highly reliable imaging sign: "T2-FLAIR mismatch" for identification of IDH mutant astrocytomas. Neuro Oncol 2020;22:936-943. doi: 10.1093/neuonc/noaa041.

CAPÍTULO 55

Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Francesc Graus Ribas
Programa de Neuroinmunología, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) incluyen un extenso grupo de cuadros neurológicos que de forma frecuente, pero no siempre, aparecen en relación temporal con el diagnóstico de un tumor. Actualmente se ha demostrado que la gran mayoría de los SNP es causada por una respuesta inmune desencadenada por el tumor que expresa antígenos normalmente presentes en el sistema nervioso (ver fisiopatología). Los SNP suelen anteceder al diagnóstico de la neoplasia, por lo que su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. La detección de anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en el sistema nervioso y el tumor, definidos como anticuerpos onconeurales, permite confirmar el diagnóstico. Es importante considerar que los SNP pueden también aparecer después del diagnóstico del tumor. Esta situación se ha hecho más frecuente con la difusión de los tratamientos oncológicos con anticuerpos inhibidores de las proteínas de control inmune que estimulan la inmunidad anti-tumoral[1,2].

2. EPIDEMIOLOGÍA

Los SNP son poco frecuentes y ocurren en <1 % de los pacientes con cáncer pero por su severidad tienen un impacto importante en la calidad de vida del paciente[3]. En estudios epidemiológicos de regiones de Italia, Francia y Estados Unidos la incidencia de SNP oscila entre 0,9 y 0,4 casos/100 000 personas/año, con una tendencia a aumentar en los últimos años, y una prevalencia entre 6 y 4 casos por 100 000 habitantes[3-6]. Prácticamente todo tipo de tumor se ha asociado a SNP pero el cáncer de pulmón, sobre todo el de célula pequeña (CPCP), es el que de largo presenta una incidencia más alta. En un estudio prospectivo de 264 pacientes con CPCP, 24 (9 %) desarrollaron un SNP, principalmente el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton, neuronopatía sensitiva y encefalitis límbica[7]. En pacientes tratados con anticuerpos inhibidores de las proteínas de control inmune los SNP son igualmente raros y casi siempre asociados con el tratamiento de anticuerpos que inhiben PD-1 o PD-1L[8, 9]. En cambio aquellos dirigidos contra CTLA-4 también pueden presentar neurotoxicidad (por ejemplo miastenia) pero no SNP.

3. FISIOPATOLOGÍA

Los SNP se consideran enfermedades autoinmunes desencadenadas por el tumor subyacente. En la mayoría de casos el tumor expresa un antígeno presente en el sistema nervioso que es reconocido por el sistema inmune como no propio y desarrolla una respuesta inmunológica con la finalidad de controlar el crecimiento del tumor. Esta respuesta es algunos casos es muy efectiva y se han descrito casos de SNP en que el tumor de forma «espontánea» desaparece[10].

La expresión del antígeno neuronal por parte del tumor es una condición necesaria pero no suficiente para que aparezca un SNP ya que estos antígenos también están presentes en el tumor de pacientes que nunca desarrollan un SNP. Aunque los estudios son limitados, se considera que el antígeno está mutado en los tumores de pacientes con SNP y esto favorezca el desarrollo de una respuesta inmune más potente y efectiva[11].

El SNP sería un efecto colateral de la respuesta inmune al atacar el sistema nervioso que expresa el mismo antígeno (Figura 1). Inicialmente se consideraba que la respuesta era mediada fundamentalmente por linfocitos T citotóxicos que causaban un daño neuronal irreversible. En estos casos el sistema inmune también produce anticuerpos contra antígenos intracelulares (también llamados anticuerpos onconeurales) que no son patogénicos pero que son indispensables para confirmar el diagnóstico. Recientemente se ha demostrado que la respuesta inmune también puede ser mediada por anticuerpos contra antígenos de la membrana neuronal que causan un daño reversible de la neurona y que son patogénicos (Figura 1). Este modelo de respuesta inmune contra antígenos del tumor no se aplica en SNP asociados a linfoma de Hodgkin o timoma ya que en estos casos no se ha demostrado que el antígeno se exprese en el tumor. Es probable que los SNP que se asocian a estos tumores sean una consecuencia de las alteraciones inmunológicas que ocurren durante el desarrollo de la neoplasia[12].

4. SÍNDROMES CLÍNICOS

Todos los SNP también pueden ocurrir sin asociarse con cáncer. El ejemplo más clásico es el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton que se asocia a un CPCP en el 50 % de los casos mientras que resto es de causa idiopática. En la última versión de los criterios diagnósticos de SNP los cuadros neurológicos que con mayor frecuencia pueden ser paraneoplásicos se dividieron entre aquellos de alto riesgo (anteriormente definidos como clásicos) y los de riesgo intermedio de asociarse con cáncer (Tabla 1)[13,14].

4.1 Síndromes de alto riesgo o clásicos

4.1.1 Encefalomielitis

El término encefalomielitis se reserva a los pacientes que presentan una afectación en varios niveles del sistema nervioso central (sistema límbico, tronco cerebral, cerebelo) y periférico (ganglio raquídeo y plexo mientérico). Cuando hay una afectación predominante de uno de los niveles (por ejemplo sistema límbico), se debe hacer referencia al síndrome específico que presenta el paciente (encefalitis límbica). El tumor habitualmente encontrado en pacientes con encefalomielitis es el CPCP, y en este contexto el anticuerpo onconeural más frecuentemente asociado es Hu y con menos frecuencia CV2 (CRMP5). Los pacientes presentan una combinación de síntomas y signos pertenecientes a los siguientes síndromes: encefalitis límbica, encefalitis de tronco (con preferencia por afectación del bulbo), ataxia cerebelosa, mielitis, neuronopatía sensitiva y pseudo-obstrucción gastrointestinal[15].

La encefalomielitis asociada a anticuerpos Ma2 presenta un cuadro clínico diferente y se asocia a tumores testiculares y adenocarcinoma de pulmón, en especial si el paciente es tratado con anticuerpos inhibidores de las proteínas de control inmune[8,16]. La encefalomielitis asociada a anticuerpos Ma2 afecta habitualmente al sistema límbico, diencéfalo y mesencéfalo con parkinsonismo (síndrome rígido-acinético) y un trastorno supranuclear de la mirada vertical. Algunos pacientes desarrollan somnolencia diurna excesiva, en ocasiones con narcolepsia y disminución de la hipocretina en el LCR[16].

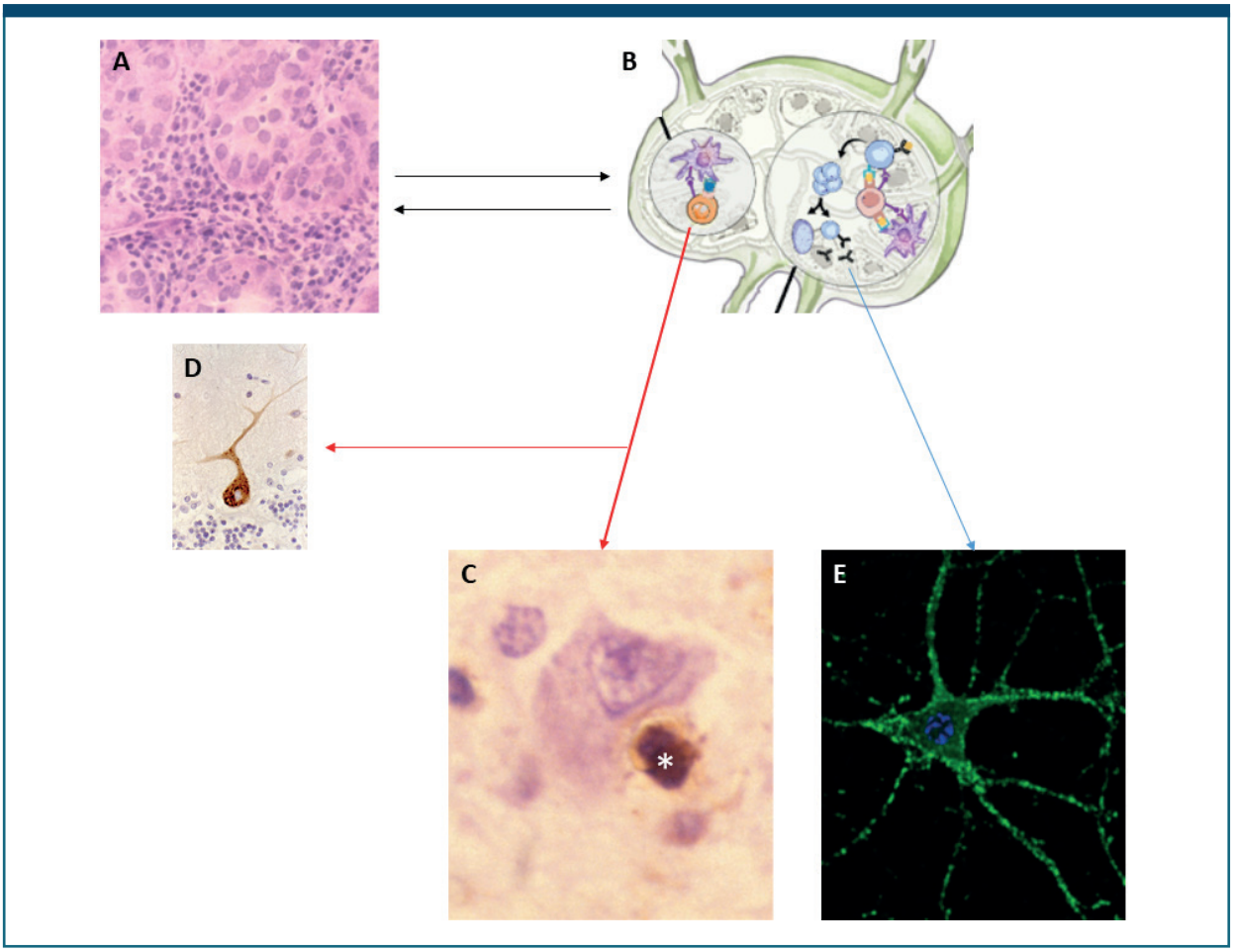
4.1.2 Encefalitis límbica

La encefalitis límbica se manifiesta con confusión, agitación, alucinaciones, trastornos graves de la memoria reciente y crisis epilépticas. La RM muestra alteraciones en las regiones temporales mediales en las secuencias FLAIR y T2 (ver también capítulo 56). Los anticuerpos más frecuentes son los Hu y GABAbR en CPCP, mGluR5 en linfoma de Hodgkin, y Ma2 en tumores testiculares y adenocarcinoma de pulmón. Inicialmente la encefalitis límbica se consideraba que siempre era de causa paraneoplásica. Sin embargo, en estudios más recientes se ha comprobado que la mayoría de encefalitis límbicas no son paraneoplásicas y se asocian a anticuerpos LGI1[17]. Por tanto el anticuerpo asociado nos indicará si es necesario iniciar la búsqueda de un tumor subyacente.

4.1.3 Ataxia cerebelosa subaguda

Los pacientes desarrollan un síndrome cerebeloso rápidamente progresivo (en menos de 3 meses). Suelen presentarse con una ataxia de la marcha, aislada o predominante, pero en fases posteriores el paciente desarrolla una afectación pancerebelosa grave y el examen muestra ataxia truncal y de las extremidades. La RM cerebral es normal en las fases precoces de la enfermedad y meses después del inicio de los síntomas suele aparecer una atrofia cerebelosa global. Los tumores más frecuentes incluyen el CPCP asociado a anticuerpos SOX1 y contra canales de calcio voltaje dependientes (CCVD),

Figura 1. Fisiopatología de los síndromes neurológicos paraneoplásicos



Antígenos neurales expresados por el tumor (A) inician una respuesta inmune en el ganglio linfático (B) dirigida a controlar el tumor (obsérvese los infiltrados de linfocitos en A). La respuesta inmune, sin embargo, afecta al sistema nervioso que expresa también este antígeno. La respuesta puede ser mediada por células T (asterisco) que acaban destruyendo la neurona (C) o por anticuerpos contra antígenos de superficie (patogénicos) que causan un daño neuronal reversible (E). La respuesta mediada por células T se asocia a anticuerpos contra antígenos intracelulares que no son patogénicos pero sí de gran utilidad diagnóstica (D).

cáncer de ovario y mama asociados a anticuerpos Yo y linfoma de Hodgkin con anticuerpos Tr (DNER). Como en la encefalitis, no todos los casos son paraneoplásicos y estos se asocian a otros anticuerpos principalmente GAD y mGluR1[18].

4.1.4 Opsoclonus-mioclonus

El opsoclonus se manifiesta con sacadas conjugadas de gran amplitud, involuntarias, arrítmicas y multidireccionales que se asocian a inestabilidad truncal y mioclonus multifocal. Algunos pacientes presentan también disartria, incoordinación de miembros o grados variables de encefalopatía (desde confusión hasta estupor y coma). La RM cerebral es habitualmente normal. Los tumores más frecuentes son el CPCP en adultos y el neuroblastoma en niños. A diferencia de otros SNP no se han identificado anticuerpos asociados. Una excepción sería la presencia de anticuerpos Ri en mujeres con opsoclonus-mioclonus asociado a cáncer de mama y otros tumores ginecológicos. El síndrome opsoclonus-mioclonus ocurre también en ausencia de cáncer particularmente en adultos jóvenes[19].

4.1.5 Neuronopatía sensitiva

El cuadro clínico se presenta con adormecimiento, dolor radicular y disestesias que afectan a las extremidades superiores e inferiores, tronco y cara. Inicialmente los síntomas suelen ser asimétricos, debiendo considerarse el diagnóstico diferencial con una radiculopatía o multineuropatía. Aunque se afectan todas las modalidades de la sensibilidad,

Tabla 1. Síndromes neurológicos de riesgo alto («clásicos») e intermedio de asociación con cáncer

Síndrome	Tumores y (anticuerpos) más comunes	Comentario
Síndromes de alto riesgo de etiología paraneoplásica		
Encefalomielitis	• CPCP (Hu, CV2)[15,73] • Seminoma testicular (Ma2)[16]	
Encefalitis límbica	• CPCP (Hu, GABAbR)[23,74] • Seminoma testicular (Ma2)[75] • Linfoma de Hodgkin (mGluR5)[24]	Ver capítulo 56
Degeneración cerebelosa paraneoplásica	• Mama/ovario (Yo)[76] • CPCP (CCVD, SOX1, Hu)[77] • Linfoma de Hodgkin (Tr)[63]	~30 % de los casos con CPCP son seronegativos[78]
Opsoclonus-mioclonus	• Neuroblastoma (ninguno)[79] • Teratoma de ovario (ninguno)[80] • Mama (Ri)[19] • CPCP (ninguno)[81]	
Neuronopatía sensitiva	• CPCP (Hu, CV2)[20]	Ver capítulo 81
Neuropatía entérica	• CPCP (Hu)[21]	
Lambert-Eaton	• CPCP (SOX1)[82]	Ver capítulo 80
Síndromes de riesgo intermedio de etiología paraneoplásica		
Encefalitis (no límbica)	• CPCP (GABAbR, AMPAR, Hu)[83-85] • Timoma (AMPAR, CV2, GAD, GABAaR)[86-88] • Linfoma de Hodgkin (mGluR5)[24] • Teratoma de ovario (NMDAR)[89]	Ver capítulo 56
Síndrome de Morvan	• Timoma (CASPR2)[29]	
Encefalitis de tronco	• Seminoma testicular (Ma2, KLHL11)[16,90] • CPCP (Hu)[28] • Mama (Ri)[91]	
Síndrome persona rígida	• Mama (anfifisina)[92]	
Mielitis	• CPCP (anfifisina, CV2)[31]	
Polirradiculoneuropatías (doble r)	• CPCP (CV2)[34]	Ver capítulo 81

CCVD: canales de calcio voltaje dependiente; CPCP: carcinoma de pulmón de célula pequeña.

la vibratoria y la posicional suelen estar más afectadas. El déficit sensitivo causa una desorganización del movimiento, pseudoatetosis y una ataxia de carácter sensitivo. Los estudios de conducción nerviosa muestran amplitud disminuida o ausente de los potenciales de acción de los nervios sensitivos. Las conducciones motoras y las ondas F son habitualmente normales (ver capítulo 81). La mayoría de casos presenta un CPCP asociado a anticuerpos Hu y más raramente CV2 (CRMP5) o anfifisina[20].

4.1.6 Neuronopatía entérica

Los pacientes presentan un trastorno de la motilidad intestinal que se puede manifestar con un estreñimiento pertinaz, pérdida de peso, sensación de plenitud y vómitos. Los estudios radiológicos muestran un enlentecimiento del tránsito intestinal y anomalías del peristaltismo. Los pacientes pueden asociar síntomas de fallo autonómico generalizado, como vejiga neurógena, hipotensión ortostática o anomalías pupilares. Al igual que la neuronopatía sensitiva la mayoría de pacientes presentan anticuerpos Hu y CPCP[21].

4.1.7 Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton

Este trastorno se caracteriza por debilidad y fatigabilidad muscular proximal en extremidades superiores e inferiores. Los reflejos miotáticos están hipoactivos pero pueden normalizarse transitoriamente tras la contracción muscular voluntaria. Aunque de modo menos prominente, puede haber también una afectación de la musculatura craneal con diplopia y ptosis palpebral. Frecuentemente coexisten síntomas de disfunción autonómica como sequedad de boca e impotencia. En raras ocasiones junto al síndrome de Lambert-Eaton el paciente pre-

senta síntomas de afectación cerebelosa. El estudio electromiográfico muestra un potencial de acción muscular de baja amplitud y la estimulación repetitiva con frecuencias altas muestra una facilitación con incremento del potencial de acción muscular mayor del 100 % (ver capítulo 80). Aproximadamente el 50 % de pacientes tiene un CPCP. Los anticuerpos SOX1 son útiles para sospechar el diagnóstico de un CPCP subyacente ya que se encuentran presentes en el 60 % de los casos paraneoplásicos pero no en los idiopáticos[22].

4.2 Síndromes de riesgo intermedio

4.2.1 Encefalitis no límbica

Las encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos contra antígenos de superficie (ver capítulo 56) pueden en ocasiones tener una etiología paraneoplásica y su frecuencia depende del tipo de anticuerpo. Por ejemplo, los anticuerpos contra GABAbR y mGluR5 pueden presentarse como una encefalitis sin criterios de encefalitis límbica y en al menos el 50 % de los casos se asocian a CPCP y linfoma de Hodgkin, respectivamente[23,24]. La encefalitis por anticuerpos contra NMDAR se asocia a un teratoma de ovario en el 58 % de las pacientes entre 18 y 35 años mientras que en pacientes de >45 años un 23 % presenta un carcinoma[25].

4.2.2 Encefalitis de tronco

En pacientes con cuadros subagudos de tronco cerebral debe sospecharse una causa paraneoplásica si otras etiologías (desmielinizante, infecciosa, tumoral...) se han descartado. La clínica dependerá del anticuerpo asociado. En pacientes con anti-Ma2 y tumores testiculares o de pulmón la afectación es mesodiencefálica con problemas de hipersomnolencia, trastorno de la marcha y paresias oculomotoras[16]. En cambio, en aquellos pacientes con anticuerpos contra KLHL11, que también se asocian a tumores testiculares, la forma de presentación más común es la ataxia cerebelosa junto con cuadros vertiginosos y sordera[26]. Los pacientes con anticuerpos Ri normalmente asociados a cáncer de mama o pulmón suelen quejarse de diplopía, opsoclonus, rigidez y distonía mandibular junto con espasmos laríngeos[27]. Finalmente los pacientes con anti-Hu y CPCP desarrollan preferentemente un cuadro bulbar y episodios de hipoventilación central que pueden requerir una traqueotomía[28].

La RM craneal suele mostrar en el tronco cerebral lesiones hiperintensas en secuencias FLAIR y T2 particularmente en los pacientes con anticuerpos contra Ma2 y KLHL11.

4.2.3 Síndrome Morvan

El síndrome Morvan es una entidad rara que se asocia a anticuerpos CASPR2 y en un 50 % a un timoma. El cuadro clínico se caracteriza por una combinación de síntomas de afectación del sistema nervioso periférico (neuromiotonía, dolor neuropático) y central (deterioro cognitivo, alteraciones de conducta, alucinaciones) junto con un trastorno del sueño característico denominado *agrypnia excitata*. Los pacientes tienen un insomnio severo, el patrón EEG del sueño está completamente desestructurado y los pacientes presentan conductas involuntarias que recuerdan las actividades de la vida diaria junto con hiperhidrosis y otros signos de disautonomía. La RM cerebral y el estudio del LCR no suelen mostrar signos inflamatorios[29].

4.2.4 Síndrome de persona rígida

El síndrome de la persona rígida se caracteriza por rigidez de la musculatura axial con espasmos episódicos superpuestos precipitados por movimientos repentinos, trastornos emocionales o estímulos auditivos y somestésicos inesperados. El EMG muestra actividad muscular continua que es inhibida por la administración de diacepam. La gran mayoría de pacientes presentan anticuerpos GAD y en estos casos la incidencia de cáncer asociado es muy baja, no estando indicada la búsqueda de un tumor. Alrededor de un 1 % de los pacientes con síndrome de la persona rígida presentan anticuerpos contra anfifisina en vez de GAD y en estos casos la posibilidad de una causa paraneoplásica es muy alta, sobre todo asociada a cáncer de mama y CPCP[30].

4.2.5 Mielitis

Los cuadros de mielitis con evolución subaguda, pleocitosis en el LCR y lesiones hiperintensas en la RM espinal suelen ser de causa desmielinizante y en principio no ha de considerarse una causa paraneoplásica. Sin embargo, si no se confirman las causas más frecuentes (esclerosis múltiple, neuromielitis óptica causada por anticuerpos contra acuaporina 4, enfermedad asociada a anticuerpos MOG) está indicado el determinar la presencia de anticuerpos

onconeurales que nos indicaran una etiología paraneoplásica. Los anticuerpos más frecuentes son anfisina y CV2 (CRMP5) que se asocian a cáncer de mama y CPCP, respectivamente. Las mielitis paraneoplásicas presentan dos rasgos distintivos: 1) la frecuente asociación con una neuropatía periférica y 2) la afectación longitudinal extensa de los cordones espinales o de la sustancia gris central en la RM[31,32]. En una minoría (<1 %) de pacientes con neuromielitis óptica y anticuerpos acuaporina 4 la causa es paraneoplásica inducida por la expresión de acuaporina 4 por el tumor, generalmente un adenocarcinoma de pulmón. Sospecharemos esta posibilidad en pacientes con debut tardío de la neuromielitis óptica (<50 años)[33].

4.2.6 Polirradiculoneuropatías

Aunque se han descrito casos de cáncer coincidiendo en el tiempo con un diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré o polineuropatía idiopática crónica desmielinizante, la ausencia de anticuerpos onconeurales no permiten descartar que la asociación sea casual. Como norma no está indicada la búsqueda de neoplasia o la determinación de anticuerpos onconeurales en estos casos o en otras neuropatías a menos que existan datos que lo justifiquen. La revisión de las neuropatías que han acabado siendo de causa paraneoplásica tienen las siguientes características: 1) el cuadro clínico es de inicio subagudo y el paciente alcanza un grado de afectación funcional importante en pocas semanas, 2) el dolor neuropático es frecuente así como la asociación con signos clínicos o radiológicos de afectación medular, 3) el EMG muestra una neuropatía predominantemente axonal con afectación de las raíces, y 4) dicha afectación puede verse en la RM espinal que muestra captación de gadolinio de las raíces lumbosacras. El anticuerpo que con más frecuencia se asocia neuropatías paraneoplásicas es el CV2(CRMP5) marcador de un CPCP subyacente[34].

La neuropatía paraneoplásica que se asocia al mieloma sobre todo osteosclerótico no presenta anticuerpos onconeurales, y es difícil de diferenciar de la palineuropatía idiopática crónica desmielinizante por presentar características clínicas y neurofisiológicas similares. Debe sospecharse en pacientes que no responden al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas por vía intravenosa o presentan signos que permiten el diagnóstico de POEMS (Tabla 2)[35].

5. ANTICUERPOS

La detección de anticuerpos contra antígenos neurales (neurona y glía) es fundamental para hacer el diagnóstico de SNP. De acuerdo con la última modificación de los criterios diagnóstico de los SNP, los anticuerpos se dividen en 3 grupos: 1) anticuerpos asociados a riesgo alto (>70 %) de cáncer, 2) anticuerpos de riesgo intermedio (30-70 %), y 3) anticuerpos de bajo riesgo cuya detección no apoya el diagnóstico de SNP ni la indicación de iniciar estudios para la búsqueda de una neoplasia subyacente[13]. Los anticuerpos de riesgo alto e intermedio se describen en la Tabla 3.

Los anticuerpos de riesgo alto también se denominan onconeurales y con alguna excepción (anti-Tr) reconocen antígenos intracelulares y se asocian a SNP que no responden bien al tratamiento. La asociación de cada anticuerpo con el tipo de SNP y tumor se resume en las Tablas 1 y 3. Estos anticuerpos casi siempre están en el suero y se detectan por inmunoblots comerciales, con excepción del anti-PCA2, en que el inmunoblot no está comercializado, y los anti-KLH11, que se detectan por una técnica no comercializada de inmunofluorescencia indirecta en células HEK transfectadas con el antígeno (*cell based assay* [CBA])[13]. Los anticuerpos de riesgo intermedio reconocen antígenos de superficie neuronal y son los responsables de cuadros neu-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome de POEMS[93]

Criterios mayores obligatorios	1) Polineuropatía (típicamente desmielinizante) 2) Banda monoclonal (casi siempre λ)
Otros criterios mayores	3) Enfermedad de Castleman 4) Lesiones óseas escleróticas 5) Elevación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
Criterios menores	6) Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía) 7) Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis) 8) Endocrinopatía (suprarrenal, tiroidea, hipofi-saria, gonadal, paratiroidea, pancreática) 9) Cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertricosis, hemangioma glomeruloide, acrocianosis, enrojecimiento, uñas blancas) 10) Papiledema 11) Trombocitosis/policitemia

El diagnóstico de síndrome POEMS se confirma cuando están presentes los dos criterios mayores obligatorios, uno de los otros tres criterios mayores y uno de los seis criterios menores. Adaptado de Dispenzieri A. POEMS[93].

Tabla 3. Anticuerpos asociados a síndromes neurológicos paraneoplásicos

Anticuerpo	Antígeno	Síndrome neurológico paraneoplásico	Tumores asociados (%)
Anticuerpos onconeurales (alto riesgo de cáncer) (ver criterios diagnósticos de SNP[13])			
Hu (ANNA1)[15]	HuD	Encefalomielitis/neuronopatía sensitiva	CPCP (75), pulmón no CPCP (10), extra-torácicos (15)
CV2(CRMP5)[94]	CRMP5	Encefalomielitis/neuropatía sensitivo-motora	CPCP (77), pulmón no CPCP (5), timoma (8), extra-torácicos (10)
SOX1[95]	SOX1	Lambert-Eaton, degeneración cerebelosa paraneoplásica	CPCP (93), pulmón no CPCP (4), extra-torácico (3)
Yo (PCA1)[96]	CDR2L	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Ovario (62), mama (26), trompa Falopio (12)
Ri (ANNA2)[91]	NOVA 1, 2	Encefalitis de tronco/opsoclonus	Mama (51), pulmón (30), otros (19)
Anfifisina[30]	Anfifisina30	Síndrome persona rígida Encefalomielitis/neuronopatía sensitiva	CPCP (59), mama (35), otros (6)
Tr[97]	DNER	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Linfoma de Hodgkin (100)
Ma2[16]	Ma1 y Ma2	Encefalitis límbica y de tronco	Testicular (47), adenocarcinoma de pulmón (17), otros (36)
KLHL11[26]	*Kelch-like protein 11*	Encefalitis de tronco	Testicular y teratomas (100)
PCA2[98]	MAP B1	Encefalomielitis/neuropatía sensitivo-motora	CPCP (40), pulmón no CPCP (24), otros (16)
Anticuerpos con riesgo intermedio de cáncer (ver criterios diagnósticos de SNP[13])			
GABAbR[23]	Subunidad B1 GABAbR	Encefalitis límbica	CPCP (100)
AMPAR[88]	Subunidades GluA1/ A2 de AMPAR	Encefalitis límbica	CPCP (40), timoma (30), mama (20), otros (10)
mGluR5[24]	mGluR5	Encefalitis	Linfoma de Hodgkin (100)
CASPR2[29]	CASPR2	Síndrome de Morvan, encefalitis límbica	Timoma (en pacientes con síndrome de Morvan[38])
P/Q CCDV[78]	CCDV tipo P/Q	Lambert-Eaton, degeneración cerebelosa paraneoplásica	CPCP (100)
NMDAR[37]	Subunidad GluN1 de NMDAR	Encefalitis anti-NMDAR	Teratoma de ovario (mujeres 18-35 años) carcinomas (pacientes >45 años)

CCVD: canales de calcio dependiente de voltaje; CPCP: carcinoma de pulmón de célula pequeña; SNP: síndromes neurológicos paraneoplásicos.

rológicos que entre un 30 % y 70 % de los casos se asocian con cáncer[36]. En algunos casos el riesgo de cáncer no solamente viene dado por el anticuerpo sino por otras características del cuadro clínico o del paciente. Por ejemplo en pacientes con encefalitis por anticuerpos contra NMDAR la búsqueda de un tumor debe limitarse a pacientes adultos[37]. En pacientes con anticuerpos contra CASPR2 la asociación con cáncer, normalmente timoma, suele presentarse en aquellos con síndrome de Morvan pero no con otros síndromes neurológicos[38]. Con excepción de los anticuerpos contra canales de calcio voltaje dependientes (CCVD) que se detectan en suero por un radioinmunoensayo comercial, los otros anticuerpos se detectan con preferencia en el LCR por CBA. Esta técnica no está comercializada para los anticuerpos mGluR5.

6. RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS

La forma más correcta y recomendada para la determinación de los anticuerpos de utilidad para el diagnóstico de los SNP es confirmar su positividad mediante dos técnicas: inmunohistoquímica sobre secciones de cerebro de rata o ratón seguido de inmunoblot (para la detección de anticuerpos onconeurales) o CBA (para los anticuerpos contra antígenos de superficie). Si se siguen estas directrices el resultado positivo se correlaciona de forma sólida con el diagnóstico de SNP, mientras que esta correlación es débil si el anticuerpo solo se confirma por una de estas técnicas. En un estudio retrospectivo donde se revisó el diagnóstico de 80 pacientes con

anticuerpos onconeurales detectados por un inmunoblot comercial; en 42 (52 %) los anticuerpos fueron confirmados por inmunohistoquímica de cerebro de rata, y 38 (90 %) de ellos tenían un SNP. Por contra, de los 38 (48 %) casos que fueron negativos por inmunohistoquímica, solo 3 (8 %) tenían un SNP. Los dos anticuerpos onconeurales que con mayor frecuencia mostraron resultados discordantes entre el inmunoblot y la inmunohistoquímica fueron ZIC4 y Yo (PCA1)[39]. La fiabilidad de esta recomendación disminuye cuando la inmunohistoquímica se realiza sobre secciones comerciales que no presentan una buena sensibilidad para detectar alguno de los anticuerpos. Por otra parte, los anticuerpos KLHL11, no siempre se detectan por inmunohistoquímica y no se les aplicaría la recomendación de detectarlos por dos técnicas para aumentar su valor predictivo[40,41].

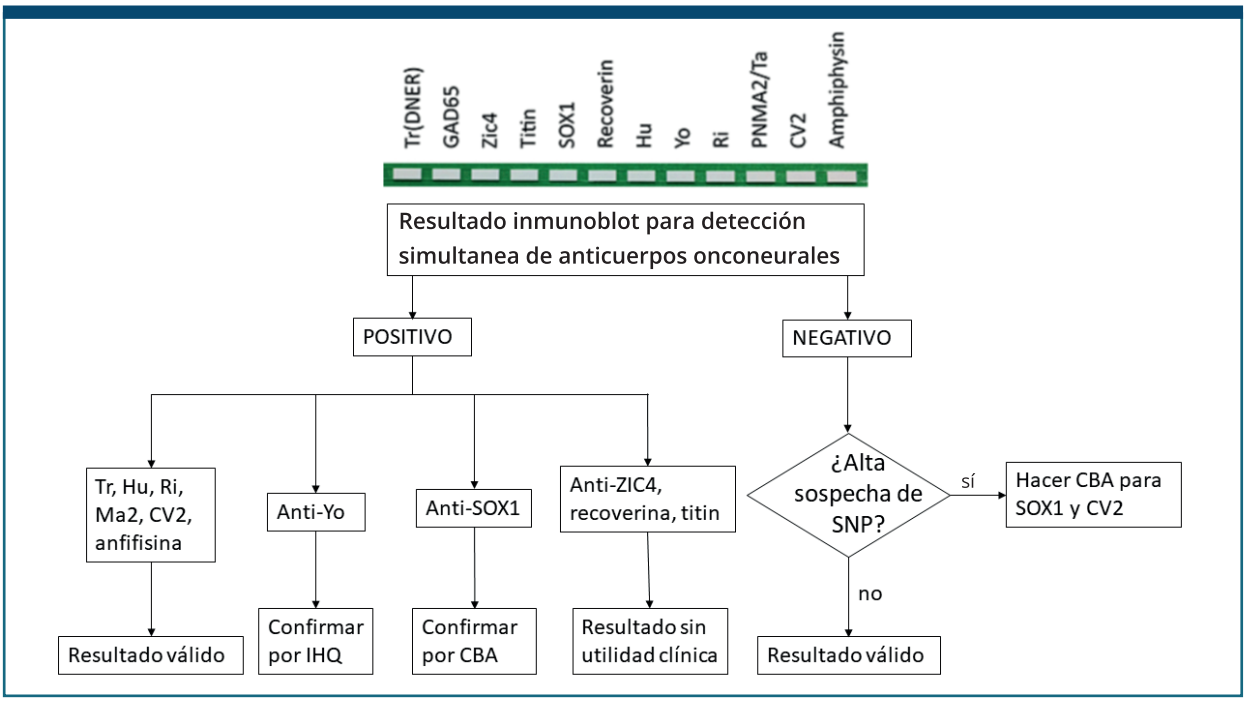
En muchos centros el resultado de los anticuerpos se da en base a una sola técnica. En el caso de los anticuerpos onconeurales, si el resultado es negativo por el inmunoblot comercial lo daríamos por válido aunque la muestra no se analice por inmunohistoquínica. Sin embargo, si el paciente presenta una clínica muy sugestiva de un SNP asociado a CPCP recomendamos buscar los anticuerpos SOX1 y CV2 por CBA ya que esta técnica puede detectar estos anticuerpos cuando el inmunoblot es negativo[40,42]. Si el resultado es positivo para anticuerpos se han de tener en cuenta los siguientes puntos: 1) el resultado positivo para anti-Yo debe confirmarse siempre por inmunohistoquímica y los anti-SOX1 por CBA. Los resultados positivos solo por inmunoblot de estos dos anticuerpos no se asocian a cáncer ni a SNP; 2) el resultado positivo para anti-ZIC4 o anti-recoverina no deben tenerse en cuenta ya que no se asocia a SNP; 3) para el resto de anticuerpos el resultado positivo, sin realizarse una segunda técnica confirmatoria, puede considerarse válido para el diagnóstico de SNP aunque se ha de tener presente que falla en una minoría de casos (Figura 2).

En el caso de la detección de anticuerpos contra antígenos de superficie por CBA, si no puede confirmarse el resultado por inmunohistoquímica es fundamental estudiar el LCR, ya que ofrece un porcentaje mucho menor de falsos positivos y negativos. En cualquier caso, es importante hacer prevalecer siempre el juicio clínico sobre el resultado del inmunoblot o CBA.

7. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la primera propuesta de criterios diagnósticos de los SNP en 2004 el diagnóstico definitivo de SNP requería cumplir algunos de los supuestos siguientes: un síndrome neurológico «clásico» (Tabla 1) asociado a cáncer que aparece en los cinco años del inicio

Figura 2. Interpretación del resultado de anticuerpos onconeurales evaluados inicialmente por un inmunoblot comercial



CBA: inmunofluorescencia indirecta en células HEK transfectadas con el antígeno; IHQ: inmunohistoquímica.

de los síntomas neurológicos; 2) cualquier síndrome neurológico que mejore significativamente después del tratamiento del cáncer sin inmunoterapia concomitante, siempre que el síndrome no sea susceptible de remisión espontánea; 3) cualquier síndrome neurológico de causa desconocida con anticuerpos onconeurales (Tabla 3) aunque no se haya diagnosticado el tumor[43].

Con el paso del tiempo se hizo evidente que los criterios tenían algunas limitaciones: 1) una minoría de pacientes con un síndrome neurológico y anticuerpos onconeurales nunca desarrollan cáncer y, por lo tanto, no pueden considerarse paraneoplásicos; 2) la lista de anticuerpos onconeurales bien caracterizados ha aumentado desde la publicación de los criterios (Tabla 3); 3) los criterios se desarrollaron antes del descubrimiento de enfermedades asociadas a anticuerpos frente a antígenos de superficie neuronal, algunas de ellas con frecuencia se asocian a cáncer (por ejemplo encefalitis límbica asociada a anticuerpos GABabR y CPCP) y deberían integrarse en el proceso diagnóstico del SNP.

En los criterios actualizados publicados en 2021 se han sustituido los términos síndromes neurológicos «clásicos» y anticuerpos onconeurales por síndromes neurológicos de alto riesgo de causa paraneoplásica (Tabla 1) y anticuerpos de alto riesgo (>70 %) por tener un cáncer subyacente (Tabla 3). Además, también se reconocen otros síndromes neurológicos y anticuerpos definidos como de riesgo intermedio (entre 30 % y 70 %) de asociarse con cáncer (Tablas 1 y 3). Con los criterios actualizados hay tres niveles diagnósticos de SNP (posible, probable y definitivo) según el síndrome neurológico, el tipo de anticuerpo neuronal (si está presente), la consistencia entre el tipo de anticuerpo y el cáncer (si se encuentra) y la exclusión razonable de otras causas (Tabla 4). De acuerdo con estos criterios, se puede hacer el diagnóstico de SNP definitivo (puntuación ≥8) si el paciente tiene un síndrome neurológico de riesgo alto o intermedio, un anticuerpo de riesgo alto o intermedio y cáncer[13]. Una excepción es el síndrome de opsoclono-mioclono en el contexto de un neuroblastoma o un SCLC, que se considera un SNP definitivo aunque no haya asociación con un anticuerpo neuronal específico[44]. Una limitación de los criterios es que los síndromes neurológicos con anticuerpos neuronales que raramente se asocian con cáncer pueden asociarse a un tumor que expresa el antígeno neural reconocido por el anticuerpo, y aun así no pueden ser diagnosticados de SNP definitivo ya que la puntuación es <8 (Tabla 4). Un ejemplo es el paciente con trastorno del espectro de neuromielitis óptica y anticuerpos contra acuaporina 4 en el que se diagnostica un tumor que expresa acuaporina 4[45].

8. RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL TUMOR

El diagnóstico precoz del tumor, que casi nunca se conoce en el momento en que se evalúa un paciente con posible SNP, es importante para confirmar la causa paraneoplásica del síndrome neurológico e iniciar sin tardanza el tratamiento oncológico que probablemente también influya positivamente en el control del SNP. La prueba de elección para la búsqueda del tumor será la tomografía computarizada (TC) o la tomografía de emisión de positrones (TEP) combinada con la TC (TEP/TC). La TEP/TC se usa cada vez más como primera herramienta de detección y se ha propuesto como prueba de elección frente a la TC de cuerpo completo[46]. A favor de esta propuesta hay datos de varios estudios retrospectivos[47-49] que indican una mayor sensibilidad de la PET /TC en comparación con la TC de cuerpo completo para el diagnóstico de cáncer y la posibilidad de detectar tumores fuera del alcance anatómico de la TC de cuerpo completo. Dos metanálisis de TEP y TEP/TC en pacientes con SNP demostraron una sensibili-

Tabla 4. Síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP): niveles diagnósticos[13]

		Puntos
Clínica	• Síndrome de alto riesgo (clásico) • Síndrome de riesgo intermedio • Síndrome no asociado con cáncer	3 2 0
Anticuerpo	• Riesgo alto (onconeural) (>70 % asociación con cáncer) • Riesgo intermedio (30-70 %) • Riesgo bajo (<30 %) o negativo	3 2 0
Cáncer	• Sí, concordante con tipo de SNP y anticuerpo o no concordante pero el tumor expresa el antígeno reconocido por el anticuerpo • No, con seguimiento <2 años • No, con seguimiento ≥2 años	4 1 0
Nivel diagnóstico		
	• Definitivo ≥8 • Probable 6-7 • Posible 4-5 • No SNP ≤3	

Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, *et al*. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol[13].

dad combinada del 87 % y el 89 % para la detección de cáncer[50,51]. Por otro lado, la PET/TC muestra una frecuencia del 5 % a un 20 % de resultados falsos positivos, lo que lleva a procedimientos diagnósticos innecesarios[46,52]. Además, la TEP/CT es más costosa y no está disponible en todos los hospitales.

Aparte de la PET/TC se deben considerar otros estudios de imagen para tumores concretos: 1) mamografía o resonancia magnética en pacientes con sospecha de cáncer de mama; 2) ecografía testicular para pacientes varones con sospecha de cáncer testicular; y 3) ecografía transvaginal o transabdominal (si la primera no es factible) en mujeres con encefalitis anti-NMDAR con riesgo de teratoma ovárico (mujeres jóvenes de 18 a 35 años)[53]. La búsqueda de neuroblastoma en niños con opsoclonus-mioclonus se realiza con frecuencia con gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con I^{123} o I^{131} además de TC o RM de cuerpo completo. La detección de metabolitos de catecolaminas en orina es muy insensible ya que los neuroblastomas asociados a opsoclonus-mioclonus son generalmente pequeños. La gammagrafía con MIBG es menos sensible que la TEP, y particularmente TEP/RM, para la detección de tumores porque el 10 % de los neuroblastomas son MIBG negativos[54,55]. Actualmente, La TEP/RM, en lugar de la TEP/TC para reducir la exposición a la radiación, o la RM si la primera no está disponible, debe ser la prueba elegida para la detección de neuroblatomas en niños con opsoclonus-mioclonus.

En pacientes con sospecha de SNP asociados a cáncer de testículo u ovario ocasionalmente se recomienda la ooforectomía u orquiectomía profiláctica si el tumor no se encuentra en los estudios de imagen[56]. Creemos que esta práctica debería considerarse solo en pacientes seleccionados con falta de respuesta comprobada a las inmunoterapias de primera y segunda línea, sopesando cuidadosamente la relación riesgo/beneficio del procedimiento. La ooforectomía profiláctica bilateral debe desaconsejarse particularmente en mujeres jóvenes con encefalitis anti-NMDAR, porque la frecuencia de un teratoma ovárico subyacente nunca supera el 60 % y los síntomas pueden tardar en mejorar después del inicio de la inmunoterapia.

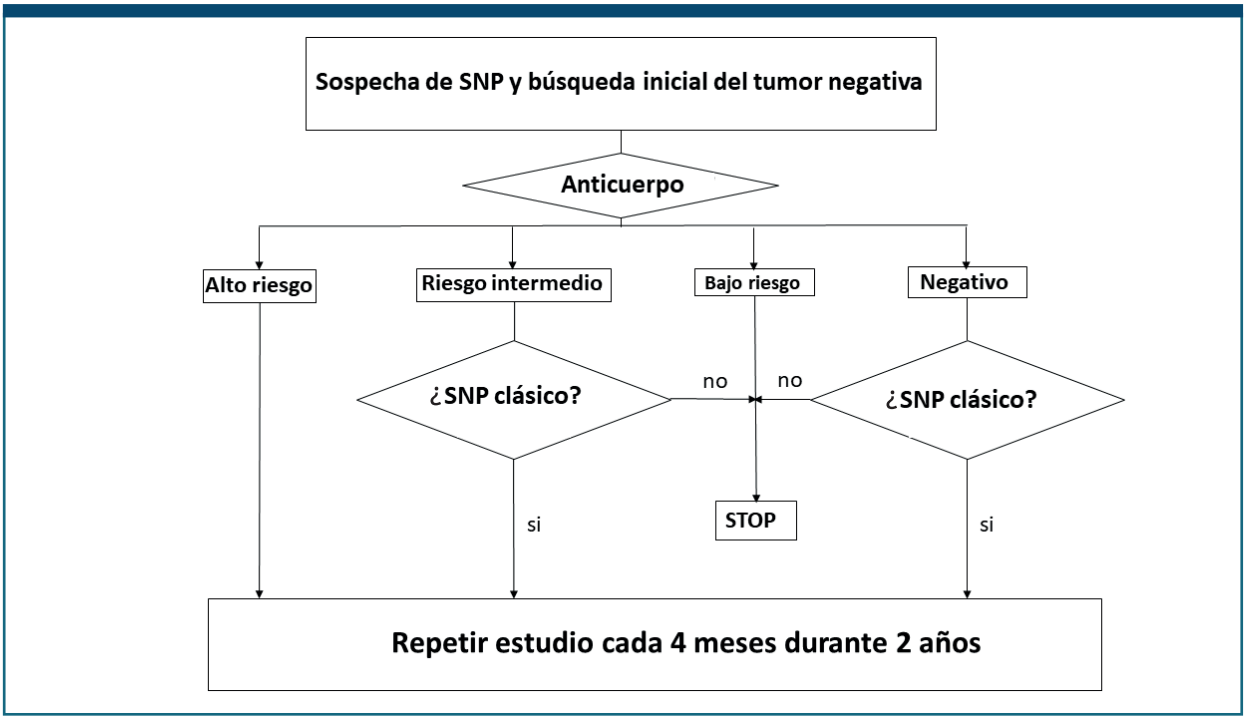
Los pacientes con sospecha de SNP y búsqueda inicial de cáncer negativa deben ser reevaluados cada 4-6 meses durante al menos 2 años. Esta recomendación está respaldada por la limitación de la TEP/TC en la detección de tumores muy pequeños y una frecuencia de 19 % de resultados falsos negativos[50]. La duración del seguimiento y qué casos deben ser reevaluados es un tema de debate. El grupo de trabajo de la EFNS en 2011 recomendó repetir el cribado cada 6 meses hasta los 4 años[53]. Sin embargo, en un documento de consenso más reciente, este período se redujo a 2 años, ya que la gran mayoría de los tumores en pacientes con SNP son diagnosticados dentro de los 2 años posteriores al inicio del SNP[13]. Por ejemplo, en un estudio de 100 pacientes consecutivos con LEMS, se encontró un SCLC en 54 y en el 96 % de ellos se detectó el SCLC dentro del año posterior al diagnóstico[57].

Las recomendaciones sobre qué pacientes deben ser reevaluados después de un estudio inicial negativo se resumen en la Figura 3. Los pacientes con SNP definidos como clásicos, o más recientemente como de alto riesgo de cáncer (Tabla 1), o cualquier síndrome neurológico asociado a anticuerpos onconeurales (alto riesgo de cáncer) deberían ser reevaluados durante al menos 2 años.

9. TRATAMIENTO

El tratamiento de los SNP tiene una doble vertiente: el tratamiento del tumor presunto inductor de la respuesta inmune y el control de dicha respuesta con inmunosupresores. En el caso de que el SNP aparezca durante el tratamiento del cáncer con anticuerpos inhibidores de las proteínas de control inmune este debe pararse. El objetivo es mejorar o estabilizar (en los SNP se asocian con pérdida neuronal) el curso clínico. El impacto positivo del tratamiento tumoral sobre el SNP se ha observado en casos de opsoclonus-mioclonus, síndrome de Lambert-Eaton y SNP asociados a anti-Hu[58-61]. En pacientes sin evidencia radiológica del tumor se ha planteado la posibilidad de extirpar el órgano donde se localiza. En general no se recomienda este enfoque, porque en la mayoría de los SNP el tumor puede originarse en distintos órganos (por ejemplo, en la degeneración cerebelosa y anticuerpos Yo el tumor puede localizarse en el ovario o la mama). Una excepción es el SNP asociado a anti-Ma2 en pacientes varones jóvenes, que casi siempre tienen un tumor testicular de células germinales, por lo general un seminoma. Los estudios de ultrasonido y de imagen pueden revelar microcalcificaciones testiculares que son una señal indirecta de la presencia de un tumor, orientando hacia el lado de la orquiectomía. En estos pacientes, el tumor suele

Figura 3. Recomendaciones sobre repetición estudios dirigidos a la búsqueda de tumor en casos que el estudio inicial sea negativo



SNP: síndrome neurológico paraneoplásico. Ver Tabla 3 para listado de anticuerpos de riego alto e intermedio para cáncer.

detectarse solo después de un análisis anatomopatológico cuidadoso[56].

El beneficio de la inmunoterapia en la mayoría de SNP no está claro por la falta de estudios prospectivos aleatorizados. Se debe ser cauteloso al usar terapias inmunosupresoras potentes por el riesgo teórico de disminuir la respuesta inmune antitumoral. Sin embargo, un estudio retrospectivo no observó que el tratamiento con inmunoterapia tuviera un impacto negativo en la progresión del cáncer[62]. El efecto de la inmunoterapia varía según el tipo de SNP y el anticuerpo asociado. En SNP asociados a anticuerpos contra antígenos de superficie que son patogénicos la inmunoterapia suele ser eficaz al presentar la neurona una alteración funcional potencialmente reversible. En los SNP asociados a anticuerpos onconeurales contra antígenos intracelulares, hay un grado variable de daño neuronal irreversible probablemente mediado por linfocitos T, por lo que la inmunoterapia raramente causa una recuperación clínica sustancial. La mejoría se ha descrito sobre todo en pacientes con encefalitis límbica asociada a anti-Ma2, y degeneración cerebelosa paraneoplásica asociada a enfermedad de Hodgkin y anticuerpos Tr (DNER). En cambio, pacientes con encefalomielitis paraneoplásica y anticuerpos Hu, o pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica y anticuerpos Yo rara vez mejoran[15,16,63,64].

Se han utilizado varios inmunosupresores, solos o en combinación, para tratar los SNP incluidos esteroides, plasmaféresis, e inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)[65-68]. Una respuesta positiva, como mejoría o estabilización de los déficits, se observa con mayor frecuencia en pacientes que fueron tratados en estadios tempranos de la enfermedad cuando aún eran ambulatorios[67,68]. En SNP asociados a anticuerpos contra antígenos de superficie que no mejoran con los tratamientos comentados normalmente se tratan con rituximab y ciclofosfamida. En pacientes con SNP y anticuerpos Yo o Hu se han ensayado rituximab, tacrolimus, sirolimus y gonadotropina coriónica humana con eficacia limitada[69-72].

10. RESUMEN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) incluyen un extenso grupo de cuadros neurológicos que de forma frecuente, pero no siempre, aparecen en relación temporal con el diagnóstico de un tumor. La incidencia de SNP oscila entre 0,9 y 0,4 casos/100 000 personas/año, con una tendencia a

aumentar en los últimos años, y una prevalencia entre 6 y 4 casos por 100 000 habitantes. Los SNP suelen anteceder al diagnóstico de la neoplasia y la detección de anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en el sistema nervioso y el tumor, definidos como anticuerpos onconeurales, permiten confirmar el diagnóstico. Los SNP pueden también aparecer después del diagnóstico del tumor. Esta situación se ha hecho más frecuente con la difusión de los tratamientos oncológicos con anticuerpos inhibidores de las proteínas de control inmune que estimulan la inmunidad anti-tumoral. De acuerdo con los nuevos criterios de 2021, se puede hacer el diagnóstico de SNP definitivo si el paciente tiene un síndrome neurológico de riesgo alto o intermedio, un anticuerpo de riesgo alto o intermedio y cáncer. Los cuadros neurológicos de riesgo alto incluyen: encefalitis límbica, ataxia cerebelosa subaguda, opsoclonus-mioclonus, neuronopatia sensitiva y síndrome de Lambert-Eaton y los anticuerpos de riesgo alto más frecuentes son Hu, Yo, CV2 (CRMP5), Ma2, y Tr (DNER). El tratamiento de los SNP tiene una doble vertiente: el tratamiento del tumor presunto inductor de la respuesta inmune y el control de dicha respuesta con inmunosupresores. El tipo de anticuerpo suele marcar el pronóstico, siendo mejor en los SNP asociados a anticuerpos contra antígenos de superficie.

11. PUNTOS CLAVE

- La gran mayoría de los SNP son causados por una respuesta inmune desencadenada por el tumor que expresa antígenos normalmente presentes en el sistema nervioso.
- Los SNP suelen anteceder al diagnóstico de la neoplasia. La detección de anticuerpos onconeurales permiten confirmar el diagnóstico.
- Los cuadros neurológicos que con mayor frecuencia tienen una causa paraneoplásica incluyen: encefalitis límbica, ataxia cerebelosa subaguda, opsoclonus-mioclonus, neuronopatia sensitiva y síndrome de Lambert-Eaton.
- Los anticuerpos neurales se dividen en 3 grupos: 1) anticuerpos onconeurales asociados a riesgo alto (>70 %) de cáncer; 2) anticuerpos de riesgo intermedio (30-70 %); y 3) anticuerpos de bajo riesgo cuya detección no apoya el diagnóstico de SNP ni la búsqueda de una neoplasia.
- El juicio clínico debe prevalecer siempre sobre el resultado de la determinación de los anticuerpos.
- El tratamiento de los SNP tiene una doble vertiente: el tratamiento del tumor presunto inductor de la respuesta inmune y el control de dicha respuesta con inmunosupresores. El tipo de anticuerpo suele marcar el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7:327-340.
2. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nature reviews Clinical oncology 2019;16:535-548.
3. Shah S, Flanagan EP, Paul P, et al. Population-Based Epidemiology Study of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022;9:e1124.
4. Hébert J, Riche B, Vogrig A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e883.
5. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. J Neurol 2020;267:26-35.
6. Lorusso L, Precone V, Ferrari D, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes: Study of Prevalence in a Province of the Lombardy Region, Italy. Journal of clinical medicine 2020;9:3105.
7. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. Neurology 2015;85:235-239.
8. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019;6:e604.
9. Farina A, Villagrán-García M, Ciano-Petersen NL, et al. Anti-Hu Antibodies in Patients With Neurologic Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022;10:e200058.
10. Darnell RB, DeAngelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. Lancet 1993;341:21-22.
11. Small M, Treilleux I, Couillault C, et al. Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration. Acta Neuropathol 2018;135:569-579.
12. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, Shoenfeld Y. Thymoma and autoimmunity. Cell Mol Immunol 2011;8:199-202.

13. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e1014.
14. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-1140.
15. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001;124:1138-1148.
16. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain 2004;127:1831-1844.
17. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391-404.
18. Joubert B, Rostasy K, Honnorat J. Immune-mediated ataxias. Handbook of clinical neurology 2018;155:313-332.
19. Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. JAMA Neurol 2016;73:417-424.
20. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. Brain 2002;125:166-175.
21. Rossi S, Merli E, Rinaldi R, et al. Paraneoplastic vs. non-paraneoplastic anti-Hu associated dysmotility: a case series and literature review. J Neurol 2022;269:1182-1194.
22. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol 2011;10:1098-1107.
23. van Coevorden-Hameete MH, de Bruijn M, de Graaff E, et al. The expanded clinical spectrum of anti-GABA-BR encephalitis and added value of KCTD16 autoantibodies. Brain 2019;142:1631-1643.
24. Spatola M, Sabater L, Planaguma J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. Neurology 2018;90:e1964-e1972.
25. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology 2013;81:1058-1063.
26. Dubey D, Wilson MR, Clarkson B, et al. Expanded Clinical Phenotype, Oncological Associations, and Immunopathologic Insights of Paraneoplastic Kelch-like Protein-11 Encephalitis. JAMA Neurol 2020;77:1420-1429.
27. Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). Arch Neurol 2010;67:1109-1115.
28. Saiz A, Bruna J, Stourac P, et al. Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:404-407.
29. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. Ann Neurol 2012;72:241-255.
30. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2005;58:96-107.
31. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: Clinical course and neuroimaging clues. Neurology 2011;76:2089-2095.
32. Shah S, Vazquez Do Campo R, Kumar N, et al. Paraneoplastic Myeloneuropathies: Clinical, Oncologic, and Serologic Accompaniments. Neurology 2021;96:e632-e639.
33. Apiraksattayakul N, Songwisit S, Owattanapanich W, et al. AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder and temporally detected neoplasms: case report and systematic review. Multiple sclerosis and related disorders 2022;68:104212.
34. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. Neurology 2018;90:e103-e110.
35. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:476-479.
36. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. Physiol Rev 2017;97:839-887.
37. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12:157-165.
38. Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn MH, et al. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:1076-1084.
39. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Saiz A, Dalmau J, Graus F. The Diagnostic Value of Onconeural Antibodies Depends on How They Are Tested. Frontiers in immunology 2020;11:1482.
40. Ruiz-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Garcia-Ormaechea M, et al. Caveats and Pitfalls of SOX1 Autoantibody Testing With a Commercial Line Blot Assay in Paraneoplastic Neurological Investigations. Frontiers in immunology 2019;10:769.
41. Maudes E, Landa J, Muñoz-Lopetegi A, et al. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies. Neurol

Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e666.
42. Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Pitfalls in the detection of CV2 (CRMP5) antibodies. J Neuroimmunol 2016;290:80-83.
43. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-1140.
44. Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. JAMA Neurol 2016;73:417-424.
45. Sepulveda M, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. Mult Scler 2017;24:1753-1759.
46. Bresler R, Schroeder HW, Chow DZ, Lim R. (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in the diagnosis of suspected paraneoplastic syndromes: A retrospective analysis. World journal of nuclear medicine 2020;19:124-130.
47. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. Neurology 2004;63:282-286.
48. Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar JN, Hammack JE, Lowe VJ, Jett JR. Occult malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes: value of positron emission tomography in diagnosis. Mayo Clin Proc 2008;83:917-922.
49. Schramm N, Rominger A, Schmidt C, et al. Detection of underlying malignancy in patients with paraneoplastic neurological syndromes: comparison of 18F-FDG PET/CT and contrast-enhanced CT. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2013;40:1014-1024.
50. Sheikhbahaei S, Marcus CV, Fragomeni RS, Rowe SP, Javadi MS, Solnes LB. Whole-Body (18)F-FDG PET and (18)F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Paraneoplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. Journal of nuclear medicine 2017;58:1031-1036.
51. García Vicente AM, Delgado-Bolton RC, Amo-Salas M, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of malignancy in patients with paraneoplastic neurological syndrome: a systematic review and meta-analysis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2017;44:1575-1587.
52. McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review. Archives of neurology 2010;67:322-329.
53. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2011;18:19-e13.
54. Melzer HI, Coppenrath E, Schmid I, et al. ^{123}I-MIBG scintigraphy/SPECT versus ^{18}F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2011;38:1648-1658.
55. Pfluger T, Melzer HI, Mueller WP, et al. Diagnostic value of combined ^{18}F-FDG PET/MRI for staging and restaging in paediatric oncology. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2012;39:1745-1755.
56. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. Neurology 2007;68:900-905.
57. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuuren JJ. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Clin Oncol 2008;26:4276-4281.
58. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain 2001;124:437-443.
59. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. Neurology 1990;40:1552-1556.
60. Keime-Guibert F, Graus F, Broet P, et al. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. Neurology 1999;53:1719-1723.
61. Lipka AF, Boldingh MI, van Zwet EW, et al. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2020;94:e511-e520.
62. Keime-Guibert F, Graus F, Broët P, et al. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. Neurology 1999;53:1719-1723.
63. Bernal F, Shamsili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology 2003;60:230-234.
64. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurology 2000;55:713-715.
65. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and

methylprednisolone. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:479-482.
66. Uchuya M, Graus F, Vega F, Reñé R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. J Neurol Neurosurg Psychiat 1996;60:388-392.
67. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. Neuro-oncol 2004;6:55-62.
68. Berzero G KE, Dehais C, et al. Early intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2018;89:798-792.
69. Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol 2006;253:16-20.
70. Orange D, Frank M, Tian S, et al. Cellular immune suppression in paraneoplastic neurologic syndromes targeting intracellular antigens. Archives of neurology 2012;69:1132-1140.
71. de Jongste AH, van Gelder T, Bromberg JE, et al. A prospective open-label study of sirolimus for the treatment of anti-Hu associated paraneoplastic neurological syndromes. Neuro-oncology 2015;17:145-150.
72. van Broekhoven F, de Graaf MT, Bromberg JE, et al. Human chorionic gonadotropin treatment of anti-Hu-associated paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:1341-1344.
73. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:412-416.
74. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. Brain 1997;120:923-928.
75. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer [see comments]. N Engl J Med 1999;340:1788-1795.
76. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992;42:1931-1937.
77. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Brain 1997;120:1279-1300.
78. Sabater L, Hoftberger R, Boronat A, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. PLoS One 2013;8:e60438.
79. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, Clinical, and Immunologic Features of 389 Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Cross-sectional Study. Front Neurol 2017;8:1-13.
80. Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, et al. A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. Ann Neurol 2014;75:435-441.
81. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. Archives of neurology 2012;69:1598-1607.
82. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. J Clin Oncol 2011;29:902-908.
83. Shavit YB, Graus F, Probst A, Rene R, Steck AJ. Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. Ann Neurol 1999;45:255-258.
84. Graus F, Boronat A, Xifro X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. Neurology 2010;74:857-859.
85. Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. Neurology 2013;81:1500-1506.
86. Arino H, Hoftberger R, Gresa-Arribas N, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. JAMA Neurol 2015;72:874-881.
87. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. Neurology 2017;88:1012-1020.
88. Hoftberger R, A. vS, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. Neurology 2015;84:2403-2412.
89. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011;10:63-74.
90. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like Protein 11 Antibodies in Seminoma-Associated Paraneoplastic Encephalitis. N Engl J Med 2019;381:47-54.
91. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2003;53:580-587.
92. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. Neurology 2008;71:1955-1958.
93. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology 2019;94:812-827.

94. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. Ann Neurol 2001;49:146-154.
95. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Gure AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2008;70:924-928.
96. Herdlevaer I, Kråkenes T, Schubert M, Vedeler CA. Localization of CDR2L and CDR2 in paraneoplastic cerebellar degeneration. Ann Clin Transl Neurol 2020;7:2231-2242.
97. Campana IG, Silva GD. Anti-Tr/DNER Antibody-Associated Cerebellar Ataxia: a Systematic Review. Cerebellum 2022;21:1085-1091.
98. Jitprapaikulsan J, Klein CJ, Pittock SJ, et al. Phenotypic presentations of paraneoplastic neuropathies associated with MAP1B-IgG. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:328-330.

CAPÍTULO 56

Encefalitis autoinmunes

Mar Guasp Verdaguer
Unidad de Neuroinmunología, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona; Universitat de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Amaia Muñoz Lopetegi
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Las encefalitis autoinmunes (EA) constituyen una nueva, extensa y heterogénea categoría de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) que se caracterizan por síntomas neuropsiquiátricos prominentes y que ocurren como resultado de una respuesta inmunológica específica en el sistema nervioso central (SNC), generalmente en asociación con autoanticuerpos dirigidos contra antígenos neurales (neuronales o gliales)[1]. Las EA pueden clasificarse según los mecanismos fisiopatológicos implicados, el tipo de antígeno, y la presencia o ausencia de un tumor subyacente[2]. Desde el punto de vista fisiopatológico, y a la vez relacionado con el tipo de antígeno, la clasificación más útil se basa en su identidad molecular y localización, dando lugar a dos grandes grupos de EA: las mediadas por anticuerpos contra antígenos de la superficie celular, y las asociadas a anticuerpos contra antígenos intracelulares. La distinción entre estos dos grupos de trastornos es importante porque algunos de los desencadenantes y síndromes son similares, pero sus mecanismos patogénicos son diferentes y tienen implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas (Tabla 1). Mientras que los anticuerpos contra antígenos de la superficie celular son los principales efectores de la respuesta inmunitaria que produce la encefalitis, los anticuerpos contra antígenos intracelulares no ejercen un papel patogénico directo, sino que son parte de una respuesta inmunitaria celular citotóxica, principalmente mediada por linfocitos T. En las EA asociadas a anticuerpos contra antígenos de la superficie celular (también denominadas EA mediadas por anticuerpos), los anticuerpos se unen típicamente a epítopos extracelulares de proteínas, canales iónicos o receptores de la superficie neuronal, glial o sinápticos, alteran generalmente de manera reversible la estructura y función de los antígenos diana, y afectan la plasticidad sináptica sin causar una degeneración neuronal importante, lo cual explica su pronóstico generalmente más favorable en comparación con el grupo de EA asociadas con anticuerpos intracelulares (Tabla 1)[3]. En cuanto a la asociación con un tumor, la detección de una neoplasia a menudo permite categorizar las encefalitis como paraneoplásicas, de acuerdo con los criterios actualizados de 2021 para los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP, desarrollados en el capítulo 55 de este libro)[4].

Las EA mediadas por anticuerpos neurales pueden afectar a personas de todas las edades, y el espectro de manifestaciones clínicas varía en función del tipo de autoanticuerpo. Las entidades más frecuentes son la encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (encefalitis anti-NMDAR, que afecta principalmente a niños y mujeres jóvenes, aproximadamente el 40 % de estas últimas en asociación con un teratoma ovárico), la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM, la más frecuente en niños/as, con afectación de la sustancia blanca y anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos [MOG] en aproximadamente el 60 % de los casos) y la encefalitis límbica, en particular un subtipo que se asocia con anticuerpos contra *leucine-rich, glioma-inactivated* 1 (LGI1, que ocurre predominantemente en pacientes mayores de 50 años). El diagnóstico diferencial de las EA es amplio

y se debe fundamentar principalmente en criterios clínicos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo requiere la detección de anticuerpos neurales en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con la excepción de los anticuerpos MOG en ADEM, que se detectan predominantemente en suero. El reconocimiento de estas asociaciones clínico-inmunológicas tiene importantes repercusiones sobre el tratamiento, la búsqueda de comorbilidades (por ejemplo, tumores) y el pronóstico. A pesar de la potencial gravedad de los síntomas, un diagnóstico y tratamiento oportunos conducen a una mejoría o recuperación satisfactoria en la mayoría de los casos de EA mediadas por anticuerpos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Desde la primera descripción en 2007 de la encefalitis anti-NMDAR[5], se han caracterizado más de 20 EA asociadas a anticuerpos neurales diferentes. Las más relevantes están resumidas en la Tabla 2. Si bien la prevalencia exacta de cada una de ellas es desconocida, en conjunto su incidencia actual se estima en unos 5-8 casos/100 000 habitantes/año, similar a las encefalitis de etiología infecciosa[6,7]. No obstante, es esperable un aumento en los próximos años, en relación con la progresiva identificación de autoanticuerpos, el creciente conocimiento de estos trastornos y la disponibilidad de pruebas diagnósticas específicas y guías clínicas.

Las EA tienen una amplia distribución en cuanto a edad y sexo, aunque los grupos poblacionales más vulnerables varían para cada tipo de EA (Tabla 2)[8]. A diferencia de los SNP de alto riesgo o clásicos, las EA mediadas por anticuerpos neurales ocurren frecuentemente en niños/as o personas jóvenes, y algunas afectan predominantemente a mujeres. En edad pediátrica, cerca del 90 % de las EA son las asociadas a anticuerpos NMDAR o MOG.

La asociación de las EA con cáncer es variable (Tabla 2; capítulo 55). La frecuencia de tumores, que también pueden ser benignos, oscila del 0 % al 70 % dependiendo del tipo de EA, y dentro de un trastorno específico, puede variar según la edad y el sexo del paciente. Así pues, algunas raramente se asocian a tumores, como la encefalitis anti-LGI1, mientras que otras muestran una asociación sólida y específica con algunos tipos de cáncer, como es el caso de la encefalitis antirreceptor de GABA tipo B (anti-$GABA_BR$) y el cáncer de pulmón de célula pequeña[4].

3. FISIOPATOLOGÍA

Las EA se producen como consecuencia de una respuesta autoinmune que da lugar a la producción de anticuerpos específicos contra antígenos neuronales, gliales (oligodendrocitarios, astrocitarios), o sinápticos. A diferencia de las EA asociadas a anticuerpos intracelulares, cuya respuesta inmunitaria es

Tabla 1. Principales diferencias entre las encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos contra proteínas intracelulares y las encefalitis con anticuerpos contra proteínas sinápticas o de la superficie neural

	Anticuerpos contra proteínas intracelulares	Anticuerpos contra proteínas sinápticas o de la superficie neuronal/glial
Edad	• >50 años	• Todas las edades; afectación preferente en ciertas edades en función del anticuerpo
Presentación	• Varios síndromes clínicos asociados a un único anticuerpo	• Más frecuentemente asociados a un único síndrome de encefalitis
Asociación con tumores	• Mayoría paraneoplásicos, excepto anti-GAD65 y otros menos frecuentes (anti-AK5)	• Variable (0-70 %), depende del tipo de anticuerpo (Tabla 1; capítulo 55)
Malignidad del tumor	• Tumores mayoritariamente malignos (CPCP, carcinoma de mama, de ovario, seminoma testicular, linfoma de Hodgkin)	• Pueden ser benignos (teratoma ovárico, timoma) o malignos (CPCP)
Recidivas	• Curso monofásico	• Recidivas en 10-35 %, en función del anticuerpo
Respuesta al tratamiento	• Respuesta limitada a la inmunoterapia • Mal pronóstico, condicionado por el control del tumor	• Buena respuesta a la inmunoterapia; 70-80 % buen pronóstico de recuperación • No totalmente dependiente del control del tumor
Mecanismo patogénico	• Respuesta inmune probablemente mediada por células T citotóxicas. Anticuerpos no patogénicos, presentes tanto en suero como en LCR	• Respuesta inmune mediada por anticuerpos. Los anticuerpos son patogénicos, presentes sobre todo en LCR, en menor grado en suero

AK5: adenilato quinasa 5; CPCP: cáncer de pulmón de célula pequeña; LCR: líquido cefalorraquídeo; GAD65: descarboxilasa de ácido glutámico 65.

Tabla 2. Anticuerpos asociados a síndromes neurológicos paraneoplásicos

Anticuerpo	Síndrome clínico predominante	Síntomas principales en el momento de la presentación	Media de edad (rango); ratio M:H	Hallazgos en RM* (% de pacientes)	Frecuencia y tipo de tumor asociado	Muestra recomendada para diagnóstico
NMDAR	Encefalitis anti-NMDAR	Niños: crisis epilépticas, movimientos anormales. Adultos: cambios conductuales, síntomas psiquiátricos	21 a (2 m-85 a);1:4	Normal (70 %) o cambios inespecíficos transitorios	Variable con edad y sexo; teratoma ovárico en 40-50 % de mujeres de 18-45 a	LCR; suero negativo en 15 %
LGI1	Encefalitis límbica	Crisis epilépticas focales y generalizadas, crisis FBD, amnesia anterógrada, hiponatremia	64 a (31-84); 2:1	Hiperintensidad en lóbulos temporales mediales (80 %), unilateral o bilateral	<5 % timoma	LCR; presente únicamente en suero en algunos pacientes
MOG	ADEM, encefalitis cortical con crisis epilépticas	Confusión, disminución del nivel de consciencia, crisis epilépticas, déficits neurológicos focales o multifocales, neuritis óptica, mielitis transversa	10 a (2-40);1:1	Lesiones grandes, tumefactas, bilaterales, mal definidas, con afectación frecuente de la sustancia gris profunda, del tronco del encéfalo y cerebelo. Captación de contraste leptomeníngea unilateral o bilateral	No se asocia a cáncer	Suero; presente únicamente en LCR en algunos pacientes
AMPAR	Encefalitis límbica	Confusión, déficit de memoria; raramente síntomas psiquiátricos	56 a (23-81);1:2.3	Hiperintensidad en lóbulos temporales mediales (70 %), unilateral o bilateral	60 % CPCP, timoma, mama	LCR
$GABA_AR$	Encefalitis con crisis refractarias o estatus epiléptico	Crisis epilépticas, confusión, cambios conductuales	40 a (2 m-88 a); 1:1	Hiperintensidades córtico-subcorticales multifocales, asimétricas/asíncronas (80 %)	30 % timoma	LCR
$GABA_BR$	Encefalitis límbica con crisis precoces y prominentes	Crisis epilépticas, déficit de memoria, confusión	61 a (16-77);1.5:1	Hiperintensidad en lóbulos temporales mediales (45 %)	50 % CPCP	LCR
CASPR2	Encefalitis límbica, síndrome de Morvan, neuromiotonía	Déficit de memoria, confusión, alucinaciones, insomnio, disautonomía, hiperexcitabilidad del SNP, dolor neuropático, ataxia	66 a (25-77); 9:1	Hiperintensidad en lóbulos temporales mediales (65 %)	<5 % en general; timoma en 50 % con síndrome de Morvan	LCR
mGluR5	Síndrome de Ofelia, encefalitis difusa	Confusión, síntomas psiquiátricos	29 a (6-75); 1.5:1	Normal (40 %) o cambios inespecíficos	60 % linfoma de Hodgkin	LCR
IgLON5	Enfermedad anti-IgLON5^	Parasomnia NREM y REM, apnea del sueño, estridor, disfunción del tronco del encéfalo con apneas del sueño, trastornos del movimiento, déficits cognitivos	62 a (42-91); 1:1	Normal o cambios inespecíficos (90 %)	No se asocia a cáncer	LCR; presente únicamente en suero en algunos pacientes
DPPX	Encefalitis con hiperexcitabilidad del SNC y síntomas gastrointestinales	Confusión, diarrea, pérdida de peso, mioclonías, temblor, hiperekplexia	52 a (13-76);2.3:1	Normal, cambios inespecíficos	<10 % neoplasias de células B	LCR
GlyR	PERM, síndrome de la persona rígida, hiperekplexia	Rigidez muscular, espasmos dolorosos, mioclonías	50 a (1-75); 1:1	Normal, cambios inespecíficos (100 %)	20 % timoma, neoplasias de células B, mama	LCR

a: años; ADEM: encefalomielitis aguda diseminada; AMPAR: receptor de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; CASPR2: *contactin-associated protein-like* 2; CPCP: cáncer de pulmón de célula pequeña; DPPX: *dipeptidyl-peptidase-like protein 6*; FBD: crisis distónicas facio-braquiales; GABA: ácido γ-aminobutírico; $GABA^AR$: receptor tipo A de GABA; $GABA^BR$: receptor tipo B de GABA; M:H: mujer:hombre; GlyR: receptor de glicina; IgLON5: *Ig-like domain-containing protein 5*; LCR: líquido cefalorraquídeo; LGI1: *leucine-rich, glioma-inactivated 1*; m: meses; mGluR5: receptor de glutamato metabotrópico 5; MOG: glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; NMDAR: receptor de N-metil-D-aspartato; NREM: sueño no-REM; PERM: encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías; REM: sueño con movimientos oculares rápidos; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central. *Los datos sobre anormalidades cerebrales se basan en imágenes de resonancia magnética cerebral ponderadas en T2 con secuencias de recuperación con inversión atenuada de líquido (FLAIR). ^El 75 % presenta un curso crónico, pero los casos restantes tienen una evolución subaguda compatible con AE.

predominantemente de tipo celular, citotóxica, con marcada destrucción neuronal y por tanto mayoritariamente irreversible, en las EA asociadas a anticuerpos de la superficie celular predomina una respuesta humoral mediada por anticuerpos que causan una alteración neuronal funcional y estructural en gran parte reversible (Tabla 1)[9]. Entre los principales desencadenantes o factores que influyen en el desarrollo de las EA se han descrito tumores sistémicos, encefalitis virales (sobre todo por virus herpes simple tipo 1), una mayor susceptibilidad asociada al HLA, y los nuevos fármacos inmunoterápicos contra el cáncer, como los inhibidores del punto de control inmunitario. Sin embargo, la mayoría de las AE ocurren en pacientes sin desencadenantes inmunológicos aparentes y su etiología permanece desconocida[10-12].

En general, los antígenos diana en las EA están implicados en diferentes sistemas de transmisión sináptica, y forman parte de receptores de neurotransmisores (receptor de NMDA, de GABA, de glicina, de AMPA, entre otros), canales iónicos u otras proteínas reguladoras o de soporte (LGI1, CASPR2, etc.)[2]. La mayoría de estos antígenos son proteínas ubicuas, que están distribuidas prácticamente por todo el SNC. Sin embargo, por mecanismos que aún no se conocen bien, los autoanticuerpos muestran afinidad por regiones encefálicas concretas. El sistema límbico, por ejemplo, se ve afectado, incluso de manera exclusiva, en diversas EA. La unión del anticuerpo al antígeno provoca cambios estructurales y su internalización en la célula, de modo que el antígeno deja de estar disponible en la superficie neuronal y la neurotransmisión resulta interferida. Por otro lado, la respuesta inmunitaria puede producir una reacción inflamatoria local y consecuentemente daño estructural, que puede ser más o menos reversible[3].

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las EA pueden presentarse con un amplio espectro de síndromes, generalmente condicionados por cada autoanticuerpo, habitualmente graves e incluso potencialmente letales. Dentro de la heterogeneidad clínica, algunos tipos de EA cursan con síndromes muy característicos y distintivos, cuya evolución clínica es altamente predictible, que permiten sospechar el anticuerpo implicado desde el inicio. Este es el caso de la encefalitis anti-NMDAR o del síndrome de la persona rígida asociado a anticuerpos GAD65. Sin embargo, otras EA se asocian con manifestaciones más amplias o menos reconocibles, que pueden ser prácticamente superponibles entre sí[8]. Además, un mismo autoanticuerpo puede asociarse a síndromes clínicos diferentes (p. ej. síndrome de persona rígida, ataxia cerebelosa o encefalitis límbica asociados a anti-GAD65).

En la mayoría de las EA, la instauración suele ser subaguda o rápidamente progresiva (<3 meses), con la aparición secuencial de diversos síntomas neurológicos a lo largo de días o semanas. En torno al 60 % de los pacientes desarrolla síntomas prodrómicos pseudogripales como febrícula, malestar general o cefalea, con hallazgos iniciales que se asemejan a los casos producidos por una infección viral. Aunque de forma menos habitual, hasta el 30 % de los pacientes no presenta la constelación de síntomas mostrada en la Tabla 3, sino que desarrolla un síndrome cerebeloso o una encefalopatía crónica (>3 meses) que a veces puede parecer una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, algunos casos de encefalitis anti-LGI1, anti-DPPX, anti-GAD65 o anti-IgLON5).

Las manifestaciones clínicas más habituales incluyen cambios en el comportamiento o la conducta, síntomas psicóticos o del estado de ánimo, déficits de memoria y cognitivos, crisis epilépticas, trastornos del sueño (insomnio, hipersomnia, parasomnias), movimientos anormales (discinesia, corea, mioclonías, rigidez), disautonomía y disminución del nivel de consciencia, con o sin otros déficits neurológicos focales. También son frecuentes los síntomas troncoencefálicos (oculomotores, bulbares) o cerebelosos (nistagmo, ataxia, dismetría). Sin embargo, por lo general, las EA no presentan manifestaciones sistémicas aparte de la disfunción autonómica, lo que diferencia este grupo de enfermedades de los trastornos autoinmunitarios sistémicos que pueden afectar al SNC, como el lupus eritematoso sistémico. Los síntomas subagudos aislados de memoria, encefalopatía o psiquiátricos son infrecuentes en las EA, pero deben considerarse sugestivos si se acompañan de otros signos inflamatorios bien establecidos como la pleocitosis en el LCR o alteraciones neurorradiológicas compatibles (Tabla 3)[13]. Los síndromes clínicos más comunes y mejor caracterizados de EA se resumen a continuación.

4.1 Encefalitis anti-NMDAR

La encefalitis anti-NMDAR es la EA más frecuente[14]. Afecta predominantemente a niños y adultos jó-

Tabla 3. Requisitos clínicos mínimos para sospechar una encefalitis autoinmune y que exigen la determinación de anticuerpos neurales para confirmar el diagnóstico

Encefalitis autoinmune posible
1) Instauración subaguda (progresión rápida en <3 meses) de déficits de memoria reciente, estado mental alterado* o síntomas psiquiátricos
2) Al menos uno de los siguientes: Alteraciones focales del SNC nuevas Crisis epilépticas no explicadas por causas previamente conocidas Pleocitosis en LCR (>5 leucocitos por mm^3) Hallazgos de RM cerebral sugestivos de encefalitis^
3) Otras causas han sido razonablemente excluidas

LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central. *Se define un estado mental alterado como una disminución del nivel de conciencia, una alteración del contenido de la conciencia, letargia o cambio de personalidad. ^Hiperintensidades T2/FLAIR restringidas a uno o ambos lóbulos temporales mediales (encefalitis límbica) o en múltiples focos, incluyendo sustancia gris, sustancia blanca o ambas, compatibles con desmielinización o con inflamación.
Adaptado de Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391.

venes, siendo en estos últimos más frecuente en mujeres (4:1). Entre las mujeres en edad fértil, el 40 % tiene un teratoma ovárico como desencadenante de la encefalitis; en niños y hombres adultos, la asociación con tumores es infrecuente. También puede desarrollarse en aproximadamente el 25 % de los pacientes con encefalitis por herpes simple varias semanas después de que se haya resuelto la infección viral (habitualmente 3-4 semanas); en estos casos, existe evidencia de que la infección viral desencadena la EA (EA post-encefalitis herpética)[10].

El cuadro clínico se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos de instauración en días o semanas. Los síntomas cardinales incluyen alteraciones conductuales y psiquiátricas graves (conducta desorganizada, psicosis, agitación incoercible, catatonía), disfunción cognitiva, alteraciones del lenguaje (progresivamente hasta el mutismo), crisis epilépticas, trastornos del movimiento (discinesias, corea, rigidez), disminución del nivel de consciencia y disautonomía. Hasta el 90 % de los pacientes sufren de insomnio en la fase aguda, que suele ser un síntoma precoz y grave. La presentación inicial varía en función de la edad; en adultos predominan los síntomas psiquiátrico-conductuales, y en niños, las crisis epilépticas y los trastornos del movimiento. Sin embargo, independientemente de los síntomas de presentación, al cabo de un mes la mayoría de pacientes acaba por desarrollar un síndrome clínico que combina gran parte de los síntomas previamente enumerados[15]. En torno al 50 % de los pacientes requieren de cuidados intensivos e ingreso en UCI durante el período de hospitalización, debido a una disminución del nivel de consciencia, crisis o estatus epiléptico, agitación grave, disfunción autonómica, hipoventilación central, o sospecha de un síndrome neuroléptico maligno.

El diagnóstico definitivo de encefalitis anti-NMDAR se establece ante la presencia de uno o más de los síntomas cardinales y de anticuerpos contra la subunidad GluN1 del NMDAR en el LCR (Tabla 4)[13]. En caso de no disponer de muestra de LCR, la presencia de anticuerpos NMDAR en el suero debe demostrarse mediante dos técnicas diferentes, preferiblemente en centros especializados (ya que las pruebas en suero son menos fiables y se asocian con resultados falsos positivos o negativos en hasta un 20 % de los casos). Con el objetivo de no demorar el tratamiento, previo a disponer de la confirmación de los resultados de anticuerpos, se puede considerar el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR como probable ante la presencia de al menos cuatro síntomas cardinales junto con pleocitosis en el LCR o un EEG patológico; en este escenario está indicado iniciar la inmunoterapia de forma empírica a la mayor brevedad (Tabla 4)[13]. En todos los casos con teratoma ovárico, este debe ser extirpado de manera preferente.

4.2 Encefalitis límbica

La encefalitis límbica se caracteriza por el desarrollo subagudo o rápidamente progresivo (<3 meses) de confusión, déficits cognitivos (predominantemente de memoria reciente), síntomas psiquiátricos (alteración conductual, depresión, ansiedad) y crisis epilépticas. Varias de las encefalitis asociadas a anticuerpos, tanto de superficie neuronal como intracelulares (capítulo 55) pueden cursar con cuadros de encefalitis límbica. Entre las primeras, la encefalitis anti-LGI1 es la principal causa de encefalitis límbica, seguida de la encefalitis anti-$GABA_BR$, anti-AMPAR y menos frecuentemente anti-CASPR2[2]. Generalmente afectan a pacientes mayores de 45 años y muy raramente a niños. La distribución por sexos varía en función del anticuerpo (Tabla 2). La RM cerebral típicamente muestra hiperintensidades en secuencias T2/FLAIR en las regiones temporales mediales, que

Tabla 4. Criterios diagnósticos de encefalitis anti-NMDAR

Encefalitis anti-NMDAR probable*
Deben cumplirse los tres criterios siguientes
1) Instauración rápida (<3 meses) de al menos 4 de los 6 siguientes grupos principales de síntomas: a) Alteración conductual (psiquiátrica) o disfunción cognitiva b) Alteración del lenguaje c) Crisis epilépticas d) Trastorno del movimiento, discinesias, rigidez o posturas anómalas e) Disminución del nivel de conciencia f) Disautonomía o hipoventilación central
2) Al menos uno de los siguientes: a) EEG anormal (enlentecimiento difuso o focal, actividad desor _´´ganizada, actividad epileptiforme o cepillos delta extremos) b) LCR con pleocitosis o con bandas oligoclonales
3) Otras causas han sido razonablemente excluidas
Encefalitis anti-NMDAR definitiva*
1) Anticuerpos IgG anti-GluN1^ en presencia de uno o más de los seis principales grupos de síntomas, habiendo excluido razonablemente otras causas

EEG: electroencefalograma; IgG: inmunoglobulina G; LCR: líquido cefalorraquídeo; NMDAR: receptor de N-metil-D-aspartato. *Los pacientes con antecedente de una encefalitis por virus herpes simplex en las semanas previas pueden tener una recidiva inmunomediada de los síntomas neurológicos (encefalitis post-herpética). ^El estudio de anticuerpos debe incluir LCR. Si solo se dispone de suero, se debe confirmar la positividad mediante al menos otra prueba de detección de anticuerpos.
Adaptado de Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391.

suelen ser bilaterales y normalmente sin captación de contraste, aunque también puede ser normal. En casos de afectación unilateral, se deben considerar causas alternativas como el edema secundario a crisis epilépticas, gliomas o encefalitis víricas[13].

La Tabla 5 resume los criterios necesarios para establecer el diagnóstico definitivo de una encefalitis límbica autoinmune. La detección de anticuerpos no es imprescindible para la determinación de un origen inmunomediado del cuadro, salvo que no se cumplan todos los criterios enumerados en la Tabla 5 (por ejemplo, si las lesiones en RM son unilaterales)[13]. Sin embargo, conocer el anticuerpo implicado es importante para establecer la necesidad de más pruebas (como la búsqueda de tumores), el manejo más adecuado y el pronóstico.

En concreto, la encefalitis anti-LGI1 es la segunda EA más frecuente, afecta a una población más mayor (media 60 años) y discretamente más a hombres. Además de la alteración cognitiva, los síntomas afectivos y las crisis epilépticas características de encefalitis límbica, otros rasgos distintivos y habitualmente precoces en el curso de esta enfermedad son las crisis distónicas facio-braquiales (que suelen ocurrir en el 40 % los de pacientes) y la hiponatremia (60 % de los pacientes al inicio de la enfermedad)[16]. Las alteraciones del sueño son frecuentes, entre las cuales predominan el insomnio y el trastorno de conducta del sueño REM, aunque no son específicas. En la mayoría de casos no se asocian a cáncer y suelen mejorar de manera sustancial con la inmunoterapia[17].

4.3 Encefalomielitis aguda diseminada

La encefalomielitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés) es una enfermedad inflamatoria monofásica del SNC que ocurre principalmente en niños y, con menor frecuencia, en adultos menores de 40 años. Es probablemente la causa más frecuente de EA en niños y puede desencadenarse por una infección sistémica aguda o vacunación. Clínicamente se caracteriza por encefalopatía (un criterio diagnóstico obligatorio) junto con otros déficits neurológicos como neuritis óptica, mielopatía y síntomas cerebrales focales, cerebelosos y troncoencefálicos (Tabla 6). Los estudios de RM cerebral muestran múltiples lesiones voluminosas (>2 cm) y bilaterales que involucran tanto la sustancia blanca como la sustancia gris en secuencias T2/FLAIR, con o sin realce de contraste. La afectación del tálamo, los ganglios basales o estructuras infratentoriales, incluida la médula espinal, ocurre en al menos el 50 % de los casos[13,18]. El análisis del LCR generalmente muestra una pleocitosis leve (<50 leucocitos/mm^3), pero las BOC son poco frecuentes (<7 % de todos los casos). Los criterios diagnósticos actuales de ADEM incluyen el conjunto indicado de características clínicas y radiológicas, y la exclusión de entidades alternativas, especialmente la esclerosis múltiple.

Los anticuerpos contra MOG están presentes en aproximadamente el 60 % de los niños con ADEM, pero no son un requisito indispensable para el diagnóstico definitivo de ADEM[19]. Los pacientes con ADEM y anticuerpos MOG tienen una edad de presentación y un espectro o gravedad de síntomas similares a los pacientes sin anticuerpos MOG. Un pequeño subgrupo de pacientes con trastornos asociados a los anticuerpos MOG (MOGAD) puede

presentar crisis epilépticas con lesiones hiperintensas en secuencias T2/FLAIR de distribución cortical predominante o aislada (FLAMES)[20]; estas formas clínico-radiológicas no forman parte de la ADEM.

4.4 Encefalitis de Bickerstaff

La encefalitis de tronco del encéfalo de Bickerstaff (BBE) se caracteriza por un inicio subagudo (<4 semanas) de deterioro progresivo del nivel de consciencia junto con ataxia y oftalmoparesia externa bilateral, generalmente simétrica. Esta tríada de síntomas se incluye en la mayoría de los criterios diagnósticos propuestos para la BBE. La BBE puede afectar a todos los grupos de edad, con leve predominio en hombres (1,3:1). El cuadro clínico, que frecuentemente se superpone con manifestaciones de los síndromes de Guillain-Barré y de Miller-Fisher, generalmente es precedido por un evento infeccioso, sigue un curso monofásico y tiene un buen pronóstico[21]. El estudio del LCR muestra pleocitosis de predominio linfocitario en el 45 % de los pacientes. La RM cerebral suele ser normal, aunque pueden encontrarse hiperintensidades a nivel troncoencefálico en secuencias T2/FLAIR hasta en el 23 % de los pacientes. Los anticuerpos contra el ganglíosido neuronal GQ1b en el suero son altamente específicos para la BBE (y neuropatías periféricas relacionadas), pero no son necesarios para establecer el diagnóstico definitivo, puesto que no se detectan en el 10-30 % de los pacientes. Sin embargo, se recomienda testar estos anticuerpos, ya que permiten confirmar el diagnóstico en pacientes con síndromes incompletos o síntomas atípicos, o cuando la alteración del estado mental impide la evaluación de la ataxia[22]. El diagnóstico diferencial incluye otros tipos de EA o SNP con afectación del tronco encefálico, la rombencefalitis por *Listeria*, la encefalitis por enterovirus 71 (EV71) en niños, la inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino que responde a corticoides (CLIPPERS), neurosarcoidosis y el linfoma primario del SNC.

4.5 Encefalitis autoinmune probable con anticuerpos negativos

Se reserva el término de EA probable con anticuerpos negativos (*probable antibody-negative AE*, probable ANAE) para definir un subgrupo de pacientes con características clínicas compatibles con EA (al margen de los subconjuntos bien definidos de encefalitis límbica, ADEM y BBE que ocurren sin anticuerpos) pero que, tras considerar y excluir todas las posibilidades diagnósticas y en ausencia de anticuerpos neuronales identificables a pesar de una búsqueda suficientemente exhaustiva en suero y LCR, permanecen sin un diagnóstico específico. Si estos pacientes cumplen con un conjunto de criterios (que incluyen estudio de LCR, RM cerebral y/o biopsia cerebral), se categorizan como probable ANAE (Tabla 7)[23].

Tabla 5. Criterios diagnósticos de encefalitis límbica autoinmune

Encefalitis límbica autoinmune definitiva
Deben cumplirse los cuatro criterios siguientes*
1) Instauración subaguda (progresión rápida en <3 meses) de déficits de memoria de trabajo, crisis o síntomas psiquiátricos sugestivos de afectación del sistema límbico
2) Afectación RM bilateral restringida a la región temporal medial con hiperintensidades en T2/FLAIR
3) Al menos uno de los siguientes: pleocitosis en LCR (>5 leucocitos/mm^3) o EEG con actividad epileptiforme o enlentecimiento focal temporal (unilateral o bilateral)
4) Otras causas han sido razonablemente excluidas

EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética cerebral. *Si alguno de los criterios 1-3 no se cumple, el diagnóstico de EL definitiva se realizará únicamente con la detección de anticuerpos antineuronales u onconeuronales. Un 18F-PET podría sustituir la RM. Adaptado de Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de encefalomielitis aguda diseminada

Encefalomielitis aguda diseminada definitiva
Deben cumplirse los cinco criterios siguientes
1) Primer episodio clínico de afectación multifocal del SNC de causa presumiblemente inflamatoria
2) Encefalopatía no explicada por fiebre
3) RM cerebral anormal: a) Lesiones difusas, mal delimitadas, grandes (>1-2 cm), que predominantemente afectan la sustancia blanca cerebral b) Raramente, lesiones de sustancia blanca cerebral hipointensas en secuencias T1 c) Puede haber anomalías en la sustancia gris cerebral profunda (tálamo o ganglios basales)
4) Ausencia de nuevos hallazgos clínicos o radiológicos pasados 3 meses desde el inicio de los síntomas
5) Otras causas han sido razonablemente excluidas

RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central. Adaptado de Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune probable con anticuerpos negativos

Encefalitis autoinmune probable con anticuerpos negativos
Deben cumplirse los cuatro criterios siguientes*
1) Instauración subaguda (progresión rápida en <3 meses) de déficits de memoria reciente, estado mental alterado* o síntomas psiquiátricos
2) Exclusión de síndromes bien definidos de EA (p. ej. encefalitis límbica definitiva, ADEM, encefalitis de Bickerstaff)
3) Ausencia en LCR y suero de anticuerpos conocidos y al menos dos de las siguientes: a) Alteraciones en RM sugestivas de EA^ b) LCR con pleocitosis (>5 leucocitos/mm^3), bandas oligoclonales, o índice de IgG elevado c) Biopsia cerebral que muestra infiltrados inflamatorios y descarta otras causas (p. ej. tumor)
4) Otras causas han sido razonablemente excluidas

LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética. *Se define un estado mental alterado como una disminución del nivel de conciencia, una alteración del contenido de la conciencia, letargia o cambio de personalidad. ^Algunas enfermedades mitocondriales y metabólicas hereditarias pueden producir lesiones simétricas o asimétricas en RM, así como alteraciones inflamatorias en el LCR similares.
Adaptado de Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En pacientes en los que se sospeche una EA, además de una evaluación clínica detallada está indicado realizar un análisis de sangre, una punción lumbar, un estudio de neuroimagen y un electroencefalograma para la exclusión de diagnósticos alternativos y la búsqueda de anticuerpos, así como el despistaje tumoral[13,24].

- **Análisis de sangre**

  Es necesario para descartar causas metabólicas y tóxicas en el diagnóstico diferencial inicial, así como para la identificación en suero de los autoanticuerpos específicos en cada caso.

- **Punción lumbar**

  El estudio del LCR está indicado en todos los casos con sospecha de EA, tanto para la exclusión de otras causas como la identificación de autoanticuerpos específicos. En el 60-80 % de los casos, el LCR muestra una leve a moderada pleocitosis de predominio linfocitario (<200 leucocitos/mm^3) y una discreta hiperproteinorraquia (<100 mg/dl), pero cabe tener presente que puede ser totalmente normal (a pesar de tener anticuerpos neurales en el LCR). El índice de inmunoglobulina G (IgG) puede estar elevado en el 50 % de los casos, y hasta el 60 % aproximadamente poseen bandas oligoclonales (BOC) específicas. Se deben descartar causas infecciosas, especialmente infecciones por virus herpes simplex tipo 1 o 2 y virus varicela zoster, y si procede también infecciones bacterianas o fúngicas.

- **Estudios de anticuerpos**

  Siempre es altamente recomendable analizar la presencia de anticuerpos antineurales en el LCR y en suero simultáneamente para evitar retrasos diagnósticos (el LCR es más sensible y específico para la mayoría de los anticuerpos de superficie neural). Idealmente, el estudio debería incluir una técnica de cribado mediante tejido cerebral y una de confirmación mediante ensayo celular o inmunoblot, pues es la manera de obtener la máxima sensibilidad y especificidad[25]. No obstante, los laboratorios diagnósticos de rutina suelen emplear los test comercializados, que consisten en paneles o kits que permiten estudiar de una sola vez todos los anticuerpos que hayan sido incluidos. La principal ventaja es la rapidez que ofrecen para confirmar y descartar varios anticuerpos en un test. Sin embargo, los kits no incluyen todos los anticuerpos conocidos, sino únicamente los más frecuentes, y presentan mayores tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos[26-28]. Con el objetivo de reducir estas limitaciones, se recomienda siempre solicitar las pruebas guiadas por las características clínicas de la AE sospechada y considerar cuidadosamente si los resultados de anticuerpos son los esperados para el síndrome clínico, ya que no todos los anticuerpos neurales tienen el mismo valor diagnóstico. Además, se recomienda interpretar con cautela los resultados positivos de anticuerpos de superficie neural únicamente en el suero (excepto los anticuerpos MOG), sobre todo si los títulos son bajos, y descartar los anticuerpos de clase IgM o IgA, ya que solo los anticuerpos neurales de clase IgG tienen relevancia diagnóstica. Un resultado positivo con un cuadro clínico que no es el

esperado para el anticuerpo hallado debe ponerse en duda, de igual manera que un resultado negativo, no concluyente o incongruente con una sospecha clínica alta justifica repetir el análisis o enviar las muestras para su estudio en un centro de referencia. En estos casos, aportar información clínica es importante para orientar el estudio[23].

- **Neuroimagen**

  Tiene por finalidad excluir otras causas que puedan justificar los síntomas e identificar alteraciones sugestivas de EA. Siempre que sea posible, se realizará una RM cerebral. La RM cerebral puede ser normal o mostrar cambios inflamatorios inespecíficos, o bien puede presentar hallazgos característicos, aunque ninguno es patognomónico. La captación de contraste es variable y no suele asociarse a edema citotóxico con restricción en secuencias de difusión. La hiperseñal T2/FLAIR en la región temporal medial, especialmente si es bilateral, es altamente sugestiva de una encefalitis límbica inmunomediada (Tablas 2 y 5) y pese a desconocer aún el autoanticuerpo específico, si el contexto clínico es el adecuado, refuerza la sospecha diagnóstica y apoya el inicio de inmunoterapia empírica precoz[13]. De manera similar, alteraciones de señal T2/FLAIR multifocales corticales y subcorticales, en el contexto clínico adecuado, pueden ser altamente sugestivas de una encefalitis por anticuerpos $GABA_AR$. Los hallazgos radiológicos más frecuentemente asociados a cada EA están recogidos en la Tabla 2.

  El PET cerebral con 18-fluorodesoxiglucosa (18F-PET) parece tener mayor sensibilidad que la RM para detectar cambios, pudiendo por ejemplo mostrar un aumento de captación de 18F en los lóbulos temporales mediales en casos de encefalitis límbica sin afectación aparente por RM[29]. Sin embargo, actualmente carece de validación como biomarcador.

- **Electroencefalograma (EEG)**

  Es una herramienta útil en la mayoría de los pacientes con EA. Los pacientes pueden presentar eventos paroxísticos que impliquen movimientos anormales o fluctuaciones del estado mental o del nivel de consciencia. El EEG ayuda a categorizar dichos eventos como epilépticos o no epilépticos, y a determinar el foco, si lo hay. Por otro lado, los pacientes con EA pueden presentar cuadros encefalopáticos con alteraciones más sostenidas del estado mental, siendo el EEG útil para evaluar el grado de encefalopatía, la presencia de disfunciones focales, así como para descartar un estatus epiléptico no convulsivo. Los hallazgos más típicamente relacionados con las EA son enlentecimientos difusos o focales de la actividad cerebral, la presencia de actividad epileptiforme intercrítica o de descargas periódicas lateralizadas, y las crisis epilépticas o el estatus epiléptico. Ninguno de estos hallazgos es específico de una EA en concreto. No obstante, en la encefalitis anti-NMDAR se ha descrito un patrón de EEG, denominado *extreme delta brush* («cepillo delta extremo»), que se observa en menos de un tercio de los pacientes, pero es muy característico; consiste en una actividad delta rítmica difusa con actividad beta superpuesta que aparece de manera persistente y no es modulable por los cambios de estado de alerta del paciente.

- **Búsqueda de tumores**

  El despistaje de neoplasias ocultas en pacientes sin diagnóstico previo de cáncer, se debe llevar a cabo en aquellas EA en las que se conoce su asociación con algún tumor. Tanto el cuadro clínico como el autoanticuerpo detectado deben orientar la búsqueda de un tumor en localizaciones determinadas (ver capítulo 55)[4].

6. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

La evaluación diagnóstica debe comenzar, como siempre, con la obtención de una historia clínica minuciosa y la realización de una exploración neurológica y sistémica adecuadas. Esto incluye la edad y el sexo de los pacientes, los antecedentes, el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas, el tipo de síntomas y signos, junto con su evolución, y la historia de tumores o infecciones recientes. El diagnóstico diferencial de las EA es amplio y depende en gran medida de la forma de presentación; no obstante, se deben considerar ante cualquier encefalopatía rápidamente progresiva de etiología incierta. Las principales entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las EA se resumen en la Tabla 8[23].

Tabla 8. Diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas sugestivos de encefalitis autoinmune

Encefalomielitis aguda diseminada definitiva
• Infecciones del SNC (encefalitis vírica por VHS o VHH-6, neurosífilis, enfermedad de Whipple, VIH)
• Encefalopatía séptica
• Encefalopatía metabólica
• Encefalopatía tóxica†
• Confusión mental secundaria a quimioterapia, polifarmacia o post-COVID
• Debut de psicosis y enfermedades psiquiátricas
• Enfermedades neurológicas funcionales
• Encefalomielitis miálgica o síndrome de fatiga crónica
• Tumores cerebrales (sobre todo gliomas y linfomas)
• Enfermedad cerebrovascular (principalmente vasculitis)
• Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
• Enfermedades neurodegenerativas rápidamente progresivas
• Trastornos epilépticos
• Trastornos reumatológicos (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, síndrome de Sjögren)
• Síndrome de Kleine-Levin
• Síndrome de Reye (en niños)
• Enfermedades mitocondriales
• Enfermedades metabólicas congénitas (en niños)

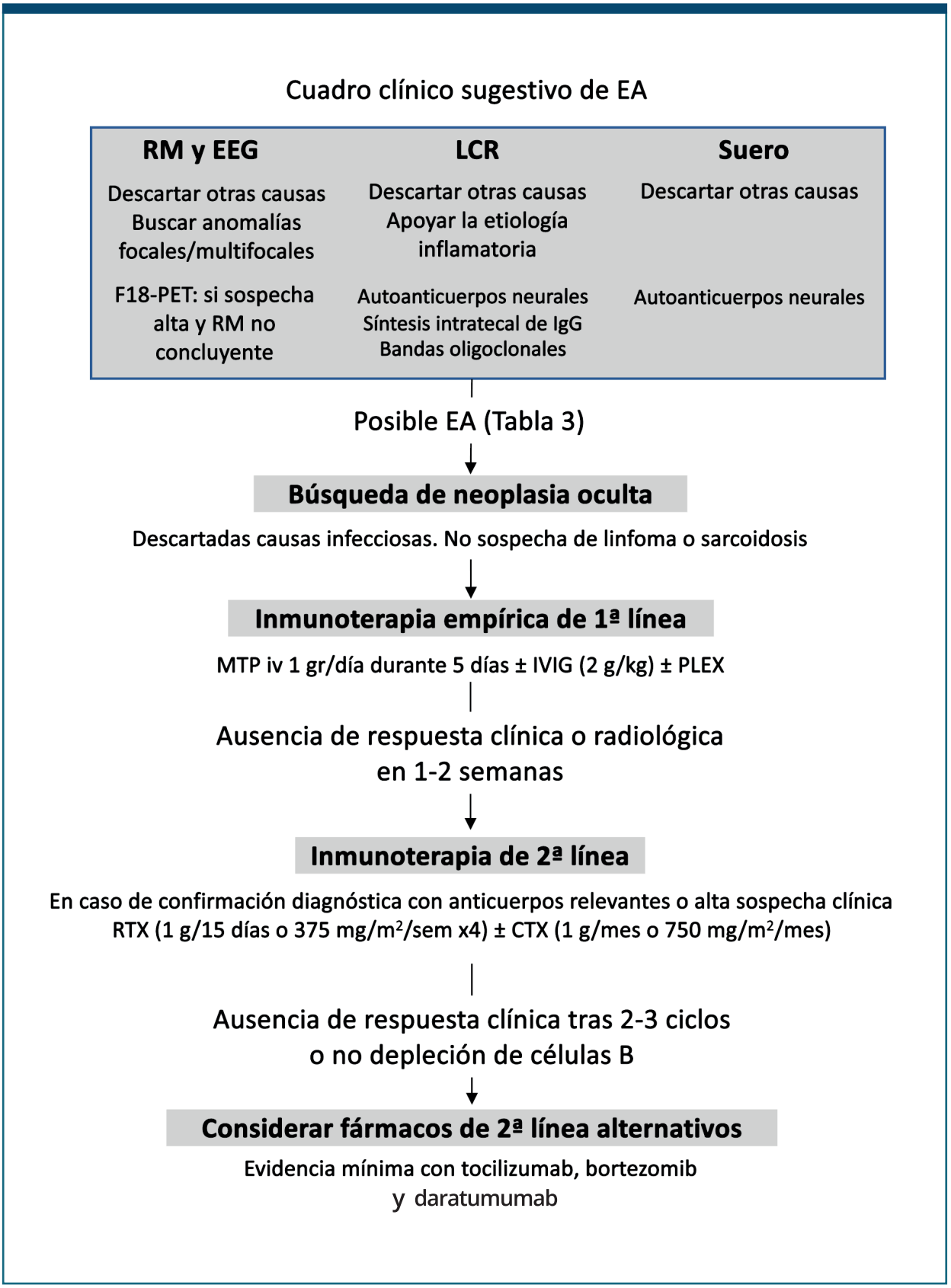
†Incluye: uso de drogas ilícitas, uso de fármacos con efecto neurotóxico directo o mediado por la inducción de crisis epilépticas, encefalopatía posterior reversible, reacciones idiosincrásicas (p. ej. síndrome neuroléptico maligno), interacciones farmacológicas (p. ej. síndrome serotoninérgico), síndromes de abstinencia, complicaciones de tratamientos con terapias de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (p. ej. síndrome de neurotoxicidad por células efectoras inmunes) o inhibidores del punto de control inmunitario.
Adaptado de Dalmau J, Graus J; Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. Lancet Neurol 2023;22:529-40.

La detección de autoanticuerpos específicos contra componentes neurales (neuronales o gliales) permite establecer un diagnóstico definitivo de AE, identificar subtipos inmunológicos de encefalitis límbica, facilitar el diagnóstico diferencial de síndromes clínicos atípicos, dirigir la búsqueda de posibles comorbilidades (como tumores sistémicos) y contribuir a la formulación del enfoque terapéutico y al pronóstico. A pesar de la importancia de los autoanticuerpos, las recomendaciones diagnósticas actuales para EA en adultos y niños tienen como objetivo facilitar el reconocimiento clínico de EA basado en los estudios clínicos, radiológicos y de LCR convencionales indicados anteriormente para apoyar el inicio de la inmunoterapia sin esperar los resultados de los test de anticuerpos, los cuales pueden demorarse días o semanas, o incluso no estar disponibles en algunos centros. Por tanto, la decisión de iniciar un tratamiento debe basarse en la sospecha clínica y la exclusión razonable de otras causas. Las tres características consideradas requisitos mínimos para sospechar EA se resumen en la Tabla 3; el cumplimiento de estos tres requisitos indica que los pacientes deben ser evaluados para distintos tipos de EA y justifica la búsqueda de anticuerpos neurales, que confirmarán el diagnóstico definitivo en la mayoría de EA. De forma excepcional, un diagnóstico definitivo de EA puede establecerse en ausencia de anticuerpos neurales en pacientes que cumplan los criterios de encefalitis límbica o ADEM. En los casos restantes, si los anticuerpos neurales son negativos, se puede realizar un diagnóstico de ANAE probable cuando se cumplen rigurosamente los criterios descritos en la Tabla 7, entre ellos la exclusión de otras causas (Tabla 8)[23].

7. MANEJO TERAPÉUTICO Y PRONÓSTICO

Las EA son enfermedades potencialmente graves y hasta un 50-70 % de los pacientes requiere de medidas de soporte vital, con estancias en unidades de cuidados intensivos que pueden ser muy prolongadas. En cambio, dado que el efecto patogénico está principalmente mediado por los anticuerpos circulantes sin acompañarse de un daño neuronal sustancial, se trata de enfermedades potencialmente reversibles y que suelen responder bien a los tratamientos destinados a eliminar los anticuerpos o las células que los producen[9]. Así pues, el manejo de las EA implica varios niveles de actuación: el tratamiento etiológico, con el objetivo de frenar la respuesta disinmunitaria, mediante inmunoterapia y la eliminación de cualquier potencial desencadenante (como tumores o fármacos inhibidores del punto de control inmunitario), y el tratamiento específico de los síntomas (de las crisis epilépticas, las alteraciones psiquiátricas y conductuales, etc.). Las recomendaciones terapéuticas se basan en gran medida en series retrospectivas y la opinión de expertos (evidencia de grado B-C), pues los ensayos clínicos realizados son escasos. En la Figura 1 se propone un algoritmo de actuación diagnóstico-terapéutica ante una sospecha de EA. Se consideran fármacos de primera línea los corticoides intravenosos, las inmunoglobulinas intra-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico ante un cuadro clínico sugestivo de EA



RM: resonancia magnética; EEG: electroencefalograma; F18-PET: tomografía por emisión de positrones de 18F-fluorodesoxiglucosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; IgG: inmunoglobulina G; EA: encefalitis autoinmune; MTP iv: metilprednisolona intravenosa; IVIG: inmunoglobulinas intravenosas; PLEX: recambios plasmáticos; RTX: rituximab; CTX: ciclofosfamida.

venosas (IVIG) y los recambios plasmáticos (PLEX). Se suelen administrar bolos de metilprednisolona (MTP iv) en combinación con las inmunoglobulinas intravenosas y/o los recambios plasmáticos; la elección terapéutica depende de las contraindicaciones y otras comorbilidades; por ejemplo, es preferible el uso de inmunoglobulinas intravenosas en caso de agitación o problemas hemorrágicos, mientras que se suele optar por los recambios plasmáticos si existe hiponatremia grave, riesgo tromboembólico o lesiones desmielinizantes asociadas (encefálicas o medulares). El rituximab (RTX) y la ciclofosfamida (CTX) se emplean como tratamientos de segunda línea, aunque cada vez existe mayor evidencia a favor de una rápida transición entre la primera y la segunda línea de inmunoterapia. No se han establecido todavía criterios de consenso sobre el momento adecuado para iniciar la inmunoterapia de segunda línea, pero la mayoría de expertos coincidirían en hacerlo 1-2 semanas después de la primera línea si no hay respuesta. Sin embargo, cada vez es mayor la tendencia a una administración simultánea o no basada en la respuesta clínica a la primera línea (aunque sea buena a corto plazo), ante la observación de una mejoría en el pronóstico y una reducción de las recidivas con esta estrategia[15]. La respuesta de los pacientes al tratamiento debe basarse en la evaluación clínica, ya que los títulos de anticuerpos a menudo no se correlacionan con la actividad de la enfermedad; también el recuento de linfocitos B CD19/20 ayuda a monitorizar el efecto biológico del RTX sobre la depleción de células productoras de anticuerpos. La duración del tratamiento tampoco está bien establecida. Por lo general, se recomienda evitar la corticoterapia oral prolongada (tampoco existe evidencia del uso crónico de fármacos ahorradores de corticosteroides como la azatioprina o el micofenolato mofetilo) y revalorar mensualmente la evolución clínica antes de programar tandas de retratamiento con los inmunoterápicos de segunda línea tras el tratamiento de inducción.

En las EA, el pronóstico depende en gran medida de la precocidad en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento dirigido. Aunque el grado y la velocidad de recuperación varían en función del anticuerpo asociado, en términos generales el 80 % de los pacientes adecuadamente tratados alcanzan una recuperación sustancial (puntuación en la escala modificada de Rankin ≤2) durante los primeros 24 meses de seguimiento, sin diferencias destacables entre adultos y niños. El riesgo de recidivas es actualmente inferior al 10 % para la mayoría de las entidades. Cabe destacar que desde la instauración de la inmunoterapia pueden transcurrir semanas e incluso meses hasta observar una mejoría clínica franca, pero se recomienda insistir en el tratamiento, pues la recuperación puede llegar a ser completa incluso tras estancias prolongadas en UCI. Sin embargo, en pacientes con probable ANAE, se debe realizar una reevaluación cuidadosa del uso de inmunoterapia (por ejemplo, no se debe intensificar o prolongar más allá de 3-4 meses) si el enfoque de tratamiento inicial no resulta efectivo[24].

Los tratamientos sintomáticos son necesarios en la mayoría de los casos, aunque su efectividad con frecuencia es limitada mientras la respuesta inmunitaria está activa. A continuación, se enumeran algunos aspectos relevantes en cuanto a los tratamientos sintomáticos:

- El sobreuso o la sobredosificación de fármacos es frecuente en las EA. Las principales causas son errores en el reconocimiento de los síntomas (trastornos del movimiento como crisis epilépticas, crisis discognitivas como ansiedad) y de los síndromes (encefalitis anti-NMDAR como debut de esquizofrenia).

- El sobreuso y la sobredosificación de fármacos puede favorecer la aparición de complicaciones. El uso de dosis altas de fármacos antipsicóticos es frecuente en casos de pacientes con encefalitis anti-NMDAR, quienes ya tienen una mayor susceptibilidad para desarrollar un síndrome neuroléptico maligno[30].

- El control de las crisis epilépticas con solo fármacos anticrisis es anecdótico, mientras que la mayoría de los casos responden bien y relativamente rápido a la inmunoterapia. El incremento de dosis o la adición de fármacos no han demostrado mejorar los resultados, mientras que aumentan la tasa de efectos adversos. No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de uno u otro fármaco anticrisis[31].

- La mayoría de pacientes con crisis epilépticas en la fase aguda de la EA no desarrollan epilepsia a largo plazo, por lo que el uso prolongado de fármacos anticrisis suele ser innecesario en la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes con encefalitis límbicas desarrollan una esclerosis mesial temporal con persistencia o recu-

rrencia de las crisis sin otros signos de recidiva de la encefalitis.

8. PUNTOS CLAVE

1) Las EA mediadas por anticuerpos neurales pueden afectar a personas de todas las edades, y el espectro de manifestaciones clínicas, asociación tumoral, riesgo de recidivas y pronóstico clínico varían en función del tipo de autoanticuerpo.

2) La encefalitis anti-NMDAR es la EA más frecuente, afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes, se asocia a un teratoma ovárico en el 40 % de las mujeres en edad fértil, y el cuadro clínico se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos de instauración subaguda y progresión secuencial de síntomas neurológicos (crisis epilépticas, discinesias faciales, disminución del nivel de consciencia, alteraciones autonómicas, hipoventilación).

3) La encefalitis límbica se caracteriza por el desarrollo rápidamente progresivo (<3 meses) de déficits cognitivos (altamente característicos son los déficits de memoria reciente), crisis epilépticas, y síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad); la encefalitis anti-LGI1 es el subtipo más frecuente y predomina en mayores de 60 años.

4) La encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) es la EA más frecuente en niños/as, se caracteriza por encefalopatía y afectación multifocal de la sustancia blanca y gris cerebral, y se asocia a anticuerpos MOG en el 60 % de los casos.

5) Se recomienda analizar la presencia de anticuerpos antineurales en el LCR y en suero simultáneamente, e interpretar con cautela los resultados positivos de anticuerpos de superficie neural únicamente en el suero (excepto los anticuerpos MOG). En caso de discrepancia entre el síndrome clínico y el anticuerpo encontrado, la sospecha clínica debe prevalecer.

6) Las recomendaciones diagnósticas actuales para EA en adultos y niños tienen como objetivo facilitar el reconocimiento clínico de EA basado en los estudios clínicos, radiológicos y de LCR convencionales para apoyar el inicio de la inmunoterapia sin esperar los resultados de los test de anticuerpos.

7) A pesar de la potencial gravedad de los síntomas, un diagnóstico y tratamiento precoces conducen a una mejoría o recuperación satisfactoria en la mayoría de los casos de EA mediadas por anticuerpos neurales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 2018;378(9):840-851. doi:10.1056/NEJMRA1708712/SUPPL_FILE/NEJMRA1708712_DISCLOSURES.PDF
2. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. Physiol Rev. Published online 2017. doi:10.1152/physrev.00010.2016
3. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011;10(1):63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2
4. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation. 2021;8(4). doi:10.1212/NXI.0000000000001014
5. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. Nat Clin Pract Neurol. Published online 2007. doi:10.1038/ncpneuro0493
6. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. Lancet. 2019;393(10172):702-716. doi:10.1016/S0140-6736(18)32526-1
7. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. 2010;10(12):835-844. doi:10.1016/S1473-3099(10)70222-X
8. Dalmau J, Graus F. Autoimmune Encephalitis and Related Disorders of the Nervous System. https://doi.org/101080/0269905220222144645. 2022;37(1):84-84. doi:10.1080/02699052.2022.2144645
9. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: Clues for pathogenesis. Brain. 2012;135(Pt 5):1622-1638. doi:10.1093/brain/aws082
10. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospec-

tive analysis. Lancet Neurol. 2018;17(9):760-772. doi:10.1016/S1474-4422(18)30244-8
11. Gaig C, Ercilla G, Daura X, et al. HLA and microtubule-associated protein tau H1 haplotype associations in anti-IgLON5 disease. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(6):e605. doi:10.1212/nxi.0000000000000605
12. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol 2019 169. 2019;16(9):535-548. doi:10.1038/s41571-019-0194-4
13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
14. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. doi:10.1093/cid/cir1038
15. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(2):157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
16. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. Brain. 2010;133(9):2734-2748. doi:10.1093/brain/awq213
17. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis. Clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology. 2016;87(14):1449-1456. doi:10.1212/WNL.0000000000003173
18. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. http://dx.doi.org/101177/1352458513484547. 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547
19. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol. 2023;22(3):268-282. doi:10.1016/S1474-4422(22)00431-8
20. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. Lancet Neurol. 2020;19(3):234-246. doi:10.1016/S1474-4422(19)30488-0
21. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: Clinical analysis of 581 cases. J Neurol. 2008;255(5):674-682. doi:10.1007/S00415-008-0775-0/METRICS
22. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes - New diagnostic classification. Nat Rev Neurol. 2014;10(9):537-544. doi:10.1038/nrneurol.2014.138
23. Dalmau J, Graus F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. Lancet Neurol. 2023;22(6):529-540. doi:10.1016/S1474-4422(23)00083-2
24. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92:757-768. doi:10.1136/jnnp-2020-325300
25. Ferná Ndez-Fournier M, Lacruz L, Nozal P, et al. The study of neural antibodies in neurology: A practical summary. Published online 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.1043723
26. Muñoz-Sánchez G, Planagumà J, Naranjo L, et al. The diagnosis of anti-LGI1 encephalitis varies with the type of immunodetection assay and sample examined. Front Immunol. 2022;13:1069368. doi:10.3389/FIMMU.2022.1069368/BIBTEX
27. Ruiz-García R, Muñoz-Sánchez G, Naranjo L, et al. Limitations of a Commercial Assay as Diagnostic Test of Autoimmune Encephalitis. Front Immunol. 2021;12:691536. doi:10.3389/FIMMU.2021.691536/BIBTEX
28. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Saiz A, Dalmau J, Graus F. The Diagnostic Value of Onconeural Antibodies Depends on How They Are Tested. Front Immunol. 2020;11. doi:10.3389/FIMMU.2020.01482
29. Morbelli S, Djekidel M, Hesse S, et al. Role of 18F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis. Published online 2016. doi:10.1016/S1474-4422(16)30140-5
30. Sarkis RA, Justin Coffey M, Cooper JJ, Hassan I, Lennox B. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of psychiatric phenotypes and management considerations: A report of the american neuropsychiatric association committee on research. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2019;31(2):137-142. doi:10.1176/appi.neuropsych.18010005
31. De Bruijn MAAM, Van Sonderen A, Van Coevorden-Hameete MH, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. Neurology. 2019;92(19):E2185-E2196. doi:10.1212/WNL.0000000000007475

BLOQUE IX

Patologías neurológicas

Cefaleas y dolor

Coordinador

Pablo Irimia Sieira
Coordinador del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN en el bienio 2023-2024.
Departamento de Neurología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

CAPÍTULO 57

Migraña

Patricia Pozo-Rosich
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica que se caracteriza por la aparición de ataques paroxísticos y recurrentes en el tiempo, que se definen por la presencia de dolor de cabeza como síntoma guía, pero no solo, dado que también se pueden acompañar de aura, fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos, entre otros, siendo estos ataques totalmente discapacitantes por intensidad de los síntomas (Tabla 1), no permitiendo a la persona que los sufre realizar su actividad habitual[1,2]. La migraña se clasifica en varios subtipos (Tablas 2, 3 y 4), dependiendo de su sintomatología (migraña con y sin aura) y considerando la frecuencia de las crisis (migraña episódica y crónica). La migraña crónica es el subtipo más incapacitante, y se define por la presencia de 15 o más días de cefalea al mes en los que se cumplen los criterios de migraña en como mínimo 8 de estos días (Tabla 4).

La evolución de la enfermedad se ha analizado en estudios epidemiológicos, en los que hasta un 13 % de los pacientes con migraña progresa hacia una forma crónica, pero en alguna ocasión de igual manera, pacientes más graves pueden mejorar[3]. Existen diferentes factores asociados a un mayor riesgo de cronificación (Tabla 5).

A lo largo de este documento, repasaremos los aspectos fundamentales para entender mejor la migraña, que, sin duda, por su prevalencia e impacto es una enfermedad de salud pública, que cualquier médico debe saber diagnosticar y tratar.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La migraña es el motivo neurológico de consulta más frecuente[1,4]. Los estudios poblacionales coinciden en confirmar la elevada prevalencia de la migraña, que afecta aproximadamente al 5-8 % de los varones y al 15-20 % de las mujeres[1,4]. En España hay más de cinco millones de pacientes con migraña, y de ellos, más de tres millones son mujeres en edad fértil[1]. Más del 80 % de los pacientes con migraña sufre algún grado de discapacidad relacionada con esta cefalea, lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a incluirla entre las enfermedades más incapacitantes[1,4]. Según el estudio publicado en 2019 sobre la carga que las enfermedades suponen en el mundo, la migraña es una de las enfermedades más prevalente y de las primeras causas de incapacidad mundial[4]. Su repercusión, sobre la calidad de vida y en el aspecto socioeconómico, es muy importante.

En nuestro país, y en términos de costes indirectos, el impacto económico de la migraña se cifró la pasada década en un mínimo de 1000 millones de euros al año[5]. En España se pierden más de 13 millones de jornadas laborales al año por la migraña. Estudios recientes han calculado los costes directos de la migraña episódica en nuestro país, cifrándolos en alrededor de 1000 euros/año por paciente[5]. Se ha estimado que el coste total (sumando gastos directos e indirectos) de la migraña episódica en nuestro país es de más de 6000 euros/año por paciente y por encima de 16 000 en migraña crónica[6]. A pesar de su elevada prevalencia y de su impacto en la vida diaria, la migraña es una enfermedad insuficientemente reconocida y tratada, en parte porque no disponemos de marcadores fiables para confirmar el diagnóstico. Desde 1988, la International Headache Society (IHS) ha elaborado sus criterios diagnósticos, que constituyen una herramienta diagnóstica consensuada[2]. Su tercera edición se publicó en 2018[2], y ahora se está trabajando en la cuarta.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la migraña
Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición, 2018

Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D Si cumplen los criterios restantes pero son menos de cinco crisis, debería codificarse como probable migraña sin aura
Duración de las crisis de 4-72 horas. Se refiere a las crisis no tratadas o a las tratadas sin éxito. Si se queda dormido y despierta sin cefalea, la duración se contabilizará hasta el despertar. Es importante tener en cuenta que las crisis en los niños y adolescentes pueden durar menos de 4 horas (rango 2-72 horas)
La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características: • Localización unilateral • Calidad pulsátil • Intensidad moderada-grave • Se agrava con las actividades físicas habituales o impide la realización de estas
Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea: • Náuseas y/o vómitos • Fotofobia y fonofobia
No se encuentran indicios en la historia clínica ni en el examen físico de que los síntomas puedan atribuirse a otra causa o sugieran más otro diagnóstico de la Clasificación Internacional de las Cefaleas

Adaptada de Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P[1].

Tabla 2. Tipos de migraña según la International Headache Society
Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición, 2018

1.1. Migraña sin aura
1.2. Migraña con aura 1.2.1. Migraña con aura típica 1.2.1.1. Aura típica con cefalea 1.2.1.2. Aura típica sin cefalea 1.2.2. Migraña con aura troncoencefálica 1.2.3. Migraña hemipléjica 1.2.3.1. Migraña hemipléjica familiar (MHF) 1.2.3.1.1. MHF tipo 1 1.2.3.1.2. MHF tipo 2 1.2.3.1.3. MHF tipo 3 1.2.3.1.4. MHF, otros *loci* 1.2.3.2. Migraña hemipléjica esporádica 1.2.4. Migraña retiniana
1.3. Migraña crónica
1.4. Complicaciones de la migraña 1.4.1. Estado de mal migrañoso 1.4.2. Aura persistente sin infarto 1.4.3. Infarto migrañoso 1.4.4. Crisis epilépticas desencadenadas por la migraña
1.5. Migraña probable 1.5.1. Migraña sin aura probable 1.5.2. Migraña con aura probable
1.6. Síndromes episódicos que pueden estar asociados con migraña 1.6.1. Trastorno gastrointestinal recurrente 1.6.1.1. Síndromes de vómitos cíclicos 1.6.1.2. Migraña abdominal 1.6.2. Vértigo paroxístico benigno 1.6.3. Tortícolis paroxístico benigno

Adaptada de Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P[1].

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la migraña con aura
Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición, 2018

A. Al menos dos crisis que cumplan los criterios B y C
B. El aura comprende síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje, completamente reversibles, pero no motores, del troncoencéfalo ni retinianos
El aura visual es la más común, ocurriendo en el 90 % de los pacientes con migraña con aura Suele incluir síntomas positivos (como luces o líneas) y negativos (como pérdida de visión). Se presenta habitualmente como un espectro de fortificación, con una figura en zigzag, con forma lateralmente convexa, que progresa, dejando un grado de escotoma. Los síntomas sensitivos positivos (hormigueos o parestesias) y/o negativos (adormecimiento o acorchamiento) se extienden lentamente, suelen afectar a la mano, la cara y/o la lengua unilateralmente y acontecen en casi el 60 % de las auras. Los síntomas disfásicos son mucho menos frecuentes y muy raramente aparecen aislados, es decir, sin clínica visual o sensitiva

Adaptada de Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P[1].

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la migraña crónica
Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición, 2018

A) Cefalea durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C
B) Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura
C) Durante un período de 8 o más días al mes, durante más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes: • Criterios C y D para la migraña sin aura • Criterios B y C para la migraña con aura • En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos
D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la Clasificación Internacional de Cefaleas

Adaptada de Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P[1].

Tabla 5. Factores de riesgo relacionados con la cronificación de la migraña[3]

No modificables	Modificables
• Eventos vitales estresantes • Náusea persistente en los ataques de migraña • Alodinia en los ataques de migraña • Asma • Otras enfermedades con dolor crónico • Traumatismos craneocervicales	• Elevada frecuencia de crisis • Depresión • Escasos ingresos económicos • Uso excesivo de medicación sintomática • Tratamiento ineficaz de ataques de migraña • Obesidad • Abuso de cafeína • Trastornos del sueño

Adaptada de Katsarava Z, *et al.*[3].

3. FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento de la enfermedad, de manera histórica, ha empezado por la comprensión de los ataques de migraña, que el paciente quiere evitar, y genera mucha ansiedad anticipatoria. Se dice que, dado que la migraña es una enfermedad neurosensorial y neurovascular, la comprensión de su fisiopatología permitirá entender la relación que tiene nuestro cerebro con su entorno.

Como somos médicos, lo importante es realizar un aprendizaje de la investigación sobre el cerebro en la migraña y contestar a las preguntas que nos realizan nuestros pacientes trasladándoles el conocimiento sobre la enfermedad. Las preguntas que deberemos contestar son: ¿por qué a mí?, ¿por qué así?, ¿por qué aquí?, y ¿por qué ahora? Para poder contestar a estas preguntas podemos recurrir a la migranómica, que sería el estudio de las ómicas en la migraña. En concreto en la migraña nos focalizaremos en estudiar las siguientes: genómica, epigenómica, metabolómica y radiómica.

¿Por qué a mí? Genética de la migraña

La migraña se manifiesta con mayor frecuencia en familias, indicando una herencia genética. La herencia es genéticamente heterogénea, y se considera que la migraña es una enfermedad poligénica[7]. Se han identificado formas monogénicas con herencia autosómica dominante en pacientes con migraña hemipléjica familiar (MHF), un subtipo de migraña que representa menos del 1 % de los pacientes. Las mutaciones en los genes CACNA1A, ATPasaNa+/K+, y SCN1A han sido identificadas en estudios familiares de MHF, vinculando cromosomas 19p13, 1q32, y 2q24 a distintos tipos de MHF[7]. Por otro lado, se han realizado estudios de ligamiento y secuenciación de genes candidatos para comprender las formas comunes de migraña, identificando regiones cromosómicas y genes de susceptibilidad. Actualmente, los estudios de asociación del genoma (GWAS) buscan genes candidatos en amplias poblaciones, y hasta la fecha se han identificado 123 *locus* asociados con mayor susceptibilidad a presentar migraña[8]. La mayoría afecta regiones neuronales, se relacionan con mecanismos fisiopatológicos como homeostasis del glutamato, regulación de la actividad sináptica y del sistema vascular. Factores ambientales, como hormonas, estrés o depresión, también desempeñan un papel, afectando la expresión génica a través de cambios epigenéticos.

¿Por qué así? Aura y depresión cortical propagada

La depresión cortical propagada (DCP) se correlaciona con síntomas de aura. Se produce por una onda de despolarización neuronal y glial, detectable con electrocorticografía intraoperatoria, magnetoencefalografía y neuroimagen funcional[9]. Los estudios con RM funcional durante el aura visual revelaron cambios en la señal BOLD, indicando la aparición de hiperemia seguida de hipoperfusión[10]. Bolay *et al*.[11] propusieron un modelo en el cual la DCP activa aferencias trigeminales, desencadenando cambios que generan la cefalea. La disexcitabilidad cortical en cerebros en la migraña podría desencadenar DCP, liberando mediadores como H+, óxido nítrico, ácido araquidónico, serotonina y metaloproteasas activando nociceptores trigeminales y desencadenando inflamación neurogénica[12].

¿Por qué aquí? Dolor y sistema trigeminovascular

La migraña implica dolor visceral. Las neuronas sensitivas trigeminales son bipolares y tienen su soma en el ganglio trigeminal. Estas neuronas sensitivas trigeminales reciben la información nociceptiva procedente de la duramadre y vasos meníngeos, y emiten proyecciones para transmitir esta información al núcleo caudal del trigémino (NCT) en el tronco del encéfalo[1]. El sistema trigeminovascular está constituido por los vasos meníngeos y las fibras sensitivas procedentes de la rama oftálmica del trigémino que rodean dichos vasos y su activación tiene dos consecuencias. Por un lado, se produce la conducción (vía ortodrómica) de la información nociceptiva hacia el núcleo caudado del trigémino (neurona de segundo orden), que posteriormente será transferida al tálamo (neurona de tercer orden) y finalmente a la corteza sensorial para percibir el dolor[1,12,13]. Por otro lado, la activación antidrómica de las neuronas genera la liberación, a nivel meníngeo, de neuropéptidos vasoactivos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) y otras sustancias, que en conjunto tienen efecto vasodilatador y provocan una inflamación meníngea estéril[1,12,13].

¿Por qué tanto? Modulación del dolor

El cerebro de la persona con migraña presenta disfunciones en la regulación de la excitabilidad cortical y modulación del dolor. A nivel del tronco

del encéfalo, el circuito entre la sustancia gris periacueductal y la médula rostral ventromedial actúa como facilitador o inhibidor de la transmisión nociceptiva. El hipotálamo también contribuye a la modulación del dolor y controla los síntomas autonómicos. El tálamo, principal centro de procesamiento de estímulos nociceptivos, filtra información somatosensitiva y nociceptiva. Se ha observado que existen anomalías estructurales y funcionales en diferentes regiones involucradas en la modulación del dolor que facilitarían un ambiente permisivo para la entrada de aferencias nociceptivas, y podría explicar por qué la migraña provoca dolor de intensidad moderada-grave.

¿Por qué ahora? Desencadenantes

Los factores ambientales pueden influir en la migraña, aunque identificar desencadenantes específicos es difícil. La experimentación y registro en diarios pueden no ser suficientes. Diferentes cambios a nivel celular o molecular podrían ser influenciados por estímulos externos, desencadenando ataques de migraña. La identificación y gestión de factores desencadenantes conocidos, como ciertos alimentos, estrés, o cambios en los hábitos de vida puede ayudar a algunos pacientes. La individualización del tratamiento es clave, teniendo en cuenta la variabilidad en la respuesta de cada paciente a diferentes desencadenantes.

4. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la migraña es clínico, siguiendo las indicaciones de la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) que se detallan en las Tablas 1-4. En la inmensa mayoría de los casos, el diagnóstico de la migraña únicamente requiere una anamnesis dirigida, junto con la normalidad en la exploración física, y no son necesarios estudios complementarios[1]. Las exploraciones complementarias solo se realizan para descartar causas secundarias. Es importante indagar acerca de la presencia de antecedentes familiares de cefaleas similares (teniendo en cuenta la elevada carga genética de la enfermedad). Es también crucial tener en cuenta que la inmensa mayoría de los pacientes con migraña han presentado ya ataques antes de cumplir los 30 años. Finalmente, aunque no están incluidos formalmente en los actuales criterios diagnósticos, también es útil interrogar acerca de la presencia de síntomas premonitorios o prodrómicos (bostezos, hiperfagia, avidez por determinados alimentos, cambios de humor, retención hídrica) y síntomas resolutorios (inapetencia, astenia, cansancio, diuresis, somnolencia, sonofobia), porque su presencia apoya el diagnóstico de migraña[1].

La migraña también puede ir progresando, aumentando en frecuencia, duración de los ataques y severidad de estos, hasta llegar a establecerse lo que se conoce como una migraña crónica (Tabla 2). La migraña crónica es la expresión más grave de la enfermedad, por la discapacidad e impacto que genera.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una vez descartadas causas secundarias, el diagnóstico diferencial debe realizarse con otras cefaleas primarias, como la cefalea de tensión o la cefalea en racimos, basándose en los criterios de la IHS[1,2]. Entre las características clínicas clave que se deben recordar[1,2] destacan que la migraña tiene una duración del dolor superior a 4 horas sin tratamiento (a diferencia de la cefalea en racimos que dura entre 15-180 minutos) y empeora con la actividad física de rutina (a diferencia de los que ocurre en la cefalea tensional).

El aura también se puede confundir con un accidente isquémico transitorio. Desde el punto de vista clínico podrían diferenciarse ambas entidades porque la instauración del aura es progresiva, y los síntomas sensitivos y visuales se acompañan de fenómenos positivos (visión de luces brillantes y hormigueos en lugar de hemianopsia o hipoalgesia). Típicamente las alteraciones sensitivas se extienden a otras áreas durante el aura al mismo tiempo que desaparecen de áreas previamente afectadas. Cuando los síntomas de aura son múltiples, generalmente se suceden en secuencia, comenzando con trastornos visuales, luego sensoriales y finalmente afasia. Cada síntoma de aura (visual, sensitivo o del lenguaje) se resuelve generalmente en 60 minutos o menos[1,2].

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la migraña tiene 3 pilares[1,13,14].

Por un lado, la **educación** al paciente. Es importante explicarle qué es la enfermedad y cómo tratarla.

El segundo pilar es el **tratamiento del ataque de migraña**[1,13,14]. En la Tabla 6, se han incluido los fármacos más utilizados y sus dosis. La elección del tratamiento está basada en la intensidad de las crisis y la presencia de comorbilidades o contraindicaciones. Se pueden utilizar medicaciones inespecíficas, específicas y adyuvantes (Figura 1). Como norma general las crisis leves pueden ser tratadas con medicaciones inespecíficas como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de acción rápida (fundamentalmente ibuprofeno, naproxeno sódico o desketoprofeno). Sin embargo, cuando el dolor tiene una intensidad moderada-grave (o no responden a AINE) el tratamiento de elección son los fármacos específicos como los triptanes. Si el triptán resulta ineficaz a pesar de haberlo tomado al inicio del ataque (es decir, tan pronto como se inicia el dolor), se debe considerar el aumento de la dosis, otra forma galénica, o probar con otro triptán. En pacientes que no responden al menos a 2 triptanes o en los que están contraindicados, podría valorarse el uso de otros fármacos específicos como lasmiditán o rimegepante. Las medicaciones adyuvantes son fundamentalmente antieméticos (domperidona, metoclopramida), necesarios en pacientes con náuseas y vómitos. Es altamente recomendable evitar los mórficos y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína, por el riesgo de ocasionar cefalea crónica diaria por uso excesivo de analgésicos. Los analgésicos simples como el paracetamol tienen una eficacia menor que los AINE. De hecho, se debe evitar el uso de AINE más de 14 días al mes, y el uso de triptanes, más de 9 días al mes. El manejo de la cefalea en urgencias se detalla en otras guías de la Sociedad Española de Neurología[16].

El tercer pilar es el **tratamiento preventivo que como norma general se recomienda cuando el paciente tiene 4 o más días de migraña al mes, o tiene ataques con síntomas que no se controlan con el tratamiento del ataque**[1,13,14]. En la Tabla 7 se incluyen los principales fármacos que se pueden administrar[1].

La indicación de iniciar un tratamiento preventivo se deberá individualizar en cada caso, teniendo en cuenta fundamentalmente las preferencias del paciente, las contraindicaciones de los fármacos y la presencia de enfermedades comórbidas. Se recomienda mantener el tratamiento preventivo de la migraña episódica durante al menos 6 meses (12

Tabla 6. Fármacos con evidencia para el tratamiento de los ataques de migraña

Tipo	Nombre	Dosis
AINE	Ácido acetilsalicílico	• 500-1000 mg
	Naproxeno sódico	• 500-1000 mg
	Ibuprofeno	• 600-1200 mg
	Dexketoprofeno trometamol	• 25-50 mg
Triptanes	Sumatriptán	• Subcutánea 6 mg • Nasal 20 mg • Oral 50 mg
	Zolmitriptán	• Oral 2,5 mg o 5 mg) (bucodispersable) • Nasal 5 mg
	Rizatriptán	• Oral 10 mg (bucodispersable)
Otros	Almotriptán	• Oral 12,5 mg
	Eletriptán	• Oral 20 y 40 mg
	Naratriptán	• Oral 2,5 mg
	Frovatriptán	• Oral 2,5 mg
Ditanes	Lasmiditán	• Oral 100 mg
Gepantes	Rimegepante	• Oral 75 mg

Adaptada de Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P[1].

Tabla 7. Fármacos con evidencia para el tratamiento preventivo de la migraña

Tipo	Nombre	Dosis
Betabloqueantes	Propranolol	Oral 40 a 120 mg
	Atenolol	Oral 50-100 mg
	Metoprolol	Oral 50-200 mg
	Nebivolol	Oral 2,5-10 mg
	Metoprolol	Metoprolol
Antiepilépticos/ neuromoduladores	Topiramato	Oral 100 mg
IECA/ARA-II	Lisinopril	Oral 5-20 mg
	Candesartán	Oral 4, 8, 16 o 32 mg
Antidepresivos	Amitriptilina 10 o 25 mg	Oral 10 a 50 mg
Antagonistas del calcio	Flunaricina	Oral 2,5-10 mg
Toxina botulínica tipo A	Protocolo PREEMPT	155-195 U subcutánea
Anticuerpos monoclonales anti-CGRP	Erenumab	70 o 140 mg subcutánea
	Galcanezumab	120 mg (dosis de inicio de 240 mg) subcutánea
	Fremanezumab	225 mg mensual subcutánea 675 mg trimestral
	Eptinezumab	100 mg trimestral endovenosa
Gepantes	Atogepante	Oral 10-60 mg
	Rimegepante	Oral 75 mg

Adaptada de Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P[1].

meses en el caso de migraña crónica), con un periodo de prueba de mínimo 3 meses, idealmente 6 meses (a excepción de la toxina botulínica tipo A que es de 6 meses). El período máximo de tratamiento es individual y depende de la gravedad de la migraña en cada paciente, del grado de eficacia alcanzado y de su tolerabilidad. La eficacia del tratamiento preventivo se evalúa considerando la reducción no solo en la frecuencia de los días de migraña y cefalea y el resto de síntomas asociados o su intensidad, sino también considerando el efecto sobre la discapacidad asociada a la migraña.

La toxina botulínica tipo A es el único fármaco que tiene indicación únicamente en migraña crónica. El esquema terapéutico actual en pacientes con migraña crónica se representa en la Figura 1. Aunque los fármacos específicos para la migraña (anticuerpos monoclonales anti-CGRP o gepantes) pueden administrarse cuando la migraña aparece >4 días al mes, por motivos farmacoeconómicos solo se financian cuando no hay respuesta a tratamiento con 3 tratamientos preventivos previos, siendo uno de ellos la toxina botulínica tipo A, en caso de tener el paciente un diagnóstico de migraña crónica[1].

A modo de apunte, la onabotulinumtoxinA se infiltra siguiendo el protocolo PREEMPT (Figura 2) en pacientes con migraña crónica. Las dosis en cada punto son de 5 U con una dosis total de entre 155-195 U.

El bloqueo del nervio occipital mayor con lidocaína es eficaz tanto para el tratamiento sintomático del ataque de migraña como en la prevención de la migraña episódica.

7. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- La migraña es una enfermedad muy prevalente, que todos deberíamos poder diagnosticar y tratar, dado que sin tratamiento se convierte en una enfermedad invalidante que tiene impacto en la persona, la familia y la sociedad.
- Se presenta en forma de ataques discapacitantes, episódicos y recurrentes en el tiempo, que pueden aumentar en frecuencia y convertirse en una migraña crónica.
- Se trata de una enfermedad de carácter hereditario, en la que otros factores ambientales con impacto epigenético facilitan los ataques, que activan el sistema trigeminovascular, en el que la liberación del CGRP es fundamental, dado que su control mediante tratamientos controla el ataque y modula la enfermedad.
- Todos los pacientes con migraña deben recibir tratamiento para las crisis de dolor y cuando la migraña aparece más de 3 días cada mes deberían ser tratados con fármacos preventivos.

Figura 1. Tratamiento sintomático de la migraña

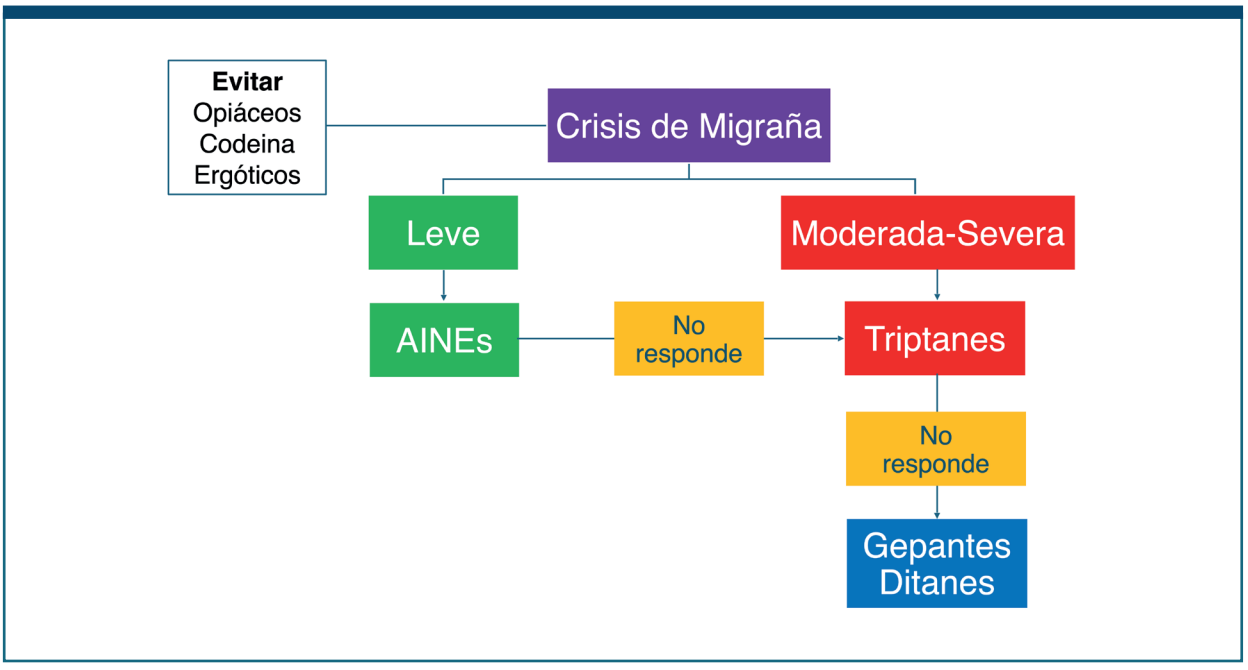
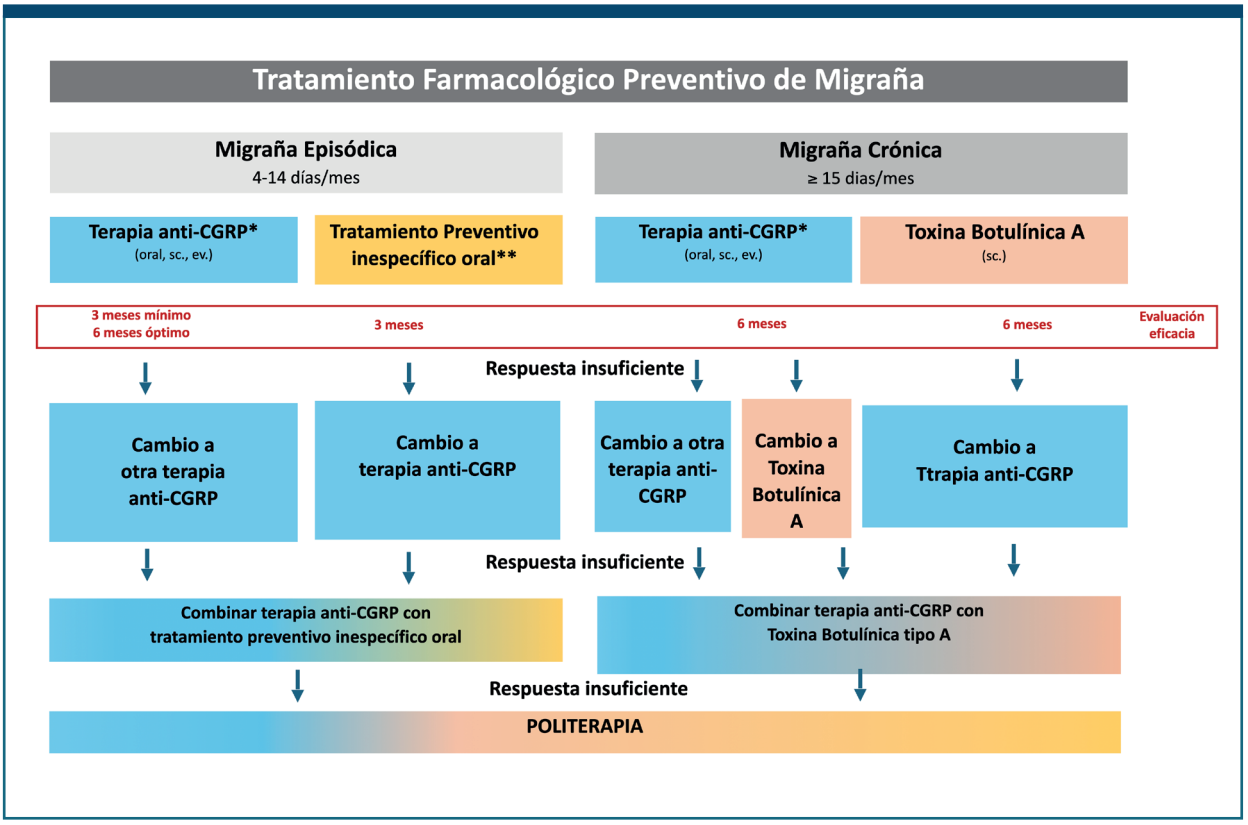
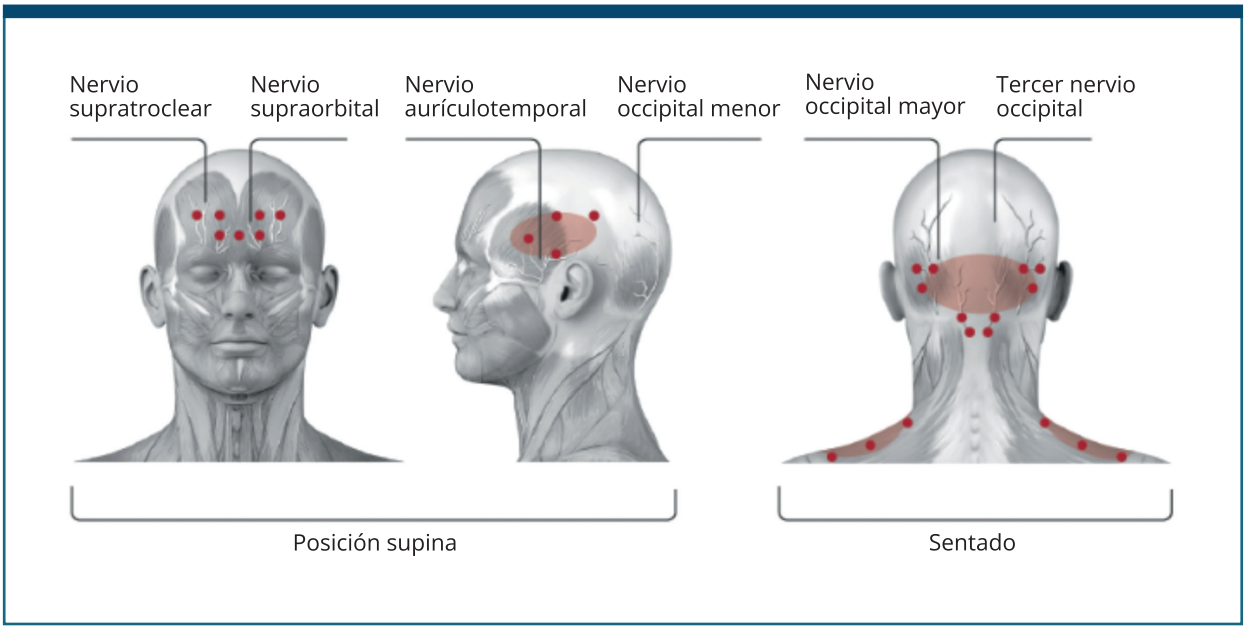


Figura 2. Tratamiento preventivo de la migraña



sc: subcutáneo; ev: endovenoso; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
*Siempre que sea posible. **Si no es posible administrar terapias anti-CGRP o el paciente tiene comorbilidades y el uso de un preventivo inespecífico oral permite el control simultáneo de la migraña y la comorbilidad con un solo fármaco.
El tratamiento preventivo debe iniciarse preferentemente con terapias anti-CGRP, debido a su mayor eficacia, tolerabilidad y mejor perfil de adherencia. Los tratamientos preventivos orales no específicos pueden ser la primera opción terapéutica en pacientes con migraña episódica y determinadas comorbilidades, ya que permiten el control simultáneo de ambas enfermedades con un solo fármaco La toxina botulínica y las terapias anti-CGRP son opciones terapéuticas de primera línea en migraña crónica.

Figura 3. Puntos de aplicación de la onabotulinumtoxinA (protocolo PREEMPT)



BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Editores: Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Luzán5. Madrid 2020. ISBN: 978-84-18420-19.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia Int J Headache. 2013;33(9):629-808.
3. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology 2004; 62:788-790.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain 21, 137 (2020).
5. Garrido Cumbrera M, Gálves Ruiz D, Braçe O, Nieblas Rosado MI, Delgado Domínguez CJ, Colomina I, et al. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. (Universidad de Sevilla, ed.). AEMICE; 2018. Disponible en. https://www.dolordecabeza.net/wpcontent/uploads/2018/11/3302.-Libro-Atlas-Migaraña_baja.pdf
6. Irimia P, Garrido-Cumbrera M, Santos-Lasaosa S, et al. Estimating the savings associated with a migraine-free life: results from the Spanish Atlas. Eur J Neurol. 2020 Dec;27(12):2616-2624.
7. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. J Headache Pain 2019;20(1):72.
8. Hautakangas H, Winsvold BS, Rutosalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtupe-specific risk alleles. Nat Genet. 2022;54(2):152-160.
9. Hadjikhani N, Sánchez del Río M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(8):4687-92.
10. Hadjikhani N, Rio MS del, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci. 2001;98(8):4687-92.
11. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nat Med. 2002;8(2):136-42.
12. Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. Pain. 2013;154 Suppl 1.
13. Ashina M.Migraine. N Engl J Med. 2020;383(19):1866-1876.
14. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine. Nat Rev Dis Primers. 2022 Jan 13;8(1):2.
15. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la cefalea del adulto y el niño en urgencias 2016. Guías diagnóstico terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Editores: A Macaya, P Pozo-Rosich. Luzán5. Madrid 2016. ISBN: 978-84-7989-867-0.

CAPÍTULO 58

Cefaleas trigémino-autonómicas, cefalea tipo tensión y otras cefaleas primarias

Ana Castrillo Sanz
Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

Claudia Gómez López de San Román
Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

Débora María Cerdán Santacruz
Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Segovia.

1. CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS

1.1 Introducción

Las cefaleas trigémino-autonómicas (CTA) comprenden un conjunto de cuatro síndromes que comparten la localización del dolor a nivel de la primera rama del nervio trigémino (V1) y la activación del reflejo trigémino-facial (conexiones en el tronco del encéfalo a nivel del núcleo salivar superior entre el nervio trigémino y el nervio facial), que explica los síntomas autonómicos que acompañan al dolor. Los cuatro síndromes son cefalea en racimos (CR), hemicránea paroxística (HP), hemicránea continua (HC) y cefalea neuralgiforme de breve duración (SUNCT/SUNA)[1,2]. A pesar de no ser muy frecuentes, su importancia radica en la elevada discapacidad que producen y el deterioro de la calidad de vida de los que la sufren[3].

1.2 Epidemiología

Son cefaleas poco frecuentes, representando un 2,5 % de los pacientes atendidos en una consulta monográfica de cefaleas[4], siendo, de los cuatro síndromes, la CR la más frecuente (0,2-0,3 %)[5]. La preferencia por sexo depende del tipo de cefalea como se recoge en la Tabla 1.

1.3 Fisiopatología

Está involucrado el sistema trigémino-vascular (STV) y el hipotálamo. La rama oftálmica del trigémino (V1) conduce la información nociceptiva hasta el ganglio trigeminal, el cual se dirige al núcleo caudal del trigémino, donde forma el complejo trigémino-cervical (aferencias C1-2) que asciende hasta el tálamo y termina en la corteza sensorial. Esta activación del STV produce la liberación de neuropéptidos pro-inflamatorios como la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), que producen vasodilatación y dolor. Además el STV facilita la activación del sistema trigémino-autonómico (STA) (conexión del STV con el sistema parasimpático facial a nivel del tronco cerebral hasta hacer sinapsis en el núcleo salivar superior y el ganglio esfenopalatino) que condiciona los síntomas autonómicos característicos. El hipotálamo parece el responsable de modular la activación entre ambos sistemas, el STV y STA, así como de la periodicidad de los ataques de algunos de los síndromes[2,3,6].

1.4 Clínica

Las características clínicas se describen en la Tabla 1 y los cuatro síndromes se diferencian entre sí por la

Tabla 1. Características clínicas de las cefaleas trigémino-autonómicas

	CR	HP	SUNCT/SUNA	HC
Sexo	Hombre	Mujer = Hombre	Hombre	Mujer
Edad	20-40 años	34 años	50 años	28 años
Crisis diarias promedio	2/día	11/día	20-30/día	Dolor continuo
Duración	15-180 minutos	2-30 minutos	58-180 segundos	30 minutos-3 días
Periocidad	Noche	Día/noche	Día	
Localización	Periorbitario/temporal	Rama V1	Rama V1, V2	
Inquietud	Sí	No	No	Sí
Desencadenantes	Alcohol	Espontáneo/ movimientos cervicales	Estímulos cutáneos	Ninguno
Respuesta indometacina	No	Sí	No	Sí

CR: cefalea en racimos; HP: hemicránea paroxística; HC: hemicránea continua. Adaptado de Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid. Luzán 5; 2020.

frecuencia, duración y respuesta farmacológica de las crisis. De los cuatro síndromes la cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración se clasifica a su vez en SUNCT (con inyección conjuntival y lagrimeo) y SUNA (inyección conjuntival o lagrimeo, pero no ambos). Cualquiera de los tres síndromes, CR, HP y SUNCT/SUNA pueden ser episódicos o crónicos[2,6].

1.5 Pruebas complementarias

Se debe realizar una exploración física general y neurológica, que no suele mostrar alteraciones, prestando especial atención a la presencia o no de puntos gatillo, como es el caso en el que el dolor se desencadena al palpar la salida del nervio occipital mayor ipsilateral al dolor, para valorar otras posibilidades diagnósticas. Es recomendable (aunque no estrictamente necesario), añadir un estudio con resonancia magnética (RM) craneal para descartar causas secundarias como las que se detallan en la Tabla 2, pudiendo prescindir de pruebas de imagen si se cumplen de manera estricta los criterios diagnósticos de CTA. En el caso de sospecha de HP y HC se debe hacer prueba terapéutica con indometacina (ver apartado de tratamiento)[2].

1.6 Diagnóstico

Las CTA se incluyen en el grupo III de la Clasificación Internacional de Cefaleas, III edición (CIC-3)[1]. Su diagnóstico es clínico y los cuatro síndromes comparten la presencia de dolor estrictamente unilateral en la primera rama del nervio trigémino o rama oftálmica (V1) con sintomatología autonómica asociada (ptosis, miosis, edema palpebral, enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración frontal o facial). La sensación de inquietud se ha incluido más recientemente dentro de los criterios diagnósticos tanto en la CR como en la HC, por la frecuencia en la que este síntoma aparece en ambas[2]. Las características respecto a la frecuencia de los episodios, la duración de los mismos, sus desencadenantes y la respuesta a los tratamientos, es lo que permite establecer el diagnóstico y las diferencias entre ellas, como se resume en la Tabla 1.

Hay que diferenciarlas de otras cefaleas primarias, sobre todo con la cefalea hípnica que al ocurrir por la noche puede confundirse con la CR, aunque la hípnica no suele tener fenómenos autonómicos, con la cefalea asociada al aterrizaje o despegue del avión que tampoco suele asociar síntomas autonómicos o con la neuralgia del trigémino que puede asociar más ramas que la primera a diferencia del resto de las CTA (como pueden ser V2, V3), suele tener puntos gatillo y se caracteriza por la presencia de periodo refractario que no encontramos en las CTA[3].

1.7 Tratamiento

1.7.1 Tratamiento no farmacológico en las CTA[2,6]

Se recomiendan hábitos saludables, abandono de hábito tabáquico, puesto que se ha relacionado con un mayor riesgo de cronificación del dolor, so-

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las cefaleas trigémino-autonómicas

No modificables	Diagnóstico diferencial
Lesiones vasculares	• Disección carotídea • Aneurismas intracraneales • Malformaciones arteriovenosas • Trombosis de senos venosos
Lesiones neoplásicas	• Adenomas pituitarios • Meningiomas • Quiste epidermoide intratecal • Paraganglioma carotídeo
Lesiones inflamatorias-infecciosas	• Arteritis de la temporal • Sinusitis • Dolor dental • Miositis orbitaria

Adaptado de Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid. Luzán 5; 2020.

bre todo en el caso de la CR y abandono del consumo de alcohol.

1.7.2 Tratamiento farmacológico agudo en las CTA[2,6]

En el caso de la CR, el tratamiento se puede dividir en tres partes (sintomático, preventivo de transición y preventivo estándar), cuyos fármacos de elección con las dosis correspondientes de cada uno de ellos y los pasos que se han de seguir en el tratamiento se resumen en la Tabla 3:

- **Tratamiento sintomático con oxígeno a alto flujo** (con mascarilla facial a 12-15 litros/minuto, durante 20 minutos) y uso de triptanes de acción rápida (sumatriptán subcutáneo [sc] (menos efectiva la formulación de sumatriptán intranasal) o zolmitriptán intranasal por la fosa nasal contralateral al dolor) o en algunos casos lidocaína con instilación 1 ml (al 4-10 %) en forma de gotas o espray en fosa nasal ipsilateral al dolor.

- **Tratamiento preventivo de transición**: uso de corticoides como la prednisona vía oral (no recomendando prolongarlo más de tres semanas ni repetirlo más de dos veces al año y usarlo con precaución en pacientes diabéticos, hipertensos o con úlcera gastroduodenal y tener en cuenta en ciclos repetidos el riesgo de necrosis avascular de la cadera) o el bloqueo anestésico del nervio occipital mayor ipsilateral al dolor (aplicando anestésico y corticoide depot).

- **Tratamiento preventivo estándar con verapamilo**, con dosis inicial de 80 mg/8 horas, pudiendo utilizar un rango de dosis variable desde 200 hasta 960 mg/día, repartido en dos o tres tomas diarias (con controles electrocardiográficos al inicio y con los cambios de dosis, sobre todo a partir de 480 mg/día, por la posibilidad de que ocurran alargamientos del intervalo PR o bloqueos auriculoventriculares), topiramato iniciando dosis de 25 mg/día y utilizando un rango de dosis entre 100 y 200 mg/día (contraindicado si existen antecedentes de nefrolitiasis) o litio, comenzando con dosis de 400 mg/día, hasta una dosis máxima entre 800-1200 mg/día (precisando controles analíticos con hemograma, función renal, tiroidea y litemia, recomendando niveles de litio en sangre entre 0,4-0,8 mEq/l).

- **Otras alternativas** son la melatonina (9-10 mg/día), gabapentina (900-3200 mg/día), y galcanezumab[7] (300 mg sc/4 semanas). La toxina botulínica se ha usado con el protocolo de la migraña crónica[2]. En los casos de CR crónica o refractaria al tratamiento médico se pueden plantear alternativas quirúrgicas, lo que implica seleccionar de forma cuidadosa a los pacientes, bien para valorar técnicas lesivas como la ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser o no lesivas como la neuroestimulación periférica (estimulación bilateral de los nervios occipitales mayores, ipsilateral del ganglio esfenopalatino o estimulación del nervio vago) o central (estimulación hipotalámica, como última opción por riesgos de complicaciones como las hemorragias)[2,6-9].

En el caso de la HP y HC el tratamiento de elección es la indometacina, la cual se inicia con dosis de 25 mg/8 horas y se puede aumentar la dosis progresivamente hasta 150 mg/día (25 mg/4 horas). Entre los efectos adversos destacan el deterioro de la función renal, problemas gástricos y alteración de las cifras de tensión arterial. Una vez conseguida la mejoría se puede establecer una dosis de mantenimiento entre 75-100 mg/día. Si no se tolera o hay contraindicaciones para dicho tratamiento, se pueden usar inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (celecoxib, etoricoxib) y algunos fármacos preventivos como el verapamilo (240-480 mg/día), topiramato (50-200 mg/día), flunarizina (5-10 mg/día) o bloqueo anestésico del nervio occipital mayor ipsilateral al dolor[2,6].

En el SUNCT/SUNA el tratamiento de primera elección es la lamotrigina (con dosis de inicio de 25 mg/

Tabla 3. Tratamiento farmacológico sintomático y preventivo de la cefalea en racimos

Tratamiento sintomático		Tratamiento preventivo	
		De transición	**Estándar**
• Oxígeno 12-15 litros/minuto (20 minutos) **+** • Sumatriptan 6 mg sc **o** • Zolmitriptan nasal 5 mg en fosa nasal contralateral	• Lidocaína 1 ml (4-10 %) espray en fosa nasal ipsilateral	• Prednisona 60-100 mg 3-5 días con pauta de descenso de 10 mg cada 3 días	• Verapamilo 80 mg/8 horas (máx. 960 mg/día) **o** • Topiramato 25 mg/día (máx. 100-200 mg/día) **o** • Litio inicio 400 mg/día (máx. 800-1200 mg/día)

sc: subcutáneo.

Adaptado de Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid. Luzán 5; 2020.

día 1-2 semanas, y aumentando a 50 mg/día entre 1-2 semanas más. Posteriormente se puede ir aumentando de forma progresiva 50 mg por semana hasta alcanzar dosis entre 100-400 mg/día). El escalado debe hacerse de forma lenta para evitar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Jonhson)[2]. Otras alternativas son el topiramato (50-300 mg/día), gabapentina (800-2700 mg/día), carbamacepina (600-1200 mg/día), oxarbacepina (300-600 mg/día) y acetato de eslicarbacepina (800-1200 mg/día). En ocasiones, si la crisis es muy intensa se puede usar lidocaína intravenosa en dosis e 1,5-3,5 mg/kg/hora con monitorización ECG, esteroides por vía intravenosa (1 gramo [g] de metilprednisolona 3 días) o bloqueos occipitales. Si se detectara compresión de la raíz del nervio trigémino ipsilateral al dolor, podría recomendarse en casos refractarios la realización de una cirugía de descompresión microvascular[2,6].

1.8 Puntos clave

- Es importante una correcta anamnesis para diferenciar las CTA de otras primarias y las CTA entre ellas, de cara a poder establecer un tratamiento más específico para cada tipo.
- Puede solicitarse prueba de imagen si se sospechan causas secundarias, aunque no es obligatoria si se cumplen de forma estricta los criterios diagnósticos.
- Es importante un correcto escalado analgésico, específico para cada síndrome.

2. CEFALEA TIPO TENSIÓN

2.1 Introducción

La cefalea tipo tensión ha sido clásicamente considerada como la cefalea más frecuente. Sin embargo, con la actualización de los criterios de CIC-3[1] y la mejoría del diagnóstico de otros tipos de cefaleas, ha disminuido su incidencia. A pesar de ello sigue siendo la cefalea primaria episódica más frecuente en nuestro medio, siendo la cefalea primaria crónica la migraña[2].

2.2 Epidemiología

Es una de las patologías más prevalentes del mundo constituyendo una importante repercusión socioeconómica global y en la calidad de vida de las personas que lo padecen. Aunque la proporción depende de las series, afecta más a mujeres que a hombres en la edad adulta, y no hay desigualdad entre géneros hasta los 12 años. La máxima incidencia está entre los 15 a los 49 años, existiendo un pico de prevalencia entre los 30 a 39 años, disminuyendo la frecuencia con la edad[10]. Es importante destacar que la cefalea tipo tensión episódica en los niños suele comenzar sobre los 7 años, y en los ancianos, la aparición *de novo* debe hacernos descartar otras causas secundarias.

2.3 Fisiopatología

Actualmente se desconoce la fisiopatología de la cefalea tipo tensión. Se considera que su etiología es multifactorial existiendo factores hereditarios

poligénicos, factores ambientales, principalmente relacionados con aumento del estrés, ansiedad y depresión. En la fisiopatología del dolor están implicados mecanismos periféricos, relacionados con la activación de receptores nociceptivos periféricos, clínicamente manifestándose como aumento de la sensibilidad de los músculos pericraneales y cervicales; y centrales, la estimulación dolorosa continuada de las neuronas de las astas dorsales/núcleo trigeminal, disminuye el umbral de activación y aumenta la sensibilidad tanto a estímulos dolorosos como inocuos provocando alodinia e hiperalgesia[11].

2.4 Clínica

Las características clínicas de la cefalea tipo tensión se resumen en la Tabla 4. Se clasifica en episódica (infrecuente o frecuente) y crónica según la duración y el número de días al mes de los episodios de dolor, como se recoge en dicha tabla. Suele comenzar con el paciente despierto, presentando un dolor continuado o empeoramiento a lo largo del día[2]. Se ha de realizar una exploración neurológica general reglada incluyendo el examen del fondo de ojo, toma de tensión arterial, palpación de articulación temporomandibular, movilidad cervical, senos paranasales y arterias temporales, pero además hay que destacar otras maniobras exploratorias de gran importancia, especialmente la presencia de puntos hipersensibles pericraneales (punto donde se produce un dolor local al aplicar una presión controlada), y la presencia de puntos gatillo miofasciales (nódulo hipersensible y doloroso localizado dentro de una banda tensa de un músculo esquelético cuya estimulación provoca dolor referido)[11].

Tabla 4. Criterios diagnósticos y características clínicas de la cefalea tipo tensión

<table>
<tr><th colspan="3">Cefalea tipo tensión CIC-3</th></tr>
<tr><td colspan="3">Al menos dos de las cuatro características:
1) Localización bilateral
2) Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil)
3) Intensidad leve o moderada
4) No empeora con la actividad física habitual</td></tr>
<tr><td colspan="2">Duración 30 minutos a 7 días</td><td>Duración de minutos a días</td></tr>
<tr><td colspan="2">Sin náuseas ni vómitos
Puede asociar fotofobia o fonofobia</td><td>Uno de los siguientes: fotofobia, fonofobia, náuseas leves</td></tr>
<tr><td>10 episodios, menos de 1 día al mes (<12 días/año)
↓</td><td>10 episodios, 1 a 4 días al mes, durante >3 meses
↓</td><td>>15 días al mes durante >3 meses
↓</td></tr>
<tr><td colspan="3">Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC - 3</td></tr>
<tr><td>↓
Cefalea tipo tensión episódica infrecuente</td><td>↓
Cefalea tipo tensión episódica frecuente</td><td>↓
Cefalea tipo tensión crónica</td></tr>
</table>

CIC-3: Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3ª edición.

2.5 Pruebas complementarias

Aunque el diagnóstico de la cefalea tipo tensión es clínico, se solicitarán pruebas de imagen ante la presencia de datos que sugieran causas secundarias: ineficacia de los tratamientos preventivos administrados de forma óptima, sospecha de un trastorno de presión intracraneal, de disfunción de la articulación temporomandibular, alteración cervicogénica, arteritis de células gigantes u otros síntomas de alarma. De igual forma, se debe determinar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva (PCR) en cualquier cefalea de inicio más allá de los 50 años[2].

2.6 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos utilizados para definir la cefalea tipo tensión son los establecidos en la III edición de la CIC-3[1] y se muestran en la Tabla 4.

2.7 Tratamiento[11,12]

- **Tratamiento no farmacológico**: es importante explicar la benignidad de la patología y realizar una adecuada educación higiénica: conocer y evitar los factores desencadenantes, evitar la tensión muscular y favorecer el ejercicio físico controlado.

- **Tratamiento agudo**: se recomienda como primera elección los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los recomendados por nivel de evidencia I son: ibuprofeno, dexketoprofeno, naproxeno, salicilatos y paracetamol. Es muy importante por una parte evitar las dosis infraterapéuticas y, por otra, el uso excesivo de analgésicos para evitar el desarrollo de cefalea crónica diaria.

- **Tratamiento preventivo**: se debe iniciar cuando no exista control de los eventos agudos con una adecuada administración, en la cefalea tipo

tensión episódica frecuente y en la crónica. Los antidepresivos tricíclicos son de primera elección, el más frecuentemente utilizado es la amitriptilina, recomendando iniciar con una dosis baja nocturna (10-25 mg), aumentando la dosis de forma progresiva (10-25 mg por semana) hasta alcanzar una dosis recomendable de 25-75 mg/día.

La amitriptilina se debe evitar en paciente con glaucoma, enfermedad hepática grave, hipertrofia de próstata, y alteraciones de la conductividad cardíaca. Si produjera efectos secundarios no tolerables se puede probar nortriptilina, comenzando con 10 mg hasta un máximo de 100 mg. De eficacia similar a la amitriptilina se puede usar mirtazapina comenzando con 15 mg en dosis única nocturna, y aumentando hasta 30-45 mg al día si no hay mejoría. Aunque la evidencia es más limitada, también puede utilizarse la venlafaxina con una dosis entre 75-225 mg al día. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la administración de onabotulinumtoxina no están indicados por no haber demostrado eficacia.

Se resumen el tratamiento sintomático y preventivo en la Tabla 5.

Tabla 5. Tratamiento sintomático y preventivo de la cefalea tipo tensión

Tratamiento no farmacológico
• Educación con el profesional • Calendario de cefaleas
• Identificar y evitar desencadenantes
+
Tratamiento sintomático
• AINE y/o paracetamol
• Evitar dosis infraterapéuticas
• Evitar uso excesivo de analgésico
↓
Cefalea episódica frecuente, crónica o fallo en el control sintomático
↓
Tratamiento preventivo (6 meses mínimo)
• Amitriptilina 25-75 mg/día (1ª opción)
• Si intolerancia o fallo: nortriptilina (10 mg/día) o mirtazapina (15-45 mg/día)
• Si depresión: venlafaxina (75-225 mg/día)

2.8 Puntos clave

- Realizar correcta anamnesis, exploración neurológica y física completa, incluyendo puntos hipersensibles hipercraneales y miofasciales.
- Evitar el uso excesivo de analgésicos por riesgo de desarrollar cefalea crónica por sobreuso de analgésicos.
- Realizar una adecuada educación de la patología y explicar la benignidad del diagnóstico.

3. OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS

Se incluyen dentro del grupo IV de la CIC-3[1]. Incluyen la cefalea de la tos, por ejercicio físico, asociada a actividad sexual, en trueno, por crioestímulo, por presión externa, punzante primaria, numular, hípnica y diaria persistente de inicio reciente[2].

La característica fundamental de estas cefaleas se basa en que para realizar un correcto diagnóstico como cefalea primaria se debe llevar a cabo un diagnóstico de exclusión, lo que conlleva un estudio sistemático y exhaustivo para descartar otras causas. El diagnóstico diferencial y las patologías que se deben descartar se recogen en la Tabla 6. Con esta finalidad suele ser necesario realizar estudios de imagen (RM craneal, TC craneal y/o angioTC), según la principal sospecha en cada caso[2].

Este grupo de cefaleas primarias comparten la característica sobre la etiopatogenia, ya que se considera que en todas ellas es desconocida[2].

La cefalea de la tos primaria es aquella que aparece de forma súbita con la tos u otras maniobras de Valsalva, suele ser de localización bilateral y más frecuentemente a nivel fronto-temporal. Su duración oscila entre unos segundos y algunos minutos. Aunque por su corta duración no suele precisar tratamiento sintomático, se puede utilizar indometacina a dosis entre 25-125 mg repartidas en una a tres tomas al día, junto con protección gástrica[2]. Es importante repasar si existe toma de fármacos inductores de tos con el objetivo de retirarlos, ya que puede ser suficiente para controlar estos síntomas[13].

La cefalea por ejercicio físico primaria se produce por ejercicio físico sostenido (durante o después de este), puede ser unilateral o bilateral, pulsátil

Tabla 6. Diagnóstico diferencial en otras cefaleas primarias

Tipo	Nombre
Causas detectadas por TC craneal	• Hemorragia subaracnoidea, intracerebral o intraventricular, hematoma subdural • Malformaciones vasculares • Lesiones ocupantes de espacio • Tumor (quiste del III ventrículo) o tumores de fosa posterior • Hidrocefalia (estenosis del acueducto o malformación de Chiari tipo I) • Leucoencefalopatía reversible del SNC • Sinusitis aguda
Causas detectadas por PL	• Hemorragia subaracnoidea • Meningitis vírica o bacteriana
Causas con TC y PL normales	• Disección arterial cervical, disección aórtica • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible • Apoplejía hipofisaria • Hipotensión licuoral • Ictus • Arteritis de la temporal • Trombosis venosas • Otras (crisis hipertensiva, feocromocitoma, intoxicación por cocaína, isquemia miocárdica, sinusopatía asociada a barotrauma)

TC: tomografía computerizada; PL: punción lumbar; SNC: sistema nervioso central.
Adaptado de Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid. Luzán 5; 2020.

y acompañarse de náuseas, vómitos, sonofobia y fotofobia. Suele desaparecer al cesar la actividad entre 5 minutos y 48 horas. Puede ser suficiente moderar la duración e intensidad del ejercicio para su tratamiento, pero en ocasiones es necesario, para evitar su aparición, tomar indometacina entre 30-60 minutos antes del ejercicio. Como tratamiento preventivo se puede usar propranolol o indometacina (50-100 mg al día) durante 3-6 meses[2,13].

La cefalea asociada a la actividad sexual primaria es aquella que aparece únicamente durante cualquier fase de la actividad sexual. Puede ser de inicio súbito o progresivo, suele ser bilateral, occipital o difusa y pulsátil. El tratamiento va dirigido por una parte a modificar los hábitos sexuales, recomendando evitar la actividad sexual en los días inmediatamente posteriores a uno de los ataques[13] y además puede ser útil tomar una dosis de 25 mg de indometacina, 30-60 minutos antes del acto sexual o triptanes (sumatriptán sc o triptán oral). Si fuera necesario asociar un tratamiento preventivo se podría usar propranolol (o para evitar disfunción eréctil, bisoprolol o nevibolol) o indometacina (50-150 mg diarios) y mantenerlo entre 3-6 meses[2,13].

De la cefalea en trueno primario hay que destacar la importancia de hacer un correcto diagnóstico diferencial con causas de cefalea del mismo tipo pero secundarias, como se recogen en la Tabla 6. El tratamiento inicial mientras se lleva a cabo el proceso diagnóstico se basa en reposo, analgésicos y antieméticos. Si se sospecha un síndrome de vasoconstricción reversible hay que evitar el uso de triptanes y otros agonistas serotoninérgicos. Ante la posibilidad de recurrencia en las dos primeras semanas debe recomendarse evitar actividad física intensa y fármacos simpaticomiméticos. Incluso en la cefalea en trueno recurrente se ha recomendado nimodipino por vía oral en dosis de 30-60 mg/4 horas y si se confirmara vasoespasmo en doppler transcraneal o neuroimagen debería usarse nimodipino intravenoso (iv) a dosis de 0,5-2 mg/horas, manteniéndolo entre tres o cuatro semanas y procediendo a su retirada de forma progresiva[13].

La cefalea por crioestímulo o por presión externa son dos tipos de cefalea desencadenados por aplicación externa, ingesta o inhalación de un estímulo frío o por compresión o tracción extrínseca de las partes blandas pericraneales, respectivamente. Por estar asociadas con un estímulo identificable y ser de corta duración no suelen precisar tratamiento sintomático, sino simplemente suprimir el estímulo asociado[2].

La cefalea punzante primaria es un dolor tipo punzada, de breve duración (unos segundos), suele ser unilateral, puede repetirse varias veces al día. Solo cuando son muy repetidos se puede indicar tratamiento con indometacina (75-150 mg diarios, al menos dos semanas). También se recomienda gabapentina, topiramato, nifedipino y onabotulinumtoxinA[2].

La cefalea numular es un dolor continuo o intermitente en un área bien delimitada del cuero cabelludo (circular u ovalada), opresivo o punzante, que puede manifestarse en forma de exacerbaciones espontáneas o por contacto, movimientos cefálicos

o maniobras de Valsalva. Para su correcto diagnóstico es imprescindible palpar e inspeccionar el área en busca de lesiones y se debe realizar una prueba de imagen para descartar lesiones subyacentes tanto extra como intracraneales. Para su tratamiento agudo se recomiendan AINE incluyendo indometacina y como tratamiento preventivo, gabapentina (600-1200 mg diarios), antidepresivos tricíclicos y la onabotulinumtoxinA[2].

La cefalea hípnica es un tipo de cefalea que aparece únicamente durante el sueño, entre las 2 y las 4 a. m., suele durar una media de 90 minutos, lo más frecuente es que sea opresiva y bilateral. El tratamiento sintomático más efectivo es tomar cafeína (una taza de café o fármacos con cafeína) antes de acostarse. Como tratamientos preventivos se pueden usar además de la cafeína (40-60 mg o 1-2 tazas de café), el litio (150-900 mg al día en 1-2 dosis) y la indometacina (25-150 mg al día)[2,13].

La cefalea diaria persistente *de novo* es una cefalea cuyo inicio es agudo, recordando el paciente perfectamente el momento en el que aparece y se hace diaria durante un mínimo de tres meses. Puede tener características similares a una migraña o a una cefalea tensional. Hay que descartar causas secundarias, fundamentalmente anomalías en la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) y descartando también la presencia de sobreuso de analgesia[13] y el tratamiento será el habitual de cada fenotipo de cefalea (migraña o cefalea tipo tensión, entre otras), por lo que el uso de bloqueos anestésicos y la onabotulinumtoxinA debe ser considerado[2].

3.1 Puntos clave

- Para llegar al diagnóstico definitivo de una cefalea primaria es necesario realizar un exhaustivo y sistemático estudio y diagnóstico diferencial con otras causas secundarias.

- Hay que realizar una adecuada anamnesis y exploración física para orientar el diagnóstico y, de esta forma, no dejar de tener presente patología potencialmente grave que conlleve tratamientos urgentes.

- Es importante valorar desencadenantes y factores precipitantes según el tipo de cefalea, de cara a valorar el tratamiento más adecuado que, en muchos casos, no precisará de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.doi: 10.1177/0333102417738202.
2. Pareja JA, Caminero AB, García Azorín D, et al. Cefaleas trigémino-autonómicas. En Santos Lasaosa, Pozo Rosich P, editores. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid. Luzán 5; 2020. P. 166-90.
3. Newman LC. Trigeminal autonomic cephalalgias. Cotinuum (Minneap Minn). 2015;21(4):1041-1057. doi: 10.1212/CON.0000000000000190.
4. Pedraza MI, Mulero P, Ruíz M, et al. Characteristics of the first 2000 patients registered in a specialist headache clinic. Neurología, 2015;30:208-13. doi: 10.1016/j.nrl.2013.12.010.
5. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight Project. J. Headache Pain. 2010;11:289-99. doi: 10.1007/s10194-010-0217-0.
6. G. Abedrabbo F, Villino R, Cánchez del Rio M, et al. Otras formas específicas de cefaleas primarias: cefaleas trigémino autonómicas y neuralgias. Medicine. 2023;13(71):4176-85.
7. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. N Engl J Med 2019;381(2):132-41. doi: 10.1056/NEJMoa1813440.
8. Eller M, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. Oral diseases. 2016;22,1-8. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.001
9. Burish MJ, Rozen TD. Tirgeminal autonomic cephalalgias. Neurol Clin 37 (2019):847-869. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.001.
10. Schwartz BS, Stewart W.F, Simon D, et al. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998, 4;279(5):381-3. doi:10.1001/jama.279.5.381.
11. N. Morollón, R. Belvís. Cefalea tipo tensión. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2023-02-01, Volumen 13, Número 71, p. 4166-4175, ISSN 0304-5412.
12. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, et al. Tension-type headache. Nat Rev Dis Primers. 2021 Mar 25;7(1):24. doi: 10.1038/s41572-021-00257-2.
13. Mateos V, Pareja JA, Pascual J. Tratado de cefaleas: Sección IV. Otras cefaleas primarias. 2009. P. 389-482. ISBN 978-84-7989-535-8.

CAPÍTULO 59

Alteración de la presión intracraneal y otras cefaleas secundarias

Nuria González-García
Unidad de cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Jesús Porta Etessam
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Roberto Belvis Nieto
Unidad de cefaleas y neuralgias, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona.

La clasificación internacional de cefaleas ICHD III[1] organiza las principales cefaleas secundarias según la etiología subyacente, todas ellas forman la parte II de este tratado. Para que se cumplan los criterios en todas ellas como norma debe existir una relación de causalidad, explicada fundamentalmente a través de una relación temporal con el trastorno causante y la cefalea. Estas se enumeran en la Tabla 1. A continuación se resumen las más representativas de cada grupo.

1. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR

1.1 Hipertensión intracraneal idiopática (HII)

1.1.1 Introducción

La HII, conocida antiguamente y de manera inadecuada como benigna o *pseudotumor cerebrii*, se define como un aumento de la presión intracraneal en ausencia de lesión estructural intracraneal o hidrocefalia.

Suele aparecer en la infancia y adolescencia donde la afectación a ambos sexos es similar; y en adultos jóvenes, por debajo de los 50 años donde hay un claro predominio en las mujeres. De hecho, la mayor incidencia se da en mujeres jóvenes obesas entre 15 y 40 años[2].

Aunque no se conoce bien la etiopatogenia de la HII, se han identificado múltiples factores de riesgo. De todos los conocidos, con diferencia, la obesidad es el factor que juega un papel más relevante tanto en el desarrollo como en la evolución. También se ha relacionado con otras enfermedades sistémicas, déficit o exceso de algunas vitaminas, sobre todo la vitamina A, o el consumo de algunos fármacos.

1.1.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la HII es compleja y posiblemente es el resultado de la participación de diversos factores que van a influir en el aumento de la presión intracraneal, la disminución de la absorción del LCR y el aumento de la resistencia venosa. Como reflejamos en la Figura 1[3].

1.1.3 Clínica

La cefalea es el síntoma más frecuente, presente en más del 80 % de los pacientes, y el más típico de inicio. Las características fenotípicas del dolor pueden ser muy variadas, y se alejan con frecuencia del concepto clásico de cefalea por hipertensión intracraneal. La mayoría se asemeja al dolor tipo migrañoso y, de hecho, muchos pacientes tienen ese antecedente. La cefalea suele ser diaria, holocraneal, se suele acompañar de foto y fonofobia, náuseas y vómitos, así como empeoramiento con el ejercicio, también con otras maniobras de Valsalva o el esfuerzo.

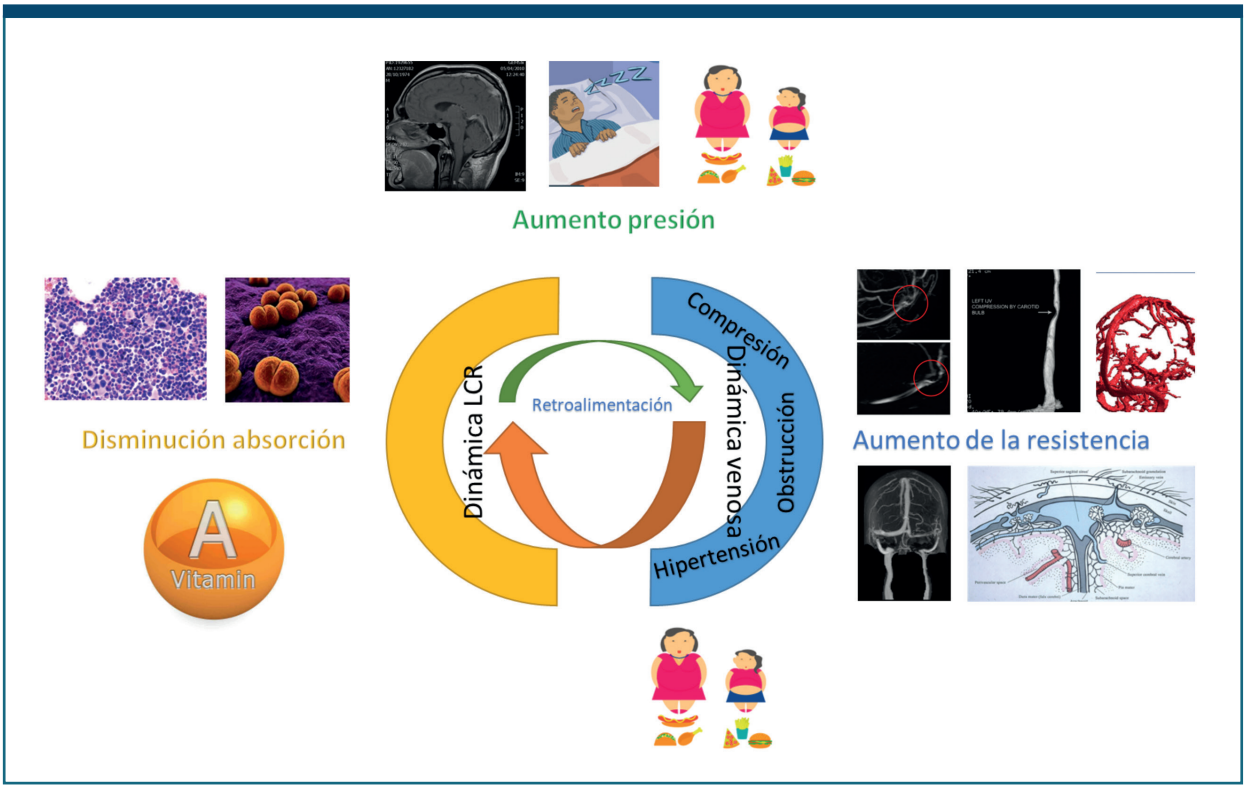
Tabla 1. Cefaleas secundarias según la ICHD III

Categoría	Características clínicas	Entidades más típicas
Cefalea atribuida a traumatismo craneoencefálico y/o cervical	• Debe existir una relación temporal con el evento traumático • Muchas veces se manifiesta fenotípicamente como una cefalea primaria (migraña) • En función de si dura más o menos de 3 meses, tendremos formas agudas o persistentes	• Cefalea postraumática • «Latigazo cervical» • Cefalea postraniotomía
Cefalea atribuida a vasculopatía craneal y/o cervical	• Suelen ser de inicio agudo, incluso «en trueno» • En la mayoría de ocasiones asocian otros síntomas neurológicos	• HSA • Disección arterial • Vasculitis (arteritis de la temporal…) • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible • Otras vasculopatías (MELAS, CADASIL, Moya Moya…)
Cefalea atribuida a trastorno intracraneal no vascular	• Suelen tener cierto componente postural	• Hipertensión intracraneal idiopática • Hipotensión intracraneal espontánea • Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal • Síndrome de HaNDL • Cefalea atribuida a crisis epiléptica
Cefalea atribuida a administración o privación de una sustancia	• La clave es la relación temporal, en cuanto a la aparición y resolución del cuadro cuando se suspende la sustancia	• Cefalea atribuida a consumo de o exposición a sustancias • Cefalea por uso excesivo de medicación
Cefalea de origen infeccioso	• Suele aparecer fiebre • Pueden tener signos meníngeos, crisis epilépticas, focalidad…	• Meningitis • Encefalitis • Abscesos cerebrales • Infecciones sistémicas
Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis	• Con frecuencia cursa con el empeoramiento de una cefalea primaria	• Cefalea por hipoxia/hipercapnia • Cefalea por diálisis • Cefalea atribuida a trastornos de la PA (este grupo incluye la preeclampsia)
Cefalea o dolor facial atribuidos a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca o de otras estructuras faciales o cervicales	• Para hacer el diagnóstico de este grupo deben existir pruebas clínicas y/o de imagen que confirmen la patología • Se debe demostrar causalidad (mediante establecimiento de relación temporal)	• Cefalea cervicogénica • Cefalea por problemas oculares (glaucoma de ángulo estrecho, patología inflamatoria de los ojos como conjuntivitis, escleritis…) • Cefalea por sinusitis aguda • Cefalea atribuida a disfunción de ATM
Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico	• Es un diagnóstico de exclusión	

El segundo grupo de síntomas más frecuentes son los visuales, siendo los oscurecimientos visuales transitorios con las maniobras del Valsalva o cambios posturales, los más característicos. Consisten en episodios breves de pérdida de visión parcial o completa monocular o binocular, de segundos de duración y con una recuperación completa. Se cree que son secundarios a la isquemia transitoria de la cabeza del nervio óptico por el edema de papila. Pueden presentar también pérdida de agudeza visual, visión borrosa o visión en túnel. En algún caso de peor pronóstico pueden llegar a una pérdida de visión completa. Con frecuencia pueden presentar diplopía secundaria a afectación del sexto nervio craneal uni o bilateral.

El acúfeno pulsátil está presente en más de la mitad de los pacientes y puede ser uni o bilateral. Suele ser de tonos graves, en forma de «corrientes de aire» o silbidos; se atribuye a la transmisión del sonido a través del LCR de las elevadas presiones sobre los

Figura 1. Aspectos fisiopatológicos de la HII



senos venosos. Es menos frecuente la aparición de hipoacusia o clínica vertiginosa.

Dentro de los hallazgos de la exploración el edema de papila bilateral secundario a hipertensión intracraneal, lo que se denomina papiledema, es el signo cardinal en la HII. Con frecuencia es asimétrico, y su gravedad se correlaciona directamente con la afectación visual. En las formas más graves se asociará a hemorragias peripapilares o exudados algodonosos, y sin tratamiento llevará a la atrofia óptica y ceguera irreversible.

Pueden existir defectos campimétricos, aunque no fáciles de detectar en la campimetría por confrontación por lo que es imprescindible completar con campimetrías regladas cuantitativas. En la exploración podemos encontrar también un aumento de la mancha ciega.

1.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los criterios recogidos en la clasificación internacional de cefaleas en su tercera edición (ICHD III). Para tener un diagnóstico debe existir una presión de apertura de 25 cm de H2O, o de 28 cmH2O en niños obesos, realizada de forma adecuada para su determinación. Como síntomas asociados deberían estar el papiledema o el acúfeno; si bien es cierto que el papiledema no se considera imprescindible para hacer un diagnóstico definitivo, y deberemos ser cautelosos si no está presente en este diagnóstico. Dentro de los criterios diagnósticos se acepta en la exploración neurológica una afectación de uno o ambos sextos nervios craneales, con limitación en la abducción y exotropia en posición primaria. El LCR (líquido cefalorraquídeo) no debe presentar alteraciones, así como la RM craneal, salvo los hallazgos típicos de la HII[11]. Realmente la clave diagnóstica es la integración clínica del cuadro sindrómico, la neuroimagen, el fenotipo y la presión de apertura (Tabla 2)[4].

1) Exploración neuroftalmológica

Esta debe incluir una fundoscopia directa, exploración de la agudeza visual, pupilas, campimetría y OCT (tomografía de coherencia óptica) tanto de papila como de células ganglionares. Si hay disponibilidad, la ecografía ocular puede ser de interés. Los hallazgos típicos del campo visual son el aumento del punto ciego, la reducción concéntrica del campo y un escotoma nasal inferior o arcuato central.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de ICHD-III de la cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática

1) Cefalea nueva o agravamiento significativo de una cefalea preexistente que cumple el criterio 3
2) Las dos características siguientes • Se ha diagnosticado hipertensión intracraneal idiopática • La presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) supera los 250 mm LCR (o 280 mm LCR en niños obesos)
3) Cualquiera de las características siguientes: • La aparición de la cefalea o su agravamiento significativo guarda una relación temporal con la hipertensión intracraneal idiopática, o condujo a su descubrimiento • La cefalea presenta una de las características siguientes, o ambas: a) Acúfeno pulsátil b) Papiledema
4) No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III

2) Hallazgos de neuroimagen

La RM craneal es la prueba fundamental en el diagnóstico, es el estándar para descartar otras causas de hipertensión intracraneal y debe incluir siempre una venografía bien en RM o TC, para excluir una trombosis de senos venosos. Los hallazgos típicos son la silla turca vacía, aplanamiento posterior del globo ocular o incluso un abombamiento de la papila, tortuosidad de los nervios ópticos con aumento del grosor de la vaina; pero no son específicos, y pueden encontrarse en individuos sanos. Es muy característico, y puede aparecer hasta en el 90 % de los pacientes una estenosis de uno o ambos senos transversos, sin embargo, aún está por dilucidar si son causa o consecuencia[5].

3) Punción lumbar (PL)

La PL es necesaria para el diagnóstico, y deberá realizarse en decúbito lateral con las piernas estiradas y el paciente relajado. Se considera el punto de corte para el diagnóstico una presión de apertura por encima de 25 cmH2O en adultos y de 28 en niños, con una bioquímica del LCR normal. En casos dudosos, sin papiledema y alta sospecha, pueden ser necesarias mediciones más invasivas.

4) Otras pruebas

Se realizará análisis de sangre para descartar causas secundarias o factores facilitadores de como anemia ferropénica, trastornos endocrinos (hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing...),insuficiencia renal o algunos procesos infecciosos. La HII puede ser causada por el consumo de algunos fármacos como tetraciclinas, vitamina A o litio.

1.1.5 Tratamiento

El tratamiento de la HII tiene dos finalidades, la prioritaria es preservar la visión y en segundo lugar mejorar los síntomas. Aunque poco frecuentes, existen formas fulminantes, en las que se deberá recurrir a la cirugía como primera elección[6].

1) Pérdida de peso

Dada la clara asociación de la HII y el sobrepeso en la mayoría de los pacientes, la primera medida a tomar en todos ellos es la pérdida de peso. Es una terapia modificadora de la enfermedad, que puede llevar a la mejoría de todos los síntomas a la resolución completa[7,8]. Para ello existen distintas aproximaciones:

- Dieta estricta
- Cirugía bariátrica
- Fármacos que ayudan a la pérdida de peso: topiramato, anti-GLP1

2) Acetazolamida y otros tratamientos farmacológicos

La acetazolamida es el fármaco más estudiado, y su mecanismo parece ser el de reducir la presión intracraneal (PIC) mediante la reducción de la secreción de LCR. Es el único que dispone de ensayos clínicos controlados, y se considera el de primera elección, mejorando el papiledema y la clínica visual. Con frecuencia se necesitan altas dosis, pero su tolerancia está limitada por los efectos adversos: parestesias, disgeusia y clínica gastrointestinal[3].

Existen otras opciones terapéuticas con menos evidencia. Una de ellas son los diuréticos como furosemida o amilorida, que parecen reducir también la secreción de LCR. Otro fármaco empleado con frecuencia creciente es el topiramato, funciona como un inhibidor de la anhidrasa

carbónica y con ello disminuye la presión intracraneal, también ayuda con la pérdida de peso y tiene efecto preventivo sobre la migraña.

3) Cirugía

Aunque poco frecuentes, existen formas fulminantes, en las que se deberá recurrir a la cirugía como primera elección. También puede ser necesaria cuando fracasa el tratamiento médico. Las principales técnicas son[8,9]:

- Técnicas de derivación de LCR: son muy rápidas en la reducción de la PIC. Es preferible la derivación ventrículoperitoneal sobre la lumboperitoneal por tener menor tasa de complicaciones.
- La fenestración del nervio óptico solo está indicada en casos de grave amenaza de la visión.
- La colocación de *stent* en los senos transversos podría ser una opción en los pacientes con estenosis. Sigue siendo muy controvertida su indicación, quizás solo en pacientes muy seleccionados.

1.1.6 Pronóstico

Al inicio estos pacientes deben tener un seguimiento muy frecuente y cercano, con repetidas pruebas oftalmológicas hasta la estabilidad. La mayoría tiene buen pronóstico visual, pero se recoge hasta un 10 % que puede sufrir ceguera irreversible. La principal causa de discapacidad va ligada a la cefalea crónica, que puede persistir tras la resolución del cuadro.

1.1.7 Puntos clave

- La cefalea es el síntoma más frecuente de la HII, suele ser diaria y discapacitante, a veces muy similar a una migraña.
- Una exploración neuroftalmológica completa, incluida la perimetría, es clave tanto en el diagnóstico como en el seguimiento.
- El tratamiento modificador de la enfermedad más importante es la reducción de peso si existe obesidad.
- Respecto a las cirugías, la derivación ventrículo-peritoneal es la de elección.

1.2 Síndrome de hipotensión intracraneal espontánea (SIH)

1.2.1 Introducción

El SHI espontánea se produce por una fuga no traumática de LCR y, según la localización de dicha fuga, lo podemos clasificar en espinal y craneal. Diferenciamos el SHI espontáneo del traumático cuando hay un antecedente de una potencial lesión meníngea. Tras observar casos en los que parece que la presión de líquido cefalorraquídeo (pLCR) no juega un papel tan importante, también ha sido denominado síndrome de hipovolemia intracraneal por B Mokri en 2000[10].

1.2.2 Epidemiología

El SHI más frecuente es el espinal traumático, pues ocurre en un 0,4-18 % de los procedimientos de anestesia espinal[11,12]. La prevalencia del SHI espontáneo es muy baja, unos 3-5 casos por cada 100 000 habitantes, aunque se considera que está infradiagnosticado por su gran variabilidad clínica. Predomina en mujeres 4,3:2,9 con edad media de 40-45 años[13].

1.2.3 Fisiopatología

En el SHI espontáneo obviamente no se encuentra una causa, pero se han informado casos asociados a algunas patologías (Tabla 3). En los casos craneales la causa más frecuente parece ser un defecto óseo congénito. Las fugas espinales se han asociado a la presencia de osteofitos, espolones y patología discal; y se localizan más frecuente a nivel torácico (41 %), seguida de cérvico-torácico (25 %), cervical (14 %) y lumbar (12 %). La neuroimagen permite observar alteraciones paraespinales en el SHI espontáneo: divertículos, desgarros durales y fístulas LCR-vena. Estas últimas son difíciles de analizar y, por ello, se cree que están infraestimadas. Estos hallazgos permiten clasificar las fugas espinales en cuatro categorías (Tabla 4)[14-17].

1.2.4 Clínica

La clínica varía en función de la topografía de la fuga. En los infrecuentes SHI espontáneos craneales, el síntoma más frecuente es la rinorrea de LCR, habitualmente inducida por tos o estornudo. En ocasiones, el LCR no surge por las coanas nasales, sino que es deglutido con sabor típicamente metálico. Se suele diagnosticar mediante análisis de glucosa

Tabla 3. Tipos de síndromes de hipotensión intracraneal atendiendo a la causa

- **SHI traumático**
  1) Traumatismos: TCE con fractura en la fosa anterior (rinorrea de LCR) o del hueso temporal (otorrea de LCR); o traumatismo de columna vertebral
  2) Post-cirugía: cirugía craneoencefálica, columna u ORL. Esencialmente, tumores en cirugía de la fosa posterior (neurinoma, meningioma) y abordaje transesfenoidal (tumores hipofisarios)
  3) Post-punción: anestesia espinal, punción lumbar, inyección intratecal de fármacos
  4) Hiperdrenaje de un *shunt* ventricular

  SHI espontáneo (atraumático)

Tabla 4. Clasificación radiológica de Farb de las fugas espinales de LCR[12,13]

- **Tipo 1** (48-60 %). Fuga por desgarro ventral de la duramadre asociado a degeneración discal calcificada, osteofito y, ocasionalmente, a espícula ósea. Suelen ser fugas rápidas y de ubicación cérvico-torácica. Se acompaña de CEF
- **Tipo 2** (13-20 %). Fuga por perforación proximal y lateral en la vaina dural de una raíz nerviosa. No se acompaña de degeneración discal pero sí, habitualmente, de CEF
- **Tipo 3.** Fístula LCR-vena (20 %). Divertículo meníngeo asociado en un 80 % (en realidad es un pseudo-meningocele embrionario). Suele ser torácica. No se suele acompañar de CEF
- **Tipo 4.** Fuga distal en la vaina de la raíz. No se acompaña de CEF. Es la más infrecuente

CEF: colección extra-axial de fluidos.

y de beta2-transferrina en la «mucosidad» emitida; o por detección de radioactividad en las torundas de algodón nasales en la cisternografía isotópica.

En los SHI espontáneos espinales la cefalea ortostática es el síntoma más frecuente (87 %)[18,19]. Suele debutar de forma aguda o subaguda y aparece en los primeros 15 minutos tras alcanzar la bipedestación. Empeora típicamente con las maniobras de Valsalva. Con el paso del tiempo puede perder el componente postural, por lo que el SHI debe descartarse en los casos de nueva cefalea persistente y diaria desde el inicio (NCPD). También puede cursar como cefalea en trueno (15 %), asociada a esfuerzo y cefalea ortostática paradójica[20]. La intensidad del dolor es muy variable, pero discapacitante. Suele ser pulsátil y la localización más frecuente es la frontal y occipital (75 %). Un cambio del patrón de cefalea en una paciente con SHI espontáneo ya diagnosticado debe hacer sospechar alguna complicación con un hematoma subdural o trombosis venosa cerebral[21].

1.2.5 Pruebas complementarias

1) Determinación de la presión de LCR mediante punción lumbar (PL)

Confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos, pero puede agravar el SHI. Cabe recordar que un estudio que incluyó 106 pacientes con SHI espontáneo mostró que solo un 34 % de las fugas de LCR confirmadas cursa con disminución de pLCR, ocurriendo en pacientes con SHI evolucionados, grandes perímetros abdominales y RM normal[22,23]. La PL debe realizarse ante la sospecha clínica de SHI con neuroimagen no concluyente y en casos de NCPD con neuroimagen normal. También debe considerarse en pacientes con cefalea en trueno tras descartar las causas más frecuentes.

2) Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen tienen dos objetivos, el primero detectar signos radiológicos encefálicos indirectos de SHI, y el segundo localizar y analizar la fuga de LCR, que en la mayoría de SHI espontáneos es espinal[15].

- **Signos radiológicos indirectos de SHI**

  - **TC craneal**: es la exploración de neuroimagen a realizar como primera opción en urgencias, pues descarta causas secundarias de SHI y suele ser normal en el SHI espontáneo o mostrar ocasionalmente signos indirectos de SHI[24].

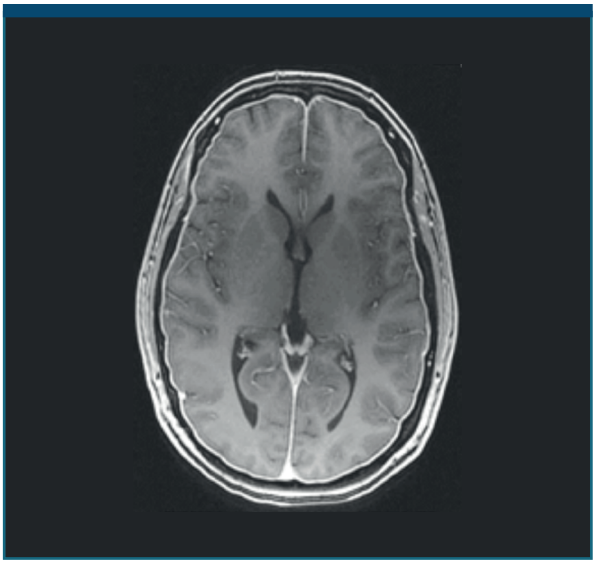
  - **RM craneal con Gd+ i.v.**: es la exploración de neuroimagen de elección, siendo diagnóstica en un 80 % de casos[17]. Se han informado múltiples signos radiológicos (Tabla 5), siendo el más frecuente la hiperintensidad y/o hipercaptación paquimeníngea difusa y homogénea de Gd+ (Figura 2). Los hallazgos varían en el tiempo en función de la evolución de la enfermedad[23].

  - **RM medular con Gd+ i.v. consecuencia T2 de supresión grasa**: puede observar también signos indirectos y puede localizar la fuga de LCR, observando colecciones de fluidos extra-axiales en un 60 % de casos (Figura 3) no compresivas habitualmente[25].

Tabla 5. Signos radiológicos de SHI en la RM craneal

- Captación paquimeníngea difusa de Gd+ (73-80 %) que en la mayoría de los casos se puede apreciar también en secuencia FLAIR sin Gd+ (Figura 1)
- Colecciones de fluidos extra-axiales (35-50 %): el 60 % son higromas y el 40 % hematomas
- Ingurgitación venosa (57 %)
- Descenso cerebral desproporcionado al tamaño de las colecciones de fluidos (43 %). Pueden aparecer los siguientes signos:
  - Colapso ventricular
  - Angulación del quiasma óptico
  - Aplanamiento de la protuberancia contra el clivus con obliteración de la cisterna pontina
  - Descenso del cuerpo calloso
  - Descenso amigdalar (pseudo-Chiari)
- Engrandecimiento/hiperemia hipofisaria (38 %)
- Disminución del diámetro y grosor del nervio óptico en secuencia coronal T2, también detectable con ecografía transorbitaria

Figura 2



Captación paquimeningea de contraste, difusa y homogénea, en la RM craneal de una mujer de 42 años con SHI espontáneo confirmado por manometría de LCR mediante PL. Cortesía del Dr. Robert Belvís, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- **Las técnicas de detección de fugas requieren la realización de una PL, pero, al mismo tiempo, permiten determinar la pLCR.**

  Los metaanálisis les atribuyen una sensibilidad de detección de fugas del 48-76 %[15,24]. Específicamente, se atribuye una sensibilidad próxima al 100 % con la mielografía convencional, pero es la exploración más invasiva. Le siguen el mielo-TC (67-100 %), la mielo-RM con Gd+1 intratecal (75 %) y la cisternografía isotópica (52 %)[26].

- **Cisternografía isotópica**

  Se inyecta el isótopo por vía intratecal y se obtienen imágenes seriadas tras la inyección. Es una técnica en desuso.

1.2.6 Diagnóstico

Para diagnosticar el SHI espontáneo es condición *sine qua non* que no existan traumatismos, cirugías o punciones previas y se debe descartar una lesión craneoencefálica mediante estudios de neuroimagen. Los criterios más utilizados de SHI espontáneo son los de Schievinkque combinan clínica, neuroimagen y determinación de pLCR (Tabla 6).

1.2.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras cefaleas ortostáticas o cefalea diaria persistente de inicio reciente, y aunque sea infrecuente, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la cefalea en trueno.

1.2.8 Tratamiento

La resolución espontánea es posible en los casos de SHI espontáneo agudos o subagudos.

1) Tratamiento conservador

A diferencia del SHI traumático, la eficacia del tratamiento conservador en el SHI espontáneo es del 15-30 % por lo que su nivel de evidencia es IV. No se aconseja prolongar el tratamiento conservador más de 10 días si no es eficaz. Consiste en medidas generales, que incluyen reposo, hidratación y faja abdominal; y fármacos. Para la cefalea se han utilizado analgésicos y bloqueo anestésico del nervio occipital mayor. Hay algunas experiencias eficaces con toxina botulínica y bloqueo anestésico del ganglio esfenopalatino. Se ha empleado también corticoides, cafeína, teofilina y aminofilina. La cafeína presenta además eficacia analgésica, pero su uso prolongado puede prolongar la cefalea[27-29].

Figura 3



Inyección de PHEA en una paciente con SHI. Cortesía del Dr. Robert Belvís, Hospital Universitario Dexeus.

2) Parche hemático epidural de sangre autóloga (PHEA)

Se aconseja no demorar la administración del PHEA en el nivel espinal en el que se ha constatado o se presupone que está la fuga de LCR. Consiste en la extracción en condiciones de asepsia de unos 15 ml (10-50 ml) de sangre venosa periférica (de una vena antecubital habitualmente) del propio paciente (autóloga). Inmediatamente, se inyecta a nivel epidural en el lugar de la fuga, lentamente, a razón de unos 5 ml por minuto. Cuando se desconoce la ubicación de la fuga y no hay una sospecha de su ubicación, la primera inyección «ciega» del PHEA se suele realizar a nivel lumbar, a pesar de que la ubicación más probable de una fuga sea la cérvico-dorsal. Unos 15 ml de sangre se distribuyen en aproximadamente 9 segmentos espinales (6 segmentos cefálicos y 3 caudales). Se hipotetizan varios mecanismos de acción, ya que el PHEA suele inducir un alivio rápido del dolor, pero el LCR no se repone inmediatamente. Este efecto analgésico parece estar producido por expansión del espacio epidural. La restauración de la pLCR y volumen se produce por el efecto tapón en el defecto de la fuga. Así mismo, la sangre provoca una reacción inflamatoria que induce el cierre del defecto. La sangre epidural se reabsorberá en unas 18-24 horas. La eficacia del PHEA en el SHI espontáneo presenta un nivel de evidencia III y es una recomendación de grado B porque faltan estudios comparando parches «ciegos» (se desconoce el lugar de la fuga) vs. guiados. Además, no hay un consenso sobre el momento de la evolución en el que hay que realizar el PHEA, ni tampoco sobre las medidas conservadoras que hay que aplicar previamente. Lo que la literatura ya ha sido capaz de demostrar es que el PHEA es superior al tratamiento conservador (OR: 0,18) y frente a un parche simulado (OR: 0,04). El PHEA está contraindicado en pacientes con coagulopatías, infección local o sistémica, leucocitosis y fiebre. No está indicado en fugas por fístula LCR-vena. Durante el procedimiento, la lumbalgia, con o sin radiculopatía asociada, es el principal efecto adverso del PHEA y aparece en las primeras 48 horas en un 35 % de procedimientos, persistiendo en un 16 % con una media de 27 días. Tras el PHEA se recomienda en los 7 días siguientes no realizar actividades físicas y evitar/reducir las maniobras de Valsalva, y las flexiones forzadas del tronco. También se contraindican situaciones que sometan la cabeza a traqueteo y combatir el estreñimiento. Una alternativa a la sangre autóloga es el adhesivo de fibrina, pero tiene riesgos de meningitis aséptica y anafilaxia. Solo se indica ante la ineficacia de dos PHEA (uno de ellos «guiado») o en fístula LCR-vena[30-34].

3) La cirugía se reserva a aquellos casos refractarios a dos PHEA en los que persiste clínica grave

Las técnicas más empleadas son sellado simple, duroplastia, resección de osteofitos; y ligadura y clipaje de divertículos. También se puede embolizar la vena para-espinal de drenaje si existe una fístula LCR-vena.

Tabla 6. Criterios de Schievink para el diagnóstico de SHI

- Fuga de LCR en la neuroimagen
- RM craneal sugestiva y uno de los siguientes:
  - pLCR <60 mmLCR
  - Divertículo meníngeo espinal
  - Mejoría tras PHEA
- Cefalea postural y dos de los siguientes:
  - pLCR <60 cmH2O
  - Divertículo meníngeo espinal
  - Mejoría tras PHEA

1.2.9 Resumen/puntos clave

- El SHI es infrecuente, aunque probablemente está infradiagnosticado.
- Es la principal causa de cefalea ortostática, pero las formas crónicas pueden cursar como cefalea crónica diaria.
- La determinación de la pLCR mediante PL confirma la sospecha diagnóstica, pero puede complicar el SHI.
- La exploración de neuroimagen de elección es la RM craneal + espinal simultáneas con Gd+ i.v. Observan signos indirectos de SHI con alta sensibilidad y puede detectar la ubicación de la fuga.
- El tratamiento conservador es poco eficaz en el SHI espontáneo por lo que no hay que demorar la administración de un PHEA.
- La eficacia del PHEA persiste en el tiempo en la mayoría de los casos y su seguridad es aceptable.

1.3 Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal

La aparición de una nueva cefalea en un paciente con un tumor maligno conocido se considera un dato de alarma. Aunque suele ser uno de los temores más frecuentes, los tumores cerebrales son una causa poco frecuente de cefalea. Aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados de un tumor cerebral refieren cefalea en el momento de la presentación; sin embargo, solo entre el 1 % y el 2 % refieren cefalea como único síntoma clínico, lo más típico es que existan muchos otros síntomas neurológicos asociados[35].

1.4 Síndrome de cefalea y déficits neurológico-transitorios con linfocitosis del líquido cefalorraquídeo (HaNDL)

Es un síndrome que cursa con cefalea transitoria y una serie déficits neurológicos transitorios muy variados, ambos relacionados temporalmente a pleocitosis en el LCR. La cefalea suele tener características migrañosas, de intensidad moderada a grave y suele durar varias horas. En los criterios diagnósticos la cefalea debe acompañarse o verse precedida de al menos una de las tres siguientes, durante más de cuatro horas: hemiparaestesia, disfasia y/o hemiparesia[36].

2. CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE) Y/O CERVICAl

2.1 Cefalea postraumática

La cefalea postraumática se considera cada vez más un problema de salud mundial. Es más frecuente en los traumatismos leves. Debe aparecer en la primera semana tras el TCE y se manifiesta fenotípicamente como algunas cefaleas primarias, sobre todo migraña o cefalea tipo tensión. Con frecuencia asocia otros síntomas como mareo, quejas de memoria, ansiedad, o insomnio[37].

2.2 Cefalea postraniotomía

Aparece en hasta un 60 % de los pacientes, sobre todo en cirugías más prolongadas y de abordaje suboccipital, también si se realiza una craniectomía en lugar de una craneotomía o una craneoplastia[38].

3. CEFALEA ATRIBUIDA A VASCULOPATÍA CRANEAL Y/O CERVICAL

Esta incluye una extensa lista de cefaleas relacionadas con enfermedades arteriales, venosas, arteriopatía de pequeño vaso, hemorragias o procedimientos vasculares (arteriografía, endarterectomía...).

3.1 HSA

Aunque la forma de aparición más reconocida es la cefalea en «trueno», hasta el 25 % son HSA, muchos otros presentan una cefalea de menor intensidad,

con frecuencia acompañada de reacción meníngea y náuseas o vómitos. Según la localización, si es o no aneurismática y la arteria implicada puede asociar otros signos característicos[39].

3.2 Disección arterial

En el caso de la disección de la arteria carótida, lo más frecuente es que la cefalea se acompañe de dolor cervical. La cefalea es el síntoma más frecuente, y suele ser la forma de debut. Puede acompañarse de un síndrome Horner ipsilateral y de otra focalidad propia del territorio carotideo. La cefalea parece incluso más frecuente en las disecciones de la arteria vertebral y en estos casos es más típico que se acompañe de afectación de nervios craneales bajos o clínica cerebelosa[37,40].

3.3 Trombosis de senos venosos cerebrales

La cefalea es el síntoma más frecuente, aparece en hasta el 90 % de los pacientes. Esta puede ser holocraneal o localizada, persistente y lo más típico es que sea de inicio gradual, aunque hasta en un 10 % debuta como cefalea «en trueno». Puede acompañarse de otros síntomas de hipertensión intracraneal, encefalopatía, crisis epilépticas y/o focalidad[41].

3.4 Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

La cefalea es el síntoma de inicio, el más frecuente y en muchas ocasiones el único de esta entidad. Es una cefalea en «trueno» típicamente recurrente en las primeras cuatro semanas. Entre estos episodios puede persistir una cefalea holocraneal de intensidad moderada. Los pacientes suelen referir al menos un desencadenante como: maniobras de Valsalva, ejercicio físico o actividad sexual. Lo habitual es que tenga un curso autolimitado. Es poco frecuente, pero puede aparecer focalidad transitoria o crisis epilépticas[42].

3.5 Arteritis de la arteria temporal o arteritis de células gigantes (ACG)

El síntoma más frecuente en la ACG es la cefalea de reciente aparición, sobre todo en región temporal, que puede acompañarse de alodinia e hipersensibilidad en esta misma localización. La cefalea puede ser también holocraneal, sin otras características específicas por lo que ante un paciente anciano con una cefalea nueva debemos tener un alto índice de sospecha. Un dato no muy frecuente pero bastante específico es la claudicación mandibular que cursa con fatiga en los músculos de masticación. Puede coexistir con síndrome constitucional y se asocia al diagnóstico de polimialgia reumática[43].

4. CEFALEA ATRIBUIDA A ADMINISTRACIÓN O PRIVACIÓN DE UNA SUSTANCIA

4.1 Cefalea por uso excesivo de medicación

Se ha descrito en varias cefaleas primarias, siendo la más relevante la migraña. En el caso de los ergóticos, triptanes y opioides debe existir un consumo de más de 10 días al mes; en los AINE y paracetamol, más de 15 días al mes; durante más de 3 meses. Son particularmente graves el caso de los ergóticos y los opiáceos[44].

5. CEFALEA DE ORIGEN INFECCIOSO

La cefalea asociada con fiebre se considera un criterio de alarma. Así sabemos que puede aparecer en varios procesos infecciosos del SNC: meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales... Igualmente la cefalea puede ser protagonista en las infecciones sistémicas, esta suele ser holocraneal, de intensidad moderada. Cualquier proceso infeccioso también puede desencadenar una migraña, y ser esta la causa de cefalea[37].

6. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIS

Con mucha frecuencia se produce un empeoramiento de una cefalea primaria. Este grupo incluye, por ejemplo:

1) **Cefalea atribuida a hipoxia o hipercapnia (incluye las cefaleas por altitud, por viaje en avión, inmersión y SAHS)**

   La cefalea por apnea del sueño suele ser una cefalea opresiva, holocraneal que aparece al despertar. Es un diagnóstico diferencial de la cefalea crónica diaria[45].

2) Cefalea por HTA

La cefalea suele ser bilateral y pulsátil, de inicio agudo en contexto de elevación brusca de TAS y/o TAD, (180/120 mmHg, respectivamente), suele resolverse al normalizar de nuevo las cifras[46].

3) Cefalea por diálisis

Es frecuente, en ocasiones se asocia así mismo a una cefalea en relación a la HTA. Suele ser bilateral, pulsátil y de intensidad moderada, y lo más común es que aparezca a partir de la segunda hora del procedimiento. Fisiopatológicamente se ha atribuido a los cambios de PA, de osmolaridad y de nivel de múltiples electrolitos[45].

7. CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDOS A TRASTORNOS DEL CRÁNEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA O DE OTRAS ESTRUCTURAS FACIALES O CERVICALES

Este amplio grupo incluye como cefaleas más características:

7.1 Cefalea atribuida a trastorno cervical

1) Cefalea cervicógena

Los criterios diagnósticos incluyen dos aspectos clave, por un lado, la demostración del trastorno cervical mediante pruebas clínicas y/o de imagen y el uso de bloqueo anestésico como prueba auxiliar para refrendar la evidencia del origen cervical de la cefalea[47].

7.2 Cefalea atribuida a trastorno ocular

1) Cefalea atribuida a glaucoma agudo de ángulo cerrado

Es una causa de dolor ocular y/o periorbitario, puede asociar fotofobia y otras alteraciones visuales, náuseas o vómitos por lo que entra dentro del diagnóstico diferencial de la cefalea en racimos por su unilateralidad y localización o la migraña, por los síntomas acompañantes[37].

2) Cefalea troclear

Se debe una trocleitis que es la inflamación de la tróclea, estructura localizada en el reborde orbitario superomedial que permite el movimiento del oblicuo superior. El dolor suele aparecer en esta zona concreta, y se agrava con los movimientos oculares, sobre todo la supraducción; puede irradiar a la región periocular o craneal ipsilateral[37].

7.3 Cefalea atribuida a sinusitis

En la actualidad se cree que existe un sobrediagnóstico de esta entidad, siendo en la mayoría de ocasiones un dolor atribuible a una cefalea primaria, sobre todo migraña. Para cumplir los criterios de dolor por sinusitis deben existir pruebas clínicas, endoscópicas nasales y/o de imagen de rinosinusitis aguda. Es aún más debatible el dolor atribuible a sinusitis crónica ya que deben existir pruebas de infección actual o pasada y pruebas de causalidad[37,48].

7.4 Cefalea atribuida a trastornos de la articulación temporomandibular (ATM)

Debemos disponer de pruebas clínicas del proceso patológico doloroso que afecte a elementos de la ATM, músculos de la masticación y/o estructuras asociadas uni o bilaterales. Lo más frecuente es que sea una cefalea unilateral, ipsilateral a la disfunción y de forma característica se localiza en la región preauricular, zona temporal y del músculo masetero[49].

8. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO

Es un diagnóstico de exclusión y muy controvertido, ya que en la mayoría de cefaleas primarias existe una gran comorbilidad psiquiátrica y además no disponemos de biomarcadores que confirmen los diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent M, Wang S. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

2. Lyons HS, Mollan SLP, Liu GT, Bowman R, Thaller M, Sinclair AJ, et al. Different Characteristics of Pre-Pubertal and Post-Pubertal Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review. Neuro-Ophthalmology. 2023 Mar 4;47(2):63-74.
3. Wang MTM, Bhatti MT, Danesh-Meyer H V. Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. J Clin Neurosci. 2022 Jan;95:172-9.
4. Moreno ME, Del Carpio-O'Donovan R. Neuroimaging in the diagnosis and treatment of intracranial pressure disorders. Neurol Sci. 2023 Mar 5;44(3):845-58.
5. Chen BS, Britton JOT. Expanding the clinical spectrum of idiopathic intracranial hypertension. Curr Opin Neurol. 2023 Feb;36(1):43-50.
6. Maffie J, Sobieski E, Kanekar S. Imaging of Headaches due to Intracranial Pressure Disorders. Neurol Clin. 2022 Aug;40(3):547-62.
7. Mollan SP, Sinclair AJ. Outcomes measures in idiopathic intracranial hypertension. Expert Rev Neurother. 2021 Jun 3;21(6):687-700.
8. Mollan SP, Tahrani AA, Sinclair AJ. The Potentially Modifiable Risk Factor in Idiopathic Intracranial Hypertension. Neurol Clin Pract. 2021 Aug;11(4):e504-7.
9. Mahendran V, Ricart P, Levine F, White E, Abolghasemi-Malekabadi K, Williams M, et al. Bariatric Surgery as a Viable Treatment for Idiopathic Intracranial Hypertension: a Case Series and Review of Literature. Obes Surg. 2021 Oct 28;31(10):4386-91.
10. Friedman DI. Headaches Due to Low and High Intracranial Pressure. Contin Lifelong Learn Neurol. 2018 Aug;24(4):1066-91.
11. Berger CW, Crosby ET, Grodecki W. North American survey of the management of durai puncture occurring during labour epidural analgesia. Can J Anaesth. 1998 Feb;45(2):110-4.
12. Evans RW, Armon C, Frohman EM, Goodin DS. Assessment: Prevention of post-lumbar puncture headaches: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000 Oct 10;55(7):909-14.
13. Schievink WI, Maya MM, Moser F, Tourje J, Torbati S. Frequency of spontaneous intracranial hypotension in the emergency department. J Headache Pain. 2007 Dec 10;8(6):325-8.
14. Farb RI, Nicholson PJ, Peng PW, Massicotte EM, Lay C, Krings T, terBrugge KG. Spontaneous Intracranial Hypotension: A Systematic Imaging Approach for CSF Leak Localization and Management Based on MRI and Digital Subtraction Myelography. AJNR Am J Neuroradiol. 2019 Apr;40(4):745-753. doi: 10.3174/ajnr.A6016. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30923083; PMCID: PMC7048504.
15. Luetzen N, Dovi-Akue P, Fung C, Beck J, Urbach H. Spontaneous intracranial hypotension: diagnostic and therapeutic workup. Neuroradiology. 2021 Nov 23;63(11):1765-72.
16. Shlobin NA, Shah VN, Chin CT, Dillon WP, Tan LA. Cerebrospinal Fluid-Venous Fistulas. Neurosurgery. 2021 Apr 15;88(5):931-41.
17. D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, Watkins LD, Davagnanam I, Toma AK, et al. Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome. JAMA Neurol. 2021 Mar 1;78(3):329.
18. Mea E, Chiapparini L, Savoiardo M, Franzini A, Bussone G, Leone M. Clinical features and outcomes in spontaneous intracranial hypotension: a survey of 90 consecutive patients. Neurol Sci. 2009 May 5;30(S1):11-3.
19. Urbach H. Intracranial hypotension. Curr Opin Neurol. 2014 Aug;27(4):414-24.
20. Davidson B, Nassiri F, Mansouri A, Badhiwala JH, Witiw CD, Shamji MF, et al. Spontaneous Intracranial Hypotension: A Review and Introduction of an Algorithm For Management. World Neurosurg. 2017 May;101:343-9.
21. Mokri B. Spontaneous Intracranial Hypotension. Contin Lifelong Learn Neurol. 2015 Aug;21:1086-108.
22. Kranz PG, Malinzak MD, Amrhein TJ, Gray L. Update on the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(8):1-8.
23. Kranz PG, Gray L, Malinzak MD, Amrhein TJ. Spontaneous Intracranial Hypotension: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Neuroimaging Clin N Am. 2019;29(4):581-94.
24. Ferrante E, Trimboli M, Rubino F. Spontaneous intracranial hypotension: review and expert opinion. Acta Neurol Belg. 2020 Feb 18;120(1):9-18.
25. Dobrocky T, Grunder L, Breiding PS, Branca M, Limacher A, Mosimann PJ, et al. Assessing Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks in Spontaneous Intracranial Hypotension With a Scoring System Based on Brain Magnetic Resonance Imaging Findings. JAMA Neurol. 2019 May 1;76(5):580.
26. Lee SJ, Kim D, Suh CH, Heo H, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic yield of MR myelography in patients with newly diagnosed spontaneous intracranial hypotension: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2022 May 11;32(11):7843-53.
27. Schievink WI. Spontaneous Intracranial Hypotension. Ropper AH, editor. N Engl J Med. 2021 Dec 2;385(23):2173-8.
28. Niraj G, Critchley P, Kodivalasa M, Dorgham M. Greater Occipital Nerve Treatment in the Management of Spontaneous Intracranial Hypotension Headache: A Case Report. Headache J Head Face Pain. 2017 Jun;57(6):952-5.

29. Mathew PG, Cutrer FM. Injecting Under Pressure: The Pain of Low CSF Pressure Headache Responsive to Botulinum Toxin Injections. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 Sep 16;14(9):477.
30. Amrhein TJ, Kranz PG, Cantrell S, Deline CR, Carr CM, Kim DK, et al. Efficacy of epidural blood patching or surgery in spontaneous intracranial hypotension: an evidence map protocol. Syst Rev. 2022 Dec 7;11(1):116.
31. Belvís R MN. Manual práctico de procedimientos invasivos y quirúrgicos en cefaleas y neuralgias- Parche hemático autólogo epidural en el síndrome de hipotensión intracraneal. Madrid: IM. 2018. p. 57-64.
32. Shin HY. Recent update on epidural blood patch. Anesth Pain Med. 2022 Jan 31;17(1):12-23.
33. Kranz PG, Amrhein TJ. The promise and challenges of CSF-venous fistula treatment. J Neurointerv Surg. 2022 Oct;14(10):951-2.
34. Elwood JJ, Dewan M, Smith JM, Mokri B, Mauck WD, Eldrige JS. Efficacy of epidural blood patch with fibrin glue additive in refractory headache due to intracranial hypotension: preliminary report. Springerplus. 2016 Dec 11;5(1):317.
35. Hadidchi S, Surento W, Lerner A, Liu CSJ, Gibbs WN, Kim PE, et al. Headache and Brain Tumor. Neuroimaging Clin N Am. 2019;29(2):291-300.
36. Al-Chalabi M, Hegde P, Asghar F, Aladamat N, Delcimmuto N, Gharaibeh K, et al. Transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis syndrome: A comprehensive systematic review of 93 patients from 57 studies. Cephalalgia. 2023;43(4).
37. Chou DE. Secondary Headache Syndromes. Contin Lifelong Learn Neurol. 2018;24(4-Headache):1179-91.
38. Weyer A. Posttraumatic Headaches and Postcraniotomy Syndromes. Neurol Clin. 2022;40(3):609-29.
39. Ogunlaja OI, Cowan R. Subarachnoid Hemorrhage and Headache. Curr Pain Headache Rep. 2019;23(6).
40. Vidale S. Headache in cervicocerebral artery dissection. Neurol Sci. 2020;41:395-9.
41. Agrawal K, Burger K, Rothrock JF. Cerebral Sinus Thrombosis. Headache. 2016;56(8):1380-9.
42. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol. 2012;11(10):906-17.
43. Thomas DC, Thomas P, Pillai DP, Joseph D, Lingaiah U, Mathai BC, et al. Giant Cell Arteritis: A Case-Based Narrative Review of the Literature. Curr Pain Headache Rep. 2022;26(10):725-40.
44. Green MW. Medication overuse headache. Curr Opin Neurol. 2021;34(3):378-83.
45. Grewal P, Smith JH. When Headache Warns of Homeostatic Threat: the Metabolic Headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(1):1-7.
46. Arca KN, Halker Singh RB. The Hypertensive Headache: a Review. Curr Pain Headache Rep. 2019;23(5).
47. Verma S, Tripathi M, Chandra P. Cervicogenic Headache: Current Perspectives. Neurol India. 2021;69(7):S194-8.
48. Robblee J, Secora KA. Debunking Myths: Sinus Headache. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21(8).
49. Chou DE. Secondary Headache Syndromes. Contin Lifelong Learn Neurol. 2018;24(4-Headache):1179-91.

CAPÍTULO 60

Neuralgias, neuropatías y algias faciales

Noemí Morollón Sánchez-Mateos
Unidad de Cefaleas y Neuralgias, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Ane Mínguez-Olaondo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia-OSAKIDETZA, Donostia. Facultad de Ciencias de la Salud, Grado de Medicina y Fisioterapia, Universidad de Deusto, Bilbao y Donostia. Área de Neurociencias, Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa, Donostia.

Sonia Quintas Gutiérrez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

1. DOLOR ATRIBUIDO A LESIÓN O ENFERMEDAD DEL NERVIO TRIGÉMINO

1.1 Neuralgia del trigémino

Introducción

La neuralgia del trigémino (NT) es un dolor facial atribuible a una lesión o patología del nervio trigémino que afecta al menos a una de sus ramas y que se caracteriza por la aparición de paroxismos de dolor de breve duración, que se describen como una descarga eléctrica, punzante o lancinante.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos son escasos. Se estima que la NT tiene una prevalencia del 0,3 % y una incidencia de 12,6 casos por 100 000 personas/año. La incidencia va progresando con la edad, desde 17,5 por 100 000 personas/año entre los 60-69 años, hasta 25,6/100 000 personas/año después de los 70 años. La edad media de inicio de la enfermedad es de 53,9 años y afecta con más frecuencia a mujeres (60 %)[1].

Fisiopatología

Aunque existen varias hipótesis fisiopatológicas, la más aceptada fue propuesta por Devor, que, tratando de correlacionar las características paroxísticas del dolor y las alteraciones estructurales, propuso que la desmielinización focal en la zona de entrada de la raíz (ZER) a la protuberancia es la causa de la neuralgia. La ZER incluye la zona transicional (ZT) o de Obersteiner-Redlich, que es un segmento de 2-2,5 mm donde cambia la mielina central a la mielina periférica, siendo especialmente susceptible al daño. Una compresión extrínseca (bucle vascular, meningioma, etc.) en la ZT induciría la desmielinización focal de las fibras propioceptivas, y facilitaría que sus axones expuestos entraran en contacto con los axones amielínicos de las fibras nociceptivas provocando una transmisión efáptica de los potenciales de acción entre ellos. Esta transmisión a través de la membrana, con reclutamiento de haces de fibras próximos (*firing*) entre las que vehiculizan información de tacto fino y las que llevan información nociceptiva, podría ser la responsable de que los ataques de dolor se desencadenasen tras estímulos táctiles en zonas faciales. Una segunda hipótesis se basa en que la desmielinización focal causaría cambios en el metabolismo energético y mitocondrial, afectando a la función de la bomba Na-K, condicionando una despolarización mantenida y, como consecuencia, una hiperexcitabilidad neuronal continua que desencadena potenciales de acción efápticos[2].

La NT se puede clasificar en 3 tipos en función de la etiología:

- **Clásica**: NT atribuible a compresión neurovascular. En el 58-75 % de los pacientes el vaso responsable es la arteria cerebelosa superior. Las compresiones venosas son menos frecuentes (10 %). En autopsias de pacientes que nunca sufrieron NT se encuentran contactos vasculares que no provocan una compresión neurovascular significativa hasta en el 17,5 % de los casos[3]. Las técnicas de imagen permiten identificar la compresión neurovascular significativa diferenciándola del simple contacto y contribuyendo a seleccionar mejor a los candidatos quirúrgicos, puesto que en series clásicas hasta el 30 % de los pacientes intervenidos no mejoró tras una cirugía de descompresión microvascular[4].

  En función del grado de conflicto neurovascular, los contactos se clasifican en grado 1 o contacto simple, es frecuente; grado 2 o distorsión sin indentación, y grado 3 o indentación del vaso en el nervio. Solo los tipos 2 y 3 se pueden considerar auténticas compresiones.

- **Secundaria**: se detecta una causa subyacente que puede ser una placa desmielinizante en el contexto de una esclerosis múltiple, una lesión ocupante de espacio u otra causa.

- **Idiopática**: no existen alteraciones en las pruebas neurofisiológicas o en la resonancia magnética (RM) craneal.

Clínica

La NT consiste en un dolor facial en forma de paroxismos recurrentes en el territorio de distribución de una o más divisiones del nervio trigémino uni o bilateralmente, sin extensión más allá del área de inervación[6].

Pruebas complementarias

- **RM craneal**: es la prueba complementaria por excelencia a la hora de estudiar una NT. Para una óptima evaluación anatómica del nervio, es importante aplicar un protocolo de imagen específico con técnicas de reconstrucción en 3D: FIESTA, DRIVE o CISS, que incluyen secuencias T2 + 3D, angioRM con secuencias TOF y T1 con gadolinio y reconstrucciones en 3D, pues su comparación con la presencia del contacto neurovascular en la cirugía muestra una sensibilidad del 98 %, una especificidad del 100 %, un valor predictivo positivo del 93 % y un valor predictivo negativo del 97 %.

- **Estudios neurofisiológicos** como el reflejo de parpadeo o *blink-reflex*, que aparecerán alterados sobre todo en casos de NT secundaria[2].

Diagnóstico

Es clínico, y se basa en los criterios de la ICHD-3[5]:

A) Paroxismos recurrentes de dolor facial unilateral o bilateral en el territorio de distribución de una o más divisiones del nervio trigémino, sin extensión más allá del área de inervación, y que cumple los criterios B y C.

B) El dolor tiene todas las características siguientes:

1) Dura entre una fracción de segundo y dos minutos.
2) Es muy intenso.
3) Tiene carácter eléctrico, punzante, o lancinante.

C) El dolor es precipitado por estímulos inocuos sobre el territorio de distribución del nervio afecto.

D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3.

Diagnóstico diferencial

- Neuralgias craneofaciales como la del glosofaríngeo, la del nervio intermediario o la de ramas terminales.
- Dolor facial de origen dental.
- Cefalea trigémino-autonómica (interrogando sobre la presencia de signos/síntomas autonómicos).
- Neuropatía dolorosa del trigémino.
- Herpes zóster facial o a traumatismo facial ipsilateral.
- Disfunción de la articulación temporomandibular.
- Dolor facial persistente idiopático.

Es importante llevar a cabo una exploración detallada de cara, cuello y cavidad oral: inspección de la piel y la anatomía, palpación de tejidos blandos faciales, cervicales e intraorales, así como de senos paranasales, de la articulación temporomandibular y de músculos de la masticación, explorando la fuerza y el rango en la apertura mandibular. Así mismo,

es fundamental evaluar la movilidad cervical, el reflejo corneal y el reflejo maseterino[2].

Tratamiento

- **Tratamiento farmacológico**

  El tratamiento en estos pacientes consiste, en primer lugar, en el manejo farmacológico. Dentro de este, encontramos como fármacos de 1ª línea: carbamacepina, oxcarbacepina y eslicarbazepina, siendo el primero el único que goza de un nivel de evidencia, grado de recomendación IA.

  En cuanto a los fármacos de 2ª línea disponemos de lamotrigina, baclofeno, gabapentina y pregabalina (Tabla 1). Y otros fármacos con menor nivel de evidencia serían: fenitoína, lidocaína, ácido valproico, topiramato, clonazepam, lacosamida y levetiracetam.

  Como tratamientos semiinvasivos, que pueden ser una alternativa eficaz en pacientes no respondedores o en politerapia, hay experiencias reportadas de buena respuesta a infiltración de lidocaína en puntos gatillo y de toxina botulínica en forma de malla en el territorio de la rama del trigémino afecta[6].

- **Tratamiento quirúrgico**

  El Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología, en un documento de consenso, establece que el tratamiento quirúrgico de la NT clásica e idiopática está indicado si hay fallo al menos a 3 fármacos de grupos terapéuticos distintos, ya sea por separado o en combinación, a las dosis adecuadas y durante un periodo máximo de 3 meses en cada fármaco para determinar la falta de eficacia[2].

  Disponemos de varios tipos de procedimientos invasivos:

  1) **Técnicas percutáneas**: consisten en, bajo radioscopia intraoperatoria, sedación y monitorización del paciente, canalizar con una aguja el foramen oval. En función de lo que se introduzca a través de la aguja tendremos:

     - Termocoagulación del ganglio de Gasser, si lo que introducimos es un electrodo para realizar radiofrecuencia.
     - Compresión percutánea del ganglio de Gasser, si lo que introducimos es un balón.
     - Rizotomía percutánea retrogasseriana, si lo que aplicamos es glicerol para bloquear el ganglio.

  2) **Descompresión microvascular (DCMV)**: el objetivo es, empleando un microscopio quirúrgico, desplazar la estructura vascular que comprime el nervio y separarla de este. Para evitar recurrencias y mantener ausencia o amortiguación del latido arterial, se colocan fragmentos microquirúrgicos de teflón entre la arteria y el nervio.

  3) **Otras técnicas**:

     - Radiocirugía.
     - Estimulación cortical motora.
     - Estimulación talámica.

El tipo de técnica a utilizar depende de la presencia o no de una compresión neurovascular, así como de la edad y las comorbilidades del paciente (Algoritmo 1). A corto plazo, las diferentes técnicas quirúrgicas son muy similares en cuanto a efectividad. Pero es la DCMV la que más a largo plazo la mantiene, por lo que es la opción quirúrgica de elección, especialmente en aquellos pacientes jóvenes en los que se detecte un contacto neurovascular[7].

Resumen/puntos clave

1) En pacientes con NT es obligatorio realizar un estudio de RM craneal con protocolos de imagen FIESTA, DRIVE o CISS, para valorar adecuadamente si existe un compromiso neurovascular y descartar causas secundarias.

2) El tratamiento farmacológico de elección debería ser carbamazepina, a menos que existan contraindicaciones.

3) En pacientes con NT clásica o idiopática que no respondan al menos a 3 familias de fármacos diferentes se debería plantear una medida quirúrgica. El tipo de técnica a utilizar depende de la presencia o no de una compresión neurovascular, de la edad y las comorbilidades del paciente, siendo la DCMV la de elección.

Tabla 1. Fármacos comúnmente empleados en neuralgias

Fármaco	Dosis inicial	Incremento de dosis	Dosis de mantenimiento	Dosis máximas	Efectos adversos comunes	Efectos adversos graves
Carbamacepina	100-200 mg /12 h	100 mg / 24-72 h	• 100-400 mg / 8 h • 100-600 mg / 12 h	1600 mg / 24 h	• Mareo • Vértigo • Náuseas • Somnolencia • Cefalea • Diplopía • Síntomas cognitivos • Hiperlipemia • Crisis epilépticas (si supresión brusca)	• Mielosupresión (controles hematológicos iniciales) • Hiponatremia • SIADH • Daño hepático • Anafilaxia • Necrólisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson • Pensamientos suicidas • Teratogénesis
Oxcarbacepina	150 mg / 12 h	150 mg / 24-72 h	150-900 mg / 12 h	1800 - 2400 mg	Similares a CBZ (menos frecuentes)	Similares a CBZ (hiponatremia más frecuente)
Lamotrigina	25 mg / 24 h	25 mg cada 7 días; 50 mg cada. 7 días a partir de la 3ª semana	100-200 mg / 12 h	600 mg	• Mareo • Náuseas • Visión borrosa • Ataxia • Insomnio • Irritabilidad	• Exantema • Necrólisis epidérmica tóxica • Síndrome de Stevens-Johnson
Baclofeno	5-10 mg / 8 h	5-10 mg / 24-72 h	25-35 mg / 8 h	100 mg	• Somnolencia • Mareo • Náuseas, vómitos • Debilidad • Fatiga • Efectos anticolinérgicos	Síndrome de abstinencia (similar al de alcohol o benzodiacepinas, incluidas crisis epilépticas) si retirada brusca
Gabapentina	100 mg / 8 h	• 100 mg / 24 horas • 300 mg / 72 horas	• 600-1200 mg cada 8 h • 900-3600 mg al día	3600 mg	• Mareo • Somnolencia • Fatiga • Ataxia • Mioclonías • Edemas • Aumento de peso	• Anafilaxia • Pensamientos suicidas • Depresión respiratoria
Pregabalina	75 mg / 12 h	• 75 mg / 48-72 h • 150 mg cada 7 días	75-300 mg / 12 h	600 mg	Similares a gabapentina (más frecuentes)	Similares a gabapentina

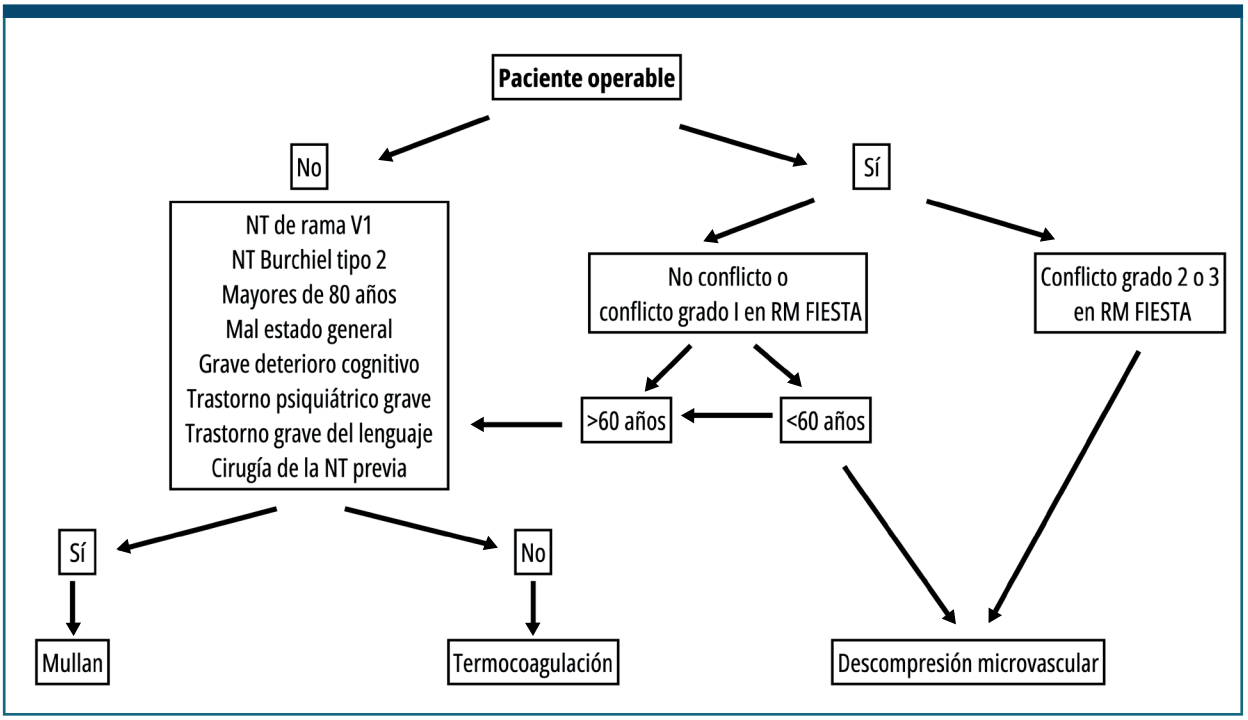
1.2 Neuropatía dolorosa del trigémino

Introducción

La neuropatía dolorosa del trigémino (NDT) consiste en un dolor en el territorio de uno o ambos nervios trigéminos, con demostración de disfunción sensitiva (hiperalgesia, alodinia, hipoestesia, hipoalgesia), presumiblemente expresiva de daño sobre el nervio.

Hay que sospecharlo si:
- Edad de inicio menor de 40 años.
- Participación aislada de V1, uni o bilateralmente.
- Trastornos sensoriales persistentes.

Algoritmo 1



Extraído de Latorre G, González-García N, García-Ull J, *et al.*, Diagnóstico y tratamiento de la neuralgia del trigémino: documento de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Neurología, 2022.

- Sordera o trastornos auditivos.
- Mala respuesta a la carbamazepina.
- Lesiones cutáneas o lesiones que afectan la cavidad oral con posible extensión al sistema nervioso.
- Neuritis óptica.
- Historial personal de esclerosis múltiple.

Epidemiología

Puesto que es una entidad infrecuente, es difícil estimar su prevalencia real.

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos de la NDT son similares a los del dolor neuropático. Un requisito previo es una lesión o patología que afecte al sistema somatosensorial, ya sea a nivel periférico o central. El tipo de lesión que causa la NDT suele ser una lesión axonal parcial con daño de fibras nociceptivas pequeñas (fibras Aδ y C, o sus vías centrales), condicionando dolor tipo quemazón. Las neuropatías puramente desmielinizantes rara vez causan dolor, pero en ocasiones pueden provocar parestesia, alodinia y dolor paroxístico[8].

En función de la etiología la podemos clasificar en[5]:

- **Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida al herpes zóster**

  Puede afectar al 0,1-0,5 % de la población general, siendo más frecuente en pacientes inmunocomprometidos y ancianos. El herpes zóster afecta al ganglio del trigémino en el 10-15 % de los casos, y a la división oftálmica en el 80 % de los pacientes.

  Esta neuropatía consistiría en un dolor facial unilateral en la(s) distribución(es) de una rama o ramas del nervio trigémino, de <3 meses de duración, cumpliendo uno o más de los siguientes criterios:

  - Antecedente de erupción herpética en la misma distribución del trigémino.

  - Detección del virus de la varicela zóster (VVZ) en el LCR mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o el ensayo de inmunofluorescencia directa para el antígeno del VVZ.

  - Ensayo de PCR para el ADN del VVZ positivo en las células obtenidas de la base de las lesiones.

- **Neuralgia trigeminal post-herpética**

  Hablaríamos de ella cuando el paciente presenta una NDT atribuida al VVZ durante más de 3 meses.

- **Neuropatía dolorosa del trigémino post-traumática**

  Sería aquel dolor facial y/o bucal con antecedente de un acontecimiento traumático identificable en el nervio o nervios trigéminos, con signos clínicamente evidentes positivos (hiperalgesia, alodinia) y/o negativos (hipoestesia, hipoalgesia) de disfunción del nervio trigémino.

  Tiene que haber evidencia de causalidad demostrada porque el dolor está localizado en la(s) distribución(es) del (de los) nervio(s) trigémino(s) afectado(s) y porque el dolor se ha desarrollado <6 meses después del acontecimiento traumático.

  El traumatismo puede ser mecánico, químico, térmico o causado por radiación. También se consideran post-traumáticos los procedimientos neuroablativos para la NT, dirigidos al ganglio del trigémino o a la raíz nerviosa, que provocan dolor neuropático iatrógeno.

- **Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a otra patología**

  La NDT puede desarrollarse de forma secundaria a una esclerosis múltiple, a lesiones isquémicas o hemorrágicas en protuberancia, a patología neoplásica como tumores en tronco del encéfalo, metástasis óseas en base de cráneo o carcinomatosos meníngea, o a enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis o enfermedad de Sjögren.

  La causada por una enfermedad del tejido conjuntivo o por trastornos hereditarios suele ser bilateral, pero puede comenzar de forma asimétrica y, en ocasiones, presentarse con dolor paroxístico superpuesto al dolor de fondo. Con el tiempo, los pacientes desarrollan déficits sensoriales bilaterales y dolor continuo, lo que aclara el diagnóstico. La RM es normal, pero la evaluación neurofisiológica del trigémino suele estar alterada.

- **Neuropatía dolorosa del trigémino idiopática**

  No se identifica etiología.

Clínica

El dolor primario de la NDT suele ser continuo o casi continuo, descrito como quemazón, opresión, o como pinchazos. Pueden producirse breves paroxismos de dolor superpuestos, pero no son el tipo de dolor predominante. Esta combinación distingue la NDT de los subtipos de NT. Existen déficits sensoriales clínicamente detectables dentro de la distribución del trigémino, y son frecuentes la alodinia mecánica y la hiperalgesia al frío. Habitualmente, las áreas alodínicas son más extensas que las zonas gatillo puntiformes de la NT.

Pruebas complementarias

- La historia clínica y los síntomas constituyen la base del proceso diagnóstico de la NDT. La exploración clínica debe incluir pruebas sensoriales estandarizadas de varias modalidades sensoriales, al menos táctiles, térmicas y de sensación de dolor.

- En caso de sospecha de NDT atribuida a herpes zóster, se precisará la determinación de VVZ por PCR en LCR o en las lesiones cutáneas, o por ensayo de inmunofluorescencia directa en LCR.

- Es preciso realizar RM craneal, preferiblemente con contraste, para objetivar si existe lesión desmielinizante, patología neoplásica o hiperintensidad del nervio que pueda estar en contexto de una patología sistémica de base.

- En caso de sospecha de enfermedad sistémica de base, habría que solicitar la analítica sanguínea pertinente (ECA, perfil autoinmune, etc.).

- Las pruebas neurofisiológicas clínicas, la electromiografía y la neurografía muestran los valores diagnósticos más altos, que oscilan entre el 85 % y el 100 %, tanto en las fases tempranas como tardías de la NDT. Además, los registros del tronco encefálico, el parpadeo y el reflejo masetero muestran una gran precisión diagnóstica en las lesiones del sistema trigémino, con sensibilidades que oscilan entre el 50 % y el 100 %, los valores más altos registrados para las lesiones del tronco encefálico del trigémino[8].

Diagnóstico diferencial

- Neuralgia del trigémino.
- Cefalea trigémino-autonómica (interrogando sobre la presencia de signos/síntomas autonómicos).
- Disfunción de la articulación temporomandibular.

Tratamiento

- Neuromoduladores: gabapentina 1200-3600 mg/día, pregabalina 300-600 mg/día.
- Antidepresivos: amitriptilina 25-150 mg/día, duloxetina 60-120 mg/día.
- Toxina botulínica 50-200 U/3 meses.
- Tópicos: parches lidocaína 5 %/día, crema capsaicina 8 %/3 meses.
- Reportes de bloqueos de ganglio estrellado o del ganglio Gasser, estimulación magnética transcraneal.

Resumen/puntos clave

Sospechamos una NDT si:

- Dolor facial en territorio de una o más ramas del nervio trigémino continuo o casi continuo, quemante u opresivo + paroxismos breves de dolor superpuestos, que no son el tipo de dolor predominante.
- Déficits sensoriales y alteración de reflejo corneal.
- Alodinia mecánica e hiperalgesia por frío.
- Alteración pruebas neurofisiológicas.

2. DOLOR ATRIBUIDO A LESIÓN O ENFERMEDAD DEL NERVIO GLOSOFARÍNGEO

2.1 Neuralgia del nervio glosofaríngeo

Introducción

La neuralgia del nervio glosofaríngeo es una causa infrecuente de dolor facial, que en la mayor parte de pacientes cursa con paroxismos de dolor en la zona inervada por el nervio glosofaríngea o por las ramas auricular y faríngea del nervio vago y cuya causa más frecuente es la compresión neurovascular.

Epidemiología

Constituye el 0,2-1,3 % de los síndromes dolorosos faciales, su incidencia es de 0,8/100 000 habitantes/año, con predominio en mujeres y alrededor de 50 años.

Fisiopatología

Un alto porcentaje de neuralgias del nervio glosofaríngeo es debido una compresión neurovascular, en este caso producida por la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) y/o la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA), que conllevaría un fenómeno de desmielinización y degeneración axonal[9].

Clínica

Se caracteriza por dolor que cursa en forma de paroxismos de 2 segundos-2 minutos de duración de media, en el área anatómica del nervio glosofaríngeo y de las ramas auricular y faríngea del nervio vago (oído, base de la lengua, fosa amigdalina y/o bajo el ángulo de la mandíbula). Normalmente se produce al tragar, comer, toser o hablar. En ocasiones puede irradiarse y afectar al ojo, nariz, barbilla u hombro. Semanas o varios meses antes de su aparición, se pueden experimentar sensaciones desagradables en las zonas afectadas. Pueden mostrar un curso remitente-recurrente como en el caso de la NT, con remisiones que duran entre días o años, aunque puede existir dolor leve entre episodios en el estado crónico.

Predomina en el lado izquierdo y en el 2 % de los casos la afectación es bilateral. En un 5-10 % de los pacientes puede presentarse asociada a una NT o a un espasmo hemifacial.

Los episodios se asocian con síntomas vagales en un 2 % de los casos (tos, disfonía, bradicardia, hipotensión, asistolia, convulsión o síncope)[10].

Diagnóstico

Es clínico, de acuerdo a los criterios de la ICHD-3 (Tabla 2). Es especialmente importante el estudio complementario en aquellos pacientes con afectación bilateral y siempre es necesaria la exploración de la zona referida para descartar causas locales. Se debe realizar un estudio de neuroimagen con RM con secuencias angiográficas con el objetivo de descartar causas secundarias y detectar la compresión neurovascular.

Se reconocen tres tipos: clásica (por compresión neurovascular), secundaria (por enfermedad subyacente) e idiopática (sin evidencia de ninguna de las anteriores) (Tabla 3)[5].

Tabla 2. Reajustado de los criterios diagnósticos de la ICHD-3

	Descripción	Criterios diagnósticos
Nervio glosofaríngeo		
Neuralgia glosofaríngea (Término previo: neuralgia vagoglosofaríngea)	El dolor no solo aparece en el territorio del nervio glosofaríngeo, sino también en las ramas auricular y faríngea del nervio vago	A) Ataques paroxísticos recurrentes de dolor unilateral en la distribución del nervio glosofaríngeo y que cumplan el criterio B
		B) El dolor presenta todas las características siguientes: 1) Duración de unos segundos a 2 minutos 2) Intensidad grave 3) De cualidad eléctrico, punzante o agudo 4) Precipitado por tragar, toser, hablar o bostezar
		C) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Neuropatía dolorosa del nervio glosofaríngeo por causa conocida	Los traumatismos y los tumores del ángulo pontocerebeloso pueden ser causa de neuropatía dolorosa del nervio glosofaríngeo	A) Dolor unilateral continuo o cuasi continuo en la distribución del nervio glosofaríngeo y que cumpla el criterio C
		B) Se ha diagnosticado un trastorno capaz de producir neuropatía glosofaríngea dolorosa
		C) Se ha demostrado la causalidad por los dos siguientes: 1) El dolor es ipsilateral al nervio glosofaríngeo afectado por el trastorno 2) El dolor se ha desarrollado tras la aparición del trastorno o ha llevado a su descubrimiento
		D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Neuropatía dolorosa idiopática del nervio glosofaríngeo	Etiología desconocida	A) Dolor continuo o cuasi continuo en la distribución del nervio glosofaríngeo
		B) No se ha identificado ninguna causa
		C) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Nervio intermedio		
Neuralgia del nervio intermedio (Término antiguo: neuralgia geniculada)	En la gran mayoría de los casos, se trata de una compresión vascular operatoria, a veces con una aracnoidea engrosada, pero puede desarrollarse sin causa aparente o como complicación de un herpes zóster o, muy raramente, de una esclerosis múltiple o de un tumor	A) Ataques paroxísticos de dolor unilateral en la distribución del nervio intermedio y que cumplan el criterio B
		B) El dolor presenta todas las características siguientes: 1) Duración de unos segundos a minutos 2) Intensidad grave 3) De carácter punzante o agudo 4) Precipitado por la estimulación de una zona desencadenante en la pared posterior del conducto auditivo y/o la región periauricular
		C) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Neuropatía dolorosa del nervio intermedio atribuida al herpes zóster (si asociado a paresia facial término antiguo: síndrome de Ramsay Hunt)	Causado por infección por herpes zóster del nervio intermedio y comúnmente asociado con paresia facial y otros síntomas y/o signos clínicos de la infección o sus secuelas	A) Dolor unilateral continuo o casi continuo en la distribución del nervio intermedio y que cumpla el criterio C
		B) Uno o más de los siguientes: 1) Se ha producido una erupción herpética en la distribución del nervio intermedio (pueden afectarse también otros nervios craneales) 2) Se ha detectado el virus de la varicela zóster (VVZ) en el LCR mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 3. El ensayo de inmunofluorescencia directa para el antígeno VVZ o el ensayo PCR para el ADN VVZ es positivo en las células obtenidas de la base de las lesiones
		C) Dolor desarrollado en relación temporal con el herpes zóster (el dolor puede preceder)
		D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Tabla 2. Reajustado de los criterios diagnósticos de la ICHD-3 (Continuación)

	Descripción	Criterios diagnósticos
Neuralgia postherpética del nervio intermedio	Durante al menos 3 meses, percibido profundamente en el conducto auditivo, causado por una infección por herpes zóster del nervio intermedio	A) Dolor unilateral en la distribución del nervio intermedio, persistente o recurrente durante >3 meses y que cumple el criterio C
		B) Se ha producido una infección por herpes zóster del nervio intermedio
		C) Dolor desarrollado en relación temporal con la infección por herpes zóster (normalmente durante la infección activa, pero a veces después)
		D) No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3
Neuropatía dolorosa del nervio intermedio atribuida a otro trastorno	Causado por un trastorno distinto de la infección por herpes zóster. Puede haber otros síntomas y/o signos clínicos del trastorno causante. Se ha descrito raramente en pacientes con tumores faciales o lesiones del ganglio geniculado	A) Dolor unilateral continuo o casi continuo en la distribución del nervio intermedio, que cumple el criterio C
		B) Se ha diagnosticado un trastorno que afecta al nervio intermedio, distinto de la infección por herpes zóster, pero del que se sabe que puede causar neuropatía dolorosa del nervio intermedio
		C) El dolor se ha desarrollado tras la aparición del trastorno, o ha llevado a su descubrimiento
		D) No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3
Neuropatía dolorosa idiopática del nervio intermedio	Etiología desconocida	A) Dolor en la(s) distribución(es) del nervio intermedio en uno o ambos lados
		B) No se ha identificado ninguna causa
		C) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Nervio occipital		
Neuralgia occipital	Dolor paroxístico o punzante, unilateral o bilateral, en la parte posterior del cuero cabelludo, en la(s) distribución(es) de los nervios occipitales mayor, menor y/o tercero, a veces acompañado de disminución de la sensibilidad o disestesia en la zona afectada y comúnmente asociado a sensibilidad sobre el(los) nervio(s) afectado(s)	A) Dolor unilateral o bilateral en la(s) distribución(es) del (de los) nervio(s) occipital(es) mayor(es), menor(es) y/o tercero(s) y que cumple(n) los criterios B-D
		B) El dolor presenta al menos dos de las tres características siguientes: 1) Recurrente en ataques paroxísticos que duran de unos segundos a minutos 2) Intensidad grave 3) Punzante o agudo
		C. El dolor se asocia con las dos características siguientes: disestesia y/o alodinia aparentes durante la estimulación inocua del cuero cabelludo y/o del cabello; uno o ambos de los siguientes síntomas: a) Sensibilidad en las ramas nerviosas afectadas b) Puntos gatillo en la emergencia del nervio occipital mayor o en la distribución de C2
		D) El dolor se alivia temporalmente mediante el bloqueo anestésico local del nervio o nervios afectados
		E) No está mejor explicado por otro diagnóstico del ICHD-3
Síndrome cuello-lengua/cervicogloso		
		A) Al menos dos episodios que cumplan los criterios B-D
		B) Dolor unilateral agudo o punzante[1] en la parte superior del cuello y/o en la región occipital con sensación y/o postura anormal de la lengua ipsilateral concurrente
		C) Precipitado por un giro brusco del cuello
		D) Duración de segundos a varios minutos
		E) No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3

Tabla 2. Reajustado de los criterios diagnósticos de la ICHD-3 (Continuación)

Criterios diagnósticos	
Neuritis óptica dolorosa	
(Término antiguo: neuritis retrobulbar)	A) Dolor retroorbitario, orbitario, frontal y/o temporal unilateral o bilateral que cumple el criterio C
	B) Pruebas clínicas, electrofisiológicas, de imagen y/o de laboratorio que confirmen la neuritis óptica[1]
	C) Evidencia de causalidad demostrada por ambos de los siguientes: 1) El dolor se ha desarrollado en relación temporal con la neuritis óptica 2) El dolor se agrava con el movimiento ocular
	D) No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3
Cefalea atribuida a parálisis siquémica del nervio ocular motor	
	A) Cefalea frontal y/o periorbitaria unilateral que cumpla el criterio C
	B) Pruebas clínicas y de imagen que confirmen una parálisis isquémica del nervio motor ocular
	C) Evidencia de causalidad demostrada por ambos de los siguientes: 1) La cefalea es ipsilateral a la parálisis del nervio motor 2) La cefalea se ha desarrollado en relación temporal con la parálisis del nervio motor
	D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Síndrome de Tolosa Hunt	
	A) Cefalea orbitaria o periorbitaria unilateral que cumpla el criterio C
	B) Ambos de los siguientes: 1) Inflamación granulomatosa del seno cavernoso, de la fisura orbitaria superior o de la órbita, demostrada por IRM o biopsia 2) Paresia de uno o varios nervios craneales ipsilaterales III, IV y/o VI
	C) Evidencia de causalidad demostrada por ambos de los siguientes: 1) La cefalea es ipsilateral a la inflamación granulomatosa 2) La cefalea ha precedido a la paresia de los nervios III, IV y/o VI en ≤2 semanas, o se ha desarrollado con ella
	D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder)	
	A) Cefalea unilateral constante que cumple el criterio C
	B) Síndrome de Horner ipsilateral, con evidencia de lesión en la neuroimagen de una patología subyacente en la fosa craneal media o la arteria carótida ipsilateral
	C) Evidencia de causalidad demostrada por las dos siguientes: 1) La cefalea se ha desarrollado en relación temporal con la aparición del trastorno o ha llevado a su descubrimiento 2) La cefalea tiene una o dos de las siguientes: a) Se localiza en la distribución de la rama oftálmica del nervio trigémino, con o sin extensión a la rama axilar b) Se agrava con el movimiento ocular
	D) No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3

Tabla 2. Reajustado de los criterios diagnósticos de la ICHD-3 (Continuación)

Criterios diagnósticos	
Neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente	
	A) Al menos dos episodios que cumplen el criterio B
	B) Los dos siguientes: 1) Cefalea unilateral 2) Paresia ipsilateral de uno, dos o tres nervios oculomotores
	C) Se ha descartado una lesión orbitaria, paraselar o en la fosa posterior
	D) No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3
Síndrome de boca ardiente	
	A) Dolor oral que cumple los criterios B y C
	B) Recurrencias diarias durante >2 horas al día y >3 meses
	C) El dolor tiene las dos características siguientes: 1) Cualidad urente 2) Sensación superficial en la mucosa oral
	D) La mucosa oral es de aspecto normal y el examen clínico incluyendo la sensibilidad es normal
	E) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Dolor facial idiopático persistente	
	A) Dolor facial y/u oral que cumple los criterios B y C
	B) Recurrencias diarias durante >2 horas al día y >3 meses
	C) El dolor tiene las dos características siguientes: 1) Pobremente localizado, sin seguir la distribución de ningún nervio periférico 2) Cualidad sorda, dolorosa o persistente
	D) El examen neurológico clínico es normal
	E) Se ha descartado una causa odontológica con las exploraciones necesarias
	F) No se explica mejor por otro diagnóstico del ICHD-3
Dolor neuropático central atribuido a esclerosis múltiple	
	A) Dolor facial y/o craneal que cumple el criterio C
	B) Se ha diagnosticado una esclerosis múltiple con una demostración en la RM de una lesión desmielinizante en el troncoencéfalo o en las proyecciones ascentes del núcleo trigeminal
	C) El dolor se ha producido en relación temporal con la lesión desmielinizante, o ha llevado a su descubrimiento
	D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3
Dolor central post-ictus	
	A) Dolor facial y/o craneal que cumple el criterio C
	B) Ictus isquémico o hemorrágico
	C) Se demuestra causalidad por las dos siguientes: 1) El dolor se desarrolla en los primeros 6 meses del ictus 2) La imagen ha demostrado una lesión vascular en el sitio apropiado
	D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Diagnóstico diferencial

Neuralgia del trigémino, patología de la articulación temporomandibular, síndrome miofascial, y procesos neoproliferativos o infecciosos locales.

Tratamiento

Se recomienda, en primer lugar, el tratamiento vía oral similar al descrito en la NT; en casos con afectación cardiovascular, puede ser necesario el uso asociado de isoproterenol o atropina. Si no existe respuesta, se recomienda el bloqueo anestésico, preferiblemente extraoral (vs. intraoral a nivel premolar). Las posibles complicaciones del bloqueo son disfonía y disfagia, y se debe evitar su realización bilateral simultánea por el riesgo de producir parálisis de las cuerdas vocales. En casos refractarios, se puede ensayar tratamiento mediante radiofrecuencia o cirugía. Se han descrito tasas inmediatas de respuesta a la radiofrecuencia del 82 % (44 % a los 10 años), siendo la disfagia, el entumecimiento lingual, de faringe o laringe, la ronquera y la disgeusia sus principales complicaciones. En cuanto a las técnicas quirúrgicas la descompresión microvascular mostraría la mejor tasa de respuesta a corto plazo; la rizotomía, a largo plazo, aunque esta debe plantearse como última opción; y la radiocirugía, la tasa más baja de complicaciones postoperatorias[6].

Resumen/puntos clave

- La neuralgia del glosofaríngeo constituye una causa infrecuente de dolor facial que puede deberse tanto a la afectación del nervio glosofaríngeo como de las ramas auricular y faríngea del nervio vago.
- Su causa más frecuente de neuralgia es la compresión neurovascular, seguida de causas locales, por lo que el estudio diagnóstico debe ir encaminado a detectarlas.
- Aproximadamente un 2 % de los pacientes puede presentar síncopes vagales, incluyendo bradicardia y síncope, que será preciso evaluar.
- El tratamiento de primera elección es vía oral, con fármacos similares a los usados en la NT, aunque con una menor evidencia científica.

2.2 Neuropatía del nervio glosofaríngeo

Se manifiesta en forma de dolor en el territorio inervado por dicho nervio (parte posterior de la lengua, fosa amigdalina, faringe y/o debajo del ángulo mandibular). El dolor también suele percibirse en el oído ipsilateral. El dolor suele ser continuo, descrito de cualidad urente o punzante, sobre el que pueden superponerse paroxismos breves sin que supongan el tipo de dolor predominante.

Tipos de neuropatía del nervio glosofaríngeo (Tabla 2):

- Neuropatía dolorosa del nervio glosofaríngeo atribuida a una causa conocida.
- Neuropatía dolorosa idiopática del nervio glosofaríngeo[5].

3. DOLOR ATRIBUIDO A LESIÓN O ENFERMEDAD DEL NERVIO INTERMEDIO

3.1 Neuralgia del nervio intermedio

Introducción

El nervio intermedio es una rama sensitiva del nervio facial (VII nervio craneal) que finaliza en el ganglio geniculado y transporta fibras parasimpáticas a las glándulas lagrimales y nasopalatinas, así como información sensorial de la lengua y la concha del oído. Lleva la información de la sensibilidad alrededor del pabellón auricular, incluyendo el meato auditivo externo y la piel detrás de la oreja, así como la mastoides[6,9].

Epidemiología

La información sobre su incidencia y prevalencia es limitada debido a su baja frecuencia y la falta de estudios epidemiológicos específicos. Sin embargo, se cree que la neuralgia del nervio intermedio es una condición poco común en comparación con otras formas de neuralgia del trigémino.

Fisiopatología

A veces, puede darse tras una infección o inflamación del nervio facial y, por lo tanto, puede desarrollarse durante o justo después del síndrome de Ramsay Hunt o la parálisis de Bell[9].

Clínica

Se caracteriza por dolor paroxístico a nivel de oído interno (a veces descrito como una punzada en el oído con un picahielos), con posible irradiación justo detrás

Tabla 3. Tipos de neuralgia del nervio glosofaríngeo/intermedio[2,3]

	Clásica	Secundaria	Idiopática
Definición	Evoluciona sin causa aparente distinta de una **compresión neurovascular**	Causada por una **enfermedad subyacente**. Existen casos de secundaria causada por esclerosis múltiple o tumor[1], disfunción articulación temporomandibular, herpes zóster, osteoma, borreliosis)	**Sin evidencia de compresión neurovascular ni de enfermedad causal subyacente**
Criterios diagnósticos	Paroxismos recurrentes de dolor unilateral que cumplen los criterios de neuralgia del nervio intermedio		
	Demostración en RM o durante una intervención quirúrgica de compresión neurovascular de la raíz nerviosa del nervio intermedio	Se ha demostrado la existencia de una enfermedad subyacente que puede causar y explicar la neuralgia	Las investigaciones no han encontrado ni compresión neurovascular ni una enfermedad subyacente que se sepa que puede causar neuralgia del nervio intermedio secundario
			No se corresponde mejor con otro diagnóstico del ICHD-3

de la oreja y que a veces se irradia a la región parieto-occipital. Puede presentarse como un conjunto de dolores breves, intensos, punzantes, agudos, o de mayor duración, de 2 segundos a minutos. También se han descrito casos con dolor persistente continuo. La localización del dolor es reconocible, ya que se encuentra en la profundidad del conducto auditivo interno, pabellón auricular, región de apófisis mastoides y ocasionalmente en el paladar blando, y a veces puede irradiarse a la región temporal o al ángulo de la mandíbula. Los pacientes suelen tener un desencadenante que se produce al tocar la pared posterior del conducto auditivo externo o una zona alrededor de la oreja. Así, el tacto leve o el viento frío sobre la pared posterior del conducto auditivo o la región periauricular pueden desencadenarlo. Puede acompañarse de un trastorno del lagrimeo, salivación o gusto.

Diagnóstico

Es clínico mediante una buena anamnesis y exploración, y teniendo en cuenta los criterios de la ICHD-3 (Tabla 2). Es lo suficientemente rara como para que sea necesaria la búsqueda de causas secundarias. El herpes zóster es la etiología más frecuente. Cuando el dolor neurálgico está relacionado con el virus de la varicela-zóster, la ICHD-3 recomienda utilizar el término **neuropatía dolorosa del nervio intermedio**; si el dolor persiste más de 3 meses, se utiliza el término **neuralgia postherpética del nervio intermedio**[9,10].

Tipos: clásica (por compresión neurovascular), secundaria (por enfermedad subyacente), idiopática (sin evidencia de ninguna de las anteriores) (Tabla 3).

Diagnóstico diferencial (Tabla 4)

Tratamiento

Se consideran tratamiento con nivel de evidencia IV, grado de recomendación C los fármacos orales, la neurotomía, la descompresión vascular y existe un caso publicado de bloqueo anestésico. Así, las recomendaciones de tratamiento son empíricas, y los medicamentos utilizados son similares a los utilizados con otras neuralgias. Una pequeña serie no controlada de pacientes refractarios se ha sometido con éxito a la extirpación quirúrgica del ganglio geniculado y del nervio intermedio[6].

Resumen/puntos clave

- Es lo suficientemente rara como para que sea necesaria la búsqueda de causas secundarias, siendo el herpes zóster la etiología más frecuente.
- Se distingue en tres tipos según su mecanismo causal: clásica, secundaria e idiopática.
- Las recomendaciones de tratamiento son empíricas, y los fármacos son similares a los utilizados con otras neuralgias.

3.2 Neuropatía del nervio intermedio

Se trata de un dolor dentro de la(s) distribución(es) del (de los) nervio(s) intermedio(s) (conducto auditivo, pabellón auricular o región de la apófisis mastoides), descrito habitualmente por el paciente

como sordo, profundo en el oído y continuo o casi continuo. Pueden superponerse breves paroxismos, pero no son el tipo de dolor predominante. Esta combinación distingue la neuropatía dolorosa de las subformas de neuralgia del nervio intermedio. Puede haber déficits sensoriales, generalmente leves, en el conducto auditivo externo, el pabellón auricular o la piel que recubre la apófisis mastoides[5].

Tipos de neuropatía del nervio intermediario (Tabla 2)[5]

- Neuropatía dolorosa del nervio intermedio atribuida al herpes zóster.
- Neuralgia postherpética del nervio intermedio.
- Neuropatía dolorosa del nervio intermedio atribuida a otro trastorno.
- Neuropatía dolorosa idiopática del nervio intermedio.

4. NEURALGIA OCCIPITAL

Introducción

La neuralgia occipital consiste en episodios de dolor unilateral o bilateral, continuo o paroxístico, lancinante o punzante, localizado en la distribución de los nervios occipitales, bien del mayor, el menor o el tercero.

Epidemiología

No existen estudios sobre su prevalencia en la población general[10].

Fisiopatología

Puede ocurrir por afectación de:

- **El nervio occipital mayor**: deriva de la rama dorsal del nervio espinal C2 que emerge en la base posterior del cráneo y asciende hasta el vértex.

- **El nervio occipital menor**: se origina de ramas de C2 y C3 en el plexo cervical. Envuelve el vértex y el esternocleidomastoideo para inervar el cuero cabelludo lateral, incluyendo la parte superior de la oreja externa.

- **El tercer nervio occipital**: inervado por la rama medial de la rama dorsal C3. Da sensibilidad a la parte inferior del cuero cabelludo occipital inferior y la parte superior medial del cuello.

En el 90 % de los casos, el nervio afectado es el occipital mayor. La causa habitual es el atrapamiento a lo largo del trayecto desde C2 hasta la aponeurosis del trapecio[10]. El dolor puede alcanzar la zona fronto-orbitaria a través de conexiones interneuronales trigeminocervicales en los núcleos espinales del trigémino. En raras ocasiones, puede ser secundaria a lesiones de la médula cervical superior, incluyendo malformaciones cavernosas y lesiones desmielinizantes. Valorar la posibilidad de[9]:

- **Schwannoma occipital**: neuralgia con déficit sensorial leve asociado en los dermatomas del nervio occipital.

- **Malformación de Chiari**: irritación de las raíces nerviosas cervicales superiores con dolor neurálgico en las distribuciones nerviosas occipitales.

Clínica

Dolor paroxístico o punzante en el cuero cabelludo posterior, en el dermatoma de la región occipital e irradiado hacia el vértice (nervio occipital mayor) o sobre la oreja hacia la sien (nervio occipital menor). Está asociado con disestesia y/o alodinia del cuero cabelludo y se asocia con sensibilidad o un punto gatillo doloroso sobre la emergencia del nervio afectado.

Pruebas complementarias

Se aconseja la obtención de RM cerebral y columna cervical si la neuralgia occipital es nueva e inexplicable[9].

Diagnóstico

Es clínico y teniendo en cuenta los criterios de la ICHD-3[5] (Tabla 2). Al igual que en otras neuralgias, la exploración debe incluir la búsqueda de un déficit sensorial en la zona dolorosa. Complican el diagnóstico las conexiones con las vías simpáticas cervicales y los nervios craneales VIII, IX y X, que pueden dar lugar a descripciones por parte de los pacientes de alteración de la visión, dolor ocular, náuseas, mareos, acúfenos y congestión nasal[9,10].

Diagnóstico diferencial

Requiere el descarte de causas secundarias (Tabla 4) .

Tratamiento

La fisioterapia y el tratamiento con fármacos antiepilépticos o antidepresivos tricíclicos suelen ser eficaces. Los bloqueos nerviosos inyectando anestésico, a veces combinado con un corticosteroide, cerca de la emergencia del nervio pueden aliviar el dolor durante unas semanas o incluso varios meses, siendo un criterio diagnóstico de esta patología. Los pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos referidos, pueden beneficiarse de radiofrecuencia pulsada, toxina botulínica o estimulación del nervio occipital[9].

Resumen/puntos clave

1) En pacientes con neuralgia occipital es obligatorio descartar causas secundarias, por ello se aconseja la obtención de RM cerebral y columna cervical si la neuralgia occipital es nueva e inexplicable.

2) La fisioterapia y los fármacos antiepilépticos o antidepresivos tricíclicos suelen ser eficaces. Los bloqueos nerviosos pueden aliviar el dolor siendo un criterio diagnóstico.

5. SÍNDROME CUELLO-LENGUA/SÍNDROME CERVICOGLOSO

Epidemiología

Típico en niños y adolescentes, predominio masculino y con casos familiares. Un 10-15 % de los casos descritos se han dado en deportistas.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial en algunas entidades[3,4,5,8]

	Entidades con las que realizar el diagnóstico diferencial
Neuralgia del nervio intermedio	En vista de la compleja y superpuesta inervación del oído externo, derivada de los nervios trigémino (auriculotemporal), facial (nervio intermedio), glosofaríngeo, vago y II par craneal, la atribución de las neuralgias a un único nervio puede no ser fácil en esta región cuando no puede visualizarse un contacto neurovascular específico
Neuralgia occipital	Neoplasias, infecciones, malformaciones vasculares, arteritis de células gigantes o malformaciones de Chiari[2]. Los pacientes con dolor intenso refractario a la medicación o a los bloqueos nerviosos deben ser reevaluados en busca de diagnósticos alternativos, como dolor referido de las articulaciones atlantoaxiales, atlantoccipital o cigapofisarias superiores[4], artritis facetaria cervical[2] así como de puntos gatillo sensibles en los músculos del cuello o sus inserciones[1]. Los trastornos de cefalea primaria (p. ej., migraña) a veces pueden ser difíciles de distinguir de la neuralgia occipital, ya que pueden presentar sensibilidad en la base posterior del cráneo y pueden responder bien a los bloqueos de los nervios occipitales[4]
Síndrome cuello-lengua / síndrome cervicogloso	Ataque isquémico transitorio, radiculopatías y mielopatías cervicales altas, migraña y esclerosis múltiple
Síndrome de Tolosa Hunt	Tumores, vasculitis, meningitis basal, sarcoidosis o diabetes mellitus
Neuralgia del nervio glosofaríngeo	Neuralgia del nervio trigémino, otalgia referida, infecciones de garganta o cavidad oral, trastornos cervicales (hernias cervicales, osteoartritis cervical o radiculopatía cervical), trastornos psicógenos
Neuropatía óptica dolorosa	Neuropatía óptica isquémica anterior, neuritis óptica asociada a esclerosis múltiple, neuropatía traumática, infecciones (virales o bacterianas, como la neuropatía óptica herpética, la neuropatía óptica por sífilis o la neuropatía óptica por enfermedades transmitidas por garrapatas). Otras: tumores, enfermedades inflamatorias sistémicas, trastornos del sistema inmunitario y enfermedades metabólicas, también pueden causar neuropatía óptica dolorosa
Síndrome de la boca ardiente	Candidiasis oral, deficiencias nutricionales (déficit de vitaminas y minerales como vitamina B12, hierro, zinc), síndrome de Sjögren, alergias o sensibilidad a alimentos o productos bucales (ciertos alimentos, bebidas, enjuages bucales, dentríficos o prótesis dentales), neuralgia del trígemino o neuropatía periférica, estrés, ansiedad y otros trastornos psicólogicos, otras causas locales (irritación mecánica como morderse la lengua o las mejillas, prótesis dentales mal ajustadas)
Neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente	Migraña oftálmica, neuropatía del nervio oculomotor secundaria a diabetes, infecciones o tumores, enfermedades vasculíticas, algunos trastornos oftalmológicos, como la miastenia *gravis*, el síndrome de Horner, la apoplejía del nervio oculomotor o la enfermedad de Graves-Basedow o algunos trastornos neuromusculares, como la distrofia muscular, la miopatía o el síndrome de Lambert-Eaton

Fisiopatología

Mayoría idiopáticos. Consecuencia de la irritación de las raíces cervicales superiores por lesiones cervicales altas o a nivel de la charnela cervicooccipital. Entre las causas están los traumatismos y las malas posturas.

Clínica

Dolor occipital y/o en la parte superior del cuello de aparición inmediata, unilateral, agudo o punzante y generalmente intenso y de breve duración (segundos o minutos), provocado por un movimiento brusco de rotación cefálica, acompañado de una sensibilidad y/o postura anormal de la lengua ipsilateral. Puede haber o no disestesia simultánea, disfagia, disartria, pseudoatetosis lingual y parálisis de la lengua[5].

Diagnóstico

Se basa en los criterios de la ICHD-3 (Tabla 2). Hay formas complicadas (patología compresiva o inflamatoria) y no complicadas (idiopáticas, traumática, hereditaria o relacionada con la actividad deportiva).

Diagnóstico diferencial (Tabla 4).

Tratamiento

Suele ser de predominio conservador, limitando los movimientos cervicales para evitar microtraumatismos, así como empleando antiinflamatorios no esteroideos y neuromoduladores. La administración de anestésico local con corticoide en la unión atlanto-axoidea lateral puede aliviar transitoriamente los síntomas[6].

6. NEURITIS ÓPTICA DOLOROSA

Se trata de un dolor retrorbitario uni o bilateral causado por desmielinización del (de los) nervio(s) óptico(s) y acompañado de alteración de la visión central. El diagnóstico se basa en los criterios de la ICHD-3 (Tabla 2)[5]. El dolor aumenta con los movimientos oculares. La prevalencia de dolor es de alrededor del 90 % y puede preceder al deterioro de la visión. La RM craneal con gadolinio muestra realce del nervio óptico en el 90 % de los casos. Suele ser una manifestación de la esclerosis múltiple[5,6].

Ver Tabla 4 para diagnóstico diferencial.

7. CEFALEA ATRIBUIDA A PARÁLISIS OCULOMOTORA DE ORIGEN ISQUÉMICO

Dolor frontal y/o periorbitario unilateral causado y asociado a otros síntomas y/o signos clínicos de paresia isquémica del III, IV y/o VI nervio(s) craneal(es) ipsilateral(es). Puede aparecer antes o simultáneamente a la aparición de diplopía. El diagnóstico se basa en los criterios de la ICHD-3 (Tabla 2)[5]. La mayoría son dolorosas, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. El dolor es más frecuente en pacientes con parálisis del III nervio, menos en aquellos con parálisis del VI nervio y menos en casos de parálisis del IV nervio. Hay un predominio masculino del 60 % con una edad media de presentación de 64 años. No hay un tratamiento específico, aunque se recomienda control glucémico para evitar la presencia de diabetes. En más de la mitad de los pacientes con parálisis, esta desaparece en unas 3 semanas[6].

8. SÍNDROME DE TOLOSA HUNT

Dolor orbitario o periorbitario unilateral asociado a paresia de uno o varios de los III, IV y/o VI nervios craneales causada por una inflamación granulomatosa en el seno cavernoso, la fisura orbitaria superior o la órbita. El diagnóstico se basa en los criterios de la ICHD-3 (Tabla 2)[5]. La afectación de mayor a menor frecuencia es el IV, VI y III. La cefalea puede preceder a la oftalmoplejía en 48-72 horas. Algunos casos descritos tenían afectación adicional del V nervio (comúnmente la primera división) o de los nervios II, VII u VIII. La inervación simpática de la pupila está ocasionalmente afectada (en el 20 %). La edad media es de 56 años[5,6].

Fisiopatología

No se comprende completamente y aún no se ha establecido de manera definitiva. Sin embargo, se cree que involucra una respuesta autoinmune o inflamatoria que afecta los nervios craneales que inervan los músculos oculares.

Pruebas complementarias y diagnóstico diferencial

Es necesario realizar RM craneal con gadolinio, analítica sanguínea y de líquido cefalorraquídeo con un seguimiento cuidadoso para excluir otras causas de oftalmoplejía dolorosa (Tabla 4). En la mitad de los casos la RM muestra anomalías a nivel de la órbita, fisura orbitaria superior y seno cavernoso.

Tratamiento

El dolor y la paresia se resuelven cuando se trata adecuadamente con corticosteroides a dosis altas, con una respuesta absoluta del dolor en 48-72 horas. Buen pronóstico con recuperación de 2 meses de media, aunque en algunos pacientes puede cursar como forma remitente/recidivante y por lo tanto se requiere mantener el tratamiento corticoesteroideo durante un tiempo prolongado, o en su caso, valorar terapia inmunosupresora, con la recomendación de realizar RM seriadas hasta la completa resolución[5,6].

9. SÍNDROME OCULOSIMPÁTICO PARATRIGEMINAL (DE RAEDER)

Epidemiología

Es poco conocida debido a su rareza y a la variabilidad en la presentación clínica. Sin embargo, se estima que el síndrome de Raeder representa menos del 1 % de los casos de síndrome de Horner, que es una afección más común causada por la interrupción del sistema simpático en la región del cuello o el tórax.

Fisiopatología

Puede ser idiopático o debido a una lesión en la fosa craneal media o a nivel de la arteria carótida.

Clínica

Dolor continuo en el territorio de la rama oftálmica del nervio trigémino, que ocasionalmente se irradia hacia la rama maxilar, y que se asocia a un síndrome de Horner ipsilateral. El dolor empeora con los movimientos oculares.

Diagnóstico diferencial

Principalmente, hay que hacerlo con la hemicránea continua por la localización y cronología del dolor. Se debe realizar estudio de imagen para descartar lesión estructural.

Tratamiento y pronóstico

Los casos idiopáticos suelen tener un curso autolimitado, con una posible respuesta a corticoides[5].

10. NEUROPATÍA OFTALMOPLÉJICA DOLOROSA RECURRENTE

Epidemiología

Entidad poco frecuente. Más frecuente en niños y adolescentes, con un leve predominio en mujeres.

Fisiopatología

Puede ser idiopática o secundaria a infecciones, trombosis del seno cavernoso, aneurismas, síndrome de Tolosa-Hunt, neuropatía óptica diabética, etc.

Clínica

Crisis repetidas de parálisis de uno o más nervios craneales oculomotores, siendo el nervio más frecuentemente afectado el III, seguido del VI y muy raramente el IV (2 %). Se puede presentar como un único episodio o recurrir, incluso en otro nervio y una lateralidad distintas. Se asocia a cefalea unilateral ipsilateral, de elevada intensidad y de características migrañosas, que puede preceder a la parálisis oculomotora en varios días. Los episodios de oftalmoplejía pueden aparecer y resolverse espontáneamente.

Diagnóstico

Es recomendable realizar RM orbitaria con y sin gadolinio (puede aparecer un engrosamiento de los nervios y/o realce con el contraste) y una punción lumbar para para descartar causas secundarias.

Tratamiento

Los corticoides pueden ser efectivos en algunos pacientes para acelerar la recuperación. También se han descrito respuestas a topiramato e indometacina[5,11].

11. SÍNDROME DE LA BOCA ARDIENTE

Epidemiología

Es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, con una ratio mujer:hombre 7:1. Se ha descrito un aumento en la frecuencia de trastornos psiquiátricos.

Fisiopatología

En la gran mayoría de casos se trata de una entidad idiopática, aunque también se ha descrito su

asociación con déficits nutricionales, cambios hormonales asociados a menopausia, xerostomía primaria o medicamentosa, por lo que se recomienda realizar analítica de despistaje.

Clínica

Se caracteriza por una sensación de quemazón o ardor en la mucosa oral, especialmente en los dos tercios anteriores de la lengua. Se suele acompañar de disgeusia, disestesia y xerostomía. La intensidad de los síntomas es fluctuante.

Tratamiento

Se suele ensayar tratamiento con complejo vitamínico B, antidepresivos tricíclicos, gabapentina y clonazepam. Hay quien ha relacionado este síndrome con el síndrome de piernas inquietas, por lo que se propone el uso de agonistas dopaminérgicos[5,6].

12. DOLOR FACIAL IDIOPÁTICO PERSISTENTE

Epidemiología

Predomina en mujeres, con una edad media de 45,5 años. Es más frecuente en pacientes con otras patologías dolorosas, con síndrome de colon irritable y con patología psiquiátrica o discapacidad psicosocial.

Fisiopatología

Se puede originar tras cirugía menor o traumatismo en la cara, maxilar, dientes o encías, pero típicamente persiste tras la resolución de estas posibles causas sin demostrar causa local.

Clínica

Se caracteriza por dolor sin localización en un área concreta y sin distribución nerviosa clara. Suele ser unilateral y de cualidad sorda y lancinante. Con el tiempo puede extenderse a una región craneocervical más amplia. Normalmente es persistente, sin que sea frecuente la remisión y/o períodos libres de dolor. Suele exacerbarse en momentos de estrés emocional.

Diagnóstico

Es necesaria la realización de estudios de imagen (TC o RM) del área craneofacial para descartar causas secundarias.

Diagnóstico diferencial

Entidades responsables de un dolor orofacial crónico como la NT con dolor persistente, NT traumática y el dolor miofascial, la disfunción temporomandibular, carotidinia y tumores orofaciales.

Tratamiento

Suele ser resistente a fármacos analgésicos y bloqueos anestésicos. Se ha ensayado tratamiento con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina y neuromodulares. Se recomienda el abordaje multidisciplinar de las posibles causas secundarias y de las comorbilidades psiquiátricas[5].

13. DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL

Se trata de un dolor craneocervical que puede ser uni o bilateral y acompañarse o no de cambios sensitivos. Puede cursar en forma recurrente-remitente o ser constante.

Se han descrito dos tipos: dolor neuropático central debido a esclerosis múltiple y dolor central post-ictus[5].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mueller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. Cephalalgia. 2011;31:1542.
2. Latorre G, González-García N, García-Ull J, et al., Diagnóstico y tratamiento de la neuralgia del trigémino: documento de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Neurología, 2022.
3. Kress B, Schlindler M, Rasche D, Hähnel S, Tronnier V, Sartor K. Trigeminal neuralgia: How often are trigeminal-nerve vessel contacts found by MRI in normal volunteers? Rofo. 2006;178:313-315.
4. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. J Neurosurgery. 1967;26:159-162.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

6. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020.
7. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia: A prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. Headache. 2014;54:1574-1582.
8. Satu K. Jääskeläinen, Turo Nurmikko. Painful trigeminal neuropathy. Trigeminal Neuralgia and Other Cranial Neuralgias: A Practical Personalised Holistic Approach. Oxford University Press. 2021.
9. Robertson C. Cranial Neuralgias. Continuum (Minneap Minn). 2021;27(3):665-685.
10. Tepper SJ. Cranial Neuralgias. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(4, Headache):1157-1178.
11. Smith SV, Schuster NM. Relapsing Painful Ophthalmoplegic Neuropathy: No longer a "Migraine," but Still a Headache. Curr Pain Headache Rep. 2018 Jun 14;22(7):50.

CAPÍTULO 61

Cefalea en el servicio de urgencias

Alba López Bravo
Servicio de Neurología, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra.

David García Azorín
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Universidad de Valladolid.

Sonia Quintas Gutiérrez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La cefalea es el cuarto motivo de consulta global en urgencias y el motivo neurológico más frecuente[1,2]. Esto se debe, por un lado, a la elevada prevalencia de algunas cefaleas primarias, como la cefalea tipo tensión y la migraña, que representan la segunda y tercera enfermedades más prevalentes del mundo, respectivamente[3]. Por otro lado, la cefalea puede ser un síntoma secundario a otros múltiples procesos, desde entidades relativamente banales hasta otras que puedan poner en peligro la vida del paciente.

Esta diversidad de causas hace que se haya acuñado el término de **cefaleas secundarias de alto riesgo** (CESAR), para señalar aquellas entidades que pueden poner en peligro la vida del paciente, causar morbilidad o discapacidad, o bien imitar una causa que sí las produzca[4]. En la Clasificación Internacional de las Cefaleas se enumeran 118 causas de cefalea secundaria[5] (Tabla 1). Se estima que la proporción de pacientes que acuden a urgencias por una cefalea secundaria oscila entre el 5 % y el 20 %, y en los pocos estudios en los que se ha evaluado de manera específica la proporción de pacientes con CESAR, esta está en torno al 6 %[6-11]. Esto implica que uno de cada veinte pacientes que acude a urgencias por cefalea, lo hará a consecuencia de una CESAR.

2. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALARMA

En el ámbito de urgencias la prioridad es identificar aquellos pacientes con cefaleas secundarias y, en especial, CESAR. Dado el elevado número de causas de cefalea diferentes, es importante tener presente que no hay ninguna prueba que descarte todas las causas secundarias o que deba hacerse de manera rutinaria. Será, por tanto, fundamental dirigir el estudio hacia la causa o causas que se consideren.

La ausencia de biomarcadores analíticos o de neuroimagen definitivos hace que el diagnóstico se base en la anamnesis y exploración, mediante la identificación de datos de alarma, también conocidos como banderas rojas. Los datos de alarma o de precaución son elementos que aumentan la probabilidad de que el paciente padezca una cefalea secundaria o una CESAR. Pueden estar relacionados con los antecedentes personales del paciente, características de la cefalea, síntomas acompañantes o signos anómalos observados en la exploración neurológica. La Tabla 2 enumera los principales datos de alarma.

Los datos de alarma hacen referencia a antecedentes, síntomas o signos que pueden formar parte de síndromes clínicos asociados a cefaleas secundarias, tales como el síndrome de hipertensión intracraneal o el síndrome de irritación meníngea. Un mismo síntoma o signo puede ser común a entidades diferentes, como por ejemplo los vómitos y, por otra parte, algunas cefaleas primarias pueden tener síntomas o signos observables en cefaleas secundarias, tales como el empeoramiento con el traqueteo cefálico en el caso de la migraña. La sensibilidad y especificidad de los datos de alarma y precaución, por tanto, no es absoluta, y por ello deben interpre-

tarse e integrarse en el contexto del cuadro clínico. La Figura 1 muestra algunos síntomas y signos característicos de los síndromes de hipertensión intracraneal y del síndrome de irritación meníngea.

Tabla 1. Algunas cefaleas secundarias de alto riesgo vital incluidas en la Clasificación Internacional de las Cefaleas

Primera parte: cefaleas primarias	
Grupo 1	1.2.2 Migraña con aura troncoencefálica 1.2.3 Migraña hemipléjica 1.4.2 Aura persistente sin infarto
Grupo 2	Ninguna
Grupo 3	Ninguna, aunque se recomienda la realización de pruebas complementarias en pacientes con cefaleas trigémino-autonómicas de reciente comienzo
Grupo 4	4.1 Cefalea primaria asociada a la tos 4.2 Cefalea primaria asociada al ejercicio físico 4.3 Cefalea primaria asociada a la actividad sexual 4.4 Cefalea en trueno primaria 4.9 Cefalea hípnica 4.10 Cefalea diaria persistente *de novo*
Segunda parte: cefaleas secundarias	
Grupo 5	5.1.1 Cefalea aguda atribuida a un traumatismo craneoencefálico moderado o grave
Grupo 6	6.1 Cefalea atribuida a accidente isquémico cerebral 6.2 Cefalea atribuida a hemorragia intracraneal no traumática 6.4 Cefalea atribuida a arteritis 6.5 Cefalea atribuida a patología arterial cervical o vertebral 6.6 Cefalea atribuida a alteración venosa craneal 6.9 Cefalea atribuida a apoplejía hipofisaria
Grupo 7	7.1 Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal 7.2 Cefalea atribuida a hipopresión de líquido cefalorraquídeo 7.3 Cefalea atribuida a patología intracraneal inflamatoria no infecciosa 7.4 Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
Grupo 8	8.1.3 Cefalea inducida por monóxido de carbono 8.1.5 Cefalea inducida por cocaína
Grupo 9	9.1 Cefalea atribuida a infección intracraneal 9.2 Cefalea atribuida a infección sistémica
Grupo 10	10.1 Cefalea atribuida a hipoxia y/o hipercapnia
Grupo 11	11.3.1 Cefalea atribuida a glaucoma agudo 11.3.3 Cefalea atribuida a patología ocular inflamatoria 11.5.1 Cefalea atribuida a rinosinusitis aguda o recurrente
Grupo 12	12.2 Cefalea atribuida a trastorno psicótico
Tercera parte: neuropatías craneales dolorosas, otras causas de dolor facial y otras cefaleas	
Grupo 13	13.1.1.2 Neuralgia del trigémino secundaria 13.2.1.2 Neuralgia del glosofaríngeo secundaria 13.6 Neuritis óptica dolorosa 13.8 Síndrome de Tolosa-Hunt

Tabla 2. Datos de alarma y precaución en el paciente con cefalea

Grupo A: datos de alarma relacionados con los antecedentes del paciente	**Grupo B: datos de alarma relacionados con el fenotipo de la cefalea**
• Antecedente oncológico • Inmunosupresión • Traumatismo craneal/cervical • Uso de drogas ilícitas o determinados fármacos • Edad avanzada • Estado pro-hemorrágico o pro-trombótico • Embarazo o puerperio	• Inicio en trueno • Inicio reciente • Interrupción del descanso nocturno • Cambio en el patrón de una cefalea crónica • Peor cefalea nunca experimentada • Empeoramiento progresivo de la cefalea • Resistencia al tratamiento • Unilateralidad estricta • Precipitación o agravamiento con el paso de decúbito a bipedestación; o con el paso de bipedestación al decúbito • Precipitación por el estornudo, la tos o el ejercicio
Grupo C: datos de alarma relacionados con la presencia de síntomas acompañantes	**Grupo D: datos de alarma relacionados con la presencia de signos anormales en la exploración**
• Síntomas neurológicos focales (debilidad, alteración sensitiva, alteración de la marcha, alteración del habla o lenguaje) • Fiebre • Síntomas neuro-oftalmológicos (diplopía, visión borrosa) • Pérdida ponderal • Alteración del nivel de conciencia • Alteración de comportamiento • Movimientos anormales • Vómitos no explicados	• Signos neurológicos focales • Fiebre • Signos meníngeos • Rigidez nucal • Edema de papila • Síntomas autonómicos

Figura 1. Síndrome de hipertensión intracraneal y síndrome de irritación meníngea

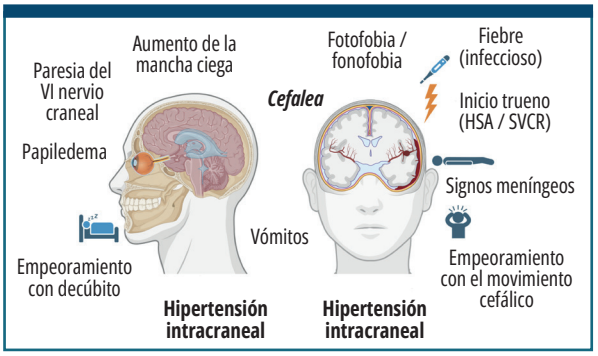


Imagen creada con Biorender.com por David García Azorín.

3. INDICACIÓN DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El que no sabe lo que busca, no entiende lo que encuentra. Pedir pruebas de manera rutinaria a un paciente con cefalea con datos de alarma no tiene sentido, ya que, como se ha comentado previamente, dado el elevado número de causas secundarias de cefalea y la variedad de estas, no hay una sola prueba que descarte o sirva para todas ellas. Además, la normalidad de una prueba mal seleccionada también puede generar una falsa y peligrosa tranquilidad, que no detecte la causa de la cefalea y que pueda comprometer al paciente. Por ejemplo, un TC normal no excluye la presencia de una meningitis infecciosa, o puede ser normal en un caso de hipertensión intracraneal. La Tabla 3 enumera los posibles hallazgos de las principales pruebas complementarias en los grupos de cefaleas secundarias. La elección de las pruebas complementarias a realizar será, por ende, en base a la sospecha clínica. En caso de no existir una sospecha específica, el estudio deberá ser exhaustivo e incluirá la evaluación del parénquima, líquido cefalorraquídeo, sistema vascular arterial y venoso.

Puesto que los pacientes con CESAR pueden padecer de patologías tiempo-dependientes, el manejo del paciente con cefalea con datos de alarma debe realizarse de manera urgente, monitorizando al paciente en todo momento y descartando aquellas patologías que puedan poner en peligro la vida del paciente. La Figura 2 muestra las pruebas a considerar en el ámbito urgente y los ítems a revisar en el paciente con cefalea con datos de alarma.

Algunos estudios adicionales que deben considerarse en perfiles de paciente característicos:

- Analítica con reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular): paciente de edad avanzada, paciente con enfermedades sistémicas.
- Hemocultivos, sedimento urinario, urocultivo y análisis de líquido cefalorraquídeo: paciente con fiebre sin foco.
- Neurosonología: cefalea en trueno con tomografía computarizada, estudio angiográfico y líquido cefalorraquídeo normal.

Tabla 3. Pruebas a considerar en los distintos grupos de cefaleas secundarias y sus posibles hallazgos

Grupo	TC	Angio-TC Veno-TC	LCR	RM
Grupo 5 **Traumatismos**	Contusión, complicaciones hemorrágicas	No	No	En caso de duda con el TC
Grupo 6 **Patología vascular**	Signos de isquemia o hemorragia	Defectos de repleción, aneurismas, disección, malformaciones, trombosis de senos venosos	Hemorragia, xantocromía	Mayor sensibilidad que el TC
Grupo 7 **Patología intracraneal no vascular**	Grupo 5 Traumatismos	No	Pleocitosis, hiperproteinorraquia, consumo de glucosa	Mayor sensibilidad que el TC
Grupo 8 **Sustancias**	Grupo 5 Traumatismos	No	No	Mayor sensibilidad que el TC
Grupo 9 **Infecciones**	Grupo 5 Traumatismos	No	Pleocitosis, hiperproteinorraquia, consumo de glucosa	Mayor sensibilidad que el TC
Grupo 10 **Homeostasis**	Lesiones isquémicas, cambios en territorio profundo o cortico-subcorticales	No	No	Mayor sensibilidad que el TC
Grupo 11 **Patología craneal / cervical**	Engrosamiento de senos, niveles hidroaéreos	No	No	No
Grupo 12 **Psiquiátrica**	No	No	No	No

LCR: líquido cefalorraquídeo; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

Figura 2. Estudio del paciente con cefalea y datos de alarma

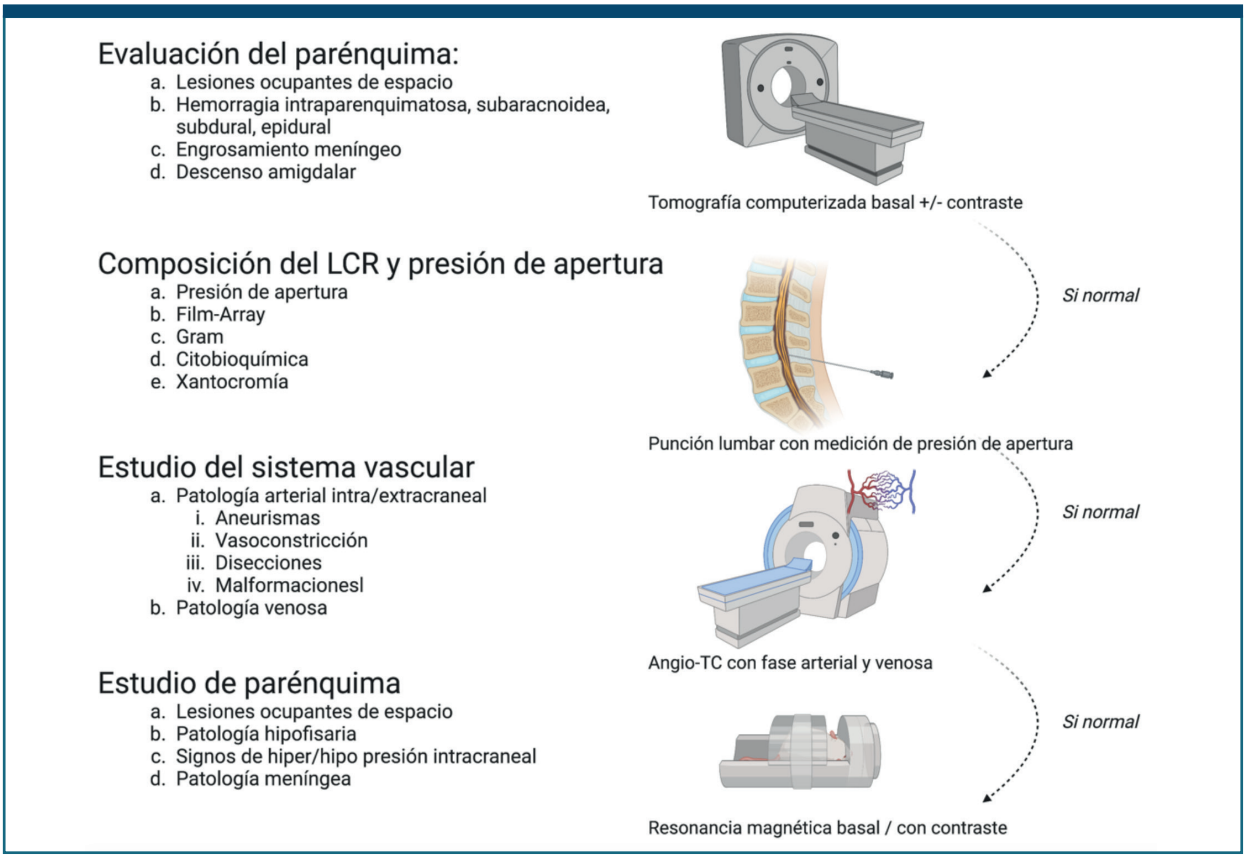


Imagen creada con Biorender.com.

4. TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

4.1 Tratamiento de la crisis de migraña

El paciente acude a urgencias para el tratamiento de una crisis de migraña cuando no responde a la terapia, generalmente por vía oral, o cuando presenta náuseas y vómitos que dificulten la toma de medicación oral. Tras una anamnesis adecuada, el tratamiento debe iniciarse de manera precoz, incluyendo reposición de fluidos, especialmente en pacientes que presenten vómitos. Debe ser individualizado, eligiendo la vía de administración adecuada para cada paciente y para cada crisis. En ocasiones, esa crisis es debilitante y se prolonga más de 72 horas, denominándose estado migrañoso. Las recomendaciones generales del tratamiento de la migraña en urgencias se detallan en la Tabla 4[12].

Los triptanes son la opción más efectiva, de elección si la crisis es moderada-grave y en crisis leves-moderadas ante falta de respuesta o intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)[13]. Se recomienda el uso de sumatriptán 6 mg subcutáneo (s.c.) en los pacientes sin contraindicaciones para su uso que no han tomado triptanes ni ergóticos en las últimas 24 horas[13] (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). En el ámbito de urgencias, los AINE parenterales son una opción recomendable y relativamente segura. Se recomienda el uso de ketorolaco trometamol 30 mg intravenoso (i.v.) o intramuscular (i.m.) (**nivel de evidencia II**), diclofenaco 75 mg i.m. (**nivel de evidencia II-III, grado de recomendación C**), dexketoprofeno trometamol 25-50 mg i.v. (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) o y acetilsalicilato de lisina o ácido acetilsalicílico i.v. 1-1,8 g (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**). El metamizol 2000 mg i.v. podría considerarse en aquellos casos en que estén contraindicadas otras opciones (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**), ya que supone un riesgo de hipotensión grave, reacciones alérgicas y agranulocitosis. El paracetamol 1000 mg i.v. es la primera opción en el embarazo.

Por otra parte, los antagonistas de los receptores de la dopamina como metoclopramida i.v. 10-20 mg o clorpromacina i.v. o i.m. 12,5-25 mg, tienen efecto

Tabla 4. Recomendaciones generales para el tratamiento de la migraña en urgencias

1) Establecer unas correctas expectativas de tratamiento y proporcionar confianza
2) Facilitar un entorno adecuado, oscuro y silencioso
3) Individualizar el tratamiento para cada paciente y para cada crisis
4) Tratar de manera precoz y a través de la vía de administración adecuada
5) Ofrecer una adecuada hidratación con fluidos i.v. si no existe contraindicación
6) Emplear combinaciones de fármacos y evitar el uso de opiáceos
7) Reevaluar periódicamente la evolución para adaptarlo a la situación clínica

Adaptado de Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P (eds.). Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5; 2020.

antiemético, analgésico y sedante, por lo que su uso está recomendado en el servicio de urgencias[13] (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Deben conocerse sus efectos adversos más frecuentes, en el caso de la metoclopramida las posibles reacciones distónicas agudas y la acatisia y en el caso de la clorpromacina, puede producirse hipotensión y prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda la realización de un electrocardiograma previo.

En el tratamiento agudo de la migraña, se deben evitar los mórficos y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína. Igualmente, no hay evidencia suficiente sobre la eficacia de los corticoides, pero dosis únicas de dexametasona por vía parenteral (dosis media de 10 mg; rango 4-24 mg) pueden tener un papel en el tratamiento en urgencias de las crisis de migraña graves o prolongadas. El oxígeno normobárico a alto flujo no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la crisis de migraña (**nivel de evidencia II**). Los fármacos utilizados en el tratamiento de la crisis de migraña en urgencias se resumen en la Tabla 5[14].

Se recomienda iniciar tratamiento preventivo en los pacientes que acuden a urgencias por una crisis de migraña en las siguientes situaciones[14]:

- Frecuencia ≥3 crisis/mes.
- Frecuencia <3 crisis/mes, si: crisis intensas e incapacitantes, de duración prolongada y/o ausencia de respuesta al tratamiento sintomático.
- Si existe riesgo de uso excesivo de medicación sintomática o ya está presente.

Los fármacos indicados en la prevención de la migraña se explican con detalle en el capítulo 57 del manual (*Migraña*).

4.2 Tratamiento del estado migrañoso

En el estado migrañoso, además de la administración de fluidos endovenosos y el uso de los fármacos descritos, podrían utilizarse dosis únicas de dexametasona por i.v. (4-24 mg), o valproato sódico i.v. a dosis de 400-1000 mg en casos refractarios[13] (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). El bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (NOM) con lidocaína es otra opción terapéutica (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**) que además podría utilizarse en pacientes embarazadas[13]. El algoritmo terapéutico de la crisis de migraña y el estado migrañoso se detalla en la Figura 3[14].

5. TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE CEFALEA TIPO TENSIÓN

La cefalea tipo tensión es muy prevalente en la población general, pero generalmente de intensidad leve, por lo que infrecuentemente conlleva una consulta en los servicios de urgencias. Los AINE, naproxeno oral 550-1000 mg, ibuprofeno oral 400-800 mg, dexketoprofeno oral o i.v. 25-50 mg, diclofenaco oral 12,5-25 mg y el paracetamol 1000 mg oral o i.v. son el tratamiento de elección para las crisis de dolor en por vía oral o i.v. (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). No existe evidencia suficiente para recomendar inhibidores selectivos de la COX-2. Los relajantes musculares y el uso de triptanes no tienen un efecto clínicamente relevante, por lo que no están indicados[13]. El bloqueo anestésico del NOM tiene una evidencia limitada, por lo que, en la actualidad, no se recomienda su realización en el tratamiento de las crisis de cefalea tipo tensión[15]. Se debe evitar el uso excesivo de analgésicos.

6. TRATAMIENTO DE LA CEFALEA EN RACIMOS

6.1 Tratamiento de la cefalea en racimos

La cefalea en racimos (CR) es la entidad más frecuente dentro del grupo de las cefaleas trigémino-auto-

nómicas, con una prevalencia aproximada del 0,1 % de la población. El tratamiento de la CR se divide en tratamiento sintomático, de transición y preventivo[13].

6.1.1 Tratamiento sintomático

El tratamiento de elección del ataque es el sumatriptán 6 mg vía s.c. (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), pudiendo administrarse hasta dos inyecciones al día. Las formulaciones intranasales de sumatriptán 20 mg y zolmitriptán 5 mg, tienen una menor efectividad y un inicio de acción más lento, pero pueden ser una opción razonable en determinados pacientes[13].

La administración de oxígeno normobárico a la máxima concentración posible (idealmente 100 %), es eficaz en la mayoría de pacientes (**nivel de evidencia I, grado de recomendación C**); se administra con el paciente sentado con una mascarilla que tape boca y nariz durante al menos 15 minutos, preferiblemente con un caudal de oxígeno de 7-12 l/min (incluso 15 l/min)[13]. Se debe evitar en pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria por el riesgo de hipercapnia.

El tratamiento del ataque con derivados ergóticos puede ser una alternativa en ausencia de respuesta al oxígeno y/o triptanes, si bien la dihidroergotamina endovenosa no está disponible en España. La administración de lidocaína intranasal puede ser útil como terapia adyuvante por su efecto rápido, sin embargo su eficacia es moderada[13].

6.1.2 Tratamiento preventivo de transición

La terapia preventiva suele asociarse al tratamiento sintomático, de forma que algunos fármacos preventivos actúan de inmediato (tratamiento de transición), mientras que otros pueden tardar dos semanas o más (tratamiento preventivo retardado). Los corticoides orales y el bloqueo del NOM con anestésicos locales y/o corticoides sirven de terapia de transición hasta que se alcanzan dosis efectivas de fármacos preventivos, y deben iniciarse de forma precoz para reducir la frecuencia y gravedad dolor.

El corticoide más utilizado es la prednisona por vía oral a dosis de 60 mg/día, durante 3-5 días seguido de una reducción de 10 mg cada 3 días[13] (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). En los casos refractarios, se pueden emplear dosis más altas por vía parenteral, por ejemplo, metilprednisolona en bolo intravenoso de 250 mg/día durante 3 días. Estos fármacos deben utilizarse con precaución en pacientes diabéticos, hipertensos o con úlcera gastroduodenal.

El bloqueo del NOM ipsilateral al dolor está indicado cuando el paciente tiene más de dos ataques al día[16] (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Se puede repetir hasta un máximo de 3 veces tras 48-72 horas en caso de ausencia respuesta. Se administra un anestésico local (lidocaína, bupivacaína u otros) de manera aislada o asociado a un corticoide *depot* como triamcinolona o betametasona. El bloqueo del NOM está contraindicado cuando existe un defecto óseo craneal, y en pacientes embarazadas únicamente puede utilizarse lidocaína. Debe realizarse con precaución en pacientes anticoagulados o con patología hematológica, por el mayor riesgo de sangrado local. El manejo terapéutico del paciente con CR en urgencias se detalla en la Figura 4[17].

6.1.3 Tratamiento preventivo estándar

Debe iniciarse de forma combinada con el tratamiento de transición, siendo verapamilo el fármaco de elección tanto en formas episódicas como en crónicas[13]. En pacientes en los que esté contraindicado, una opción a considerar es el topiramato[13]. Las indicaciones para la prescripción del tratamiento preventivo retardado se especifican en el capítulo 58 del manual (*Cefaleas trigémino-autonómicas*, *cefalea tipo tensión* y *otras cefaleas primarias*).

6.2 Tratamiento de otras cefaleas trigémino-autonómicas

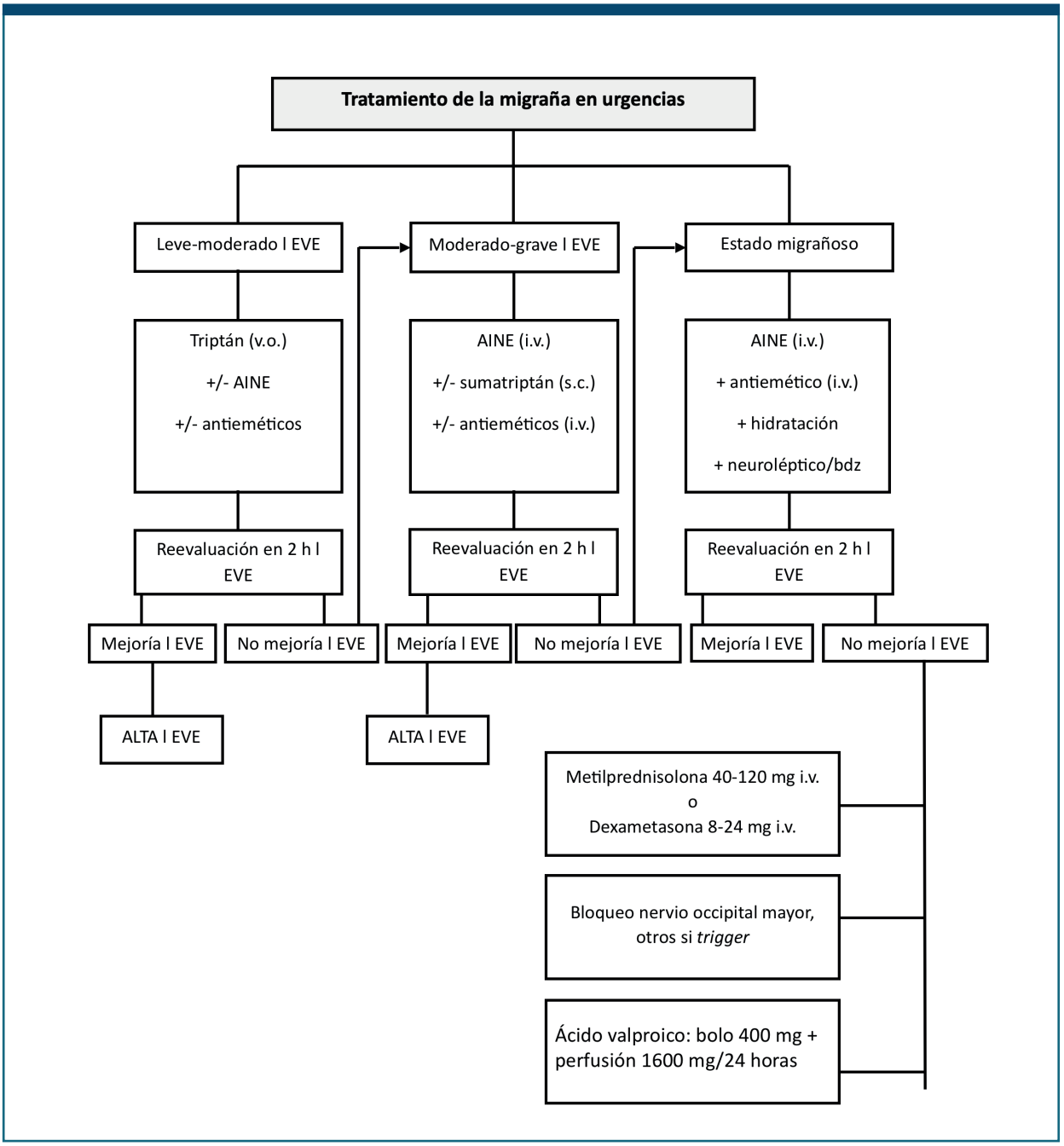
La indometacina es el tratamiento estándar en la hemicránea continua y la hemicránea paroxística. En pacientes en los que esté contraindicada, pueden considerarse otras opciones como los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (celecoxib, etoricoxib) o bien la realización de bloqueos anestésicos[13]. Se ha descrito la supresión rápida del flujo de ataques de SUNCT administrando lidocaína intravenosa a dosis de 1,5-3,5 mg/kg/h, o corticoides vía oral o intravenosa[13] (**nivel de evidencia IV y grado de recomendación C**).

Tabla 5. Fármacos utilizados para el tratamiento de la crisis de migraña y estado migrañoso

Fármaco	Grado de recomendación*	Dosis y vía de administración	Indicación
Analgésicos			
Paracetamol	C	• 1000 mg, oral • 1000 mg, i.v.	• Niños y adolescentes • Embarazo
Metamizol	C	• 575 mg, oral	• Tras otras opciones
AINE			
AAS	A	• 500-1000 mg, oral	• Crisis leve-moderada
Diclofenaco	A	• 50-100 mg, oral • 100 mg, rectal • 75 mg, i.v.	• Crisis leve-moderada
Ibuprofeno	A	• 600-1200 mg, oral	• Crisis leve-moderada
Naproxeno sódico	A	• 550-1100 mg, oral	• Crisis leve-moderada
Dexketoprofeno	B	• 25 mg, oral • 50 mg, i.v.	• Crisis leve-moderada
Triptanes			
Sumatriptán	A	• 50 mg, oral	• Paciente con migraña estándar • Niños y adolescentes
		• 10-20 mg, nasal	• Crisis refractarias a la administración oral • Pacientes con náuseas/vómitos
		• 6 mg, s.c.	• Crisis refractarias a la administración oral y nasal
Zolmitriptán	A	• 2,5-5 mg, oral	• Paciente con migraña estándar
		• 5 mg, nasal	• Crisis refractarias a la administración oral • Pacientes con náuseas/vómitos
Rizatriptán	A	• 5-10 mg, oral	• Crisis intensas y de corta duración
Almotriptán	A	• 12,5 mg, oral	• Pacientes con migraña estándar • Niños y adolescentes • Efectos adversos con otros triptanes
Eletriptán	A	• 20-80 mg, oral	• Crisis leves/moderadas de larga duración
Naratriptán	A	• 2,5 mg, oral	• Crisis leves/moderadas de larga duración • Efectos adversos con otros triptanes
Frovatriptán	A	• 2,5 mg, oral	• Migraña menstrual
Corticoides			
Dexametasona	C	• 4-8 mg, oral • 8-24 mg, i.v.	• Estado migrañoso
Metilprednisolona	C	• 4-40 mg, oral	• Estado migrañoso
Prednisona	C	• 60 mg, oral	• Estado migrañoso
Antieméticos			
Domperidona	B	• 10 mg, oral	• Crisis moderada-grave
		• 20 mg, rectal	• Pacientes con náuseas/vómitos
Metoclopramida	B	• 10 mg, oral	• Crisis moderada-grave • Pacientes con náuseas/vómitos
		• 10-20 mg, i.v.	• Estado migrañoso
Clorpromazina	B	• 12,5-25 mg, oral	• Crisis moderada-grave • Pacientes con náuseas/vómitos
		• 12,5 mg, i.v. • 25-50 mg, i.m.	• Estado migrañoso

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; i.v.: endovenoso; i.m.: intramuscular; mg: miligramos; s.c.: subcutáneo.
*Grado de recomendación GECSEN (Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN): en Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020.
Adaptado de Belvis R, Irimia S, González-García N, García J (eds.). Recomendaciones prácticas de cefaleas para Atención Primaria. En: Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2022. Madrid: Luzan 5; 2022.

Figura 3. Tratamiento del paciente con migraña en urgencias



AINE: antiinflamatorios no esteroideos; bdz: benzodiacepina; i.v.: endovenoso; mg: miligramos; s.c.: subcutáneo; v.o.: vía oral.
Adaptado de Belvis R, Irimia S, González-García N, García J (eds.). Recomendaciones prácticas de cefaleas para Atención Primaria. En: Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2022. Madrid: Luzán 5; 2022.

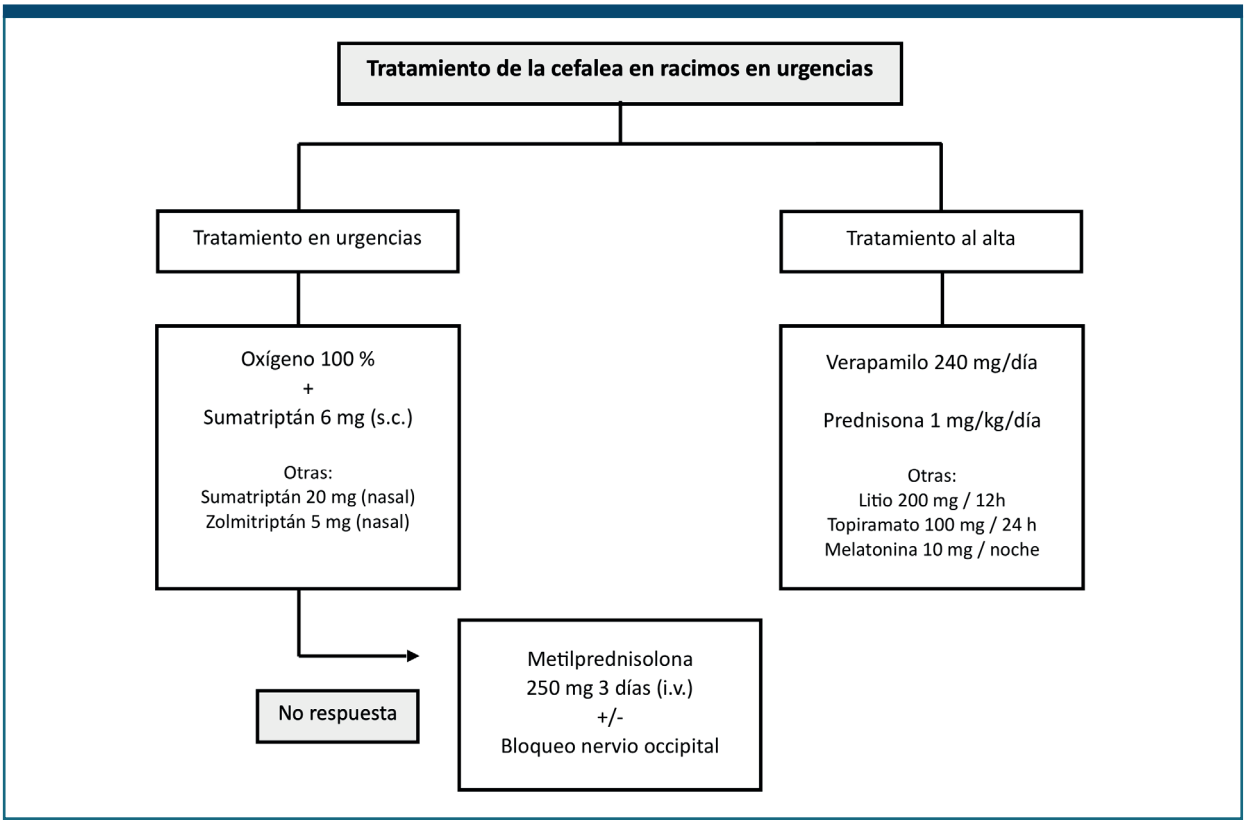
7. TRATAMIENTO DE LAS NEURALGIAS Y ALGIAS EPICRANEALES

7.1 Tratamiento de la neuralgia del trigémino

La gravedad y frecuencia de las crisis de neuralgia del trigémino (NT), que en ocasiones dificulta el uso de medicación oral, puede ocasionar que los pacientes que la padecen acudan a urgencias. Sin embargo, la evidencia disponible sobre tratamientos efectivos en la fase aguda es escasa, sobre todo cuando se precisan tratamientos de acción rápida y/o intravenosos[18].

El tratamiento de la NT en urgencias puede incluir AINE, corticoides, opiáceos, lidocaína, fenitoína y

Figura 4. Tratamiento del paciente con cefalea en racimos en urgencias



I.v.: endovenoso; mg: miligramos; s.c.: subcutáneo.
Adaptado de Macaya Ruiz A, Pozo Rosich P (eds.). Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Madrid: Luzán 5; 2016.

lacosamida. Los opiáceos suelen ser insuficientes y en caso de utilizarse, se recomiendan tandas cortas. Se ha descrito el control rápido de los ataques con lidocaína i.v. (dosis de 1,5-3,5 mg/kg/h) o fenitoína i.v. con impregnación de 500-1000 mg en 500 cc de suero fisiológico en perfusión lenta[19] (**nivel de evidencia IV**). Recientemente, un estudio retrospectivo con lacosamida (rango 50-400 mg) ha demostrado una efectividad algo superior a la fenitoína con una tasa de efectos adversos inferior[20]. Finalmente, se pueden realizar bloqueos de *trigger points*, sobre todo en las neuralgias de ramas terminales del trigémino con lidocaína al 2 % con inyecciones de 0,5-1 ml en cada punto referido por el paciente.

7.2 Tratamiento de la neuralgia del nervio occipital mayor (NOM)

En el tratamiento urgente de la neuralgia del NOM se pueden realizar bloqueos anestésicos con lidocaína o bupivacaína (2-3 ml) y/o esteroides en el punto de emergencia del nervio, siendo una técnica segura y fácil de realizar, pero de duración variable.

8. TRATAMIENTO DE OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS

8.1 Cefalea de la tos primaria, cefalea por ejercicio físico y cefalea asociada a actividad sexual

La brevedad habitual del dolor suele hacer innecesario el tratamiento sintomático. Hay que tranquilizar al paciente y actuar sobre los factores desencadenantes. En el caso de la cefalea por ejercicio físico y la cefalea asociada a actividad sexual, el empleo de un beta-bloqueante o indometacina antes de la actividad puede ser útil para evitar su aparición.

8.2 Cefalea en trueno primaria

Lo más importante en esta cefalea es descartar una causa secundaria. El tratamiento inicial es reposo, analgésicos y antieméticos, si bien la respuesta a

los analgésicos suele ser limitada. Hasta que no se haya descartado de manera certera una hemorragia subaracnoidea se recomienda evitar fármacos que puedan tener efecto antiagregante, tales como los antiinflamatorios no esteroideos. Se recomienda evitar fármacos vasoconstrictores como ergotamínicos y triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y simpaticomiméticos. En ocasiones, se pueden prescribir corticoides o nimodipino de forma empírica hasta comprobar que no existe angeítis o vasoespasmo, respectivamente.

9. CEFALEA EN URGENCIAS EN SITUACIONES ESPECIALES

9.1 Cefalea en urgencias en el embarazo y la lactancia

Las cefaleas primarias son las cefaleas más frecuentes durante el embarazo, con un claro predominio de la migraña, generalmente sin aura, y habitualmente en mujeres con historia previa. Disponemos de pocos datos de seguridad de los fármacos en estas etapas, por lo que en el manejo de la paciente embarazada, existen algunas excepciones. Durante el embarazo es importante reforzar las medidas higiénico-dietéticas que pueden contribuir a una mejor evolución de la migraña.

El tratamiento de la migraña en urgencias se estratificará según la gravedad de las crisis, siendo el paracetamol la molécula más segura en crisis leves-moderadas[13] (**categoría B de la FDA**). Los AINE pueden utilizarse en crisis de intensidad moderada-grave, evitando su uso a partir de la semana 30 debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal. En aquellas pacientes que no respondan a AINE, puede considerarse el uso de sumatriptán oral o intranasal[13] (**categoría C de la FDA**). Por último, el bloqueo anestésico del NOM con lidocaína al 2 % (**categoría B de la FDA**) es una opción eficaz, evitando la adición de corticoide, que puede acelerar el desarrollo del pulmón fetal[21]. No se recomienda el uso de opioides. Con relación a los coadyuvantes antieméticos, la metoclopramida es de elección durante el embarazo, y la domperidona debe evitarse por riesgo de prolongación del QT. Como alternativa para casos más puede usarse ondansetrón; aunque este también atraviesa la placenta y se considera seguro, algunos estudios han relacionado la exposición durante el primer trimestre a este fármaco con efectos adversos sobre el feto. Otras opciones seguras serían la clorpromazina o combinaciones de doxilamina y piridoxina, para el tratamiento del síndrome emético gestacional. En la Tabla 6 se resumen los niveles de seguridad de los principales fármacos utilizados en el tratamiento agudo de la migraña durante la gestación[13].

Por otra parte, en el último trimestre y el posparto aumenta la proporción de cefaleas secundarias graves, sobre todo aquellas relacionadas con estados hipertensivos y procoagulantes[21] (Tabla 7). Por ello, es de especial importancia realizar una anamnesis y exploración física y neurológica completa para detectar potenciales síntomas o signos de alarma. En ese supuesto, debe individualizarse la valoración de riesgo-beneficio de las exploraciones complementarias con resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC). La TC supone una irradiación para el feto <1 mGy y podría plantearse en aquellas pacientes que requieran un diagnóstico urgente (con protección abdominal), evitándose la administración de contraste yodado. La RM cerebral en el primer trimestre debe restringirse a indicaciones maternas en las cuales esta técnica sea imprescindible[13] (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**), evitando el uso de gadolinio.

Durante la lactancia la mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la cefalea representan un riesgo bajo o muy bajo para el lactante. Se recomienda consultar la página www.e-lactancia.org para evaluar el riesgo de cada fármaco[13].

Tabla 6. Fármacos utilizados para el tratamiento de la migraña durante el embarazo en urgencias según categorización de la Food and Drug Administration (FDA)

Categoría B No evidencia de riesgo	Categoría C No puede descartarse riesgo	Categoría D Existe evidencia de riesgo
• Paracetamol • Metoclopramida • Ondansetrón • Lidocaína	• AINE (1T, 2T) • Triptanes • Opiáceos • Clorpromazina • Prednisona	• AINE (3T) • AAS

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; T: trimestre.
Adaptado de Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P (eds.). Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5; 2020.

Tabla 7. Principales causas de cefaleas secundarias en el embarazo y posparto

	Características clínicas	Exploraciones complementarias
Preeclampsia y eclampsia	Cefalea y aura visual atípica	• Medida de TA • Sedimento de orina • RM y angio-RM
Ictus isquémico	Focalidad neurológica	
Trombosis venosa cerebral	Cefalea que aumenta con Valsalva y en decúbito supino	• RM y angio-RM
Disección arterial	Cefalea, dolor cervical y focalidad neurológica	• RM y angio-RM
Apoplejía pituitaria	Cefalea en trueno, alteraciones visuales y del nivel de consciencia	• RM y angio-RM
Hemorragia subaracnoidea	Cefalea en trueno	• RM y angio-RM • Arteriografía
Síndrome de vasoconstricción posterior reversible	Cefalea en trueno que aumenta con Valsalva y actividad física	• Medida de TA • RM y angio-RM
Hipertensión arterial benigna	Cefalea occipital y cifras elevadas de TA	• Medida de TA
Hipertensión intracraneal idiopática	Cefalea que aumenta con Valsalva, papilepedema y alteración de PC	• Fondo de ojo • Campimetría • RM y angio-RM
Infecciones del sistema nervioso central	Cefalea y fiebre	• RM y angio-RM • Punción lumbar
Cefalea pospunción	Cefalea postural horas o días tras la anestesia epidural	• En general, no precisa

PC: pares craneales; RM: resonancia magnética; TA: tensión arterial.

Adaptado de González-García N, *et al*. Headache: pregnancy and breastfeeding. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. Neurologia (Engl Ed). 2022;37:1-12.

9.2 Cefalea en urgencias en la infancia y adolescencia

Las cefaleas en la infancia pueden resultar más difíciles de diagnosticar, teniendo en cuenta que las características están menos definidas. No está indicada la realización rutinaria de pruebas de neuroimagen a niños con cefalea recurrente y exploración neurológica normal. El estudio de elección es la RM y debe considerarse en aquellos pacientes con síntomas o signos de alarma[13] (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**).

La mayoría de las cefaleas en la infancia, como en el adulto, son primarias, principalmente migraña o cefalea tipo tensión. En el tratamiento de la crisis de migraña infantil, el objetivo es conseguir una respuesta rápida y eficaz y que se acompañe de mínimos efectos adversos[13]. Tanto el ibuprofeno (7,5-10 mg/kg) como el paracetamol (15 mg/kg) han demostrado ser eficaces y seguros en este grupo de edad (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). El sumatriptán en su forma intranasal (10 mg) ha demostrado su eficacia en adolescentes (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Igualmente, zolmitriptán oral (2,5 mg), rizatriptán (5 o 10 mg) y almotriptán (6,25 o 12,5 mg) son eficaces en este grupo de edad (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). La combinación de sumatriptán/naproxeno sódico (85/500 mg) puede considerarse también en el tratamiento agudo de la migraña en edad pediátrica (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Finalmente, el uso de metoclopramida o domperidona puede ser útil en el tratamiento de las náuseas y vómitos, pero no existen estudios específicos en la migraña pediátrica.

Otras cefaleas primarias como la cefalea en racimos son muy raras, de forma que solo se han publicado casos o series de casos.

9.3 Cefalea en urgencias en el anciano

Aunque las cefaleas en estos pacientes son principalmente primarias, como la cefalea tipo tensión o la migraña, en la edad avanzada aumenta el riesgo de cefalea secundaria. Por ello se debe incrementar

la sospecha de enfermedad orgánica, lo que conllevará un aumento de solicitud de pruebas diagnósticas, tanto de laboratorio (sobre todo para descartar arteritis temporal), como de imagen. Entre las causas descritas de cefalea secundaria en el ámbito de urgencias, destacan: hemorragia subaracnoidea, arteritis de la temporal, neoplasia intracraneal, traumatismo craneal y fármacos.

Por último, y en cuanto a su manejo terapéutico, las características particulares de estos pacientes (politerapia, enfermedades concomitantes y diferencias farmacocinéticas), así como la ausencia de evidencia científica de los fármacos comúnmente utilizados, hace que el tratamiento de estos cuadros sea más dificultoso y, por tanto, más individualizado. Una opción generalmente efectiva y bien tolerada es el bloqueo anestésico en aquellos casos en los que esté indicado.

10. RESUMEN

La actitud ante un paciente con una cefalea en urgencias debe tener el doble objetivo de aliviar el dolor e identificar en qué pacientes el dolor puede ser debido a un proceso grave. Ambas cosas deben hacerse rápida y simultáneamente, indicándose pruebas complementarias cuando existan datos de alarma que hagan sospechar que se trata de una cefalea secundaria. El tratamiento debe iniciarse de manera precoz, especialmente en pacientes que presenten intolerancia a la vía oral. Es por tanto imprescindible, llegar a un diagnóstico preciso, para seleccionar un tratamiento individualizado, eligiendo a la vía de administración adecuada para cada paciente y para cada tipo de cefalea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burch RC, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends from Government Health Studies. Headache 2018;58:496-505.
2. Goldstein JN, Camargo CA, Pelletier AJ, et al. Headache in the United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. Cephalalgia 2006;26:684-690.
3. Global Burden of Disease 2016 Headache collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic-analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2018;17:954-976.
4. García-Azorín D, Abelaira-Freire J, Rodríguez-Adrada E, et al. Estudio sobre el subtriaje del Sistema de Triaje de Manchester en pacientes que acuden a urgencias por cefalea. Neurología 2020, S0213-4853(20)30275-9. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.019.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.
6. Ramirez-Lassepas M, Espinosa CE, Cicero JJ, et al. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. Arch Neurol 1997;54:1506-1509.
7. Sobri M, Lamont AC, Alias AN, et al. Red flags in patients presenting with headache: clinical indications for neuroimaging. Br J Radiol 2003;76:532-535.
8. Locker TE, Thompson C, Rylance J, et al. The utility of clinical features in patients presenting with nontraumatic headache: an investigation of adults patients attending an emergency department. Headache 2006; 46:954-961.
9. Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, et al. Acute headache: a prospective diagnostic work-up of patients admitted to a general hospital. Eur J Neurol 2008; 15:1293-1299.
10. Singh Rai G, Rai T, Jain L, et al. Evaluation of CT and MRI findings among patients presented with chief complaint of headache in Central India. J Clin Diagn Res 2016;10:TC:21-25.
11. Munoz-Ceron J, Marin-Careaga V, Peña L, et al. Headache at the emergency room: Etiologies, diagnostic usefulness of the ICHD 3 criteria, red and green flags. PLoS ONE 2019;14:e0208728.
12. Orr SL, Aubé M, Becker WJ, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. Cephalalgia. 2015;35:271-84.
13. Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P (eds.). Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5;2020.
14. Belvis R, Irimia S, González-García N, García J (eds.). Recomendaciones prácticas de cefaleas para Atención Primaria. En: Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2022. Madrid: Luzán 5;2022.
15. Leinisch-Dahlke E, Jürgens T, Bogdahn U, et al. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. Cephalalgia. 2005;25:704-8.
16. Santos-Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. Neurología. 2017;32:316-30.

17. Macaya Ruiz A, Pozo Rosich P (eds.). Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Madrid: Luzán 5;2016.
18. Camello ÁG, Oria CG, Romero JV (eds.). Guía práctica de cefaleas. Grupo de estudio de cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). Madrid: Medea; 2021.
19. Pinto MJ, Gomes A, Pinto M, et al. Treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia in the emergency department: A retrospective case series. Headache. 2022;62:1002-1006.
20. Muñoz-Vendrell A, Teixidor S, Sala-Padró J, et al. Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases. Cephalalgia. 2022; 42:1031-1038.
21. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. Neurologia (Engl Ed). 2022;37:1-12.

CAPÍTULO 62

Evaluación y manejo del paciente con dolor neuropático y nociceptivo

Antonio Martínez Salio
Unidad del Dolor, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Profesor asociado de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Jordi Casanova Mollà
Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona.

Eduardo San Pedro Murillo
Servicio de Neurología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor se define (según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, IASP) como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o similar a la asociada, con daño tisular real o potencial[1]. Esta definición de consenso significa que el dolor es una sensación, el sistema somatosensorial informa sobre un estímulo que puede dañar los tejidos y suponer una amenaza para la vida; que es siempre desagradable, es decir, implica una experiencia emocional de sufrimiento; pero que puede ser percibida y vivida como tal en ausencia de daño tisular o de amenaza real.

Esta definición implica que el dolor es siempre una experiencia subjetiva, que puede ser influenciada por factores biológicos, psicológicos y sociales. Dolor no es lo mismo que nocicepción, la experiencia de dolor no se puede inferir únicamente de la actividad en las vías sensoriales (nocicepción), sino que hay un componente adicional que le da valor emocional (límbico) y predictivo (daño actual o potencial) para poner en marcha una posible reacción o conducta, generalmente defensiva. A través de sus experiencias en la vida, los individuos aprenden el significado del dolor y sus implicaciones. Cuando el paciente dice que le duele, sin duda hay dolor, siempre hay que creerle. El médico no debe juzgar la intensidad del dolor ni la subjetividad del enfermo, sino aliviarle. La mejor opción terapéutica va a ser conocer la causa que genera el dolor, siempre que sea posible hay que intentar diagnosticar y tratar la etiología del dolor. Aunque el dolor suele tener una función adaptativa, que es esencial para la supervivencia, puede afectar negativamente la funcionalidad y el bienestar psicológico y social, aspectos todos a tener en cuenta en el tratamiento. La descripción verbal del dolor (descriptores) es muy importante, aunque sea subjetiva, pero también puede darse el caso de que haya una incapacidad para comunicarse, lo que no niega la posibilidad de que tanto seres humanos (recién nacidos, pacientes con demencia o imposibilidad para hablar) como otros animales experimenten dolor.

Según su duración, el dolor se puede clasificar en agudo o crónico. El dolor agudo es el síntoma de alarma por excelencia, avisa al individuo que algo está mal, previene que haya daño adicional e indica que debe buscar ayuda y remedio. Los pacientes con ausencia congénita o adquirida del dolor sufren graves lesiones y mutilaciones. El dolor agudo suele responder al tratamiento de la causa o a la analgesia, no excede en duración al proceso lesivo y desaparece la mayor parte de las veces cuando se cura su causa. Es muy importante una adecuada analgesia del dolor agudo, pues es uno de los principales factores para la cronificación del dolor, el mal control y sufrimiento del dolor agudo. El dolor crónico es aquel que persiste, bien porque su causa no haya desaparecido, o a pesar de la resolución

de esta, e incluso sin que haya un origen conocido. En este caso el dolor puede ser desproporcionado al proceso que lo origina, no evolucionando a la curación. El dolor pierde así su función biológica, provocando trastornos emocionales, físicos, económicos y sociales, sobre el paciente y su entorno. Su mecanismo fisiopatógenico es mal conocido y plantea un desafío terapéutico.

Según su fisiopatología se puede clasificar en nociceptivo (somático o visceral) o no nociceptivo (neuropático, nociplástico o psicógeno) (Tabla 1). El dolor nociceptivo es el generado por un estímulo mecánico, térmico o químico a través de un sistema somatosensorial intacto mediante la activación de nociceptores. Esta activación puede suceder transitoriamente, por ejemplo al contacto con un objeto muy caliente, o puede responder a un proceso mantenido de sensibilización periférica de nociceptores, como sucede cuando hay un proceso inflamatorio. El dolor neuropático, por el contrario, es el producido por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial[2]. Es un síntoma positivo que obliga a la búsqueda de una enfermedad neurológica, sigue el territorio de inervación correspondiente a la topografía de la lesión, y da lugar a síntomas nuevos, desconocidos, aberrantes, distintos de la experiencia previa de otros dolores nociceptivos padecidos. Este dolor responde mal a los analgésicos convencionales y se han de utilizar tratamientos específicos neuromoduladores. Se ha propuesto un sistema de gradación[3] de dicho dolor (Algoritmo 1). El dolor nociplástico sería aquel en el que hay una alteración en la nocicepción en ausencia de lesión real o potencial que active nociceptores o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial[4].

2. EPIDEMIOLOGÍA

El dolor es el principal motivo de consulta en los servicios de urgencia, representando hasta el 78 % de ellas, un tercio manifestándose como dolor intenso[5]. También en atención primaria, con una cifra similar. En la consulta de neurología general, excluidas las cefaleas, primer motivo de consulta, el dolor neuropático es el octavo[6]. Se estima que uno de cada cinco norteamericanos o europeos sufre dolor crónico, siendo la incidencia en España de un 17 %[7], su intensidad se considera entre moderada e intensa en el 12 % de casos y el coste económico podría suponer un 2,5 % del PIB[8]. El dolor crónico se asocia a la edad, al sexo femenino y en modo inverso al nivel socioeconómico. El dolor neuropático es el más frecuente, tras el músculo-esquelético, y representa un tercio de los pacientes que acuden a una unidad del dolor[9]. Este dolor, de difícil manejo, se asocia a depresión, ansiedad y deterioro de la calidad de vida. Se aprecia un aumento de la prevalencia a lo largo del tiempo de los pacientes con dolor crónico en su conjunto, neuropático o no, siendo llamativo tanto el dolor asociado al cáncer, que está presente en el momento del diagnóstico en el 37 % de los pacientes[10] y en fases más avanzadas hasta en un 90 %, o la fibromialgia, ejemplo de dolor nociplástico, que afectaría al 2,30 % de la población española[11].

3. FISIOPATOLOGÍA

La percepción dolorosa es el producto final de una activación normal (dolor nociceptivo) o anormal de nuestro sistema nervioso somatosensorial. Este incluye diferentes modalidades sensitivas (táctil, propiocepción, nocicepción, etc.) y cuando se encuentra lesionado, puede originar dolor, al que llamamos dolor neuropático[3].

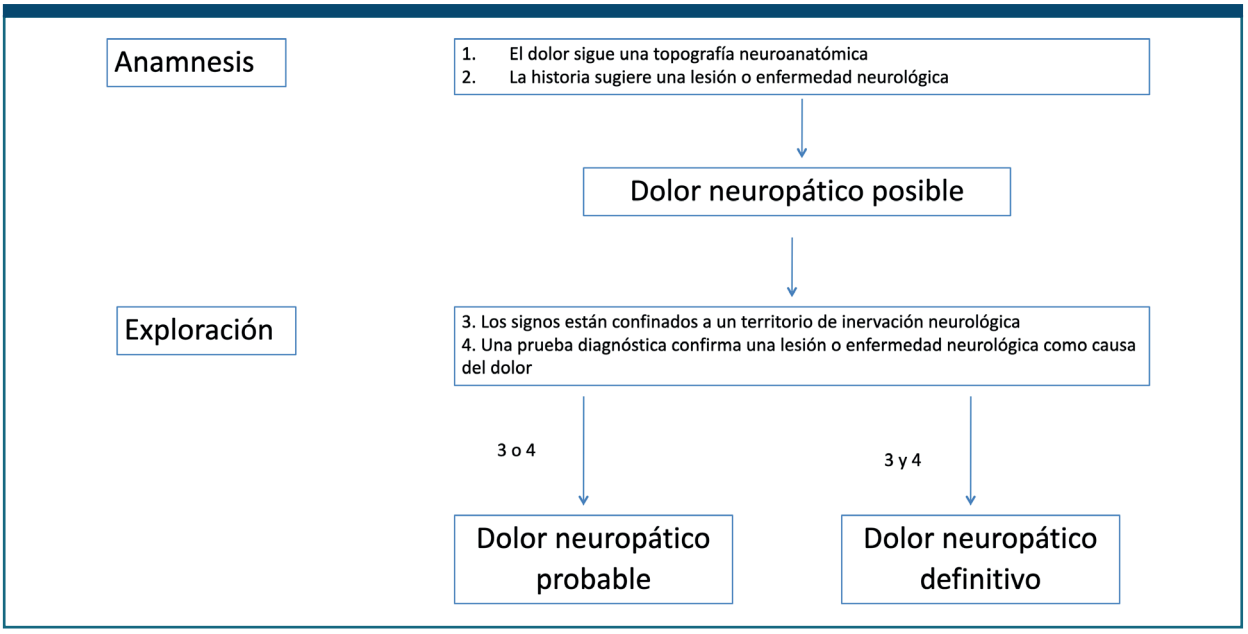
Debemos considerar algunas características específicas de nuestro sistema nociceptivo. En primer lugar los nociceptores, con diferentes umbrales de activación según la modalidad sensitiva y, en general, inactivos en una situación normal (nociceptores silentes), los cuales están sujetos a modificaciones de este umbral según la presencia de múltiples mediadores inflamatorios (sensibilización periférica)[12-14]. En segundo lugar, las fibras nerviosas aferentes procedentes de los nociceptores, que son específicas, poco mielinizadas o sin mielina (fibra fina: fibras Aδ y fibras C) hasta su entrada a nivel del asta dorsal medular donde se va a realizar la primera integración de la señal aferente con interneuronas inhibitorias espinales y vías descendentes del control del dolor[15].

Los múltiples cambios que se producen tras una lesión del sistema somatosensorial y los mecanismos implicados en el dolor neuropático se resumen en la Tabla 2. En la mayoría de los casos el efecto que producen es la ganancia de función o hiperexcitabilidad del sistema somatosensorial[16], que supera el control endógeno (sistema de control descendente del dolor). A medida que esta situación se mantiene, los mecanismos de control fracasan, incluyendo la pérdida de interneuro-

Tabla 1. Clasificación del dolor según su fisiopatología

Dolor nociceptivo Está producido por la respuesta a un estímulo mecánico, térmico o químico que activa de forma fisiológica y transitoria los nociceptores a través de un sistema somatosensorial sin lesión o enfermedad. Puede producirse un fenómeno de sensibilización periférica que lo mantiene en el tiempo debido a causas inflamatorias			
Somático	Piel, músculos, huesos	Sordo, fijo, continuo, bien localizado, congruente con la causa	Artritis de rodilla
Visceral	Órganos huecos, vísceras profundas	Opresivo, punzante, mal localizado, referido, síntomas vegetativos	Dolor cólico intestinal
Dolor no nociceptivo			
Neuropático	Producido por la lesión o enfermedad del sistema somatosensorial (ver diagrama)		Central (lesión medular) o periférico (polineuropatía dolorosa)
Nociplástico	Nocicepción alterada sin evidencia de activación de nociceptores ni lesión o enfermedad del sistema somatosensorial		Síndrome de boca urente
Psicógeno	Es un diagnóstico de exclusión, que además requiere un diagnóstico de enfermedad psiquiátrica		Trastorno somatomorfo
Dolor mixto Dolor que combina más de un tipo de dolor, por ejemplo nociceptivo y neuropático			Dolor lumbociático

Algoritmo 1. Sistema de gradación del dolor neuropático



Adaptado de Treede RD, Jensen TS, Campbell JN *et al.*[3].

nas inhibitorias (principalmente espinales) y los fenómenos de potenciación de la señal aferente contribuyen al mantenimiento de la hiperexcitabilidad[17-19]. Este proceso tiene una repercusión en los procesos cognitivos atencionales, conductuales y emocionales generando conductas de evitación, cambios en el estado de ánimo y pérdida de la capacidad atencional que condicionan al paciente con dolor crónico[20,21].

4. CLÍNICA

El dolor es una experiencia subjetiva, de ahí la necesidad de realizar una historia completa del dolor (Tabla 3). De todo ello, la cualidad del dolor es lo que más nos puede ayudar a diferenciar el tipo de dolor desde un punto de vista fisiopatológico. En el dolor neuropático, los síntomas, pueden ser espontáneos o provocados por otro estímulo. El paciente sufre

Tabla 2. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el dolor

Mecanismo	Lugar donde se produce	Principales ejemplos clínicos
Sensibilización de nociceptores silentes	Nociceptores de las terminaciones sensitivas	Artrosis de rodilla. Dolor facetario vertebral
Cambios en la síntesis (subtipos) de canales de sodio (hiperexcitabilidad)	Fibras nerviosas periféricas (fibra C y fibra Aδ)	Polineuropatia de fibra fina. Neuralgia postherpética. Dolor postamputación
Transmisión efáptica por contacto entre axones (hiperexcitabilidad)	Fibras nerviosas periféricas	Compresión y/o lesión nerviosa traumática (sd. túnel carpiano, neuralgia cubital, neuralgia de Arnold, radiculopatía). Neuralgia trigeminal
Sensibilización central (amplificación de estímulos temporal y/o espacial)	Asta posterior medular. Estructuras de integración sensitiva (tálamo, ínsula posterior)	Neuralgia postherpética. Radiculopatía. Dolor central (mielopatía, post-ictus, esclerosis múltiple)
Pérdida del control descendente del dolor (degeneración neuronas inhibitorias espinales)	Asta posterior medular. Disfunción/lesión del troncoencéfalo	Todos los anteriores

Tabla 3. Historia del dolor

Inicio del dolor	• agudo o gradual • fecha • circunstancias
Evolución	• rítmico: pulsátil o cólico • progresivo • continuo • paroxístico • crónico con intensidad cambiante
Características del dolor actual	
Localización	• localizado • difuso
Distribución	• irradiado • referido: territorio neurológico o miofascial • sin distribución
Cualidad	• somático: bien circunscrito • visceral: difuso • neuropático: aberrante • neuroplástico: mal definido
Intensidad	• escala verbal o numérica
Duración y periodicidad	• continuo o intermitente
Factores desencadenantes y de alivio	• factores desencadenantes, incluyendo repercusión funcional • factores de alivio: posturas, tratamientos
Otros síntomas acompañantes	• síntomas generales • síntomas motores y autonómicos

un dolor que es diferente de la experiencia de las sensaciones dolorosas previas padecidas a lo largo de su vida, de ahí que no tenga buenos descriptores verbales y haya que utilizar analogías o tengamos que usar símiles a partir de una lista de palabras para que escojan las más cercanas a su experiencia dolorosa. Es frecuente que los pacientes narren dolores continuos (tipo urente, descritos como quemazón o escozor) o de tipo profundo, como opresión o tirantez, dolores paroxísticos (tipo punzante, como pinchazos, o lancinante, similares a descargas eléctricas) junto a otras sensaciones no dolorosas como frío, picor, acorchamiento u hormigueo[16]. Aunque estos términos sean sugestivos de un dolor neuropático, dicho diagnóstico, como veremos más adelante, no puede basarse únicamente en la cualidad del dolor, ya que no todos los pacientes con dolor neuropático utilizan estos descriptores y pacientes, con otro tipo de dolor, pueden expresarse de forma muy similar.

Se debe realizar una exploración física general y en el caso del dolor neuropático, neurológica completa de la zona afecta. Podemos encontrar signos motores y autonómicos, pero es fundamental la exploración sensitiva detallada para poder hacer el diagnóstico, ya que se necesita identificar signos sensitivos anormales en una región neuroanatómica conocida. Esto incluye los **signos negativos** (áreas de hipoestesia, anestesia, hipoalgesia o analgesia) y los **signos positivos**: la hiperalgesia (respuesta exagerada dolorosa ante un estímulo que normalmente es doloroso); y la alodinia (respuesta dolorosa ante estímulos que normalmente no son dolorosos). Sus tipos y exploración a pie de cama se detallan en la Tabla 4. Otros signos son la hiperpatía o sumación espacial (el dolor se produce por la repetición de estímulos, que inicialmente se pueden percibir como menos intensos, pero que posteriormente causan un dolor intenso), el signo de Tinel o del neuroma (dolor tipo calambre al percutir la zona donde el nervio periférico está atrapado), el signo de Lasègue (dolor eléctrico irradiado por el territorio radicular al elevar la extremidad inferior, con

sus equivalentes tanto en miembro inferior como superior) y el de Lhermitte (dolor eléctrico irradiado a la columna y extremidades al flexionar el cuello)[22].

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias incluyen test de laboratorio, imagen y otras, para confirmar la sospecha diagnóstica, siguiendo el diagnóstico diferencial, que se detalla en el Algoritmo 2. Tienen especial relevancia las técnicas de exploración utilizadas en el dolor neuropático para objetivar la lesión del sistema nervioso, lo que nos permite pasar del diagnóstico de sospecha (dolor neuropático posible) a un diagnóstico de confirmación (dolor neuropático definitivo) como se define en el Algoritmo 1[3]. Las pruebas funcionales (neurofisiológicas) evalúan diferentes tipos de fibras nerviosas dependiendo del estímulo que se aplique (Tabla 5). Nos permiten identificar una lesión nerviosa (por ejemplo, mediante un electromiograma en un dolor de distribución radicular) o, por otro lado, cuantificar la percepción dolorosa (por ejemplo, la hiperalgesia al obtener los umbrales del dolor en un síndrome de dolor regional complejo). Las pruebas de imagen nos proporcionan información de las causas estructurales que provocan la lesión (por ejemplo, la compresión nerviosa visualizada mediante una resonancia magnética [RM] o una ecografía) a la que posteriormente daremos la relevancia clínica adecuada.

Los estudios de conducción nerviosa (ECN) son la técnica más accesible y de mayor rentabilidad diagnóstica en una lesión de nervio periférico. Sin embargo, no permiten una evaluación selectiva de la vía nociceptiva y hay limitaciones anatómicas que hacen inaccesibles algunos nervios cutáneos o zonas distales. Debemos considerar también que es una oportunidad excelente para explorar con detalle al paciente y ver cómo reacciona al intentar examinar la región dolorosa en comparación con el lado no afecto, proporcionando una información adicional que puede ser determinante en nuestro diagnóstico[23]. Algunas respuestas reflejas como el reflejo trigémino-facial o período de silencio cutáneo nos pueden resultar especialmente útiles para objetivar una lesión nerviosa (nervio trigémino o siringomielia, respectivamente). Los test cuantitativos sensoriales (en inglés, QST) tienen la doble posibilidad de objetivar un déficit o una ganancia funcional, siendo una herramienta necesaria si queremos cuantificar los fenómenos positivos (hiperalgesia y alodinia). Estos resultados los debemos interpretar con precaución al ser subjetivos, pero es la única forma de aproximarnos con exactitud (medible) a la percepción que tiene el paciente. Además, nos permiten evaluar aspectos funcionales complejos respecto a los mecanismos que intervienen en el control del dolor si utilizamos protocolos avanzados como son los dobles estímulos en el test de dolor condicionado (en inglés, CPM) o estímulos repetitivos para evaluar la sumación temporal o espacial. Los centros especializados en el estudio del dolor desde un punto de vista clínico ya incorporan muchos de estos protocolos, aunque la principal limitación es la uniformidad del método y las variables obtenidas consideradas relevantes para evaluar la normalidad[24,25].

En relación a las técnicas específicas que evalúan las terminaciones nerviosas como la microneurografía o la biopsia cutánea, su principal indicación es la polineuropatia dolorosa. En los casos de patrón no longitud dependiente, con ECN normales y presentación clínica de dolor urente (característico de la afectación de fibra C), que se da en un cuarto de los pacientes con polineuropatía de fibra fina, es cuando estas pruebas tienen su mayor rendimiento. La microneurografía permite explorar la hiperexcitabilidad (descargas ectópicas de fibra C y fibra Aδ) mientras que la biopsia cutánea puede confirmar el daño axonal mostrando la pérdida de terminaciones cutáneas)[26,27].

Existen otras técnicas que pueden tener su utilidad en determinadas situaciones clínicas, por ejemplo la respuesta simpática sudomotora que se obtiene de forma sencilla y puede ayudar a documentar la hiperactividad simpática del dolor regional complejo antes de decidir el bloqueo simpático anestésico; también los potenciales evocados somestésicos (PES) o los nociceptivos (LEP o CHEPS) si sospechamos una lesión sensitiva en cualquier segmento de la vía somatosensorial, nos pueden ayudar porque permiten comparar el lado afecto con el contralateral.

6. DIAGNÓSTICO

La anamnesis es la parte más importante en el diagnóstico de un paciente con dolor. Se ha de realizar una historia completa del dolor (Tabla 3) haciendo referencia a su comienzo, evolución y características actuales. Debemos anotar los descriptores que utiliza el paciente que, junto con la exploración, nos van a permitir identificar el tipo de dolor. Si sospecha-

Tabla 4. Signos sensitivos en el paciente con dolor neuropático

Signos	Modo de explorar a pie de cama
Signos negativos	
• Hipo/anestesia - táctil - térmica (frío o calor) - propioceptiva	• Pincel, algodón o gasa • Objeto (rodete o tubo) a 10 o 45 °C • Diapasón
• Hipo/analgesia	• Aguja de seguridad, filamento o clip
Signos positivos	
• Hiperalgesia - mecánica 1) estática 2) *punctata* 3) profunda - térmica (frío o calor)	• Presión sobre la piel • Aguja de seguridad, filamento o clip • Sobre articulaciones o músculos • Objeto (rodete o tubo) a 20 o 40 °C
• Alodinia - mecánica dinámica - térmica (poco útil)	• Estímulo táctil en movimiento • No inferior a 20 °C ni superior a 40 °C
• Hiperpatía o sumación espacial	• Aguja de seguridad, filamento o clip a intervalos de >3 s durante 30 s

Algoritmo 2. Aproximación diagnóstica al paciente con dolor neuropático

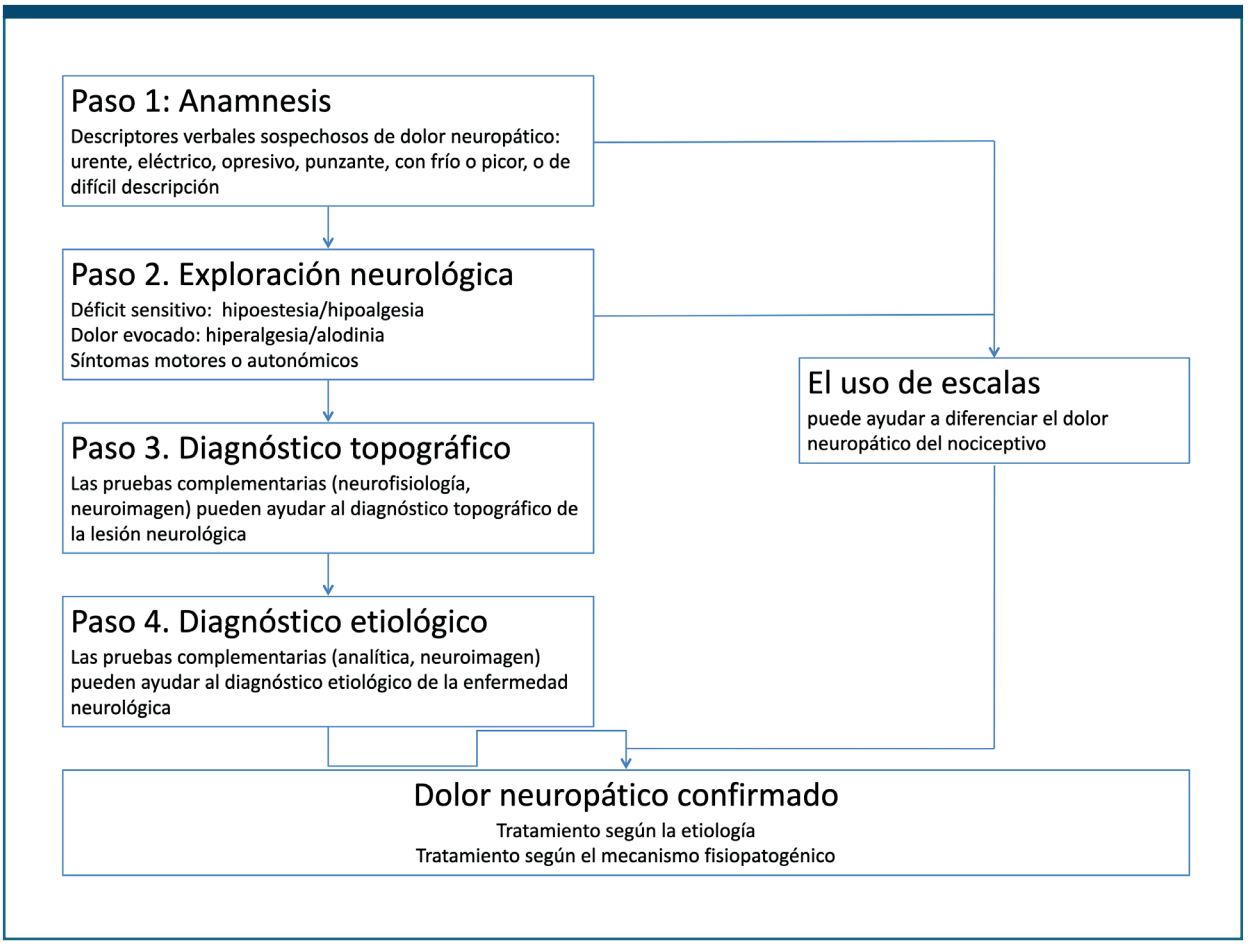


Tabla 5. Pruebas diagnósticas que pueden resultar de utilidad en el estudio del dolor

Test	Signos negativos		Signos positivos	
	fibras mielinizadas	fibras amielínicas/ poco mielinizadas	fibras mielinizadas	fibras amielínicas/ poco mielinizadas
Estudios de conducción nerviosa	sí	-	-	-
EMG	sí	-	sí	-
Respuesta sudomotora simpática cutánea	-	sí	-	-
Potenciales evocados somestésicos	sí	-	-	-
Potenciales evocados por láser/termodo	-	sí	-	sí
Test sensorial cuantitativo	sí	sí	sí	sí
Reflejo cutáneo-muscular o período de silencio cutáneo	sí	sí	-	-
Microneurografía	sí	sí	sí	sí
Biopsia cutánea	sí	sí	-	-

mos un dolor neuropático, tenemos que concretar lo mejor posible la topografía de la lesión. Posteriormente determinar si se necesitan pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico de la lesión neurológica. Finalmente, recopilando las características clínicas y localización tenemos que decidir el mejor tratamiento, sea etiológico o sintomático, si es posible basado en los mecanismos fisiopatogénicos que generan el dolor principal del paciente.

La anamnesis no solo sirve para planificar el tratamiento, sino que es el primer paso de dicho tratamiento. La historia clínica ha de completarse con los antecedentes personales, antecedentes familiares (en especial de dolores crónicos) y una evaluación psicosocial que incluya: experiencia del dolor, conducta ante el dolor, actividad laboral y ganancias, situación social, factores de estrés, uso de alcohol, fármacos y drogas (con especial interés en el consumo de cannabis o el abuso de analgésicos opioides) y si existe trastorno del estado del ánimo asociado o la necesidad de apoyo psicológico o psiquiátrico.

En la exploración física general es recomendable incluir articulaciones, músculos y localización de puntos gatillo, y neurológica completa incluyendo la sensibilidad en todas sus modalidades. Dicha exploración requiere la colaboración del paciente y se puede efectuar a pie de cama con un sencillo instrumental: algodón o cepillo, clip, tubos de vidrio o rodetes metálicos, diapasón, compás, filamentos de von Frey (Tabla 4). Con ello, se determinan los territorios con déficit sensitivo y con dolor evocado, así como puntos de Tinel. Es recomendable dibujar en distintos colores las diferentes áreas de alteración sensitiva y fotografiarlas para el diagnóstico y evolución del paciente.

Las pruebas complementarias están dirigidas a buscar la etiología del dolor o, como se ha explicado previamente, a confirmar el dolor neuropático. Existen dos tipos de escalas que pueden ayudar al diagnóstico: por una parte, escalas sencillas, para medir intensidad y respuesta al tratamiento —escala categórica verbal, la escala de caras para niños o pacientes con dificultad de expresión, la escala numérica verbal o la escala visual analógica (EVA)— y por otra las que pueden servir de ayuda para diferenciar un dolor neuropático de uno nociceptivo —*Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs* (LANSS), ID-Pain y DN4—, todas validadas al español[28]. Un algoritmo diagnóstico para el dolor neuropático se expone en la Figura 2.

7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico diferencial del paciente con dolor, tiene una doble vertiente: etiológico, de enfermedad neurológica, y fisiopatogénico, del tipo de dolor. El primer paso es el diagnóstico sindrómico, en el que, mediante la anamnesis y la exploración, definimos cuáles son las características clínicas del dolor. El segundo paso corresponde al diagnóstico topográfico, que consiste en determinar cuál es la estructura que está originando el dolor. El diagnóstico topográfico es vital para acotar el tercer y último paso, el diagnóstico etiológico, es decir, determinar cuál es la naturaleza del proceso que está comprometiendo dicha estructura, generando como consecuencia

dolor. Pero, como veremos, no siempre existe un tratamiento curativo etiológico del dolor o no se llega a una etiología concreta, por lo que es importante hacer un diagnóstico fisiopatogénico del tipo de dolor, o de los distintos componentes del dolor, fundamentalmente diferenciando el dolor nociceptivo del neuropático. Dicho diagnóstico diferencial se detalla en la Tabla 6.

El diagnóstico diferencial del dolor nociceptivo excede los límites de este capítulo, pero se recomienda una aproximación topográfica separando el dolor cervical, en miembro superior, dolor lumbar y de miembro inferior, para orientar la búsqueda de la etiología. Esta aproximación se resume en la Tabla 7. En el caso del dolor neuropático, tras un diagnóstico sindrómico, se puede localizar una topografía (Tabla 8) y tras ello, una etiología (Tabla 9). El dolor nociplástico no debería ser únicamente un diagnóstico de exclusión tras haber descartado procesos que originan dolor nociceptivo (fundamentalmente dolores miofasciales, cuadros reumatológicos o autoinmunes) o dolores neuropáticos (polineuropatías) sino que es necesario buscar datos positivos de diagnóstico, dado que en ocasiones puede coexistir en el mismo paciente más de un tipo de dolor, lo que tiene implicaciones en su tratamiento. Así, el cuadro más característico, la fibromialgia, no se debe basar únicamente en la palpación de puntos clásicos de hipersensibilidad a la presión, sino también de la presencia de fatiga, trastornos del sueño y otros síntomas acompañantes (alteración cognitiva, cefalea, dolor abdominal, trastorno del estado de ánimo), siendo un diagnóstico clínico, en el que las pruebas complementarias, salvo en entornos de investigación, son útiles solo para hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades[29-31].

Las causas más frecuentes de dolor neuropático las podemos dividir en:

1) Lesiones de nervio periférico

Las neuropatías periféricas son la causa más frecuente de dolor neuropático, siendo la polineuropatía diabética el ejemplo más clásico de este grupo. Una lista de las polineuropatías dolorosas se detalla en la Tabla 10. Las mononeuropatías, isquémicas o traumáticas, normalmente por síndromes por atrapamiento, son otra causa de dolor, estando detalladas las principales en la Tabla 11. Por último, las mononeuropatías múltiples, habitualmente inmunomediadas (destacan las vasculitis y la diabetes), afectando a varios troncos nerviosos individuales, además de déficit sensitivo y motor, como en el caso anterior, suelen cursar con mucho dolor en los territorios de afectación nerviosa. Las neuropatías craneales se tratan en otros capítulos.

2) Lesiones del ganglio dorsal

El dolor neuropático es el síntoma más importante tanto del herpes zóster agudo en el que el dolor puede preceder o coincidir con las lesiones cutáneas, como la neuralgia postherpética, que es la persistencia del dolor tras la desaparición del herpes zóster agudo y que puede ocurrir en un 30 % de los pacientes que sufren el primero. Otros síndromes dolorosos del ganglio dorsal son la neuropatía sensitiva paraneoplásica y la autoinmune, en la que la rápida evolución del primero y la clínica acompañante sistémica del segundo, orientan a la etiología para enfocar su tratamiento.

3) Lesiones del plexo

Las plexopatías, braquial o lumbar, junto a síntomas motores y sensitivos, se acompañan de un dolor, que puede ser el primer síntoma, precediendo a la debilidad y la atrofia en los cuadros de neuralgia amiotrófica (Tabla 12), un síntoma acompañante en el síndrome del desfiladero torácico a los síntomas sensitivos y posteriormente motores (las maniobras de provocación se muestran en la Figura 1), y predominante en las plexopatías por proceso oncológico (infiltración tumoral vs postradioterapia, cuyo diagnóstico diferencial se muestra en la Tabla 13), traumáticas, inflamatorias, infecciosas, diabéticas o idiopáticas. La avulsión del plexo braquial, consecuencia de un accidente en el que hay una lesión de un miembro, normalmente el superior, en abducción o hiperextensión, junto a una parálisis fláccida y pérdida sensitiva, origina un dolor mixto de muy difícil manejo.

4) Lesiones radiculares

Las radiculopatías, provocadas por la distensión de las raíces cervicales y lumbares debido a la compresión de un disco o una prominencia ósea, o por un proceso inflamatorio local (discitis, osteomilitis, abscesos epidurales) originan un dolor mixto, nociceptivo en la columna y neuropático

Tabla 6. Diagnóstico diferencial entre dolor nociceptivo y neuropático

Dolor nociceptivo	Dolor neuropático
El paciente no añade ninguna otra cualidad al dolor (el dolor es solo dolor), bien definido, similar a dolores previos, con descripciones comprensibles para el explorador	El dolor tiene cualidades sensitivas asociadas desconocidas, difíciles de describir por el paciente, pues quedan fuera su experiencia habitual (que pueden ser espontaneas o provocadas por un estímulo)
Aunque puede haber una percepción exagerada del dolor, hay una causa local que lo justifica (p. ej.: herida, inflamación)	Puede haber una percepción exagerada del dolor (hiperpatía, hiperalgesia, alodinia) sin causa local
No debería haber déficit sensitivo asociado (hipo/anestesia o hipo/analgesia)	Puede haber hipo/anestesia o hipo/analgesia (paradójicamente) asociadas
El dolor suele limitarse a la región axial/proximal o a alguna zona concreta de la extremidad, aunque puede ser irradiado o referido, desbordando la propia estructura comprometida	El dolor suele localizarse tanto a nivel axial (columna cervical y lumbosacra) como de la extremidad (brazo y piernas), normalmente siguiendo territorios sensitivos. Hay excepciones como son los dolores por lesión del sistema nervioso central (dolor central post ictus, lesiones intramedulares) o el síndrome de dolor regional complejo
Suele haber una coincidencia entre la zona de origen del dolor y su localización percibida por el paciente	Las maniobras provocadoras del dolor están relacionadas con cambios mecánicos (normalmente compresión) en la localización en la que se ha afectado la estructura nerviosa, que no tiene por qué estar relacionada con la localización del dolor
No debe existir clínica neurológica focal asociada (ni negativa ni positiva)	Suele haber datos en la exploración de un déficit neurológico focal asociado al cuadro de dolor

Tabla 7. Diagnóstico diferencial del dolor nociceptivo

		Región			
		Axial (columna)		Extremidad	
Hemicuerpo	Superior	**Cervicalgia** • **Localizado**: artrosis interapofisaria, artritis juvenil y del adulto, latigazo cervical tendinitis del esternocleidomastoideo, distonía focal, Paget, Chiari, neuralgia occipital, disección carotidea, infecciones (faringitis, osteomielitis, meningitis), neoplasias (óseas y tumores glómicos) • **Irradiado**: articulación témporo-mandibular, cardiopatía isquémica, disección aórtica, hernia de hiato, ulcus gástrico, tumor (páncreas, Pancoast)	**Cervico-braquialgia** normalmente neurogénicas ocasionalmente AR o EA también PM **Dolor generalizado** **Procesos reumatológicos** • AR - Artritis reumatoide • EA - Espondilitis anquilosante • PMR - Polimialgia reumática **Fibromialgia**	**Braquialgia** **Loc. variable** • oclusión arterial aguda • fenómeno de Raynaud • cardiopatía isquémica • sdrme. de Dressler • tumor glómico • artropatía hipertrófica • miositis bacteriana	**Omalgia (hombro)** • rotura del manguito de los rotadores • bursitis subacromial • tendinitis bicipital • capsulitis adhesiva • osteoartritis glenohumeral • osteoartritis acromioclavicular **Anconalgia (codo)** • epicondilitis lateral (codo de tenista) • epicondilitis medial (codo de golfista) **Queiralgia (mano)** • tenosinovitis digital estenosante • enfermedad de De Quervain
	Inferior	**Lumbalgia** • congénitas (espondilosis y espondilolistesis, acondroplasia, vertebras de transición), degenerativas (artrosis, hernias de disco), infecciones (discitis aguda, espondilitis tuberculosa, sacroileitis), enfermedades metabólicas (osteoporosis, Paget), tumores (benignos [meningioma, neurinoma, osteoma], malignos [mieloma, linfoma, granuloma eosinófilo, metástasis {mama, pulmón, próstata}]), traumatismos, artritis no infecciosa	**Lumbo-cruralgia** • normalmente neurogénicas • ocasionalmente AR o EA • también espondilolistesis	**Cruralgia** **Con el ejercicio** • claudicación vascular • miopatías metabólicas	**Coxalgia (cadera)** • bursitis trocantérea • bursitis ileopectínea **Gonalgia (rodilla)** • sdrme. del tracto iliotibial • bursitis prepatelar • bursitis anserina **Podalgia (pie)** • talalgia y dolor en la fascia plantar • causas locales (tumores nerviosos y óseos) • artritis y sacroileitis

Tabla 8. Diagnóstico topográfico del dolor neuropático

Cualidad			Localización		Factores modificadores
			Componente neuropático	Componente nociceptivo	
Medular	**Intra**	Suele ser neuropático pero protopático (mal localizado, persistente en el tiempo)	En región axial o proximal en la extremidad, con tendencia a la bilateralidad y la simetría. No suele irradiar a regiones distales, y si lo hace, difusamente	No suele existir, y si está presente, afecta a columna	En general no claros Si cervical, flexo-extensión del cuello (signo de Lhermitte)
Radicular	**Extra (M-R)**	Por su localización las lesiones extramedulares (M-R) tienden a comprometer simultáneamente la médula espinal (M) y las raíces (R), provocando dolor de características mixtas entre un dolor propiamente medular (descrito arriba) y un dolor radicular (descrito abajo)			
	Puro	**Tienen dos componentes**: Uno **neuropático**, distribuido en el territorio de inervación de la estructura nerviosa, y que tiende al paroxismo, aunque puede quedar un fondo de dolor persistente, mal definido; y uno **nociceptivo** normalmente localizado en el lugar en que la estructura nerviosa se ve afectada	Se irradia por la extremidad siguiendo la distribución metamérica, con frecuencia hasta regiones distales, incluso los dedos según la raíz (C6/C7/C8 en miembro superior, L5/S1 en inferior)	Afecta la columna, con relativo respeto de la extremidad proximal	↑ cuando ↑ la presión intrarraquídea (p.ej.: maniobra de Valsalva y posición de decúbito) y; **Maniobra de Spurling**: se reproduce el componente neuropático con la extensión y rotación de la cabeza hacia el lado doloroso
Plexo			Se irradia por toda la extremidad, pudiendo alcanzar regiones distales (incluso los dedos) pero no se limita a un solo territorio radicular	Afecta la parte proximal de la extremidad, con relativo respeto de la columna	**Maniobras de provocación**; en el síndrome del piriforme (EI) y del desfiladero torácico (ES). **Posición neutra antiálgica:** *ES: codo sujeto y aproximado al cuerpo *EI: flexión media de la cadera **Otros:** empeoramiento nocturno en plexitis
Nervio			Se irradia por el territorio de inervación del tronco nervioso correspondiente	Afecta localmente a la zona donde se compromete el tronco nervioso	**A destacar el signo de**: **Tinel**: se reproduce el componente neuropático del dolor a la percusión en el lugar de afectación (compresión) del tronco nervioso en forma de paroxismo (dolor tipo descarga eléctrica)

por el área de irradiación radicular, junto a síntomas sensitivos e hiporreflexia. La estenosis de canal lumbar, que genera un cuadro de claudicación de la marcha, llamado neurógeno, debe diferenciarse de la claudicación vascular, cuyas diferencias se señalan en la Tabla 14. Los dolores de amputación, que sufren los pacientes que pierden un miembro, pueden ser de dos tipos: dolor de muñón, localizado en el extremo amputado, debido a neuroma, infección o mala adaptación a la prótesis; y el miembro fantasma doloroso, consistente en la precepción real y viva de dolor en el miembro amputado.

5) Síndrome del dolor regional complejo

El término agrupa dos cuadros muy distintos, que comparten signos y síntomas comunes: el tipo I (antigua distrofia simpático-refleja), tras traumatismo, cirugía o inmovilización, sin lesión de nervio periférico mayor y el tipo II (antigua causalgia), en el que sí hay lesión nerviosa. Tras dicha lesión, se produce un dolor desproporcionado al estímulo y que excede el área del traumatismo o la distribución del nervio, a veces no solo proximal sino en espejo, acompañado de edema, cambios del flujo sanguíneo (temperatura o color) o actividad sudomotora, pudiéndose acompañar posteriormente de trastornos tróficos, debilidad, movimientos anormales, pérdida sensitiva y conducta evitativa o proteccionista de la zona afecta.

6) Lesiones del sistema nervioso central

Las causas más frecuentes de dolor neuropático central se detallan en la Tabla 15. De ellas las más frecuentes son el traumatismo medular por delante de las mielitis, y el dolor central posictus. Este cuadro, que sucede tras un ictus que afecta a la vía somatosensorial, suele ser de inicio tardío, afecta a toda el área de hipoestesia

Tabla 9. Diagnóstico etiológico del dolor neuropático

<table>
<tr><th colspan="2">Médula espinal</th><th>Raíces</th><th colspan="2">Plexos</th><th>Troncos</th></tr>
<tr><th>Intra</th><th>Extra (M-R)</th><th>Puras</th><th colspan="3">Indistinto extremidad superior (ES) o inferior (EI)</th></tr>
<tr><td>Tumor intraxial
• Ependimoma
• Glioma
- Siringomielia
- Procesos inflamatorios (mielitis)
- Malformación vascular (especialmente fístula-arterio-venosa</td><td>Tumores extraaxiales
• Meningioma
• Neurinoma
- Espondiloartrosis (hernias discales)
- Osteomielitis con abscesos epidurales
- Hematoma epidural
- Traumatismos</td><td>Hernias discales
• Causas extra-medular: de ellas, cualquiera, si limitada, puede dar afectación pura de una o más raíces (ver a la izquierda)
• además:
Habitualmente monorradicular:
- Discitis
- Herpes zóster
Habitualmente polirradicular:
- Carcinomatosis meníngea
- Meningitis subaguda/crónica
- Aracnoiditis (no infecciosa</td><td colspan="2">• Traumatismos
• Relacionado con proceso oncológico:
- Plexopatía tumoral (metastásica o no)
- Plexopatía post-radioterapia
• Plexitis aguda (neuralgia amiotrófica) Relacionadas o no con la DM (ver abajo)</td><td>• Mononeuritis multiplex (típico de vasculitis de pequeño vaso)
• Polineuropatías dolorosas (especialmente dolorosas las que afectan a la fibra fina)
• Neuropatías mecánicas/atrapamiento (abajo)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3">Extremidad superior (plexo braquial y sus nervios)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td>PLEXO BRAQUIAL
• Plexitis aguda (neuralgia amiotrófica)
- Plexo braquial (Parsonage-Turner) NO suele estar relacionada con la DM
- Plexitis braquial familiar aguda
• Otros
- Sdrme. del desfiladero torácico
- Lesión ápex pulmonar (TBC, Pancoast)</td><td colspan="2">• Neuropatías mecánicas
- Síndrome del túnel carpiano
- Síndrome atrapamiento cubital en codo
- Síndrome del interóseo posterior
- Atrapamiento del nervio supraescapular</td></tr>
<tr><td colspan="6">Hemicuerpo inferior (raíces [lumbares y/o sacras], plexo [lumbar y/o sacro], y sus nervios)</td></tr>
<tr><td>Además de las arriba comentadas
Cono medular</td><td>Además de las arriba comentadas
Estenosis del canal lumbar</td><td>Además de las arriba comentadas
Cola de caballo</td><td colspan="2">Plexo lumbar y/o sacro
• Plexitis aguda (neuralgia amiotrófica)
- Plexo lumbo-sacro (Bruns-Garland) SI suele estar relacionada con la DM
• Otros
- Hematomas retroperitoneales
- Abscesos retroperitoneales</td><td>• Neuropatías mecánicas
- Neuropatía femoral
- Meralgiaparestética
- Síndrome del seno piriforme (ciático)
- Otras causas de neuropatía ciática
- Síndrome del túnel tarsiano
- Neuroma de Morton</td></tr>
</table>

M-R: mielo-radicular.

o solo a una parte del mismo, normalmente con más de una cualidad, siendo común la presencia de dolores paroxísticos superimpuestos y las exacerbaciones con el movimiento, la fatiga y los cambios del estado de ánimo. Se acompaña de pérdida de sensitiva, hiperalgesia o alodinia, no tienden a la curación pero se modifican con el tiempo, añadiéndose dolores nociceptivos por degeneración precoz de las articulaciones incluidas en la zona de hipoestesia residual.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento comienza en la anamnesis, comprendiendo la vivencia del dolor del paciente y estableciendo un objetivo realista, ya que la cura total de la dolencia no siempre es posible. Aunque es fundamental reducir la intensidad del dolor, la guía fundamental del tratamiento es mejorar las capacidades funcionales del sujeto. Siempre se ha de buscar la causa del dolor para un tratamiento etiológico del mismo, sin que esa búsqueda retrase el inicio de la analgesia, pero a veces no existe o no es posible, y de ahí la necesidad de analizar los mecanismos fisiopatogénicos que generan los distintos componentes del dolor del paciente y diseñar un tratamiento orientado a esos mecanismos. El tratamiento ha de ser precoz, agresivo y adaptado a la intensidad del dolor, ya que la percepción del dolor es un proceso dinámico, y dolores que responden a un tratamiento al inicio, pueden ser refractarios si se tratan más tarde; normalmente combinado, usando diferentes modalidades farmacológicas, que son la base, y no farmacológicas, incluyendo las posibles comorbilidades que interfieren el manejo del dolor; multidisciplinar, con participación de distintos profesionales sanitarios, y por último, individualizado.

Tabla 10. Neuropatías periféricas dolorosas

Neuropatías diabéticas	• Neuropatía diabética crónica dolorosa Neuropatía distal de fibra fina Neuropatía sensitiva distal con afectación de fibra fina • Neuropatía diabética aguda dolorosa Radiculoplexopatía aguda lumbar Radiculopatía torácica aguda Neuropatía sensitiva distal aguda Neuropatía insulínica
Neuropatía tóxica y por fármacos	• Neuropatía toxica: arsénico, cianuro, talio • Neuropatía por fármacos: isoniacida, oro, nitrofurantoína, cisplatino, vincristina, paclitaxel, disulfiram, zidovudina, talidomida, metronidazol, linezolid, estatinas, bortezomib, inhibidores TNF
Neuropatía metabólica/nutricional	• Neuropatía alcohólica aguda • Neuropatía asociada a hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico • Neuropatía asociada a pelagra, beriberi, síndrome de Strachan, fólico, vitamina B12
Neuropatía sensitiva paraneoplásica	
Neuropatía asociada a disproteinemias y crioglobulinemia	
Neuropatía vasculítica e inmunomediada	• Síndrome de Sjögren, enfermedad celiaca, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal
Neuropatía amiloidea (primaria o familiar)	
Neuropatía asociada al VIH	• Enfermedad de Chagas
Neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas	
Enfermedad de Fabry	
Neuropatía de fibra fina distal idiopática	

El tratamiento farmacológico inicial del dolor nociceptivo se basa en la escalera analgésica de la OMS (Organización Mundial de la Salud) (Tabla 16) teniendo en cuenta que: se debe usar como un ascensor analgésico, esto es, comenzar por el fármaco adecuado a la intensidad del dolor, sin necesidad de escalonamiento; no asociar dos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o dos opioides (salvo que se asocie un segundo para el dolor irruptivo, fundamentalmente oncológico), y por último, asociar coadyuvantes, que son fármacos utilizados para el control de otros síntomas asociados o para el dolor neuropático (además de los descritos más adelante para este, podemos incluir corticoides, neurolépticos, benzodiacepinas o miorrelajantes, anestésicos, toxina botulínica) que se asocian en cada escalón si están indicados y que se deben mantener aunque se cambie de escalón. Los pacientes con dolor continuo o recurrente requieren una pauta fija de analgesia, con alguna pauta de rescate que nos permita titular la dosis necesaria, pero evitar el uso a demanda. Se incluyen en esta clasificación los analgésicos convencionales, con efecto techo y sinérgicos con los opioides, como son el paracetamol (analgésico y antipirético), el metamizol (con escasa actividad antiinflamatoria), los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, con menor toxicidad gastrointestinal. Las dosis se detallan en la Tabla 17. Una consideración especial ha de hacerse respecto a los opioides, medicamentos de gran potencia analgésica y sin techo terapéutico, cuya indicación ha de ser individualizada, iniciándose con dosis bajas y preparados de corta duración, siempre asociados a otro tipo de fármacos, con necesidad de monitorizar al paciente periódicamente para ver respuesta, titulación, riesgo de adicción o mal uso.

El tratamiento del dolor neuropático difiere del nociceptivo en que no suele responder a los tratamientos analgésicos habituales, el tratamiento etiológico no existe o el dolor persiste a pesar del tratamiento de la causa, por lo que se usan fármacos recogidos como adyuvantes en la escala analgésica de la OMS. Es práctica habitual combinar ambos, si es un dolor mixto con componente nociceptivo, por ser aquellos

Tabla 11. Neuropatías por compresión

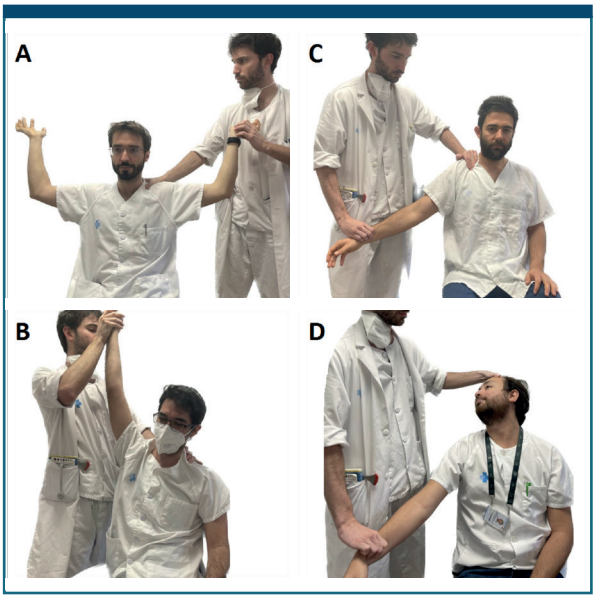
Neuropatía compresiva	Nervio	Nivel de compresión	Distribución	Factores modificadores
Síndrome del túnel carpiano	Mediano	Túnel del carpo y con menos frecuencia: Interóseo anterior Pronador redondo Ligamento de Struthers	Dolor nociceptivo local en el lugar de compresión y dolor/disestesias 1,2,3 y mitad del 4º dedo de la mano. Se puede extender proximalmente desbordando el territorio de inervación (de hecho, es frecuente el dolor en palma, inervada por una rama que sale proximal al túnel carpiano)	Peor: movimientos repetidos de flexo-extensión de la muñeca (limpiar, teclear) y por la noche. Además, de Tinel, signo de Phalen + (1 minuto de flexión de las muñecas reproduce las parestesias en territorio del mediano)
Síndromes de atrapamiento cubital (codo y Guyon)	Cubital	Escotadura epicondilar o arcada aponeurótica (túnel del cubital) Canal de Guyon	Predominan las parestesias sobre el dolor, en 4º lateral y 5º dedo de la mano. Dolor nociceptivo local a nivel del atrapamiento (codo medial en primer caso, base de la eminencia en el segundo)	Peor con postura sostenida de flexión (por ejemplo, durante el sueño). Tinel + en lugar de compresión (canal epicondilar y base de eminencia tenar)
Síndrome del interóseo posterior	Interóseo posterior (radial)	Arcada de Fröhse	Dolor nociceptivo osteomuscular en antebrazo lateral (como el del codo de tenista). El interóseo es motor puro, por lo que no da fenómenos sensitivos positivos per se, si paresia en dedos > muñeca (mano péndula)	El dolor aumenta con la movilización de los músculos de la arcada (supinación). También en codo lateral con extensión de dedos, codo, muñeca
Queiralgia parestésica	Rama del radial superficial	A nivel de la muñeca	Dolor/disestesias en el dorso de la mano, (región radial, entre 1º y 2º metacarpianos)	No hay factores específicos descritos
Atrapamiento supraescapular	Supraescapular	Escotadura supraescapular (ligamento transverso escapular)	Dolor nociceptivo osteomuscular profundo en el borde superior de la escapula, a veces más lateral	Peor con el movimiento del hombro
Síndrome del piriforme	Puede dar a veces neuropatía ciática	Bajo el músculo piriforme (es una entidad no obstante controvertida)	Región glútea, irradia a cara posterior del muslo	Maniobras específicas Peor sentado y al levantarse de la cama
Neuropatía ciática	Nervio ciático	Variable, habitualmente más allá de la salida de la escotadura ciática	Cara posterior del muslo, y toda la pierna, incluido pie	Delgadez, inmovilidad prolongada
Meralgia parestésica	Cutáneo femoral lateral	Ligamento inguinal (entre pubis y espina iliaca antero-superior)	Cara anterior del muslo	↑ Perímetro abdominal (obesidad, ascitis, embarazo) Trauma local (cinturón, faja)
Síndrome del túnel tarsiano	Tibial posterior	Túnel del tarso (posterior al maléolo medial)	En planta del pie a veces talón o incluso el gemelo.	Peor con bipedestación, marcha y en la noche. Tinel posterior a maléolo medial
Neuroma de Morton	Interdigitales	Fibrosis perineural por microtrauma repetido	Cabeza de los metatarsianos	Peor: bipedestación, marcha y en la noche

de más rápida acción o por ser útiles para ambos tipos de dolor, como en el caso de los opioides, con las reservas antes expresadas. Las dosis se recogen en la Tabla 18. Los fármacos de primera línea son los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, o los duales, venlafaxina y duloxetina, que son mejor tolerados. Los ligandos de la subunidad α-2-δ de los canales de calcio voltaje-dependientes (gabapentina o pregabalina) son una alternativa a la primera línea. En pacientes con dolor neuropático periférico localizado, en especial, neuralgia postherpética, lesiones de nervio o cicatriz dolorosa, los tratamientos tópicos con parches de lidocaína al 5 % y capsaicina al 8 % son una buena alternativa a los fármacos ora-

Tabla 12. Neuralgia amiotrófica en miembro superior e inferior

Término	Braquial	Lumbosacra
Factores comunes	Dolor intenso, en región axial y proximal de la extremidad, seguido de atrofia en dicha zona. Más en varones. Posible mecanismo inmunomediado	
Epónimo	Parsonage-Turner	Bruns-Garland
Mecanismo	Probablemente inmunomediado, 50 % atcd típico (trauma, infección viral, etc.). Algún caso relacionado con DM tipo 2	Estrecha relación con la DM tipo 2 (el cuadro suele precederse de clínica cardinal). Algún caso inmunomediado
Edad de debut	Predomina en 4ª década de la vida	Edad avanzada
Bilateralidad	Posible 30 %. Puede recurrir	La bilateralidad es la norma

Figura 1. Maniobras de provocación para el síndrome del desfiladero torácico



A) Maniobra de Roos; B) Maniobra de Wright; C) Maniobra de Eden; D) Maniobra de Adson.

Tabla 13. Plexopatía infiltrativa tumoral vs. post radioterapia

	Metastásica	Post-radioterapia
Dolor	Intenso (90 %)	Ausente o leve
Distribución	C7-C8	C5-C6
Horner	Posible (45 %)	No
Linfedema	Raro	Frecuente
Mioquimias	No	Sí
Neuroimagen	Lesión con efecto masa	Pérdida definición de planos

les. La carbamazepina es de elección en la neuralgia del trigémino, y por analogía, esta y sus derivados (acetato de eslicarbazepina) se ensayan en dolores lancinantes. Otros antiepilépticos (lacosamida, lamotrigina) son fármacos de segunda o tercera línea basados en series de casos. En un tercer escalón disponemos de los opioides, en especial el tramadol, con doble mecanismo de acción como agonista opioide e inhibidor de la recaptación de monoaminas, como alternativa está el tapentadol, más potente, dejando los opioides mayores como la oxicodona, para una tercera línea o situaciones concretas como el dolor irruptivo en las crisis de dolor trigeminal de elevada intensidad y durante un periodo muy controlado[32]. La combinación de estos fármacos se detalla en el Algoritmo 3.

El tratamiento no farmacológico incluye los tratamientos de medicina física y rehabilitación entre los que se incluyen la electroterapia: campos magnéticos pulsados de baja frecuencia, estimulación eléctrica de nervio periférico, estimulación eléctrica nerviosa transcutánea, estimulación eléctrica nerviosa percutánea, ultrasonidos; técnicas de termoterapia, masoterapia y tratamiento miofascial, cinesiterapia e hidrocinesiterapia, ejercicio físico regulado, acupuntura, terapia ocupacional y medidas ortoprotésicas. Existe un gran desarrollo en técnicas de realidad virtual para el manejo del dolor crónico[33], así como de neuromodulación no invasiva (estimulación magnética transcraneal —TMS— y estimulación transcraneal por corriente directa —tDCS—). Otros tratamientos no farmacológicos son los formativos, enfocados a entender el dolor, y los psicológicos, con terapias cognitivo conductuales y escuelas de dolor.

Los tratamientos intervencionistas suelen realizarse en unidades del dolor, con administración de fármacos (anestésicos locales, corticoides, agentes neurolíticos, toxina botulínica) o procedimientos no farmacológicos, en forma de bloqueos epidurales y paravertebrales, radiofrecuencia convencional y pulsada, punciones ecoguiadas de estructuras musculares, sistema simpático, estructuras nerviosas periféricas y articulares. En unidades con cirugía, se pueden usar sistemas de liberación de fármacos intratecales (opioides, baclofeno, ziconotida), neuromodulación, que puede ser no invasiva o invasiva, siendo la estimulación de cordones posteriores la que tiene más evidencia, en especial para el síndrome postlaminectomía y síndrome regional complejo[34]. Las técnicas quirúrgicas se reservan para el

Tabla 14. Claudicación neurógena vs vascular isquémica

Claudicación	Factor provocador	Factor aliviante	Síntomas asociados	Síntomas asociados	Confirmación
Isquémica	Solo la marcha, distancia fija	Inmediato (al parar, aunque siga de pie)	Calambres musculares	Soplos, disminución de pulsos distal, ttno tróficos, cianosis	Eco-doppler, angio-TAC, arteriografía
Neurógena	Sobre todo postura (erecto), marcha variable	Lento, al sentarse o inclinarse adelante	Parestesia, incontinencia	Déficit sensitivo-motor en miembros inferiores, hiporeflexia	RM lumbo-sacra

Tabla 15. Causas de dolor neuropático central

Lesiones vasculares en el cerebro o médula espinal	Abscesos
Lesiones traumáticas en la médula espinal o el cerebro	Mielitis infecciosas, inflamatorias, tóxicas
Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes	Degeneración combinada subaguda
Enfermedad de Parkinson	Epilepsia
Siringomielia y siringobulbia	Dolor central post ictus
Espondilosis	Traumatismo medular
Tumores	

Tabla 16. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud

1 2 3	4 5	6 7	8 9	10
1er escalón	2º escalón		3er escalón	4º escalón
Analgésicos no opioides • Paracetamol • Metamizol • AINE • (no asociar dos AINE)	**Analgésicos no opioides**	**+ Opioides débiles** • Tramadol • Codeína	**Opioides mayores** • Morfina • Fentanilo • Oxicodona • Buprenorfina • Hidromorfona • Tapentadol	**Unidades del dolor** • Opioides mayores • + analgésico no opioides • + técnicas invasivas
Se pueden usar coadyuvantes en cualquier escalón según la situación clínica y la fisiopatología del dolor				
• Dolor leve	• Dolor leve-moderado	• Dolor moderado	• Dolor intenso	• Dolor muy intenso

tratamiento de la neuralgia del trigémino (siendo de elección la microdescompresión vascular o técnica de Jannetta), técnicas mínimamente invasivas, reservando las técnicas ablativas para pacientes oncológicos, quizá con la excepción de la lesión en la zona de entrada de la raíz dorsal en casos de avulsión del plexo braquial o miembro fantasma doloroso (Tabla 19).

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El dolor es un síntoma que se puede clasificar según su duración (agudo o crónico) o su fisiopatología: nociceptivo (somático o visceral) o no nociceptivo (neuropático o nociplástico). La mayoría de los pacientes va a presentar un dolor mixto.
- El dolor es la principal causa de consulta en urgencias o atención primaria, y una de las principales en la de neurología. El dolor crónico, especialmente si es neuropático, por su difícil manejo, frecuencia y crecimiento en la población, supone un gran coste económico y de calidad de vida.
- La anamnesis del dolor, en especial de su cualidad, es la parte más importante del diagnóstico, seguida de una exploración física y neurológica completa, en especial de la sen-

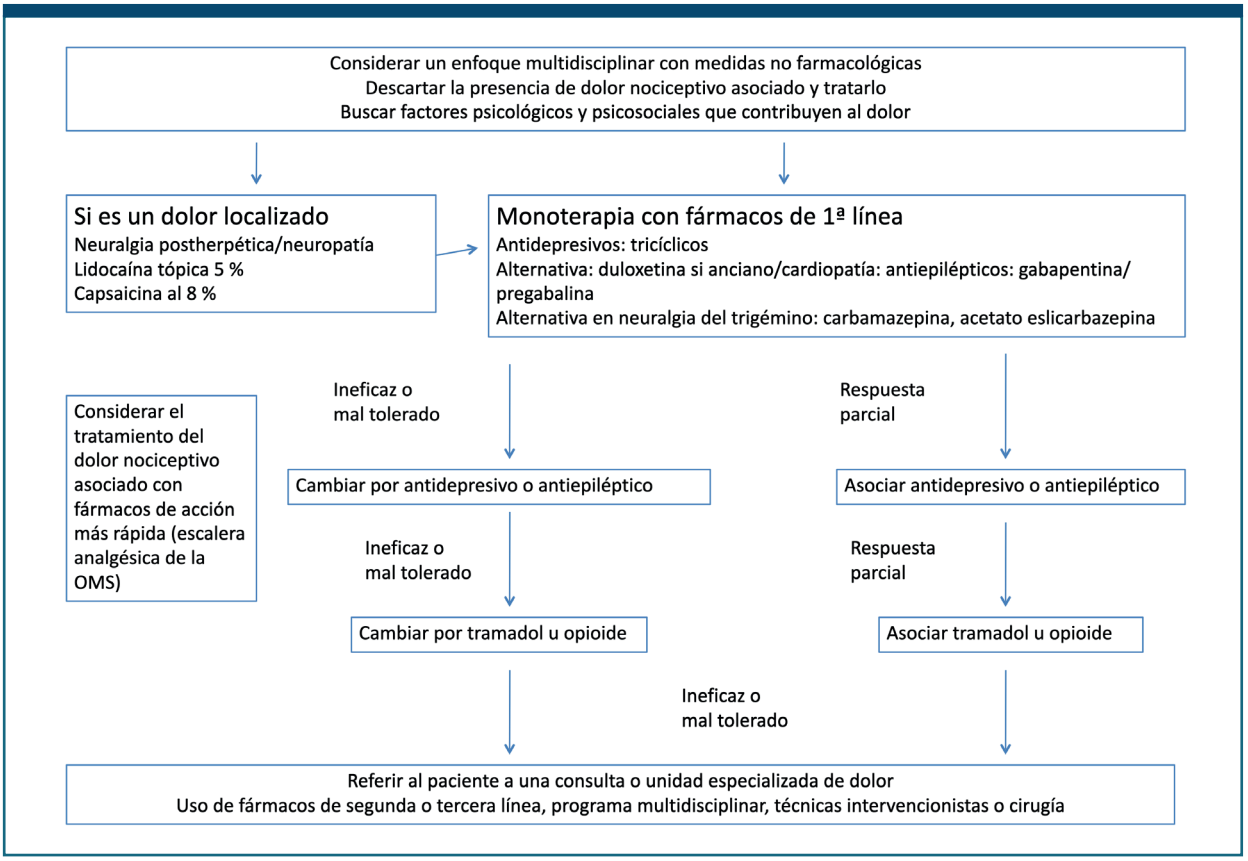
Tabla 17. Tratamiento farmacológico del dolor nociceptivo

Grupo	Fármacos	Dosis	Dosis máxima	Efectos secundarios
Analgésicos no opioides				
Paracetamol	Paracetamol	650-1000 mg/4-6 hrs	4000 mg	Hepatotoxicidad
Pirazolonas	Pirazolonas	500 mg /4-6 hrs	4000 mg	Hipotensión
Antiinflamatorios no esteroideos	Indometacina Diclofenaco Naproxeno Ibuprofeno Dexketoprofeno Piroxicam	25-50 mg/8-12 hrs 50 mg/8-12 hrs 250-500 mg/8-12 hrs 400-600 mg /6-8 hrs 25-50 mg/8-12 hrs 10-20 mg/24 hrs	200 mg 150 mg 1500 mg 2400 mg 150 mg 40 mg	Toxicidad gastrointestinal y renal
Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2	Celecoxib Etoricoxib	200 mg/ 24 hrs 60 mg/24 hrs	400 mg 120 mg	Menor toxicidad gastrointestinal, mayor cardiovascular
Analgésicos opioides				
Opioides débiles	Tramadol Codeína	50-100 mg/6-8 hrs 30 mg/6 hrs	400 mg 120 mg	Vómitos Estreñimiento
Opioides mayores	Morfina Fentanilo Oxicodona Hidromorfona Buprenorfina tapentadol	5 mg/12 hrs 12mcg/72 hrs 10 mg/12 hrs 4mg/24 hrs 35mcg/72 hrs 50 mg/12hrs	No hay techo	Sedación Náuseas y vómitos Estreñimiento

Tabla 18. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático

Grupo	Fármacos	Dosis inicial	Dosis recomendada	Efectos secundarios
Fármacos de primera línea				
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Nortriptilina	10-25 mg	25-75 mg	Somnolencia Anticolinérgicos Arritmias
Gabapentinoides	Gabapentina Pregabalina	300 mg 25 mg	900-3600 mg 150-600 mg	Somnolencia Mareo Edema periférico
Antidepresivos duales	Duloxetina Venlafaxina	30 mg 37,5 mg	150-225 mg 60-120 mg	Náuseas Somnolencia
Tratamientos tópicos	Lidocaína 5 % Capsaicina 8 %			Eritema Prurito
Antiepilépticos	Carbamazepina Lamotrigina	200 mg 25 mg	600-1200 mg 100-200 mg	Somnolencia *Rash*
Fármacos de segunda línea				
Opioides débiles	Tramadol Codeína	50 mg 30 mg	100-400 mg 60-120 mg	Vómitos Estreñimiento
Fármacos de tercera línea				
Opioides mayores	Tapentadol, morfina, oxicodona, fentanilo		Varios	Vómitos Estreñimiento
Fármacos de cuarta línea				
Toxina botulinica				Dolor local Debilidad
Cannabinoides	Nabiximol Nabilona			Somnolencia Mareo
Técnicas intervencionistas	Varios			

Algoritmo 3. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático



sibilidad en todas sus modalidades, buscando no solo signos negativos sino positivos (hiperalgesia, alodinia, Tinel).

- Las pruebas complementarias sirven para buscar la etiología y, especialmente, las neurofisiológicas y de neuroimagen para objetivar la lesión del sistema nervioso, lo que nos permite pasar del diagnóstico de sospecha (dolor neuropático posible) a un diagnóstico de confirmación (dolor neuropático definitivo).

- El diagnóstico del dolor debe estar enfocado no solo a buscar la etiología del mismo, sino a discernir los distintos mecanismos fisiopatogénicos del dolor, normalmente mixto, ya que cuando la curación de la causa no sea posible o no exista, se recomienda un tratamiento orientado a cada uno de los componentes del dolor del paciente.

- La causa más frecuente de dolor neuropático es la polineuropatía periférica, en especial la diabética. Las causas más frecuentes de dolor neuropático central son el traumatismo medular y el dolor central posictus.

- El tratamiento del dolor nociceptivo se basa en la escalera analgésica de la OMS (Organización Mundial de la Salud), usándola como un ascensor analgésico, adecuado a la intensidad del dolor.

- El dolor neuropático no suele responder a los tratamientos analgésicos habituales y se recomiendan fármacos neuromoduladores (antiepilépticos, antidepresivos) recogidos como adyuvantes, además de un enfoque individualizado, multidisciplinar y combinado con medidas farmacológicas y no farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain 2020;161(9):1976-82.
2. Jensen TS, Baron R, Haanpää M et al. A new definition of neuropathic pain. Pain 2011;152(10):2204-5.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70(18):1630-5.

Tabla 19. Técnicas intervencionistas en dolor

Técnica	Ejemplos
Bloqueos epidurales	• Inyección de esteroides epidurales interlaminar cervical y lumbar • Inyección de esteroides epidurales transforaminal lumbar • Bloqueo de facetas cervicales, torácicas y lumbares y ramos mediales
Radiofrecuencia convencional y pulsada	• Radiofrecuencia de ramo medial lumbar • Ablación por radiofrecuencia de la articulación sacroiliaca, ramo dorsal L5 y ramo lateral S1-S3
Parche de sangre epidural	• Cefalea pospunción lumbar
Toxina botulínica	• Migraña crónica • Dolor miofascial (trapecio, cuadrado lumbar)
Bloqueo nervio craneal	• Nervio occipital • Nervio supraorbitario • Nervio auriculotemporal • Nervio trigémino y ramas • Ganglio de Gasser
Bloqueo simpático	• Bloqueo ganglio estrellado • Bloqueo plexo celiaco • Bloqueo simpático lumbar • Bloqueo plexo hipogástrico superior • Neurolisis o bloqueo del ganglio impar
Bloqueo estructuras nerviosas profundas	• Bloqueo del plexo braquial • Bloqueo paravertebral torácico • Bloqueo nervio intercostal • Bloqueo plano abdominal transverso • Bloqueo nervio cutáneo abdominal anterior • Bloqueo nervio ilioinguinal • Bloqueo nervio genitofemoral • Bloqueo nervio cutáneo femoral lateral • Bloqueo nervio safeno • Bloqueo nervio pudendo
Infiltración de estructuras musculares	• Músculo piriforme • Músculo cuadrado lumbar • Músculo ileopsoas
Infiltración intraarticular	• Articulación sacroiliaca • Bursa trocantérica • Bursa isquial • Articulación hombro • Articulación cadera • Articulación rodilla • Articulación tobillo • Pequeñas articulaciones
Sistemas de liberación de fármacos intratecales	• Opioides, baclofeno, ziconotide
Neuroestimulación no invasiva	• Estimulación magnética transcraneal (EMT) • Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) • Estimulación eléctrica transcutánea (TENS) • Estimulación no invasiva del nervio vago
Neuroestimulación invasiva	• Estimulación cordones posteriores médula • Estimulación nervio periférico • Estimulación cerebral profunda • Estimulación corteza motora
Técnicas quirúrgicas no ablativas	• Microdescompresión vascular o técnica de Jannetta • Vertebroplastia y cifoplastia
Técnicas quirúrgicas ablativas	• Descompresión de ligamento mínimamente invasiva (MILD) • Lesión en la zona de entrada de la raíz dorsal • Simpatectomía

4. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E et al. Nociplastic Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. JCM 2021;10(15):3203.
5. Chang HY, Daubresse M, Kruszewski SP et al. Prevalence and treatment of pain in EDs in the United States, 2000 to 2010. Am J Emerg Med 2014;32(5):421-31.
6. Montero Homs J, Gutiérrez-Rivas E, Pardo Fernández J et al. Epidemiological study of prevalence, incidence and neuropathic pain characterization in neurology units. PREVADOL study. Neurologia 2005;20(8):385-9.
7. Pérez C, Ribera MV, Gálvez R et al. High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. Eur J Pain 2013;17(3):347-56.
8. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT et al. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. J Med Econ 2011;14(3):367-80.
9. Caramés Álvarez MA, Navarro Rivero M, Pérez-Lehmann C et al. Estudio descriptivo sobre el perfil de los pacientes derivados a la Unidad de Tratamiento del Dolor Crónico del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (utdc-hugcdn) como base para la reorganización de esta. Rev Soc Esp Dolor 2021;28(5).
10. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994;330(9):592-6.
11. Branco JC, Bannwarth B, Failde I et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. Semin Arthritis Rheum 2010;39(6):448-53.
12. Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. Neuron 2007;55(3):365-76.
13. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009;139(2):267-84.
14. Zhang X, Bao L. The development and modulation of nociceptive circuitry. Curr Opin Neurobiol 2006;16(4):460-6.
15. Peirs C, Seal RP. Neural circuits for pain: Recent advances and current views. Science. 2016;354(6312):578-84.
16. Serra Catafau J. Tratado de dolor neuropático. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
17. Kuner R. Spinal excitatory mechanisms of pathological pain. Pain 2015;156 Suppl 1:S11-7.
18. Reichling DB, Levine JD. Pain and death: neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. Ann Neurol 2011;69(1):13-21.
19. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. Physiological Reviews. 1 de enero de 2021;101(1):259-301.
20. Apkarian VA, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. Pain. marzo de 2011;152(3 Suppl):S49-64.
21. Saab CY. Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials. Trends Neurosci 2012;35(10):629-37.
22. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. The Lancet Neurology 2010;9(8):807-19.
23. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. Pract Neurol 2013;13(5):292-307.
24. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. Schmerz 2021;35(Suppl 3):153-60.
25. Ramaswamy S, Wodehouse T. Conditioned pain modulation-A comprehensive review. Neurophysiol Clin 2021;51(3):197-208.
26. Themistocleous AC, Kristensen AG, Sola R et al. Axonal Excitability Does Not Differ between Painful and Painless Diabetic or Chemotherapy-Induced Distal Symmetrical Polyneuropathy in a Multicenter Observational Study. Ann Neurol 2022;91(4):506-20.
27. Devigili G, Cazzato D, Lauria G. Clinical diagnosis and management of small fiber neuropathy: an update on best practice. Expert Rev Neurother 2020;20(9):967-80.
28. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. Pain 2011;152(3):S74-83.
29. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL et al. Neurología clínica. Octava edición. Barcelona, España: Elsevier; 2023.
30. Bermejo Pareja F. Neurología clínica básica. 2a ed. Madrid: Zoompin; 2012.
31. Zarranz JJ, editor. Neurología. [Sixth edition]. Madrid: Elsevier; 2018.
32. Attal N, Bouhassira D. Advances in the treatment of neuropathic pain. Current Opinion in Neurology 2021;34(5):631-7.
33. Goudman L, Jansen J, Billot M et al. Virtual Reality Applications in Chronic Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. JMIR Serious Games 2022;10(2):e34402.
34. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E et al. Neuromodulation for chronic pain. Lancet 2021;397(10289):2111-24.

BLOQUE X

Patologías neurológicas

Demencias

Coordinadora

Raquel Sánchez-Valle
Coordinadora del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Unidad de Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona.
Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

CAPÍTULO 63

Enfermedad de Alzheimer

Sergi Borrego-Écija
Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Neus Falgàs Martínez
Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Raquel Sánchez-Valle
Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Recerca Clínic Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia y la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Se caracteriza por ser un trastorno cognitivo progresivo que típicamente se manifiesta con una disfunción de la memoria en las primeras etapas de la enfermedad. A lo largo del curso de esta, los déficits cognitivos se extienden a otros dominios, como la orientación espacial, las funciones ejecutivas o las habilidades lingüísticas, lo que conduce a un deterioro funcional gradual, discapacidad y, finalmente, la muerte.

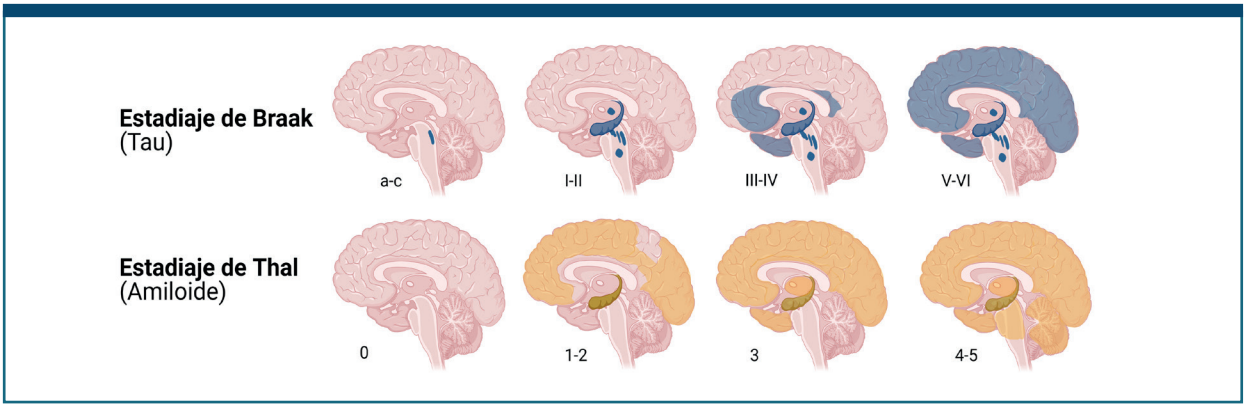
La enfermedad fue descrita por primera vez por el Dr. Alois Alzheimer en 1906 a raíz de un caso que evaluó. Se trataba de una mujer de 51 años que presentó pérdida de memoria, desorientación, problemas de lenguaje y de conducta. Tras la muerte de la paciente, el Dr. Alzheimer objetivó anomalías histológicas en su cerebro, informando por primera vez placas amiloides y ovillos neurofibrilares, que todavía se consideran las características definitorias de la EA[1,2]. Años después la enfermedad recibiría su nombre.

Aunque con los años se han conocido mejor las características clínicas y cambios fisiopatológicos de la enfermedad, a fecha de hoy la causa última de esta se desconoce (a excepción de casos con un origen genético bien determinado, como la trisomía del cromosoma 21 o síndrome de Down o los casos de enfermedad de Alzheimer monogénicos con herencia autosómica dominante). Sin embargo, está bien establecido que las formas amiloidóticas de la proteína precursora de amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau juegan un papel central en la fisiopatología de la enfermedad. La proteína amiloide se agrega extracelularmente en placas. La tau hiperfosforilada forma agregados intracelulares denominados ovillos neurofibrilares debido a su parecido con los husos observados al microscopio. Estos cambios neuropatológicos se extienden por el cerebro con un patrón estereotipado. Hay una presencia temprana de patología tau en la corteza entorrinal que se propaga progresivamente a otras áreas corticales, como las regiones temporoparietales, que está precedida por la acumulación de tau en el tronco encefálico[3]. Por el contrario, las placas de amiloide se identifican primero en áreas neocorticales[4]. Los depósitos de amiloide y tau hiperfosforilada, especialmente esta última, se asocian a degeneración neuronal y posterior muerte neuronal, impidiendo el funcionamiento normal de los circuitos neuronales y con ello la pérdida de función cognitiva. A los depósitos proteicos y a la pérdida neuronal se añaden otros fenómenos, como procesos de activación inflamatoria o afectación vascular, que también pueden ser perjudiciales para la salud del cerebro y contribuir a la disfunción neuronal (Figura 1).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La EA es el tipo de enfermedad neurodegenerativa más frecuente y representa el 60-70 % de los casos de demencia. Debido al aumento de la esperanza

Figura 1. Estadiaje neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer



Representación de los estadiajes de progresión de patología tau (ovillos neurofibrilares) y amiloide (placas seniles) según los estadiajes de Braak[3] y Thal[4]. Creado con Biorender.com.

de vida de la población mundial, la prevalencia ha aumentado durante las últimas décadas y se espera que continúe aumentando. Según los datos que aporta la OMS (Organización Mundial de la Salud) el Alzheimer y otras demencias afectan a 47 millones de personas en todo el mundo (5 % de la población mundial de edad avanzada), cifra que se prevé que aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050[5-7]. En España, el número de personas afectadas supera las 800 000 y se prevé que en 2050 el número de enfermos se habrá duplicado y se acercará a los dos millones de personas.

La incidencia de la EA aumenta también con la edad, duplicándose cada cinco años después de los 65 años y siendo más prevalente entre las mujeres. No obstante, la epidemiología de la EA difiere entre países, gran parte de la incidencia se atribuye al creciente número de personas con demencia que viven en países de ingresos bajos y medios. Por el contrario, en los países de ingresos altos, la incidencia de la demencia ajustada por edad ha disminuido aproximadamente un 13 % por década durante los últimos 30 años, lo que se atribuye a un mejor control de factores modificables identificados de la EA como el tratamiento sobre los factores de riesgo vascular y el mayor acceso a la educación[6].

Debido a su alta prevalencia y la discapacidad que la EA genera, tiene importantes implicaciones sociales y económicas en términos de costos directos de atención médica y social, así como costes notables en la atención informal. El coste mundial total de la demencia se estima en unos 818 mil millones de dólares, equivalente al 1,1 % del producto interno bruto (PIB) mundial[6]. En España el coste anual estimado del cuidado de una persona con Alzheimer es de 31 890 euros, si bien el coste no es constante a lo largo de la enfermedad, aumentando el coste claramente a medida que aumenta la gravedad clínica.

2.1 Factores de riesgo

En el desarrollo de la enfermedad intervienen diferentes factores[8]. El envejecimiento es el principal factor de riesgo, la genética y los factores ambientales modifican las probabilidades de desarrollo de la enfermedad y su curso clínico.

- **Edad**

  La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, especialmente a partir de los 65 años. Sin embargo, se debe subrayar que no es una consecuencia inevitable del envejecimiento y que, por otra parte, hasta un 10 % de los casos se inicia antes de esa edad, aún sin causas genéticamente identificables.

- **Sexo femenino**

  Dos tercios de los casos son mujeres, si bien aún no se conoce qué factores contribuyen a este mayor riesgo. Factores como la longevidad femenina o las diferencias en los factores vasculares pueden contribuir a la mayor prevalencia, pero esta predominancia femenina se mantiene aun corrigiendo por estos factores. En las últimas décadas, varios estudios apuntan a la

contribución de características biológicas como genes incluidos en cromosomas sexuales, cambios hormonales pero también sociales, como la disparidad en el acceso a la educación y a otros factores que contribuyen a generar una mayor reserva cognitiva que resulta protectora[9].

- **Factores de riesgo cardiovascular**

  El tabaquismo, la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus aumentan el riesgo, probablemente al aumentar la vulnerabilidad del cerebro a desarrollar cambios neuropatológicos, así como disminuir su resiliencia para compensar los cambios patológicos cuando ya están establecidos. Un estilo de vida saludable con ejercicio físico regular y una dieta mediterránea puede afectar positivamente al rendimiento cognitivo y, por lo tanto, disminuir el riesgo de demencia[10].

- **Factores de riesgo ambientales**

  Factores ambientales como la contaminación del aire se han asociado acúmulo de β-amiloide, con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, EA diagnosticada clínicamente y demencia de todas las causas en estudios epidemiológicos, reforzando la hipótesis de que la contaminación modula el riesgo de Alzheimer[11].

- **Reserva cognitiva**

  Se define como la resiliencia del cerebro a los cambios patológicos. La hipótesis principal sostiene que un mayor nivel educativo podría proporcionar una mayor reserva cognitiva y, por lo tanto, proteger la expresión de la enfermedad. Así, más años de educación formal se asocian con un mayor rendimiento cognitivo, mayores volúmenes cerebrales y metabolismo funcional en ancianos sanos, lo que podría explicar el retraso de inicio de la enfermedad en poblaciones con alto nivel educativo. Por el contrario, los niveles educativos más bajos podrían reducir la capacidad de resistencia a la patología una vez establecida y facilitar la aparición de la sintomatología[12].

- **Depresión y mala calidad de sueño**

  También se han asociado con la incidencia de demencia, pero el mecanismo biológico subyacente no está claro. En el caso del sueño además se ha relacionado directamente con la desregulación y acúmulo de β-amiloide[13]. Sin embargo, estos síntomas mantienen una relación bidireccional con la enfermedad. Las regiones reguladoras del sueño y del estado de ánimo ubicadas en el tronco encefálico se ven afectadas tempranamente por el depósito de tau, lo que contribuiría a la aparición de estos síntomas como pródromos de la enfermedad[14].

- **Otros factores**

  Como la pérdida de la audición y el aislamiento social, el consumo excesivo de alcohol o la lesión cerebral traumática aumentan el riesgo de demencia.

2.2 Genética

- **Genotipo APOE**

  La presencia del alelo ε4 en el gen APOE es el factor de riesgo genético más fuerte y más estudiado en la EA esporádica o poligénica. Mientras que el alelo APOE ε3 es el más frecuente y se considera neutral, el relativamente raro alelo APOE ε2 es protector, el riesgo atribuible de un alelo ε4 aumenta el riesgo de enfermedad de dos a tres veces y la presencia de dos alelos (ε4/ ε4) aumenta el riesgo en un factor de cinco a quince. Además, el genotipo APOE también influye en la edad de inicio de los síntomas (APOE ε2 inicio más tardío y ε4 inicio más temprano). En cuanto al mecanismo, APOE ε4 interfiere en la patogénesis de la EA al promover la acumulación de péptido amiloide-β, disminuyendo su aclaramiento, y la agregación de tau hiperfosforilada.

- **Enfermedad de Alzheimer hereditaria autosómica dominante (AHAD)**

  También conocida como «familiar», es una enfermedad rara que corresponde a menos del 1 % de todos los casos debido a mutaciones en los genes de la presenilina 1 (PSEN1, la más frecuente), presenilina 2 (PSEN2) y la proteína precursora de amiloide (APP, gen situado en el cromosoma 21). Las variantes patogénicas identificadas dentro de estos genes provocan alteraciones en el metabolismo de la proteína

amiloide que contribuyen a su depósito temprano. En consecuencia, el inicio de la enfermedad es precoz (entre los 30-50 años). En términos de investigación, los datos de las poblaciones de AHAD han sido valiosos para conocer la historia natural de la enfermedad y en especial la etapa preclínica que precede a los síntomas[15].

- **Síndrome de Down (trisomía 21)**

  También conlleva a cambios neuropatológicos tempranos de enfermedad de Alzheimer, que aparecen antes de los cuarenta años en la mayoría de los pacientes, siendo la prevalencia de clínica de EA de un 90 % en la séptima década de la vida. Dado que la proteína precursora de amiloide se encuentra en el cromosoma 21 y está sobreexpresada en personas con síndrome de Down, su asociación con la enfermedad de Alzheimer se atribuye a un efecto de la dosis del gen APP[16]. Los escasos pacientes en los que la trisomía no incluye al gen de APP estarían protegidos de este efecto.

3. FISIOPATOLOGÍA

Los cambios fisiopatológicos principales de la enfermedad consisten en el depósito de proteína beta amiloide y de proteína tau. La proteína amiloide forma agregados extraneuronales en forma de placas (placas seniles) y la proteína tau hiperfosforilada forma unos agregados intraneuronales llamados ovillos neurofibrilares, por su parecido a un ovillo de hilos cuando se visualizan en el microscopio. La propagación de estos depósitos proteicos sigue un patrón estereotipado concreto a lo largo de la enfermedad.

- **Placas seniles**

  Son depósitos extracelulares de los péptidos β-amiloide ubicados en el centro de un grupo de neuritas distróficas. Un subconjunto de estas placas seniles presenta una inmunorreactividad fosfo-tau característica, denominándose placas neuríticas. Simultáneamente, los depósitos de Aβ no neuríticos pueden ser morfológicamente muy diversos, incluidas placas difusas, lagos de amiloide, placas algodonosas y bandas subpiales, y se distribuyen de manera diferente en las regiones del cerebro. La propagación de las placas seniles de β-amiloide ocurre en dirección centrípeta, comenzando el depósito primero en las áreas corticales y luego descendiendo a las regiones subcorticales, como lo describieron Thal y colaboradores[4].

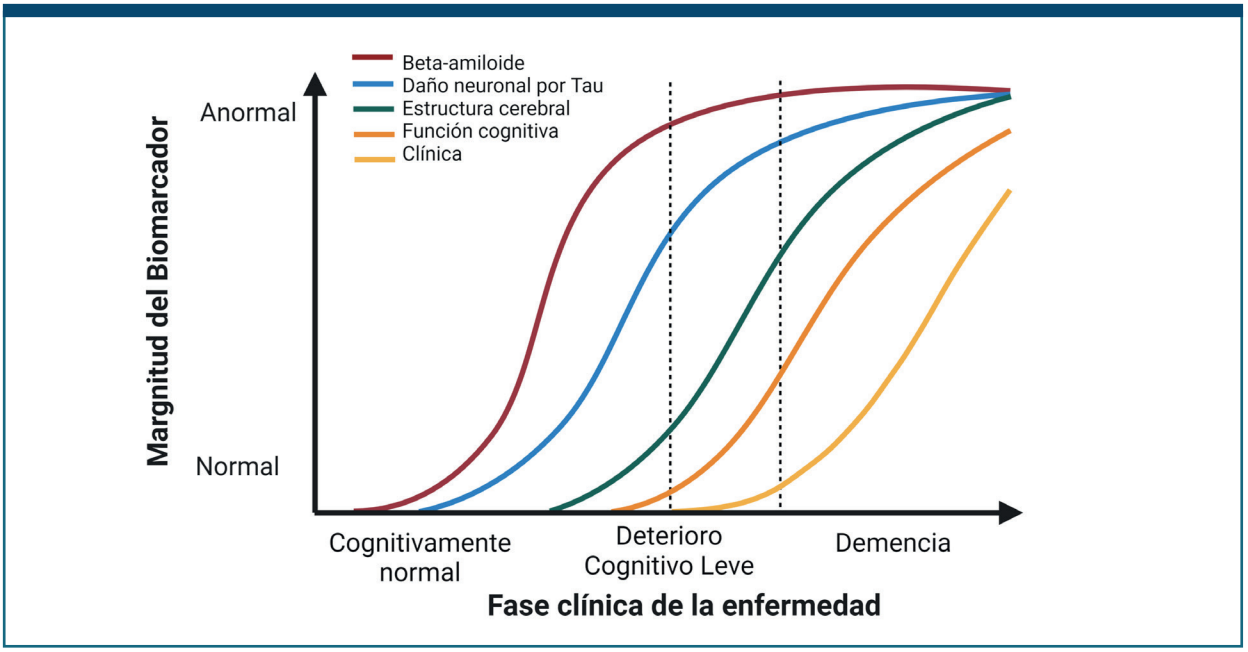
- **Ovillos neurofibrilares**

  Consisten en fibrillas intraneuronales compuestas principalmente de tau anormal. A diferencia de las placas de amiloide, el acúmulo de ovillos neurofibrilares comienza en el tronco encefálico y se extiende gradualmente a áreas corticales, inicialmente mesiales, posteriormente límbicas y finalmente neocorticales, predominantemente temporo-parietales[3]. Clásicamente se había considerado que el lóbulo temporal medial, estructura directamente relacionada con el procesado de la memoria, era la primera estructura afectada por depósito de tau[17]. En cambio, una revisión y modificación reciente del estadiaje puso de manifiesto que a pesar de que el lóbulo temporal medial es la primera área cortical afectada, el depósito de ovillos neurofibrilares en algunos núcleos subcorticales y regiones del tronco encefálico, como el *locus coeruleus*, preceden al lóbulo temporal mesial[3].

Aunque no queda claro el nexo exacto entre el depósito de estos agregados y la muerte neuronal, su presencia interfiere en la integridad neuronal conllevando a fenómenos de neurodegeneración, dificultado la comunicación sináptica entre circuitos neuronales y en consecuencia el procesado de información. Estudios recientes apuntan una sinergia entre patología tau y amiloide, de forma que el depósito de tau en tronco encefálico parece acelerar la patogénesis de la enfermedad a través de la desregulación de la microglía, lo que lleva a una carga creciente de placas de beta-amiloide.

El avance científico y el desarrollo de biomarcadores ha conllevado a un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y su conceptualización. En este sentido, actualmente sabemos que existe una etapa preclínica o clínicamente silente de la enfermedad que dura unos 15-20 años, en que se produce un acúmulo progresivo de la patología característica de la EA sin que aparezcan síntomas cognitivos. Este acúmulo de patología durante la etapa preclínica conduce finalmente a la aparición de síntomas cognitivos, cuando los sistemas neuronales son incapaces de compensar funcionalmente la neurodegeneración, de gravedad progresiva. Por lo tanto, actualmente la EA se

Figura 2. Historia natural de la enfermedad de Alzheimer



Representación teórica de los cambios clínicos y patológicos progresivos que suceden a lo largo del *continuum* de la enfermedad de Alzheimer. Todos los derechos reservados®. Adaptado de Jack *et al.*, 2013[18]. Creado con Biorender.com.

entiende como una entidad clínico-biológica que consiste en de cambios biológicos específicos (amiloide, tau, neurodegeneración) que ocurren lo largo de décadas, y que manifiestan un continuum clínico que va des de fases asintomáticas (preclínica/precognitiva) a deterioro cognitivo leve y demencia (leve, moderada o severa) (Figura 2)[15,18].

4. CLÍNICA

4.1 Alzheimer típico o amnésico

A medida que se acumulan cambios neuropatológicos de Alzheimer, después de una fase preclínica/precognitiva de unos 15-20 años, se desarrollan los primeros síntomas cognitivos. Estos conforman el **deterioro cognitivo leve** (DCL), etapa que se caracteriza por una pérdida cognitiva mayor de la esperable para la edad del sujeto, afectando con mayor frecuencia a la memoria, que no interfiere de forma relevante con las actividades de la vida diaria y, por tanto, no afecta la funcionalidad e independencia del paciente[19]. La queja más común es el problema de memoria episódica. Los pacientes explican una dificultad para recordar eventos recientes o fechas, pierden objetos y repiten conversaciones o preguntas. En cambio, los recuerdos a largo plazo están relativamente preservados, lo que se conoce como «gradiente temporal». Estas quejas perfilan el **síndrome amnésico típico** y reflejan la afectación de la corteza temporal medial y sus conexiones.

A medida que la enfermedad progresa y los depósitos de tau alcanzan no solo corteza temporal medial, sino que se extienden a otras áreas corticales, aparecen déficits cognitivos en otras áreas en el **lenguaje** o las habilidades visuoespaciales. En cuanto al lenguaje, es habitual que haya una producción verbal reducida y anomia creciente, con dificultad a la repetición de frases. Aunque menos característico en etapas iniciales, estos déficits de lenguaje pueden progresar a dificultad en la construcción gramatical y dificultades en la comprensión. Asimismo, los déficits **visuoespaciales** como los problemas de orientación espacial también son frecuentes debido a la afectación de las regiones posteriores (áreas parietales). También pueden aparecer síntomas **disejecutivos**, presentando el paciente dificultades para resolver problemas, organizar y planificar tareas secuenciales. A medida que esta disfunción cognitiva se convierte en multidominio (varias áreas cognitivas afectadas), la funcionalidad y autonomía del paciente para las tareas básicas se ve afectada, y es cuando el síndrome clínico progresa a fase de **demencia**[19]. Dependiendo de la gravedad de los síntomas y la

dependencia del paciente de una tercera persona se categoriza como demencia leve, moderada o severa. En promedio, cada etapa de la enfermedad puede durar alrededor de 2 a 3 años, con una expectativa de vida de 8 a 10 años desde que el paciente alcanza la fase de demencia. Sin embargo, existe cierta variabilidad entre los casos, y si bien todavía no se conocen los factores que interfieren en el pronóstico, una edad más precoz de inicio, el genotipo apoE ε4 y la presencia de comorbilidades son factores pronósticos de peor evolución.

4.2 Alzheimer atípico o no amnésico

La EA se presenta como deterioro cognitivo amnésico en la mayoría de los casos. De todos modos, hay que tener en cuenta que el espectro clínico es heterogéneo, teniendo esto implicaciones no solo a nivel clínico sino a nivel pronóstico y neuropatológico. Aproximadamente un 10 % de los casos de EA con un inicio por encima de los 65 años y entre un 30-40 % de los casos con un inicio por debajo de los 65 años tienen una presentación clínica en la que la pérdida de memoria episódica no es el síntoma predominante[20]. A estas formas de presentación no amnésicas, se las denomina también atípicas.

Se categorizan como variantes no amnésicas de EA los siguientes fenotipos:

- **Variante del lenguaje**

  Entre las presentaciones del lenguaje de la EA destaca la forma de variante logopénica de la afasia progresiva primaria que se caracteriza por dificultades en la recuperación de palabras sueltas, repetición de frases y errores fonológicos. Es la afasia progresiva primaria que se asocia más típicamente con enfermedad de Alzheimer (85 %). También subyace con frecuencia la EA a formas de afasia progresiva primaria de características mixtas o indiferenciadas, que reúnen características de diferentes variantes de APP.

- **Atrofia cortical posterior (ACP)**

  Se presenta con un cuadro de dificultades visuoperceptivas o/y visuoespaciales predominantes, que pueden incluir agnosia visual, apraxia oculomotora, dificultad para leer, discalculia, disgrafía, confusión izquierda-derecha y agnosia digital (simulando formas de síndrome de Balint o de síndrome de Gerstmann, si bien con frecuencia son presentaciones incompletas o con fenómenos mixtos).

- **Variante parietal o síndrome córtico-basal (SCB)**

  Se presenta con un cuadro, con frecuencia asimétrico en el que predomina la apraxia tanto constructiva como ideomotora y fenómenos premotores y disejecutivos que puede ser de difícil diferenciación clínicamente con el SCB producido por la degeneración corticobasal (variante de la degeneración lobular frontotemporal con depósitos de tau). Un tercio de los casos de SCB se deben a EA, especialmente cuando se acompaña de problemas relevantes de memoria o afasia logopénica.

- **Variante frontal o disejecutiva/conductual**

  La variante disejecutiva se presenta con deterioro de la memoria de trabajo e inflexibilidad cognitiva. La variante conductual, que es rara, se asemeja a la variante conductual de la demencia frontotemporal (bvFTD) pero con cambios conductuales positivos menos marcados: predominio de la apatía en lugar de desinhibición, habitualmente acompañada de afectación de memoria y con frecuencia edad más avanzada.

4.3 Síntomas no cognitivos

- **Síntomas neuropsiquiátricos o síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia**

  La ansiedad, apatía, pérdida de iniciativa, síntomas depresivos y alteraciones del sueño son comunes en la enfermedad desde etapas iniciales o incluso pueden preceder al deterioro cognitivo[13]. A medida que avanza la enfermedad, estos síntomas pueden empeorar y desarrollar alteraciones conductuales como irritabilidad, agitación, agresividad, ideas delirantes, o inquietud psicomotriz especialmente de predominio vespertino (fenómeno de la puesta de sol).

- **Crisis epilépticas y mioclonías**

  Su frecuencia aumenta a lo largo de la enfermedad, pasando del 5 % en fases iniciales al

50 % en fases avanzadas. Son especialmente frecuentes en casos de EA familiar y de síndrome de Down.

- **Afectación motora**

  Generalmente el trastorno motor aparece de forma tardía, en fases de demencia severa, y este es de tipo premotor, provocando dificultades en la deambulación y de control postural (p. ej.: dificultad en mantenerse erguido sentado en una silla). Casos excepcionales con mutaciones en el gen de PSEN1 pueden presentar un cuadro de paraparesia espástica.

Pruebas complementarias

Aunque el diagnóstico en vida de la enfermedad de Alzheimer se basa principalmente en criterios clínicos, en las últimas décadas han surgido diversas pruebas complementarias que respaldan y, en algunos casos, confirman, el diagnóstico de la enfermedad. A continuación, se describen las pruebas más comúnmente utilizadas en la práctica clínica y su utilidad.

- **Evaluación neuropsicológica**

  Tiene como objetivo evaluar las manifestaciones cognitivas del sujeto y compararlas con las de la población normal de similar edad y escolarización. De este modo se establece un patrón de dominios cognitivos alterados y su severidad. El patrón cognitivo típico de la EA es el del déficit de memoria episódica que traduce una alteración hipocampal. Para evaluar el déficit mnésico se han establecido numerosos test neuropsicológicos que tienen en común el requerimiento por parte del paciente de aprender cierto material (verbal o no verbal) y la evaluación de su consolidación en el sistema mnésico mediante su posterior evocación. La exploración neuropsicológica debe incluir otros dominios cognitivos (como el lenguaje, función ejecutiva y funciones visuoperceptivas) para la detección de las formas atípicas de EA y el diagnóstico diferencial con otros tipos de demencia.

- **Neuroimagen estructural (TC/RMN)**

  Tradicionalmente, el papel de la neuroimagen estructural en el estudio de las demencias quedaba limitado a descartar causas secundarias de demencia como lesiones vasculares o tumorales. No obstante, en las últimas décadas multitud de estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la neuroimagen en la caracterización de los cambios estructurales asociados a la EA. Algunos patrones de atrofia, tales como la atrofia hipocampal, son sugestivos de EA, especialmente en su forma típica. No obstante, es importante tener en cuenta que, aunque el hallazgo de atrofia en el TC/RMN cerebral es indicador de neurodegeneración, esta puede no ser específica de EA.

- **Neuroimagen funcional (SPECT/PET-FDG)**

  Las pruebas de neuroimagen funcional como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) son capaces de identificar alteraciones en el metabolismo cerebral. Estas alteraciones reflejan la distribución topográfica de las lesiones en las diferentes enfermedades neurodegenerativas. El patrón de la EA típica es de hipometabolismo bilateral y simétrico biparietal con afectación del giro cingulado posterior. La neuroimagen funcional es un reflejo del fenotipo clínico, de forma que las formas atípicas de EA tendrán también patrones de hipometabolismo característicos y diferentes a las de la EA típica, con afectación asimétrica izquierda en la encrucijada parietotemporal en las formas de presentación de lenguaje tipo afasia progresiva primaria tipo logopénico, afectación de áreas de integración visuoespacial en formas de atrofia cortical posterior o bien hipometabolismo asimétrico de predominio parietal en las formas de SCB.

- **Neuroimagen molecular (PET de amiloide y PET de tau)**

  La tomografía por emisión de positrones (PET) permite el diagnóstico molecular de la enfermedad de Alzheimer mediante la detección de la patología amiloide o tau intracerebral. Respecto a la proteína amiloide, existen tres trazadores aprobados en nuestro país: ^{18F}Florbetapir, ^{18F}Florbetaben y ^{18F}Flutemetamol. La positividad de la PET-amiloide con cualquiera de estos trazadores se corresponde con la presencia de una carga moderada o alta de placas seniles neuríticas en el cerebro del paciente[21].

La tasa de positividad de PET-amiloide en individuos cognitivamente sanos aumenta con la edad, estimándose que por encima de los 75 años, un 20 % de los sujetos sanos podrían presentar un PET de amiloide, por lo que se recomienda limitar su uso a sujetos menores de 75 años en fase de deterioro cognitivo leve, formas de presentación atípicas o con diagnóstico no concluyente después de otras pruebas complementarias o demencias de inicio precoz. En España, actualmente, aún no existe ningún marcador de tau aprobado para el diagnóstico clínico de la EA. No obstante, varios trazadores de la proteína tau se encuentran en fase de investigación clínica con resultados prometedores, habiendo recibido ^{18}F-Flortaucipir la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense.

- **Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR)**

  Se han identificado tres biomarcadores principales en LCR para el diagnóstico de la EA. El péptido β-amiloide 1-42 (Aβ42) se encuentra en concentraciones menores en pacientes con EA y se asocia con el depósito de placas seniles de amiloide corticales[22]. Dado que los niveles de Aβ42 también se pueden ver reducidos por una disminución en su producción, además de por su acúmulo, para algunos autores resulta más específico la disminución del cociente Aβ42/Aβ40. La proteína tau total (considerada un marcador de pérdida neuronal), y la proteína tau fosforilada (relacionada con la formación de ovillos neurofibrilares) se encuentran elevadas en LCR respecto a sujetos controles[23]. La combinación de estos biomarcadores en LCR tiene una validez diagnóstica superior al 85 % para la identificación de los cambios neuropatológicos de la EA, destacando especialmente su valor predictivo negativo (descarta la presencia de patología EA) en caso de deterioro cognitivo leve o demencia[24-27].

- **Estudios genéticos**

  Se recomienda la realización de estudios genéticos (determinación de mutaciones en PSEN1, PSEN2 o APP) en el paciente con EA en los siguientes supuestos[28]:

  1) Conocimiento de mutación patogénica en *PSEN1, PSEN2* o *APP* en la familia.
  2) EA de inicio precoz con historia familiar de uno o más casos de demencia de inicio precoz en la familia, especialmente si el árbol familiar presenta un patrón de herencia autosómica dominante.
  3) EA de inicio precoz en que se desconoce historia familiar.

  Según la legislación vigente, la realización de estudios genéticos se realizará solo en sujetos mayores de edad si el paciente o su representante legal consienten la realización del mismo tras un apropiado asesoramiento genético.

  Dado que no se considera un factor causal sino de riesgo de la enfermedad, actualmente no se recomienda el estudio del haplotipo de *APOE* en la práctica clínica habitual.

- **Marcadores plasmáticos**

  Actualmente ya existen varios biomarcadores plasmáticos con resultados prometedores para el diagnóstico de la EA[29]. Del mismo modo que en LCR, los valores de Aβ42 o el ratio Aβ42/Aβ40 pueden verse disminuidos en la EA[30]. No obstante, esta reducción no sería tan marcada como la encontrada en LCR, por lo que a día de hoy la determinación de Aβ plasmático no es un biomarcador robusto. Múltiples estudios han demostrado niveles elevados de proteína tau fosforilada en plasma en sujetos con EA, siendo este uno de los biomarcadores plasmáticos más prometedores para el diagnóstico de la EA[31]. Los niveles elevados de proteína tau fosforilada parecen ser específicos de la EA pues no se encuentran elevadas en otras taupatías, por lo que su determinación ayudaría en el diagnóstico diferencial entre las demencias[32].

5. DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos de National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) (Tablas 1 y 2)

En 2011 la NIA-AA desarrolló los criterios diagnósticos para la EA en sus fases de DCL[33] y de demencia[34]. La NIA-AA establece unos criterios clínicos de DCL y demencia, a los que se añaden unos crite-

Tabla 1. Criterios de NIA-AA para DCL y DCL debido a EA[28]

Criterios nucleares de DCL
• Evidencia de declinar cognitivo objetivo obtenida por historia con el paciente, informador fiable o clínico • Alteración en una o más esferas cognitivas • Preservación de la independencia para las capacidades funcionales • Ausencia de demencia
Criterios de DCL debido a EA
El paciente cumple criterios clínicos de DCL y además se han determinado los biomarcadores* de amiloide y daño neuronal que establecen la EA como causa del DCK con la siguiente probabilidad: • Probabilidad alta: biomarcadores de amiloide y neurodegeneración positivos • Probabilidad intermedia: uno de los dos grupos de biomarcadores (amiloide o neurodegeneración) positivo y el otro negativo o desconocido • Probabilidad baja: ambos biomarcadores netativos

*Biomarcardores de EA: amiloide (Aβ42 o PET amiloide) y daño neuronal (tau en LCR, PET-FDG y RMN).

rios que establecen la posibilidad de la EA como la causante de dicho síndrome. Estos criterios se actualizaron en 2018 para su uso en investigación e implican un cambio de paradigma en el marco conceptual de la EA, puesto que pasan del marco clínico-patológico de los criterios previos a un nuevo marco estrictamente biológico definido por los biomarcadores de la enfermedad[35]. Esta clasificación utiliza el sistema de biomarcadores conocido como A/T/(N) que propone la clasificación de los pacientes (independientemente de su fenotipo y estadio clínico) en función de la positividad o negatividad en tres categorías de biomarcadores: A (amiloidosis cerebral definida por alteración en el PET amiloide o AB42, ratio AB42/AB40 en LCR), T (depósito de tau definido por alteración en PET-tau o tau fosforilada en LCR) y N (evidencia de neurodegeneración por alteración en RMN, PET-FDG o tau total en LCR).

En julio de 2024 se publicaron nuevos criterios que definen la enfermedad de Alzheimer como un proceso biológico con implicaciones clínicas. Estos criterios proponen el us de biomarcadores *core* para confirmar la patología amiloide y/o tau (como ptau en plasma, PET amiloide, PET tau, y amiloide y tau fosforilada en LCR) como indicadores diagnósticos de la enfermedad.

Criterios International Working Group for new research criteria for the diagnosis of Alzheimer Dementia (IGW-2)

En 2021 el IGW actualizó sus criterios diagnósticos de la EA para su utilización clínica y en investigación (Tabla 2)[36]. Estos criterios definen la EA como una entidad clínico-biológica caracterizada por un síndrome clínico de EA, ya sea típico o atípico, y la evidencia de fisiopatología de la enfermedad mediante biomarcadores biológicos de amiloide (en LCR o PET de amiloide) y tau (en tau fosforilada o PET de tau).

- **Proceso diagnóstico**

  El diagnóstico diferencial de la EA es amplio y depende notablemente del estadio de la enfermedad. Así, en las fases tempranas de la enfermedad el diagnóstico diferencial será con la normalidad o un con el declinar cognitivo subjetivo, mientras que en las fases avanzadas la duda será con otros tipos de demencias. Con esto en mente, el diagnóstico diferencial de la EA debe realizarse en varios pasos:

  1) ***¿El paciente presenta un deterioro cognitivo objetivable?***: distinguir los síntomas precoces de un proceso neurodegenerativo de los fallos cognitivos del envejecimiento normal sigue siendo un reto clínico hoy en día. Una evaluación neuropsicológica detallada es la mejor forma de objetivar la existencia de un deterioro cognitivo. No obstante, dada la gran prevalencia de las quejas cognitivas en la población general, no siempre es posible realizar evaluaciones neuropsicológicas extensas. En este sentido, se han diseñado diversos test cognitivos breves como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), el *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) o el Test de Alteración de la Memoria (T@M) para ayudar a objetivar de forma rápida la existencia de deterioro cognitivo en un paciente[37-39].

  2) ***¿Cuál es la causa del deterioro cognitivo que presente el paciente?***: los problemas cognitivos son frecuentes en la población, especialmente de edad avanzada. Patologías médicas y psiquiátricas pueden afectar el rendimiento cognitivo de un sujeto, aun en ausencia de afectación cerebral tanto de forma directa como por efectos secundarios de fármacos que se utilicen para tratamiento. Por otra parte, problemas cerebrales como lesiones vasculares o procesos ex-

Tabla 2. Criterios NIA-AA para demencia Alzheimer[29]

Criterios nucleares de demencia
Síntomas clínicos y conductuales que: 1) Interfieren en las actividades diarias habituales 2) Representan un declinar respecto a los niveles previos de funcionalidad 3) No son explicables por *delirium* o enfermedad psiquiátrica 4) El deterioro cognitivo es diagnosticado por: a) historia clínica con paciente o informador fiable y/o b) evaluación cognitiva objetiva 5) Afectan a al menos dos de los siguientes dominios: memoria, razonamiento, funciones visuoespaciales, lenguaje, personalidad o conducta
Criterios de demencia debida a EA
Demencia por EA probable
Criterios clínicos: criterios de demencia, a los que se añaden los siguientes: • Comienzo insidioso en meses o años • Empeoramiento cognitivo por informe u observación • Los déficits cognitivos iniciales afectan a una de las siguientes categorías: **- Presentación amnésica** **- Presentación no amnésica:** afectación del lenguaje, visuoespacial o ejecutiva **Criterios que aumentan el nivel de certeza:** • Con declive cognitivo documentado en el tiempo • Evidencia de una mutación genética (APP, PSEN1, PSEN2)
Demencia por EA posible
• **Por evolución atípica** • **Por presentación mixta etiológica:** cumple criterios de EA clínica, pero presenta evidencia de: a) enfermedad cerebrovascular concomitante, b) demencia con cuerpos de Lewy o c) evidencia de otras enfermedades o medicaciones que puedan afectar la cognición
Probable o posible EA con evidencia de proceso fisiopatológico
Si cumple criterios de demencia por EA probable o posible y los siguientes biomarcadores: • Amiloide: AB42 en LCR o PET amiloide • Daño neuronal: tau, PET-FDG o RMN
Demencia por EA improbable
• **No cumple con los criterios clínicos de EA** • **Cumple unos de los siguientes criterios:** - A pesar de cumplir criterios clínicos de posible o probable EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo - A pesar de cumplir con los criterios clínicos de EA posible, los biomarcadores de Aβ y neurodegeneración son negativos

pansivos primarios pueden causar también problemas cognitivos en ausencia de otra clínica neurológica. La anamnesis, exploración y pruebas analíticas y de imagen estarían enfocadas a descartar, en primer lugar, patologías no primariamente neurodegenerativas más evidentes y habituales. Una vez realizadas estas, si persisten dudas diagnósticas o se quiere confirmar que estamos ante una EA especialmente en casos de deterioro cognitivo leve o demencias atípicas se pasaría a plantear un diagnóstico biológico, bien a través del uso de biomarcadores en LCR o bien a través de un PET de amiloide (según la disponibilidad en cada centro). Un resultado negativo de biomarcadores en LCR o un PET de amiloide negativo descartaría la EA, pero se ha de tener en cuenta que un resultado positivo solo nos estaría indicando la presencia de patología EA en el cerebro del paciente. Formas mixtas, de enfermedad con cuerpos de Lewy o degeneración lobular frontotemporal con patología EA concomitante, también podrían mostrar resultados positivos.

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la EA debe considerar acciones farmacológicas y no farmacológicas.

La Tabla 3 muestra un resumen de la posología y efectos adversos de los tratamientos farmacológicos aprobados a día de hoy para la EA.

- ***Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)***

  Los IACE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) han demostrado mejoría sintomática en la función cognitiva y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria en EA de leve a moderada. Los IACE están contraindicados si existe bradicardia o síndrome del seno cardíaco enfermo, úlcera péptica activa o asma.

- ***Memantina***

  Memantina es un antagonista de baja afinidad, no competitivo de los receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA). En pacientes con EA moderada y grave, memantina en monoterapia ha demostrado mejoría en la cognición, funcionalidad y alteraciones conductuales. También está aprobado su uso combinado con IACE para la EA moderada a grave.

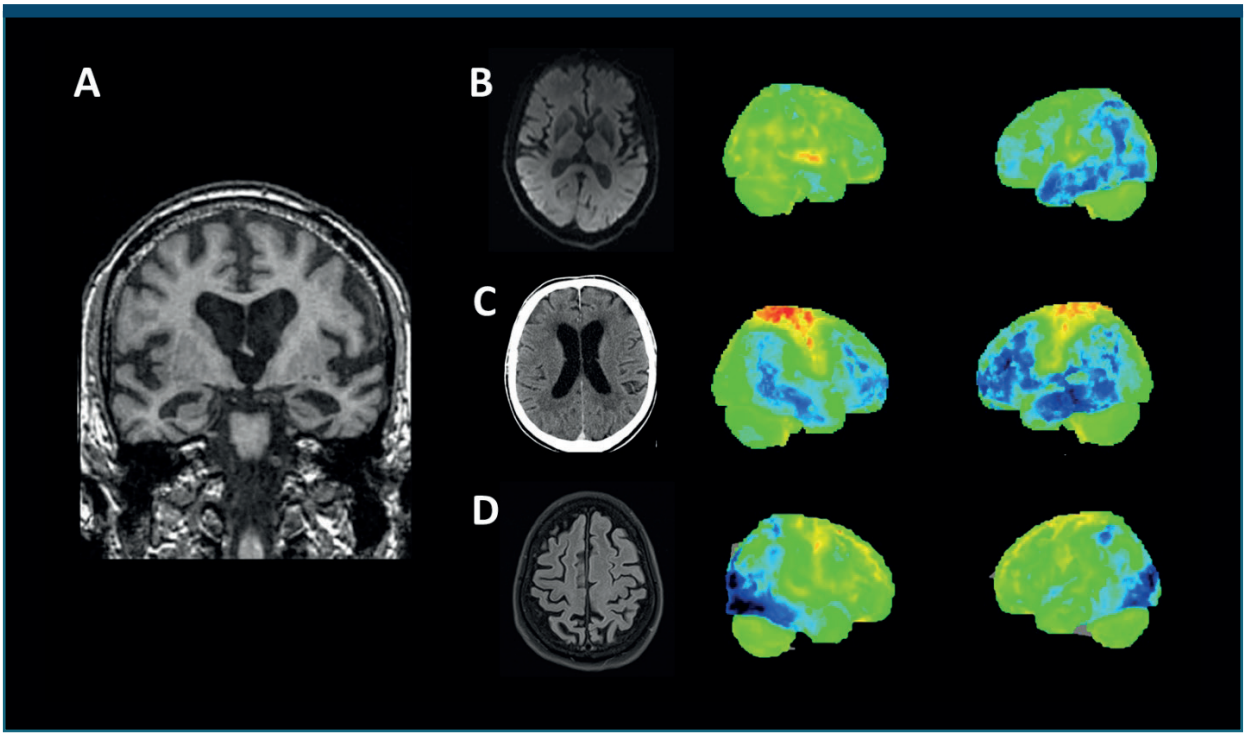
- ***Terapias antiamiloides (anticuerpos monoclonales contra especies de Aβamiloide)***

  En los últimos años se han desarrollado varias moléculas biológicas dirigidas a revertir

Tabla 3. Tratamiento de la EA

	Presentaciones	Dosificación	Efectos adversos
Donepezilo	• Comprimidos vía oral	• 5 mg al día durante 1 mes; • luego 10 mg al día	Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y calambres
Rivastigmina	• Cápsulas vía oral • Solución vía oral • Parches transdérmicos	**Oral**: • 1,5 mg dos veces al día durante 2-4 semanas; • aumentar 1,5 mg cada 12 h cada 2-4 semanas hasta 6 mg dos veces al día **Parches:** • 4,6 mg/día durante 1 mes; • luego 9,5 mg/día	Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y calambres
Galantamina	• Capsulas vía oral de liberación prolongada • Solución vía oral	**Cápsulas:** • 8 mg/día el primer mes, • aumento mensual de 8 mg/día hasta 16 o 24 mg **Solución:** • 8 mg/día el primer mes en desayuno y cena, • con aumento mensual de 8 mg/día, • hasta16 o 24 mg/día en 2 dosis	Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y calambres
Memantina	• Comprimidos vía oral • Solución vía oral	• 5 mg/día durante una semana; • aumento de 5 mg/día cada semana hasta 20 mg/día	Agitación, psicosis

Figura 3. Neuroimagen estructural y funcional en la enfermedad de Alzheimer



A) Atrofia hipocampal en paciente con variante amnésica. B) Atrofia e hipometabolismo perisilviano posterior y parietal de predominio izquierdo en paciente con variante logopénica de afasia primaria progresiva. C) Atrofia e hipometabolismo anterior en paciente con variante frontal de la enfermedad de Alzheimer. D) Atrofia e hipometabolismo occipital en paciente con atrofia cortical posterior.

los efectos fisiopatológicos de la EA y modificar el curso de la enfermedad. Muchas de ellas se basan en tratamientos monoclonales dirigidos a las proteínas amiloide o tau. Aunque ninguna de ellas ha recibido aprobación en la Unión Europea, dos merecen mención por su aprobación (provisional por el momento) por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense:

- Aducanumab recibió una aprobación provisional de la FDA en junio de 2021. Esta aprobación fue controvertida por basarse en un marcador subrogado (la disminución de placas de amiloide en el cerebro) y se encuentra condicionada a la demostración de su eficacia en estudios post-comercialización. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) rechazó su aprobación por considerar que no existía suficiente evidencia clínica de su eficacia.

- Lecanemab, un anticuerpo monoclonal contra las fibrillas solubles de β-amiloide además de las placas, demostró en un ensayo de fase 3, además de disminuir de forma marcada la carga de amiloide, reducir el declinar cognitivo en un 27 % en pacientes con EA inicial (deterioro cognitivo leve o con demencia leve)[40]. Este fármaco recibió en enero de 2023 la autorización provisional de la FDA. En 2024, la EMA aprobó la comercialización de lecanemab en Europa.

- Donanemab es un anticuerpo monoclonal contra las formas B-amiloide insolubles que ha demostrado eficacia en pacientes con EA inicial. Actualmente su autorización está siendo revisada por la EMA.

- ***Otros tratamientos***

  La eficacia de productos vitamínicos, el Ginkgo biloba o suplementos nutricionales no se encuentran actualmente financiados en España por no haber demostrado suficiente evidencia para el tratamiento de la EA[41].

- ***Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos***

  Como se comentó previamente, los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en la evolución de la EA. Las medidas no farmacológicas tienen un papel central en la prevención y manejo de dichas complicaciones. En muchos casos puede ser necesario también un tratamiento farmacológico que, como norma, debe ser individualizado y de una duración limitada para evitar posibles efectos adversos. Los síntomas de trastorno de ánimo pueden ser tratados con antidepresivos, preferiblemente mediante inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) o similares. El insomnio puede ser tratado con trazodona, un fármaco con un mejor perfil de efectos adversos en los pacientes con EA que las benzodiazepinas. La agresividad requiere frecuentemente el uso de antipsicóticos, preferiblemente de perfil atípico como la risperidona o la quetiapina a dosis bajas. Las ideas delirantes también suelen controlarse, al menos parcialmente, con quetiapina en dosis bajas.

- ***Tratamiento no farmacológico***

  Existe evidencia científica consistente que demuestra los beneficios de la intervención cognitiva en personas con demencia por EA leve y moderada.

7. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- La EA es la principal causa de demencia neurodegenerativa, y se espera que su prevalencia aumente debido al envejecimiento de la población. Sin embargo, se ha observado una posible disminución en su incidencia, probablemente relacionada con la mejora de factores de riesgo modificables.

- Se recomienda en estudio de biomarcadores de EA (PET-amiloide y Aβ42, tau fosforilada y tau total en LCR) para el diagnóstico en sujetos con un perfil cognitivo de déficit de memoria episódica menores de 75 años en fase de deterioro cognitivo leve, demencia leve o ante sospecha de formas atípicas de EA.

- Se recomienda el uso de IACE en las fases de leve y moderada de la demencia por EA. En pacientes en fase moderada y moderadamente grave se recomienda el uso de memantina, considerando la posibilidad de terapia combinada con IACE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Möller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998;248(3):111-122.
2. Terry RD. Alzheimer Disease. Subsequent edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
3. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, et al. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. J Neuropathol Exp Neurol 2011;70(11):960-969.
4. Thal DR, Rüb U, Orantes M, et al. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. Neurology 2002;58(12):1791-1800.
5. Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. 2015.
6. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. Neurology 2020;95(5):e519-e531.
7. Consejo Ejecutivo 140. Proyecto de plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia: informe de la Directora General [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2017.[cited 2023 Apr 2] Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/273319
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet 2020;396(10248):413-446.
9. Snyder HM, Asthana S, Bain L, et al. Sex biology contributions to vulnerability to Alzheimer's disease: A think tank convened by the Women's Alzheimer's Research Initiative. Alzheimers Dement 2016;12(11):1186-1196.
10. Peloso GM, Beiser AS, Satizabal CL, et al. Cardiovascular health, genetic risk, and risk of dementia in the Framingham Heart Study. Neurology 2020;95(10):e1341-e1350.
11. Iaccarino L, La Joie R, Lesman-Segev OH, et al. Association Between Ambient Air Pollution and Amyloid Positron Emission Tomography Positivity in Older Adults With Cognitive Impairment. JAMA Neurol 2021;78(2):197-207.
12. Busatto GF, de Gobbi Porto FH, Faria D de P, et al. In vivo imaging evidence of poor cognitive resilience to Alzheimer's disease pathology in subjects with very low cognitive reserve from a low-middle income environment. Alzheimers Dement (Amst) 2020;12(1):e12122.
13. Winer JR, Mander BA, Kumar S, et al. Sleep Disturbance Forecasts β-Amyloid Accumulation across Subsequent Years. Curr Biol 2020;30(21):4291-4298. e3.
14. Ehrenberg AJ, Suemoto CK, França Resende E de P, et al. Neuropathologic Correlates of Psychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2018;66(1):115-126.
15. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012;367(9):795-804.
16. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. Lancet 2020;395(10242):1988-1997.
17. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82(4):239-259.
18. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. Neuron 2013;80(6):1347-1358.
19. Morris JC, Edland S, Clark C, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. Neurology 1993;43(12):2457-2457.
20. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. Lancet Neurol 2021;20(3):222-234.
21. Rowe CC, Villemagne VL. Brain amyloid imaging. J Nucl Med 2011;52(11):1733-1740.
22. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch Neurol 2009;66(3):382-389.
23. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain 2006;129(Pt 11):3035-3041.
24. Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2010;6(3):131-144.
25. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2016;15(7):673-684.
26. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. Acta Neuropathol 2018;136(6):821-853.
27. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. Alzheimer's & Dementia 2014;10(6):808-817.

28. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: Joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genet Med 2011;13(6):597-605.
29. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol 2022;21(1):66-77.
30. Cheng L, Li W, Chen Y, et al. Plasma Aβ as a biomarker for predicting Aβ-PET status in Alzheimer's disease a systematic review with meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2022;93(5):513-520.
31. Thijssen EH, La Joie R, Strom A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. The Lancet Neurology 2021;20(9):739-752.
32. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2022;alz.12756.
33. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2011;7(3):270-279.
34. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2011;7(3):263-269.
35. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2018;14(4):535-562.
36. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol 2021;20(6):484-496.
37. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12(3):189-198.
38. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53(4):695-699.
39. Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, et al. Screening for amnestic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22(4):294-304.
40. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine 2022;0(0):null.
41. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet Neurology 2017;16(12):965-975.

CAPÍTULO 64

Demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy

Miguel Jesús Sánchez Boyero
Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
Servicio integrado de Neurología, Hospital General de Villalba, Hospital Infanta Elena y Hospital Rey Juan Carlos, Madrid.

María José Gil Moreno
Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Jordi Matías-Guiu Antem
Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

En este capítulo se presentan dos causas frecuentes de demencia: la demencia frontotemporal y la demencia con cuerpos de Lewy. En ambos casos, se trata de enfermedades que pueden presentarse con múltiples manifestaciones clínicas, incluyendo síntomas cognitivos, motores y neuropsiquiátricos.

1. DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

1.1 Introducción

El término degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un concepto neuropatológico que se utiliza para describir un grupo de enfermedades neurodegenerativas cuya característica común es la atrofia focal de los lóbulos frontal y temporal, simétrica o asimétrica. A nivel clínico, el concepto demencia frontotemporal (DFT) engloba tres cuadros clínicos principales: variante conductual de la demencia frontotemporal (DFT-vc) y otros dos con predominio de afectación del lenguaje, afasia progresiva no fluente (APNF) y demencia semántica (DS)[1]. En los últimos años, avances a nivel clínico, de neuroimagen, anatomía patológica y genética han permitido reconocer el solapamiento clínico de estas entidades con otros síndromes clínicos, como parkinsonismos atípicos (PSP y SCB) y enfermedad de neurona motora (EMN)[1,2].

1.2 Epidemiología

La DFT representa el 10-15 % de los casos de demencia y es la tercera causa de demencia neurodegenerativa tras la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia por cuerpos de Lewy (DLB). En edad presenil, por debajo de los 65 años, es la segunda causa más frecuente de demencia tras la EA[3]. Aunque clásicamente se ha considerado una causa de demencia rara después de los 65 años, recientemente diferentes estudios han proporcionado datos sobre los casos de DFT de inicio tardío, llegando a suponer alrededor del 20-25 % de las demencias en mayores de 65 años[4].

Una alta proporción de pacientes con DFT (aprox. 20-40 %), presenta antecedentes familiares de demencia en familiares de primer grado[5,6]. Algunas familias muestran un patrón de herencia autosómico dominante, siendo más frecuentes en DFT-vc. La DFT-vc es la forma de presentación más frecuente (aproximadamente 60-70 %). Se estima que supone tres cuartas partes de los casos, aunque es posible que la prevalencia esté infraestimada. Alrededor del 10 % de pacientes con DFT-vc desarrollan clínica de EMN[2].

En cuanto a las variantes del lenguaje, suelen debutar en torno a los 50-70 años, si bien diferentes estudios

señalan que también puede aparecer en mayores de 70. La prevalencia es desconocida, pero se calcula que la APP supone entre el 20-40 % de las DFT. Los casos de APNF suelen debutar a una edad más avanzada que los casos DFT-vc y DS. En el momento actual no existe evidencia de diferencias de sexo[1,4].

Los datos con respecto al pronóstico de la DFT sugieren una supervivencia media de 8 años, con una amplia variabilidad de la progresión entre pacientes: 2-20 años en DFT-vc, 3-15 años en DS y 4-12 años en APNF[7,8]. La supervivencia es menor en los casos que asocian EMN, con unos 2-3 años de supervivencia desde el diagnóstico.

1.3 Anatomía patológica

El diagnóstico definitivo de la DLFT requiere un examen neuropatológico e incluye diferentes grupos de enfermedades neurodegenerativas con afectación predominante de los lóbulos frontal y temporal.

A nivel macroscópico, la DLFT se caracteriza por una atrofia simétrica global de los lóbulos frontales y/o temporales; en algunos casos existe también una atrofia de los ganglios basales y una despigmentación de la sustancia negra. A nivel microscópico las tinciones con hematoxilina-eosina (H/E) muestran una microvacuolización y pérdida neuronal, que es más evidente en la capa II del córtex[9]. También puede existir pérdida neuronal en los ganglios basales y sustancia negra, en la que se puede apreciar además pérdida de mielina y gliosis astrocítica.

Desde un punto de vista molecular, las DLFT se clasifican según el concepto actual de proteinopatías, basándose en la morfología de las inclusiones y en la distribución lesional. Estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos (anti-tau, anti-ubiquitina, anti-β-amiloide, anti-α-sinucleína, anti-TDP-43) pueden llegar a identificar estos acúmulos anormales de proteínas mal plegadas en neuronas o células gliales en regiones anatómicas especialmente vulnerables.

En la actualidad la clasificación más utilizada es la de Mackenzie *et al.*[10], en la que se describen cuatro subtipos hasta la actualidad según el agregado proteico mostrado (Figura 1):

- **DLFT-TAU**: DLFT con depósitos de proteína tau, cuando la proteína anormalmente acumulada es la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT).
- **DLFT-TDP**: DLFT con depósitos de proteína *transactive response DNA binding protein* (TDP-43).
- **DLFT-FET**: DLFT por depósitos de proteína *fused in sarcoma* (FUS), sarcoma de Ewing (EWS) y/o *TBP associated factor* 15 (TAF15).
- **DLFT-UPS**: DLFT con inmunohistoquímica contra proteínas del sistema ubiquitina-proteasoma13.

Dentro de las DLFT-tau se incluyen actualmente taupatías de 3 repeticiones como la enfermedad de Pick y taupatías de 4 repeticiones, entre las que se engloban la PSP, DCB, enfermedad por gránulos argirófilos (EGA) y la taupatía globular glial (GGT) entre otras, cada una con sus hallazgos neuropatológicos característicos (Figura 2).

En cuanto a las proteinopatías TDP-43, la principal característica histológica viene determinada por la presencia de inclusiones neuronales citoplasmáticas o intranucleares, neuritas distróficas e inclusiones citoplasmáticas gliales. La variedad de los tipos morfológicos de las inclusiones, su distribución, densidad y perfil inmunohistoquímico ha llevado a proponer una clasificación en cuatro subtipos patológicos (A, B, C y D) según la clasificación de Mackenzie[11].

El grupo menos frecuente de las DLFT es el constituido por acúmulos de proteína FUS o proteínas de la familia FET. Están incluidas la enfermedad por acúmulo de filamentos neuronales intermedios (NIFID), la enfermedad por inclusiones basófilas (BIBD), y la DLFT atípica, caracterizada por frecuentes inclusiones nucleares vermiformes FUS+.

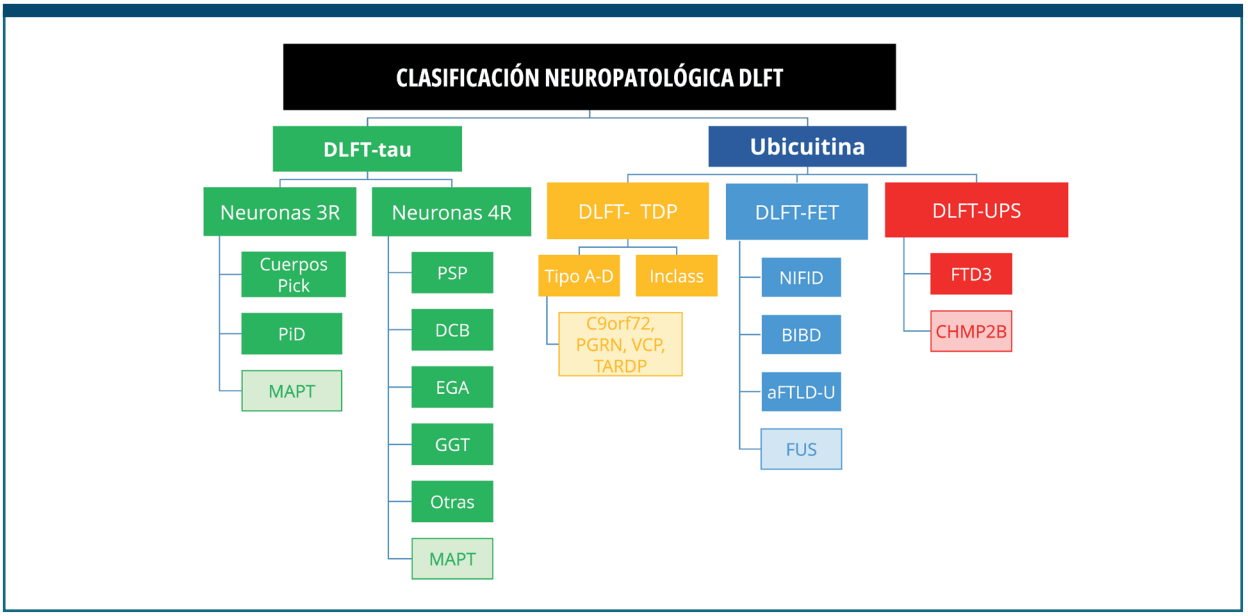
1.4 Síndromes clínicos y criterios diagnósticos

La característica principal de la DFT es su gran heterogeneidad clínica, tanto en las formas familiares como en las formas esporádicas. La DFT incluye un grupo de entidades clínicas caracterizadas por cambios conductuales progresivos, disfunción ejecutiva y afectación del lenguaje.

1.4.1 DFT variante conductual

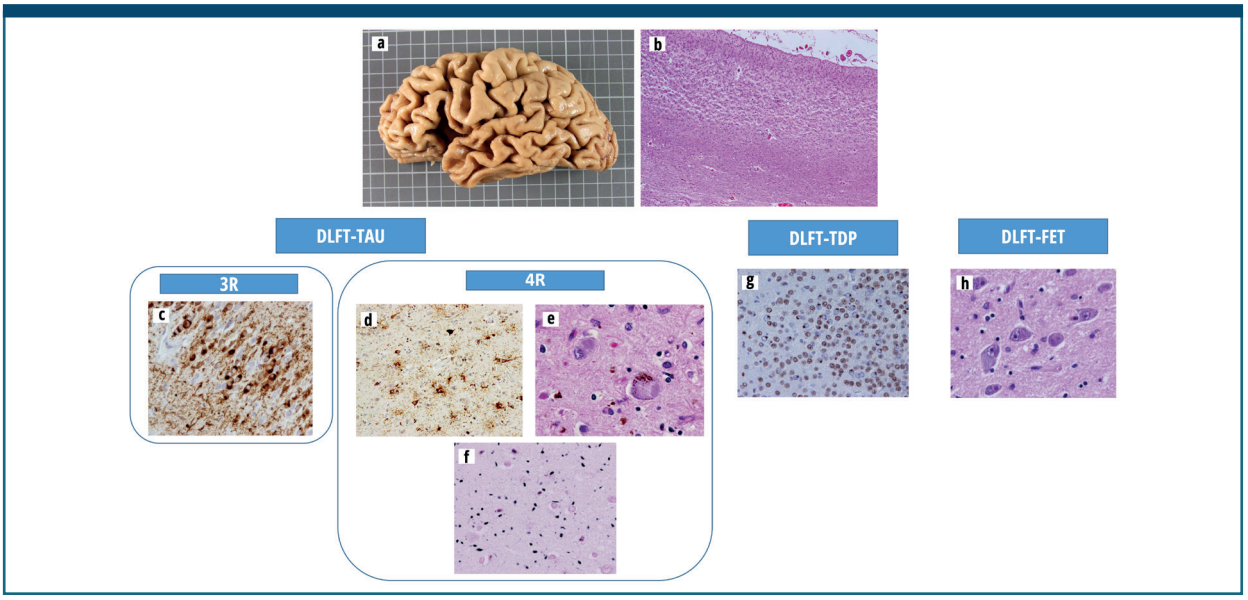
Constituye el síndrome clínico más frecuente, aproximadamente el 60-70 % de los casos. Suele

Figura 1. Clasificación anatomopatológica de la DLFT



DLFT-Tau: degeneración lobar frontotemporal con patología tau; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN-TAR 43; DLFT-FET: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteínas FET; DLFT-UPS: degeneración lobar frontotemporal con inclusiones de ubiquitina; PiD: enfermedad de Pick; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; EGA: enfermedad por granos argirófilos; GGT: taupatía con inclusiones globulares gliales; NIFID: enfermedad por inclusión de filamentos intermedios neuronales; BIBD: enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos; a-DLFT-U: degeneración lobar frontotemporal atípica con ubiquitina; FTD-3: demencia frontotemporal ligada a cromosoma 3; MAPT: proteína asociada a microtúbulos; PGRN: progranulina; VCP: valosin-containing protein; TARDBP: proteína fijadora de ADN TAR 43; FUS: proteína de fusión en sarcoma; CHMP2B: charged multivesicular body protein 2B.
Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, *et al*. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol. 2010; 119(1): 1-4.

Figura 2. Neuropatología de la DLFT



a) Atrofia frontotemporal (macro); b) Córtex frontal lateral: atrofia cortical intensa, hematoxilina-eosina (H/E); c) Enfermedad de Pick: cuerpos de Pick (Tau); d) PSP: astrocitos en penacho, ovillos globoides, preovillos, inclusiones oligodendrogliales y hebras neuropílicas Tau +; e) DCB: cuerpos corticobasales (H/E); f) Granos argirófilos (Gallyas); g) DLFT-TDP-43: inclusiones TDP+ en giro dentado; h) DLFT-FUS: inclusiones citoplasmáticas basófilas en células piramidales del córtex (H/E).
Cortesía del Dr. Alberto Rábano Gutiérrez. Neuropatólogo. Fundación CIEN.

debutar antes de los 65 años, con una media a los 58 años[7]. Clínicamente se caracteriza por la aparición precoz de cambios insidiosos en la personalidad y conducta[12]. La apatía es un síntoma muy común e implica una pérdida de motivación e interés por las actividades personales y un aislamiento social progresivo. Otros síntomas son la desinhibición, que conduce a la realización de actos compulsivos y la perseveración, con conductas repetitivas y estereotipadas. Es habitual la falta de adaptación a nuevas situaciones y rutinas, derivadas de la rigidez y escasa flexibilidad mental. Existen también trastornos afectivos que varían desde el aplanamiento afectivo y la frialdad emocional hasta el afecto expansivo con rasgos de hipomanía. Son frecuentes también los trastornos de conducta alimentaria. Las alteraciones de la cognición social y teoría de la mente ocurren desde fases incipientes.

El diagnóstico de esta entidad es clínico, sobre la base de los criterios publicados por Racovsky en 2011[13].

1.4.2 Afasia progresiva no fluente

La APNF se caracteriza por una alteración del lenguaje expresivo con preservación de las demás funciones cognitivas. Estos pacientes presentan un lenguaje con una reducción cuantitativa de la fluencia, laborioso, con agramatismo, parafasias fonéticas, dificultad en comprensión de estructuras gramaticales complejas y en ocasiones apraxia del habla y apraxia bucofacial[14,15].

1.4.3 Demencia semántica

La DS se caracteriza por la pérdida progresiva del conocimiento semántico de las palabras, con un lenguaje con una fluencia normal o incluso aumentada, gramaticalmente correcto, con una alteración marcada en la denominación por confrontación y comprensión de palabras y con una preservación de la repetición[16]. Los cambios de personalidad y trastornos de conducta asociados con la DFT-vc son frecuentes en la DS, tanto al inicio como durante la progresión de la enfermedad. Es característica la aparición de conductas compulsivas, desinhibición, falta de empatía y trastornos de la conducta alimentaria[17].

El diagnóstico de ambas entidades es clínico y los criterios más utilizados son los de Gorno-Tempini [18].

Existe una variante temporal derecha de DS caracterizada por alteraciones de conducta y/o el lenguaje, y característicamente con prosopagnosia, hiperreligiosidad y déficit de memoria. Puede aparecer también agnosia visual asociativa y alexia superficial[2,19].

1.4.4 Parkinsonismos atípicos

El espectro DFT se superpone con los síndromes de PSP y el SCB. La tendencia actual es referirse a estas dos entidades como síndrome corticobasal y síndrome de parálisis supranuclear progresiva debido a la existencia de casos con manifestaciones similares en las que el estudio neuropatológico posterior no ha permitido su confirmación.

La presentación clínica de la PSP se caracteriza por parkinsonismo y aparición precoz de alteraciones posturales y caídas junto con alteraciones conductuales y cognitivas sugerentes de afectación frontosubcortical, a lo que se añaden posteriormente alteraciones de la mirada y parálisis pseudobulbar[20]. Aproximadamente la mitad de los casos de PSP se presentan con la forma clásica, síndrome de Richardson[21]. Se ha descrito además una forma parkinsoniana, de evolución más lenta y una variante frontal[22] en la que predominan las alteraciones cognitivas y conductuales y, también, puede cursar como apraxia progresiva del habla con o sin agramatismo o acinesia pura. El diagnóstico de PSP se realiza por criterios clínicos: *Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Criteria* (CDPSP-MDSC)[23], publicados en 2017 que incluyen dentro de ellos las alteraciones cognitivas asociadas, así como sugerencia de soporte por pruebas de imagen.

El SCB se caracteriza por la combinación de sintomatología extrapiramidal y déficits corticales sugerentes de disfunción frontal y parietal asimétrica. El perfil clínico más característico del SCB consiste en un síndrome rígido-acinético asimétrico, con distonía y mioclonías focales, y la presencia de dificultades dispráxicas globales y asimétricas en forma de apraxia (ideatoria, ideomotora, constructiva y/o del vestido), hemineglegencia y síndrome de mano ajena[24,25]. Estas manifestaciones pueden asociarse con un síndrome frontal caracterizado por apatía, irritabilidad y desinhibición. Los criterios diagnósticos propuestos para DCB[26] incluyen esta heterogeneidad de síntomas cognitivos: los déficits frontales disejecutivos se consideran como esenciales y se incluyen también los trastornos visuoespaciales y del lenguaje.

1.4.5 Enfermedad de neurona motora

La EMN se ha descrito en un 10 % de los pacientes con DFT, aproximadamente, configurando el síndrome conocido como DFT-EMN[27,28]. La enfermedad comienza de forma insidiosa en el periodo presenil, generalmente en la sexta década. El patrón de déficit cognitivo se caracteriza por cambios de personalidad, irritabilidad y conducta obsesiva. Los periodos de apatía se pueden alternar con episodios de irritabilidad y agresividad. Es característica la aparición de conductas obsesivas con la comida y tendencia a acumular objetos innecesarios. Algunos pacientes pueden desarrollar síntomas psicóticos (ideas paranoides, alucinaciones visuales) o comportamientos bizarros. Esta «fase psicótica» generalmente se resuelve espontáneamente en pocos meses. Dependiendo de los síntomas predominantes, el diagnóstico inicial puede ser DFT-vc o APNF. Sin embargo, la progresión de esta variante es mucho más rápida que las DFT-vc o APNF clásicas. En la mayoría de los casos los síntomas cognitivos y de comportamiento suelen preceder a los síntomas motores en varios meses o, incluso, años. Generalmente el patrón de afectación bulbar es el que más se ha relacionado con la DFT. La progresión es rápida, con una supervivencia media de 2-3 años desde el inicio de los síntomas[29].

1.5 Hallazgos en neuroimagen

1.5.1 Neuroimagen estructural

Los estudios de neuroimagen estructural ponen de manifiesto que los pacientes con DFT presentan un patrón de atrofia con afectación frontal y temporal anterior. Existe una relación bien establecida entre los diferentes síndromes de DFT y el patrón de atrofia[30]. En la DFT-vc la atrofia en estadios iniciales suele afectar al córtex cingulado anterior y frontoinsular. Estas regiones representan los componentes básicos del procesamiento social y emocional, particularmente afectado desde el inicio de la enfermedad. Posteriormente puede afectar al lóbulo frontal y temporal anterior, de forma asimétrica, con predominio en el hemisferio no dominante. La atrofia en la DFT-vc no se limita únicamente al córtex cerebral: también afecta a varias regiones cerebrales subcorticales, incluyendo amígdala, hipocampo, caudado, estriado, putamen, tálamo e hipotálamo.

En el caso de APNF en la RM se puede detectar atrofia global, atrofia de hemisferio izquierdo y atrofia bifrontal. El hallazgo más específico es la atrofia asimétrica (más marcada en el hemisferio dominante) del córtex perisilviano anterior[31].

La DS se asocia con cambios anatómicos más estereotipados y constantes: atrofia asimétrica que afecta a la región anteroinferior de los lóbulos temporales con relativa, pero no absoluta, preservación del giro temporal superior[32] (Figura 3).

1.5.2 Neuroimagen funcional y molecular

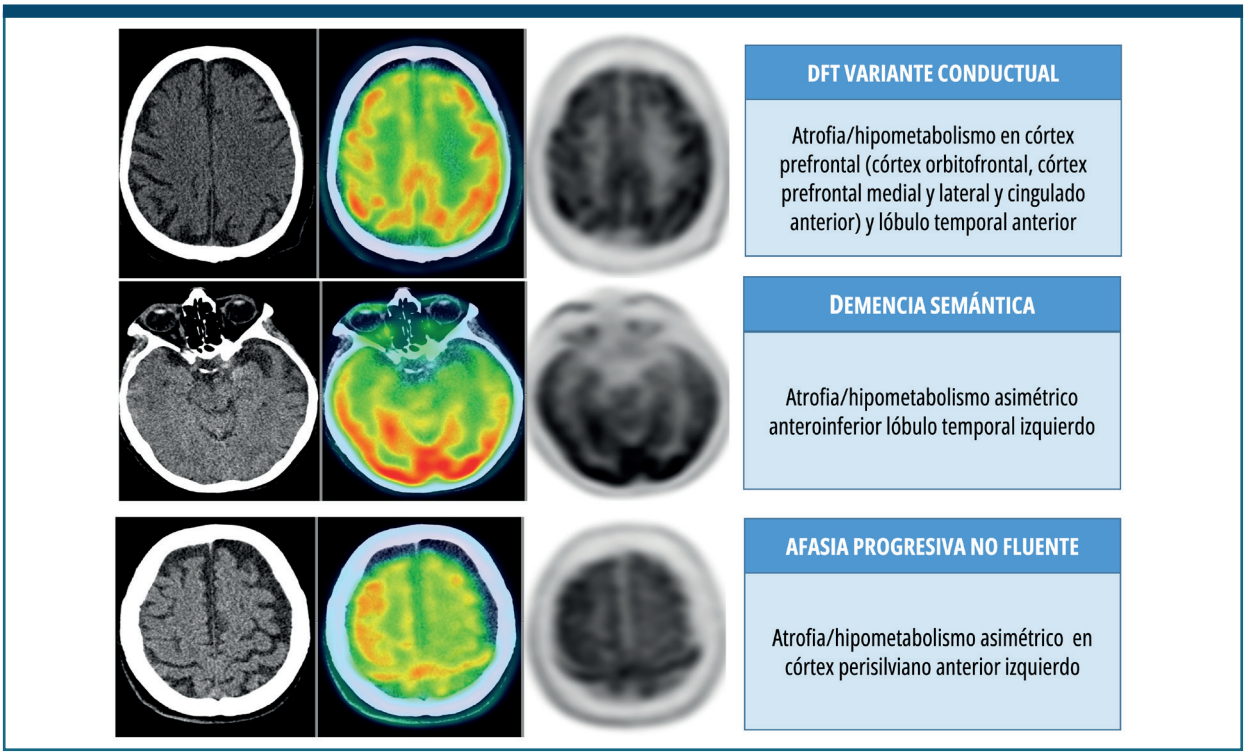
Las pruebas de neuroimagen funcional, fundamentalmente la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (18 F-FDG-PET) puede poner de manifiesto alteraciones en el metabolismo en áreas frontales y temporales más precozmente y tienen mayor sensibilidad que las pruebas de neuroimagen estructural[33,34]. La PET-FDG es también importante en la detección de fenocopias, esto es, pacientes con un cuadro de alteración conductual que sería compatible con DFT-vc, pero que no obedece a una degeneración frontotemporal; en este caso, el metabolismo cerebral estará conservado[35]. Existen técnicas con PET que emplean nuevos radioisótopos, como el PET-amiloide, que se une al β-amiloide y que resulta muy útil en el diagnóstico diferencial de la EA y la DFT[36].

1.6 Biomarcadores en LCR y sangre

En el momento actual no se dispone de biomarcadores específicos para el diagnóstico de DFT. El desarrollo de los biomarcadores en LCR para el diagnóstico de EA (descenso niveles β-amiloide o ratio β42/ β40 y elevación de tau y p-tau) permite el diagnóstico diferencial entre EA y DFT[37]. Aunque en plasma todavía no existen biomarcadores de uso en práctica clínica, valores elevados de p-tau181 o p-tau217 en plasma podrían ser indicativos de EA[38,39].

En el caso específico de la DFT, las concentraciones de neurofilamento en LCR podrían tener utilidad. Se cree que niveles mayores de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) representarían un mayor grado de degeneración axonal y severidad de la enfermedad, con buena correlación también en plasma[40,41]. Aunque no es un biomarcador específico de una enfermedad neurodegenerativa concreta, una de sus utilidades principales sería el diagnóstico diferencial con patología psiquiátrica, fundamentalmente en DFT-vc.

Figura 3. Neuroimagen estructural y funcional en DFT-vc, APNF y DS



Diversos estudios han mostrado que los pacientes con mutaciones en el gen de la PGRN presentan concentraciones plasmáticas de PGRN muy bajas[42]. La determinación de los niveles séricos de *PGRN* se ha propuesto como un método de cribado sensible y específico en estos pacientes[43].

- **Diagnósticos diferenciales**

  Los síndromes de DFT se deben distinguir de los procesos no degenerativos que se manifiestan con importantes alteraciones conductuales, ejecutivas y del lenguaje (tales como enfermedad psiquiátrica primaria, tumores y enfermedad cerebrovascular) y de otras enfermedades neurodegenerativas (en especial variantes atípicas de la EA).

  Aunque los cambios cerebrovasculares son comunes en la RM, la afasia progresiva primaria se puede distinguir de la afasia de causa cerebrovascular por los antecedentes de deterioro insidioso; la distinción entre DFT-vc es más difícil, pero se puede hacer por el grado relativo de los cambios atróficos vasculares y regionales así como el diferente patrón de hipometabolismo en pruebas de neuroimagen funcional como el PET-FDG. En la RM, la falta de la atrofia cerebral focal que caracteriza la DFT o de cambios importantes de la sustancia blanca son claves para pensar en otra enfermedad.

  La **evaluación neuropsicológica** es valiosa para detectar afectación «subclínica» de los dominios cognitivos que contribuyen a definir el fenotipo, para cuantificar el deterioro en esferas como la memoria semántica o la comprensión sintáctica y para seguir el deterioro de forma evolutiva.

  A veces puede ser difícil diferenciar la DFT-vc de la EA. Señales de advertencia en DFT-vc serían la presencia de alteraciones conductuales tempranas e importantes, especialmente si se degrada la fachada social o se pierde el *insight* y la memoria episódica y topográfica, siguen menos afectadas o no son el dominio cognitivo más afectado.

1.7 Genética

Las mutaciones en los genes *MAPT, progranulina (PGRN)* y la expansión del *C9orf72* explican la mayoría de los casos de DFT con herencia autosómica dominante.

Las mutaciones de *MAPT*[44] se asocian típicamente a patología DLFT-tau, sin existir un patrón histológico concreto, pudiendo presentarse histológicamente como PiD, PSP, DCB o GGT. Los pacientes con mutaciones del gen *MAPT* suelen presentar un fenotipo de DFT-vc, en ocasiones con clínica extrapiramidal asociada[45].

Los casos familiares asociados a mutación del gen de la *PGRN* presentan un patrón neuropatológico típico, con una marcada atrofia a nivel frontal, núcleo caudado, sustancia negra y región medial del tálamo. Se asocian a depósito de TDP-43, especialmente al tipo 1 de las DLFT-TDP según la clasificación de Mackenzie[46], siendo las inclusiones intranucleares neuronales lenticulares o con forma de «ojo de gato» el hallazgo histológico más llamativo[47]. Clínicamente, su expresión es muy variable, no solo entre familias sino entre los componentes de la misma familia. La edad al inicio es también muy variable, incluso en la misma familia. Pueden presentarse como un SCB, APNF y DFT-vc[48,49] en la que la apatía es un rasgo prominente.

La expansión del hexanucleótido GGGGCC en el primer intrón del gen *C9orf*72 no solo es la mutación conocida más frecuentemente asociada a ELA y DFT-EMN, sino la segunda mutación más frecuente en DLFT, después de las mutaciones de la *PGRN*. Según el estudio de DeJesus-Hernandez *et al*.[50], se asocia al 12 % de los casos familiares de DFT y al 22,5 % de ELA. Las mutaciones del gen *C9orf*72, asociadas a patología DLFT-TDP, se suelen diagnosticar como DFT vc, ELA o DFT-EMN. La variabilidad de presentación, incluso en una misma familia, es muy amplia. En el estudio de DeJesus-Hernandez, *et al*.[50], el 26,9 % de los casos de DLFT presentaban ELA asociada y más del 30 % tenía familiares con ELA (Figura 4).

1.8 Tratamiento

En el momento actual, no disponemos en la práctica clínica de intervenciones terapéuticas específicas para la DFT. El tratamiento es fundamentalmente sintomático o de soporte y su objetivo principal es aliviar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente, especialmente cuando las alteraciones conductuales son tan marcadas que interfieren con su cuidado[51].

Aunque se carece de evidencia sólida, a menudo se emplean fármacos psicoactivos fuera de indicación para aliviar los síntomas[52], siendo los más utilizados los ISRS y los antipsicóticos atípicos[53,54]. Se recomienda el uso ISRS y la trazodona para el control de síntomas conductuales como la irritabilidad, la agitación, la depresión, el trastorno alimentario y la desinhibición, si bien se ha de tener en cuenta que se pueden necesitar dosis altas, con potenciales efectos secundarios relevantes, para lograr este efecto[54]. En la medida de lo posible, debe limitarse el empleo de antipsicóticos, reservando su uso para el control de la agresividad. Los fármacos más recomendables son los antipsicóticos atípicos, con pocos efectos antidopaminérgicos como quetiapina o la olanzapina[55]. Como regla general, no puede recomendarse el uso de IACE para el tratamiento de la DLFT[56]. Tampoco se recomienda el uso de memantina en pacientes con DFT[57].

Dada la frecuencia de síntomas parkinsonianos en los pacientes con DFT, puede realizarse una prueba con levodopa, aunque lo más probable es que no haya respuesta o que esta sea transitoria. Debe vigilarse la posible aparición de psicosis como efecto adverso o el empeoramiento de los síntomas conductuales[58].

Se recomienda plantear estrategias de intervención logopédica en pacientes con APP en fases iniciales de la enfermedad con el objetivo de mejorar el acceso léxico y maximizar las capacidades lingüísticas preservadas[59]. En esta enfermedad, también se han realizado estudios observando un efecto beneficioso a corto plazo de las técnicas de neuromodulación cerebral no invasiva[60,61]. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con fármacos dirigidos a portadores de genes específicos, como *PRGN* y *C9orf*72.

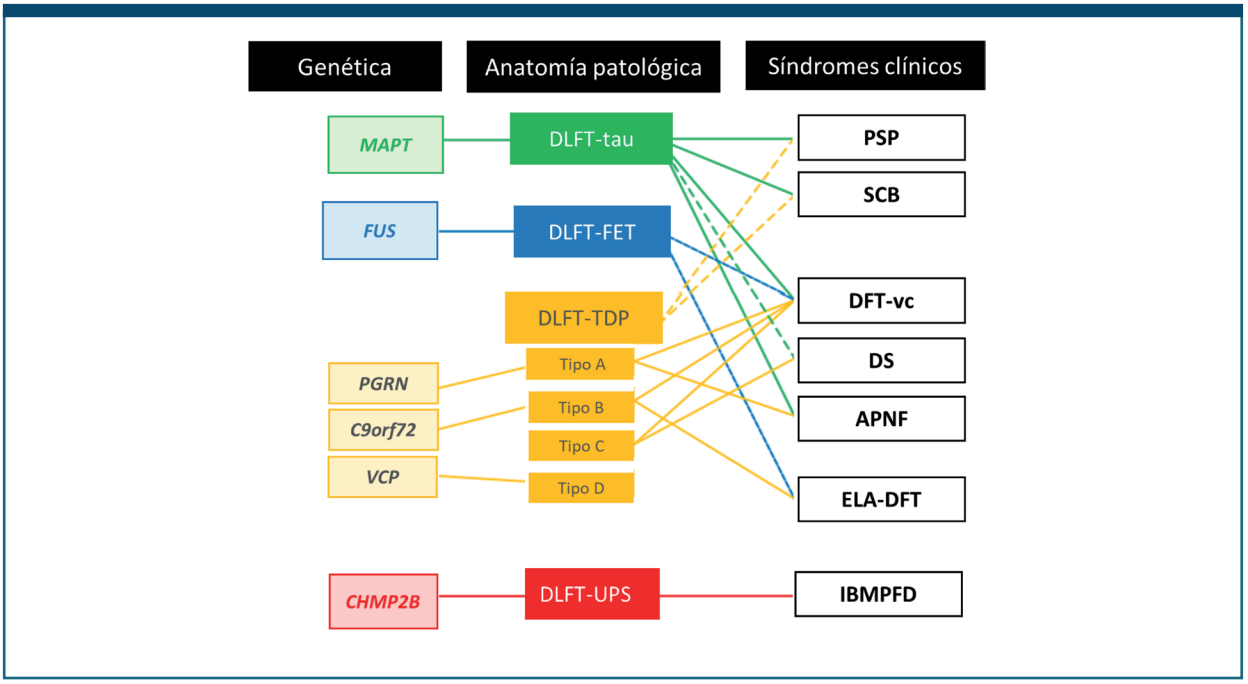
2. DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

2.1 Introducción

La demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (PDD) representan la segunda causa más frecuente de demencia de etiología neurodegenerativa en personas mayores de 65 años[62].

Ambas entidades se engloban dentro del concepto más amplio de demencias asociadas a cuerpos de Lewy[62], diferenciándose clásicamente por la denominada «regla del año»[63]. En la DLB la clínica cognitiva debía aparecer antes, a la vez o poco después

Figura 4. Correlación clínica, molecular y genética de las DLFT



Las flechas indican la relación entre los síndromes clínicos y la patología subyacente, las de trazo continuo señalan las asociaciones más fuertes y las flechas discontinuas las asociaciones más débiles. DLFT: degeneración lobar frontotemporal; DLFT-Tau: degeneración lobar frontotemporal con patología tau; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN-TAR 43; DLFT-FET: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; DFT-vc: variante conductual demencia frontotemporal; DS: demencia semántica; APNF: afasia progresiva no fluente; ELA-DFT: demencia frontotemporal-esclerosis lateral amiotrófica; IBMPFD: miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad ósea de Paget y demencia frontotemporal; MAPT: proteína asociada a microtúbulos; FUS: proteína de fusión en sarcoma; PGRN: progranulina; VCP: valosin-containing protein; CHMP2B: charged multivesicular body protein 2B. DLFT-UPS: degeneración lobar frontotemporal con inclusiones de ubiquitina.
Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Biomarkers: a new approach to behavioural variant frontotemporal dementia. Neurologia. 2015 Jan-Feb;30(1):50-61.

que los síntomas motores, mientras que en la PDD la demencia debía instaurarse tras al menos un año de la aparición del parkinsonismo.

Los nuevos criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) publicados por la International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS-PD) han propuesto la abolición de la «regla del año», permitiendo el diagnóstico de EP en aquellos pacientes con aparición precoz del deterioro cognitivo[64]. Este cambio pretende reflejar el importante solapamiento clinicopatológico existente entre la PDD y la DLB, formando parte cada una de ellas de los extremos de un *continuum* entre una alfasinucleinopatía «pura» (PDD) y una alfasinucleinopatía «combinada» con hallazgos anatomopatológicos típicos de la enfermedad de Alzheimer (DLB)[65].

Actualmente persiste cierta controversia en cuanto a la utilización de los distintos criterios diagnósticos, con estudios de investigación que utilizan de forma variable los criterios MDS-PD de 2015, los criterios específicos para el diagnóstico DLB del 2017 o una combinación de ambos[63].

2.2 Epidemiología

La DLB es una enfermedad de debut tardío, siendo la edad media de presentación de 72,5 años[66].

Existen pocos estudios sobre la prevalencia e incidencia de esta entidad. Los resultados de una revisión sistemática estimaron una prevalencia e incidencia poblacional promedio de DLB en >65 años de un 0,36 % (rango 0,00-4,9 %) y de 0,87 (rango 0,57-1,4) casos por cada 1000 personas año respectivamente[67].

En estudios comunitarios la DLB sería responsable de un 4,2 % (rango 0-21,9 %) de todos los casos

de demencia, aumentando dicha proporción a un 7,5 % (rango 2,2-24,7 %) en estudios hospitalarios[67], pudiendo existir un probable infradiagnóstico de esta entidad en la práctica clínica diaria[68].

2.3 Anatomía patológica

La DLB se caracteriza desde el punto de vista anatomopatológico por la acumulación de agregados de alfa-sinucleína, membranas lipídicas y diversos orgánulos celulares en el soma o en las dendritas neuronales, formando respectivamente los denominados cuerpos y neuritas de Lewy[69].

La alfa-sinucleína es una proteína producida en el gen *SNCA*, localizado en el cromosoma 4q21. Aunque su función no ha sido completamente dilucidada, se cree que participa en procesos relacionados con la función y plasticidad sináptica[69].

En condiciones naturales la alfa-sinucleína se encuentra en el citoplasma de las neuronas en forma de monómeros solubles y de tetrámeros plegados helicoidalmente, existiendo un equilibrio entre los niveles de ambas conformaciones. Diversos factores como mutaciones en el gen SNCA o la exposición a ácidos grasos insaturados disminuyen la ratio monómero-tetrámero e inducen la formación de inclusiones citoplasmáticas en modelos animales. Las modificaciones postraduccionales también pueden influir en la capacidad de agregación de la proteína, siendo la más estudiada la fosforilación de la alfa-sinucleína, que se considera un marcador patológico fundamental[69].

Aunque se cree que podrían estar involucrados en los mecanismos implicados en la muerte neuronal, el papel de los cuerpos y neuritas de Lewy en el proceso de neurodegeneración no ha sido aún establecido, existiendo alrededor de un 50 % de individuos con depósitos difusos de alfa-sinucleína y ausencia de clínica cognitiva o extrapiramidal[70].

A diferencia de lo que ocurre en la PDD, una proporción significativa de pacientes con DLB no se ajusta a la progresión craneocaudal de la sinucleinopatía propuesta por Braak, pudiendo existir depósitos de alfa-sinucleína a nivel neocortical sin su presencia a nivel troncoencefálico[70]. En estos casos, la pérdida neuronal a nivel de la sustancia negra diferenciará aquellos pacientes con DLB y parkinsonismo, de los que no presentan clínica extrapiramidal[71].

El hallazgo concomitante de placas seniles y ovillos neurofibrilares es frecuente, con un 28-89 % de los pacientes con DLB asociando cambios histológicos compatibles con el codiagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA)[69].

A nivel molecular los pacientes con DLB presentan, sumado al frecuente defecto dopaminérgico presináptico, una disfunción colinérgica difusa que afecta tanto a regiones corticales como subcorticales, habiéndose postulado una relación entre los cambios colinérgicos en redes neuronales específicas y algunas de las alteraciones cognitivas típicas de la DLB (ej. alteraciones atencionales e hipocaptación a nivel insular en el PET de acetilcolina)[72].

2.4 Manifestaciones clínicas

2.4.1 Síntomas cognitivos

Es característica la alteración precoz de los procesos atencionales, la función ejecutiva y la capacidad visuoespacial, con la presencia de fluctuaciones en los niveles de alerta y atención[71,73]. La memoria suele estar relativamente conservada en estadios iniciales, aunque puede existir una alteración mnésica que típicamente mejora con las maniobras de recuerdo asistido, sugiriendo un patrón de afectación no hipocampal con problemas en el proceso de recuperación de la información[62].

Hasta un 90 % de los pacientes con demencia asociada a cuerpos de Lewy presentará fluctuaciones cognitivas[73]. Suelen ser descritas por el cuidador como episodios autolimitados en los que el paciente se queda con la mirada perdida e hiporreactivo, o como períodos de letargia y excesiva somnolencia diurna[73]. Estas fluctuaciones también pueden evidenciarse con la obtención de rendimientos cognitivos variables entre las distintas evaluaciones[73].

Los episodios pueden tener una duración variable, desde pocos segundos a varios días, planteando los episodios de menor duración el diagnóstico diferencial con crisis epilépticas.

A nivel fisiopatológico se ha descrito una relación directa entre la severidad de las fluctuaciones cognitivas y la existencia de un trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM), lo que sugiere la presencia de alteraciones compartidas en los

circuitos troncoencefálicos implicados en la regulación de los estados de sueño y vigilia[73].

Dado que las fluctuaciones son frecuentes en fases avanzadas de otros procesos degenerativos, serán más sugestivas de DLB cuando ocurren en las fases iniciales del deterioro cognitivo[71,73].

2.4.2 Síntomas neuropsiquiátricos

Alrededor de un 70 % de los pacientes con diagnóstico de DLB presentará alucinaciones y/o delirios a lo largo de la evolución de la enfermedad[74], pudiendo ser las alucinaciones visuales uno de los síntomas de presentación[75].

Aunque clásicamente las alucinaciones visuales en los pacientes con DLB se han descrito como imágenes repetitivas de personas, animales u objetos que ocurren múltiples veces al día y con mayor frecuencia durante la noche[76], estudios recientes han relacionado la presencia de errores de percepción visual y de alucinaciones visuales descritas por los pacientes como sombras móviles presentes en la periferia del campo visual como prácticamente exclusivas de los pacientes con diagnóstico de demencia asociada a cuerpos de Lewy[77].

Las sensaciones de presencia, definidas como la sensación de que hay alguien presente en la habitación cuando en realidad no hay nadie, ocurrieron también de manera significativamente mayor en estos pacientes[77].

Dentro de la sintomatología delirante, la paramnesia reduplicativa y los errores en relación con la correcta identificación de personas, como el síndrome de Capgras, fueron los que más se asociaron a esta enfermedad[77,78].

La presencia de depresión y ansiedad también parece ser más frecuente que en otros síndromes neurodegenerativos[76].

2.4.3 Parkinsonismo

El parkinsonismo en los pacientes con DLB es frecuente pero no imprescindible para el diagnóstico, existiendo hasta un 25 % de pacientes sin síntomas motores. La sintomatología motora suele ser menos florida que en la EP, pudiendo realizarse el diagnóstico de parkinsonismo con la presencia exclusiva de temblor de reposo o rigidez en ausencia de bradicinesia[71]. Semiológicamente suele ser un parkinsonismo de inicio simétrico y con menor respuesta al tratamiento con levodopa[79].

2.4.4 Alteraciones del sueño

Aunque la patología del sueño más característica de esta entidad es el TCSREM, estos pacientes también presentan una mayor incidencia de insomnio, síndrome de piernas inquietas, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), mayor fragmentación del sueño y mayor somnolencia diurna[79].

Entre un 50 y un 75 % de los pacientes con DLB presentan un TCSREM, pudiendo comenzar en algunos pacientes cuando el deterioro cognitivo ya está establecido[79]. El TCSREM se manifiesta clínicamente con el desarrollo de conductas motoras complejas y/o vocalizaciones durante el sueño que representan una vivificación de las ensoñaciones del paciente[80]. Para su diagnóstico se requiere la demostración mediante polisomnografía de la ausencia de atonía muscular durante la fase de sueño REM[80].

La presencia de un TCSREM es el marcador prodrómico más importante para el desarrollo de una sinucleinopatía, con una ratio de fenoconversión del 73,5 % a los 12 años de seguimiento[81]. Se observó un incremento del riesgo en aquellos pacientes con coexistencia de síntomas motores sutiles, hiposmia, deterioro cognitivo leve o clínica disautonómica[81].

2.4.5 Disautonomía

La presencia de agregados de alfa-sinucleína en el sistema nervioso entérico y en las fibras postganglionares del sistema nervioso autónomo condiciona la aparición de múltiples síntomas disautonómicos como hipotensión ortostática neurogénica, sialorrea, dispepsia, estreñimiento, disfunción eréctil, polaquiuria, urgencia miccional e incontinencia urinaria[82].

Al igual que el TCSREM, la disautonomía suele preceder al diagnóstico de DLB. El concepto de fallo autonómico puro hace referencia a la existencia de un cuadro disautonómico progresivo, en ausencia de afectación de vías largas, parkinsonismo, ataxia cerebelosa o deterioro cognitivo, que presenta un riesgo de fenoconversión a una sinucleinopatía del 33 % a los 4 años del diagnóstico[83].

2.5 Hallazgos en neuroimagen

2.5.1 Neuroimagen estructural

El principal papel de las pruebas de neuroimagen estructural, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) craneal, reside en descartar lesiones estructurales que puedan ser responsables del cuadro clínico y analizar los patrones de atrofia regional característicos de las distintas enfermedades neurodegenerativas[84].

En la DLB la RMN craneal no suele ser específica, siendo de escaso valor en el diagnóstico diferencial con otras demencias[62,85]. Se ha descrito una menor atrofia hipocampal y de estructuras temporales mediales respecto a los pacientes con EA, pero dada la coexistencia frecuente de fenotipos mixtos EA-DLB este hallazgo no ha alcanzado una elevada especificidad, sobre todo en pacientes mayores de 85 años[86].

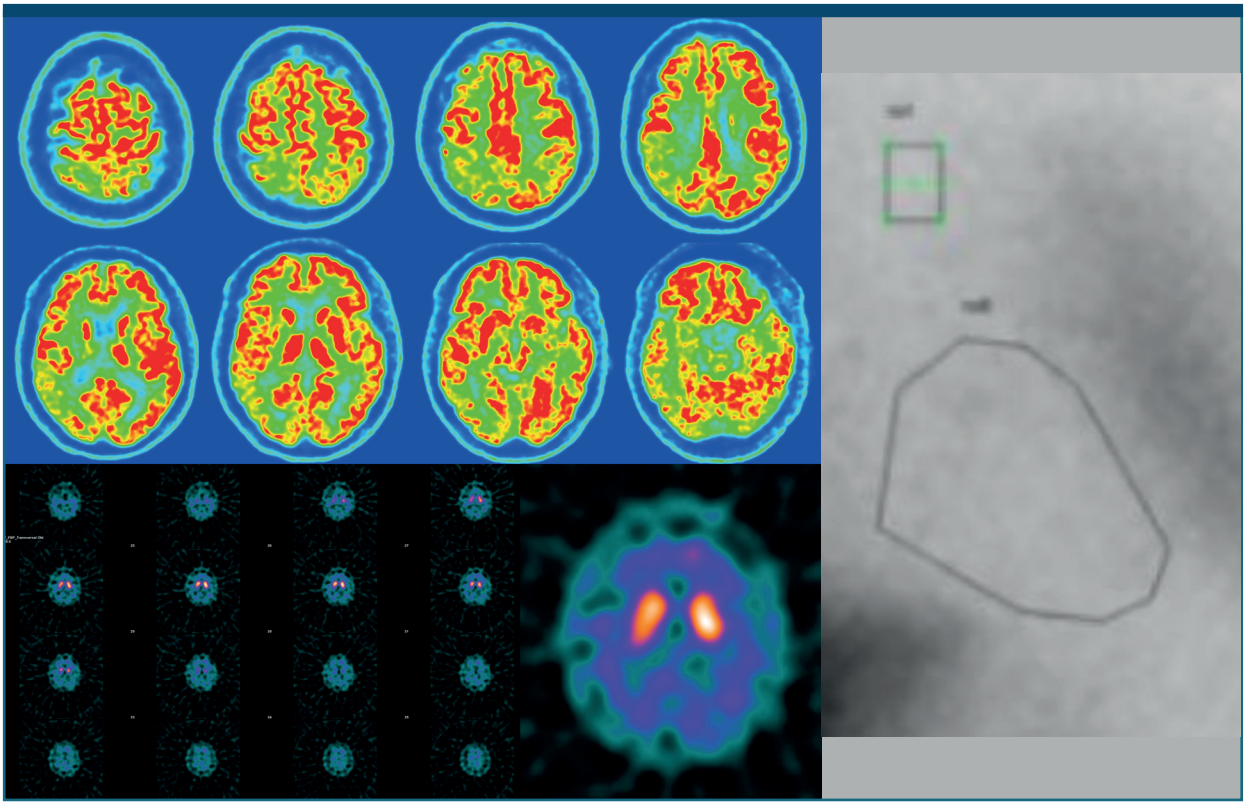
2.5.2 Neuroimagen funcional y molecular

En la DLB, la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) muestra un patrón de hipometabolismo con afectación predominante de áreas parietotemporales posteriores y regiones occipitales[84,85]. El signo de la isla cingulada (Figura 5), preservación relativa del metabolismo en la región posterior del cíngulo, es altamente específico de los pacientes con DLB, correlacionándose con la existencia de alucinaciones visuales y una menor presencia de ovillos neurofibrilares en los estudios post-mortem[84]. Asimismo, el hipometabolismo occipital en un paciente con sospecha de EA, es sugerente de DLB, debiéndose realizar diagnóstico diferencial en este caso con la atrofia cortical posterior.

La tomografía por emisión de fotón único con Iofluopano 123 (I^{123}-SPECT) o la PET con flurodopa permiten demostrar *in vivo* la existencia de una disfunción a nivel de la vía dopaminérgica nigroestriatal (Figura 5). Son útiles en el diagnóstico diferencial entre DLB y EA, pero no permiten diferenciar a los pacientes con DLB respecto a aquellos con EP u otros parkinsonismos atípicos[85]. Asimismo, en el 25-50 % de pacientes con DLB con predominio de la disfunción cortical y ausencia o mínima degeneración nigroestriada, la normalidad de estas pruebas no descarta el diagnóstico[85].

En la DLB y en la EP, la escintagrafía cardíaca con metayododebencilguanidina 123 (I^{123}-MIBG-escintigrafía) (Figura 5) muestra una denervación característica de las fibras simpáticas postganglionares a nivel car-

Figura 5. Neuroimagen PET-FDG, SPECT-Iofluopano y MIBG



díaco[84]. A la hora de interpretar los resultados de la prueba es necesario tener en cuenta la posible existencia de falsos positivos en pacientes diabéticos o con enfermedad cardíaca[62]. La escintagrafía con MIBG también es útil en el diagnóstico diferencial de los pacientes DLB y EP frente aquellos con atrofia multisistema, donde la afectación disautonómica se produce a nivel central preganglionar.

Alrededor de un 50-70 % de los pacientes con DLB presenta una captación anormal de radiotrazador durante la realización del PET-amiloide[85], postulándose que la mayor carga amiloide, especialmente a nivel cortical, esté relacionada con la diferencia temporal existente entre la aparición de demencia y parkinsonismo en los pacientes con DLB frente aquellos con PDD[84].

Hasta el momento, los trazadores que detectan los agregados de alfa-sinucleína están todavía en fases de desarrollo preclínico.

2.6 Biomarcadores en LCR y sangre

En el momento actual no se dispone de biomarcadores específicos para el diagnóstico de las sinucleinopatías[87]. No obstante, la detección en LCR de agregados de alfa-sinucleína mal plegada mediante la técnica RT-QuIC ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las enfermedades asociadas a cuerpos de Lewy en estudios recientes[88,89].

Dada la existencia frecuente de copatología EA-DLB en estudios post mortem, el papel de los marcadores específicos de EA en LCR para el diagnóstico de DLB también ha sido estudiado. La presencia de niveles bajos de AB42, con niveles elevados de tau-total (t-Tau) y tau fosforilada (f-Tau) se evidenció en un 25 % de pacientes con DLB, siendo la presencia de niveles bajos de AB42, con f-Tau normal, otro de los patrones de LCR habituales[90].

2.7 Genética

Aunque en la mayoría de los casos la DLB es una enfermedad esporádica con debut en edades avanzadas, se han descrito variaciones en el número de copias y mutaciones puntuales en el gen SNCA que serían responsables por sí mismas de una mínima proporción de los casos de DLB[87]. Más allá de estas mutaciones patogénicas infrecuentes, se ha descrito la asociación estadísticamente significativa entre DLB y la presencia de variantes genéticas en múltiples genes, siendo de especial relevancia el estado de portador para la variante alélica APOE4 y la existencia de polimorfismos en el gen SCNA y de la glucosilceramidasa beta (GBA), asociada a la enfermedad de Gaucher[87,91].

2.8 Diagnóstico

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de DLB son los elaborados por el grupo de trabajo denominado Dementia with Lewy bodies Consortium (DLB Consortium) y los criterios del DSM-5 para el **trastorno neurocognitivo mayor con cuerpos de Lewy**.

Los criterios del DLB Consortium mantienen como requisito indispensable para el diagnóstico clínico de DLB que el paciente haya alcanzado el estadio de demencia, dividiendo el resto de criterios en características clínicas, centrales o de soporte, y en biomarcadores, indicativos o de apoyo[71]. Los pacientes pueden clasificarse como **DLB probable**, requiriendo bien de la presencia de 2 o más características clínicas centrales o de 1 característica clínica central y al menos 1 biomarcador indicativo, o en **DLB posible** para lo que sería suficiente con la presencia de 1 característica clínica central o 1 biomarcador indicativo[71] (Tabla 1[71,92]).

Recientemente han sido publicados unos criterios para el diagnóstico de la DLB en fase prodrómica[93].

Los criterios del DSM-V también se organizan en características diagnósticas centrales y de soporte, pero, a diferencia de los criterios del DLB Consortium, no incluyen el TCSREM como característica central ni recogen las alteraciones en el DaTSCAN© o en la escintagrafía cardíaca con MIBG dentro de los criterios diagnósticos[94].

2.9 Tratamiento

En el momento actual no se dispone de terapias modificadoras del curso de la enfermedad, recomendándose, por lo tanto, un tratamiento sintomático integral que englobe la diversidad de manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con DLB.

Dentro de las opciones de tratamiento disponemos de terapias farmacológicas y no farmacológicas.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la demencia con cuerpos de Lewy (DLB Consortium, 2017)

		Característica clínica esencial	**Demencia**, definida como un deterioro cognitivo progresivo, de una magnitud suficiente como para interferir en el correcto desempeño social y laboral del paciente, o en la correcta realización de las actividades de la vida diaria. Suele existir una alteración prominente y precoz en las pruebas de atención, funciones ejecutivas y procesamiento visuoespacial. La alteración de memoria no tiene por qué ocurrir en fases iniciales, pero es habitual con la progresión de la enfermedad.			
			Características clínicas centrales	**Características clínicas de soporte**	**Biomarcadores indicativos**	**Biomarcadores de soporte**
			Características clínicas que suelen aparecer en fases precoces: • Fluctuaciones cognitivas con marcadas variaciones en el nivel de alerta y atención • Alucinaciones visuales recurrentes • TCSREM **Características clínicas que suelen aparecer en fases tardías:** • Parkinsonismo espontáneo caracterizado por bradicinesia, temblor de reposo o rigidez	• Hiperosmia o hiposmia • Alucinaciones en otras modalidades sensoriales • Delirios • Otros síntomas psiquiátricos como apatía, depresión y ansiedad • Hipersensibilidad a neurolépticos • Inestabilidad postural y/o caídas de repetición • Síncopes u otros episodios transitorios de arreactividad • Alteración autonómica severa en forma de: - hipotensión ortostática - estreñimiento - incontinencia urinaria	• Disminución de la captación del transportador de dopamina en el estriado, demostrada por PET o SPECT cerebral • Escintagrafía miocárdica con captación baja de 123I-MIBG • Demostración mediante polisomnografía de la existencia de sueño REM sin atonía muscular	• Ausencia de atrofia en lóbulos temporales mediales evaluada por TC/RMN craneal • Disminución generalizada del metabolismo/perfusión en PET/SPECT cerebral, con actividad occipital disminuida ± signo de la isla cingulada en PET-FDG • Presencia de ondas lentas prominentes de predominio posterior en EEG, con fluctuaciones periódicas en el rango pre-alfa o theta
Diagnóstico						
Probable	Opción A	✓	≥2 características clínicas centrales			
	Nociplástico	✓	1 característica clínica central		≥1 biomarcador indicativo	≥1 biomarcador indicativo
Posible	Opción A	✓	1 característica clínica central			
	Nociplástico	✓	0 características clínicas centrales		≥1 biomarcador indicativo	≥1 biomarcador indicativo
El diagnóstico de DLB es menos probable si						
a) Existen otras patologías sistémicas o cerebrales, incluyendo la enfermedad cerebrovascular, que puedan explicar el cuadro clínico de manera total o parcial, aunque esto no excluye el diagnóstico de DLB pudiendo existir patologías mixtas o múltiples que contribuyan al fenotipo clínico b) El parkinsonismo es la única característica clínica central y aparece en estadios avanzados de la enfermedad						

Adaptado de McKeith *et al.*[10] y Arnaoutoglou *et al.*[31].

2.9.1 Terapias farmacológicas

- **Síntomas cognitivos**

  Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, específicamente rivastigmina y donepezilo, se han asociado a una mejora de la función cognitiva en los pacientes con DLB[95,96].

  La rivastigmina se ha asociado con una mayor aparición de efectos secundarios que donepezilo[95,96], pero la disponibilidad de una formulación en parches transdérmicos se ha relacionado con una disminución de efectos adversos gastrointestinales frente a la formulación de rivastigmina oral en pacientes con PDD[97].

  En los pacientes con DLB sin franca mejoría cognitiva tras el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa, la retirada brusca de estos fármacos se ha asociado a un empeoramiento de desde el punto de vista cognitivo y neuropsiquiátrico[95,98].

  La memantina, antagonista de los receptores NMDA, ha mostrado un buen perfil de tolerabilidad, pero resultados desiguales en la mejoría de los síntomas cognitivos en estos pacientes[95,96].

- **Síntomas neuropsiquiátricos**

  El primer paso en el manejo de la sintomatología neuropsiquiátrica de los pacientes con DLB consiste en descartar la presencia de afecciones sistémicas que puedan causar la aparición de *delirium* y excluir la existencia de efectos secundarios relacionados con la medicación[92]. Una vez hecho esto, la instauración de tratamiento farmacológico dependerá del grado de disconfort que generen los síntomas y del impacto que tengan en el paciente y su entorno[78].

  Aunque no existe una evidencia amplia, una revisión sistemática encontró reducciones estadísticamente significativas de las puntuaciones en el *Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire* en pacientes con DLB tratados con rivastigmina y donepezilo[96]. La reducción de las puntuaciones en cada subapartado no ha sido publicada, por lo que resulta difícil saber qué síntomas mejoraron específicamente con estos tratamientos.

  El uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina se ha asociado a una mejoría de las alucinaciones visuales, no habiéndose demostrado beneficio en el control del resto de sintomatología psiquiátrica con el uso de memantina[95, 96].

  El empleo de antipsicóticos en el manejo de los pacientes con demencia se ha relacionado con un incremento de la mortalidad[99,100]. A esta preocupación general sobre el empleo de antipsicóticos en población anciana con deterioro cognitivo, se suma la especial sensibilidad de los pacientes con DLB al tratamiento con neurolépticos, con la posibilidad de aparición de síndrome confusional, inestabilidad autonómica, empeoramiento de la sintomatología extrapiramidal y caídas[75].

  Se recomienda, por tanto, limitar el uso de fármacos antipsicóticos en los pacientes con DLB a aquellos casos con sintomatología neuropsiquiátrica grave y refractaria a otros tratamientos, empleando antipsicóticos atípicos por su mejor perfil de seguridad[101] y monitorizando de manera estrecha el desarrollo de efectos adversos, cuya aparición es más probable en los primeros días de inicio del tratamiento[75].

  No existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el uso de fármacos antidepresivos en el manejo de la ansiedad y depresión en los pacientes con DLB, aunque se ha propuesto cierto beneficio con el empleo de fármacos como paroxetina o venlafaxina[79].

- **Síntomas motores**

  Los resultados de estudios no controlados sugieren que el empleo de levodopa en monoterapia puede mejorar el parkinsonismo, pero asocia un riesgo elevado de desarrollo de sintomatología psicótica[79]. Las recomendaciones basadas en el consenso de expertos aconsejan una dosis equivalente inicial de levodopa de entre 50 y 150 mg/día con una subida gradual lenta[79].

  La zonisamida ha demostrado mejoras estadísticamente significativas de las puntuaciones de la escala UPDRS en pacientes con DLB, con resultados procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y de los posteriores estudios de extensión[102,103].

- **Trastornos del sueño**

  La primera medida para el tratamiento de los problemas de sueño es el establecimiento de una buena higiene del sueño y la retirada de aquella medicación no imprescindible que puede afectar a la arquitectura del sueño, con especial mención de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina y los antidepresivos tricíclicos[79].

  En el tratamiento de la TCSREM se ha utilizado clonazepam, memantina y melatonina, siendo esta última la única que dispone de resultados de ensayos clínicos aleatorizados que demuestran su eficacia y su buen perfil de tolerabilidad[79]. El empleo de clonazepam en pacientes con TCSREM debe hacerse con precaución dada la posibilidad de empeoramiento de la función cognitiva y de la presencia de mayores dificultades para la marcha, con mayor riesgo de caídas[79].

- **Síntomas disautonómicos**

  En el manejo de la hipotensión ortostática las medidas no farmacológicas recomendadas incluyen la corrección de los posibles cofactores agravantes, la realización de contramedidas físicas y el uso de dispositivos de compresión elástica que faciliten el retorno venoso[79]. Dentro de las terapias farmacológicas se puede tratar de conseguir una expansión del volumen intravascular con el empleo de mineralocorticoides como la fludrocortisona o aumentar la resistencia vascular periférica mediante el uso de agonistas alfa adrenérgicos como midodrina o droxidopa (no comercializada en España)[104]. Ambas estrategias se correlacionan con un incremento del riesgo de hipertensión arterial en decúbito supino. Entre las medidas disponibles para evitar su aparición se encuentran: evitar la posición de decúbito durante el día, elevar el cabecero de la cama 30-45° durante la noche, realizar cenas ricas en carbohidratos y evitar la administración de estos fármacos en las 3-4 horas previas al descanso nocturno[104].

  La infiltración de toxina botulínica sobre las glándulas salivares se ha empleado de manera efectiva en el tratamiento de la sialorrea en pacientes con EP, y podría ser igualmente efectiva en pacientes con DLB[79]

  Estudios no controlados han mostrado beneficio en el uso de mirabregón, fármaco agonista de los receptores B3 adrenérgicos, para el control de la incontinencia urinaria en pacientes con EP, sin asociarse al riesgo de disfunción cognitiva presente con el empleo de fármacos antimuscarínicos[79].

  En la Tabla 2[79-105] se resume el tratamiento farmacológico de la DLB.

- **Terapias no farmacológicas**

  La evidencia de la eficacia de estas medidas en el control de la sintomatología de los pacientes con DLB es escasa[106], no obstante, la enseñanza de técnicas para minimizar el riesgo de broncoaspiración, el ejercicio de baja intensidad, la fisioterapia, la musicoterapia y el apoyo social y psicológico podrían mejorar la calidad de vida del paciente y sus cuidadores[92].

3. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El término degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un concepto neuropatológico y el de demencia frontotemporal (DFT) es un concepto clínico.
- La DFT-vc es el síndrome clínico más frecuente y se caracteriza por cambios insidiosos en la personalidad, la conducta y la cognición social.
- Puede existir asociación con EMN o con parkinsonismos atípicos (PSP, SCB).
- Las principales mutaciones asociadas se encuentran en: *MAPT* (cromosoma 17q21.32), *PGRN* (17q21.32) y *C9orf72* (9p.21.2).
- Suele ser recomendable un amplio estudio clínico, neuropsicológico, de neuroimagen y biomarcadores para realizar el diagnóstico de DFT y sus variantes.
- Las demencias asociadas a cuerpos de Lewy, DLB y PDD, representan la segunda causa más frecuente de demencia de etiología neurodegenerativa en personas mayores de 65 años.
- La DLB se caracteriza desde el punto de vista anatomopatológico por la acumulación en el

Tabla 2. Tratamiento farmacológico de la demencia con cuerpos de Lewy

	Dosis	Consideraciones
Síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos		
IACE		
Donepezilo	5 mg/día 4-6 semanas en una toma antes de acostarse. Si bien tolerado y respuesta insuficiente valorar 10 mg/día	Bien tolerado. Si problemas cardíacos o disautonomía realizar ECG previo ± valoración cardiológica
Rivastigmina oral	1,5 mg/12h 2-4 semanas. Si bien tolerado y respuesta insuficiente se puede llegar a 6 mg/12h. Dos semanas entre cada aumento de dosis	Similar a donepezilo con leve incremento de EA
Rivastigmina parche transdérmico	4,6 mg/día 4 semanas. Si bien tolerado y respuesta insuficiente se puede llegar a 13,3 mg/día	Formulación en parches menos EA GI
Memantina	Inicio 5 mg/24h o 2,5 mg/12h. Subir 5 mg/semana hasta 20 mg/24h o 10 mg/12h	Precaución en pacientes con crisis epilépticas o IR. Puede aumentar la actividad de fármacos como la selegilina. Toxicidad en combinación con amantadina
Síntomas neuropsiquiátricos refractarios		
Antipsicóticos atípicos		
Quetiapina	Inicio 25 mg/24 h. Si necesario subir 25 mg/semana hasta 75 mg/día	Mejor perfil de EA con menor empeoramiento del parkinsonismo. Mantener mínimo tiempo posible
Clozapina	Inicio 12,5 mg/24h. Si bien tolerado subir 12,5 mg cada 3-5 días en dos tomas diarias. Dosis media en estudios en PDD 41,4 mg/día[44]	Control de la agitación refractaria en PDD. Hemograma periódico por riesgo de agranulocitosis. Mantener mínimo tiempo posible
Síntomas motores		
Levodopa	Inicio 50-150 mg/día. Subida lenta de dosis	33 % mejoría motora y 33 % desarrollo de alucinaciones
Zonisamida	25-50 mg/24h	Tratamiento adyuvante con levodopa
Hipotensión ortostática		
• **Mineralocorticoides**		
- Fludrocortisona	0,05-0,3 mg/día	Subida lenta de dosis. Monitorizar ionograma
• **Agonistas alfa-adrenérgicos**		
- Midodrina	Inicio 2,5 mg/8h. Si bien tolerado y respuesta insuficiente subir 2,5 mg/semana hasta 10 mg/8 horas	Última dosis 4 h antes de acostarse. Monitorizar función hepática y renal
TCSREM		
Melatonina	3-12 mg antes de acostarse	Bien tolerado
Clonazepam	0,25-1 mg antes de acostarse	No tolerado en un 50 % por perfil de efectos adversos

IACE: inhibidores acetilcolinesteresa; mg: miligramos; ECG: electrocardiograma; EA: efectos adversos; GI: gastrointestinales; IR: insuficiencia renal; PDD: demencia asociada a enfermedad de Parkinson; TCSREM: trastorno de la conducta del sueño REM. Adaptado de Taylor *et al*. [79].

citoplasma neuronal de agregados de alfa-sinucleína que constituyen los denominados cuerpos y neuritas de Lewy.

- Existe un alto porcentaje de pacientes con DLB que asocia cambios histológicos compatibles con el codiagnóstico de EA.

- El diagnóstico clínico de DLB se basa en la existencia de un deterioro cognitivo con afectación precoz de la atención, las funciones ejecutivas y el procesamiento visuoespacial, asociado a la presencia de características clínicas centrales y/o de soporte y de biomarcadores indicativos y/o de soporte.

- Dentro de las características centrales se encuentran las fluctuaciones cognitivas, las alucinaciones visuales recurrentes, el TCSREM y el parkinsonismo.

- La disminución de la captación del transportador de dopamina a nivel estriatal evidenciada por PET o SPECT cerebral, la escintagrafía miocárdica con captación baja de ^{123}I-MIBG y la ausencia de atonía muscular durante la fase de sueño REM demostrada mediante polisomnografía constituyen los denominados biomarcadores indicativos.

- En el momento actual no se dispone de terapias modificadoras del curso de la enfermedad, siendo necesario un tratamiento sintomático integral que englobe la diversidad de manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con DLB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. Lancet 2015; 386: 1672-82.
2. Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. Lancet Neurol. 2022 Mar;21(3):258-272.
3. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2013;9:88-95.
4. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. Int Rev Psychiatry 2013;25(2):130-137.
5. Nilsson C, Landqvist Waldö M, Nilsson K, et al. Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. PLoS One 2014;9(4):e94901.
6. Heuer HW, Wang P, Rascovsky K, et al. Comparison of sporadic and familial behavioral variant frontotemporal dementia (FTD) in a North American cohort. Alzheimers Dement 2020;16(1):60-70.
7. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Senjem ML, Boeve BF, Knopman DS, et al. Predicting functional decline in behavioural variant frontotemporal dementia. Brain. 2011;134:432-48.
8. Rosen HJ, Boeve BF, Boxer AL. Tracking disease progression in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration: recent findings from ARTFL and LEFFTDS. Alzheimers Dement 2020;16(1):71-78.
9. Broe M, Hodges JR, Schofield E, Sheperd CE, Krill JJ, Halliday GM. Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. Neurology 2003;60:1005-11.
10. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol. 2010;119(1):1-4.
11. Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Deepak M, Sampathu DM, Du Plessis D et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. Acta Neuropathol 2011;122:111-3.
12. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. Lancet Neurol 2011;10:162-72
13. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011;134:2456-77.
14. Matías-Guiu JA, García-Ramos R. Primary progressive aphasia: from syndrome to disease. Neurologia. 2013 Jul-Aug;28(6):366-74.
15. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. J Neurol. 2018 Jun;265(6):1474-1490.
16. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: A form of circumscribed atrophy. Behav Neurol 1989;2:167-82.
17. Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. Lancet Neurol 2007b;6:1004-14.
18. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 2011;76:1006-14.
19. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-54.
20. Steel JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneuous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964;10:333-59.
21. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 2005;128:1247-58.
22. Kaat LD, Boon AJ, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. Neurology 2007;69:723-29.
23. Höglinger GU, Respondek G, Starnelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical Diagnosis of Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. Mov Disord. 2017;32(6):853-64.
24. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progresive disorder of late adult life. Trans Am Neurol Assoc. 1967;92:23-6.

25. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, Bretner RP, Mirra RS. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. Neurology. 1997;48:959-69.9.
26. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TA, Bhatia KP, Borrni B, et al. Criteria for the diagnosis of coricobasal degeneration. Neurology. 2013;80:496-503.
27. Strong MJ. The syndromes of frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2008;9:323-38.
28. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10:131-46.
29. Woolley SC, Strong MJ. Frontotemporal dysfunction and dementia in amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Clin. 2015;33:787-805.
30. Cardenas VA, Boxer AL, Chao LL et al. Deformation-based morphometry reveals brain atrophy in frontotemporal dementia. Arch Neurol 2007;64:873-77.
31. Rohrer JD, Rosen HJ. Neuroimaging in frontotemporal dementia. Int Rev Psychiatry. 2013 Apr;25(2):221-9.
32. Chan D, Fox NC, Scahill RI et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. Ann Neurol 2001;49:433-42.
33. Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, García-Ramos R, Moreno-Ramos T, Valles-Salgado M, Carreras JL, et al. Evaluation of the new consensus criteria for the diagnosis of primary progressive aphasia using fluorodeoxyglucose positrón emission tomography. Dement and Geriat Cogn Disord. 2014;38:147-52.
34. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Lict E, Miller BL. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. Arch Neurol 2007;64:830-835.
35. Power C, Lawlor BA. The Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Phenocopy Syndrome: A Review. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2021 May;34(3):196-208.
36. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2015;34:303-13.
37. Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. Alzheimers Dement. 2017;13(3):274-84.
38. Leuzy A, Mattsson-Carlgren N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. EMBO Mol Med. 2022;11;14(1):e14408.
39. Kac PR, Gonzalez-Ortiz F, Simrén J, Dewit N, Vanmechelen E, Zetterberg H et al. Diagnostic value of serum versus plasma phospho-tau for Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2022 May 11;14(1):65.
40. Gendron TF, Heckman MG, White LJ, Veire AM, Pedraza O, Burch AR et al. Comprehensive cross-sectional and longitudinal analyses of plasma neurofilament light across FTD spectrum disorders. Cell Rep Med. 2022 Apr 19;3(4):100607.
41. Illán-Gala I, Alcolea D, Montal V, Dols-Icardo O, Muñoz L, de Luna N et al. CSF sAPPβ, YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum. Neurology. 2018 Oct 23;91(17):1619-28.
42. Finch N, Baker M, Crook R, Swanson K, Kuntz K, Surtees R, et al. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. Brain. 2009;132:583-91.
43. Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, Franzoni M, Binetti G. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. Neurology. 2008;71:1235-9.
44. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature. 1998;393:702-5.
45. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, Morrison KE, Varma A, Richardson AM, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: Comparison with patients with MAPT and no known mutations. Brain. 2008;131:721-31.
46. Mackenzie IRA, Baborie A, Pickering-Brown S, Plessis DD, Jaros E, Perry RH, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: Classification and relation to clinical phenotype. Acta Neuropathol. 2006;112:539-49.
47. Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, Parisi JF, Boeve BF, Knopman DS, et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. J Neuropathol Exp Neurol. 2007;66:142-51.
48. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, Baker M, Graff-Radford NR, Krefft T, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in progranulin. Neurobiol Aging. 2009;30:739-51.
49. Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, Richardson AM, Varma A, Neary D, et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. Brain. 2006;129:3091-102.
50. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72

causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron. 2011;72(2):245-56.
51. Boxer AL, Boeve BF. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007;21:S79-87.
52. Hu B, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, et al. Off-label medication use in frontotemporal dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2010;25:128-33.
53. Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctot K. Serotoninergic function and treatment of behabioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2012;20:9.
54. Chow TW, Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2002;17:267-72.
55. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2003;18:205-14.
56. Lampl Y, Sadeh M, Lorberboym M. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in frontotemporal dementia. Ann Pharmacother. 2004;38:1967-8.
57. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2013;12:149-56.
58. Jicha GA, Nelson PT. Management of frontotemporal dementia: targeting symptom management in such a heterogeneus disease requires a wide range of therapeutic options. Neurodegener Dis Mang. 2011;1(2):141-56.
59. Tippett DC, Hillis AE, Tsapkini K. Treatment of Primary Progressive Aphasia. Curr Treat Options Neurol. 2015;17(8):362.
60. Tsapkini K, Webster KT, Ficek BN, Desmond JE, Onyike CU, Rapp B, Frangakis CE, Hillis AE. Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial. Alzheimers Dement (N Y). 2018 Sep 5;4:461-472.
61. Pytel V, Cabrera-Martín MN, Delgado-Álvarez A, Ayala JL, Balugo P, Delgado-Alonso C, Yus M, Carreras MT, Carreras JL, Matías-Guiu J, Matías-Guiu JA. Personalized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Primary Progressive Aphasia. J Alzheimers Dis. 2021;84(1):151-167.
62. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, et al. Lewy body dementias. Lancet 2015; 386:1683-97.
63. Armstrong MJ. Advances in dementia with Lewy bodies. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:1-14.
64. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. Mov Disord 2015;30:1591-601.
65. Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. Mov Disord 2014;29:454-62.
66. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, et al. Risk factor for dementia with Lewy bodies. A case-control study. Neurology 2014;82:1384-5.
67. Vann Jones SA, O'Brien. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. Psychol Med. 2014;44:673-83.
68. Mok W, Chow TW, Zheng L, et al. Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2004;19:161-5.
69. Koga S, Sekiya H, Kondru N, et al. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies. Mol Neurodegener. 2021;16:83.
70. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. Acta Neuropathol. 2008;115:399-407.
71. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017;89:88-100.
72. Kanel P, Bedard MA, Aghourian M, et al. Molecular Imaging of the Cholinergic System in Alzheimer and Lewy Body Dementias: Expanding Views. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21:52.
73. Matar E, Shine JM, Halliday GM, et al. Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: towards a pathophysiological framework. Brain. 2020;143:31-46.
74. Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1999;156:1039-45.
75. Auning E, Rongve A, Fladby T, et al. Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32:202-8.
76. Ballard C, Aarsland D, Francis P, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. Drugs Aging. 2013;30:603-11.
77. Naasan G, Shdo SM, Rodríguez EM, et al. Psychosis in neurodegenerative disease: differential patterns of hallucination and delusion symptoms. Brain. 2021;144:999-1012.

78. Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, et al. Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Am J Geriatr Psychiatry. 2007;15:961-7.
79. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. Lancet Neurol. 2020;19:157-169.
80. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, et al. REM sleep behaviour disorder. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:19.
81. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. Brain. 2019;142:744-759.
82. Brown TP. Pure autonomic failure. Pract Neurol. 2017;17:341-348.
83. Coon EA, Singer W. Synucleinopathies. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:72-92.
84. Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, et al. Neuroimaging in Lewy body dementia. J Neurol. 2019;266:1-26.
85. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, et al. Structural and functional imaging in parkinsonian syndromes. Radiographics. 2014;34:1273-92.
86. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. Neurology. 2007;69:1521-7.
87. Combi R, Salsone M, Villa C, et al. Genetic Architecture and Molecular, Imaging and Prodromic Markers in Dementia with Lewy Bodies: State of the Art, Opportunities and Challenges. Int J Mol Sci. 2021;22:3960.
88. Bongianni M, Ladogana A, Capaldi S, et al. α-Synuclein RT-QuIC assay in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6:2120-2126.
89. Rossi M, Candelise N, Baiardi S, et al. Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. Acta Neuropathol. 202; 140:49-62.
90. van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D; et al. European DLB consortium. Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers Across the Spectrum of Lewy Body Diseases: Results from a Large Multicenter Cohort. J Alzheimers Dis. 2016;54:287-95.
91. Sanghvi H, Singh R, Morrin H, et al. Systematic review of genetic association studies in people with Lewy body dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2020;35:436-448.
92. Arnaoutoglou NA, O'Brien JT, Underwood BR. Dementia with Lewy bodies - from scientific knowledge to clinical insights. Nat Rev Neurol. 2019;15:103-112.
93. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. Neurology. 2020;94:743-755.
94. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
95. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2015;172:731-42.
96. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:135-43.
97. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. Clin Neuropharmacol. 2014;37:9-16.
98. Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18:988-93.
99. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 2007;146:775-86.
100. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA. 2005;294:1934-43.
101. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med. 2005;353:2335-41.
102. Hasegawa K, Kochi K, Maruyama H, et al. Efficacy and Safety of Zonisamide in Dementia with Lewy Bodies Patients with Parkinsonism: A Post Hoc Analysis of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. J Alzheimers Dis. 2021;79:627-637.
103. Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zonisamide for Treatment of Parkinsonism in Patients With Dementia With Lewy Bodies: An Open-Label Extension of a Phase three Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2022;30:314-328.
104. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:154-177.
105. Lee HB, Hanner JA, Yokley JL, et al. Clozapine for treatment-resistant agitation in dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2007;20:178-82.
106. Morrin H, Fang T, Servant D, Aarsland D, et al. Systematic review of the efficacy of non-pharmacological interventions in people with Lewy body dementia. Int Psychogeriatr. 2018;30:395-407.

CAPÍTULO 65

Deterioro cognitivo vascular

Ángel Martín Montes
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS

Los trastornos cognitivos son un área transversal a toda la neurología puesto que son síntomas frecuentes en la mayoría de enfermedades que afectan de forma directa o indirecta al sistema nervioso central. Las enfermedades cerebrovasculares, como no podría ser de otra forma, también suponen una causa frecuente de deterioro cognitivo. Esta asociación, puesta ya de manifiesto desde el siglo XVII con descripciones de demencia post-apoplejía por parte de Thomas Willis[1], ha dado lugar a distintos conceptos que han evolucionado a lo largo de los siglos XIX y XX. Desde finales del siglo XIX y principios del siglo XX predomina el concepto de demencia arteriosclerótica introducido por Binswanger y que sitúa la isquemia crónica como el elemento clave en la fisiopatología del deterioro cognitivo. Con las primeras descripciones de Alois Alzheimer y el incremento en la investigación de los procesos neurodegenerativos subyacentes al deterioro cognitivo, comienza a separarse el concepto de «demencia vascular» o «demencia multiinfarto» de la enfermedad de Alzheimer y otras entidades degenerativas[1].

En el momento actual continúa existiendo gran variedad terminológica que, en las últimas clasificaciones, se pretende englobar bajo el concepto de deterioro cognitivo vascular[2]. Esta entidad englobaría a todas las formas de deterioro cognitivo en cuya causa encontramos contribución, en mayor o menor medida, de la enfermedad cerebrovascular.

Dentro del concepto de deterioro cognitivo vascular se pueden establecer distintas clasificaciones (Figura 1). Desde un punto de vista clínico, en base a la gravedad de la afectación cognitiva y su repercusión funcional en el paciente, con un enfoque similar al establecido en la enfermedad de Alzheimer, encontraríamos las siguientes entidades:

- **Deterioro cognitivo subjetivo**

  Pacientes con síntomas cognitivos, pero sin afectación significativa en la evaluación neuropsicológica y sin repercusión en sus actividades cotidianas.

- **Deterioro cognitivo leve vascular**

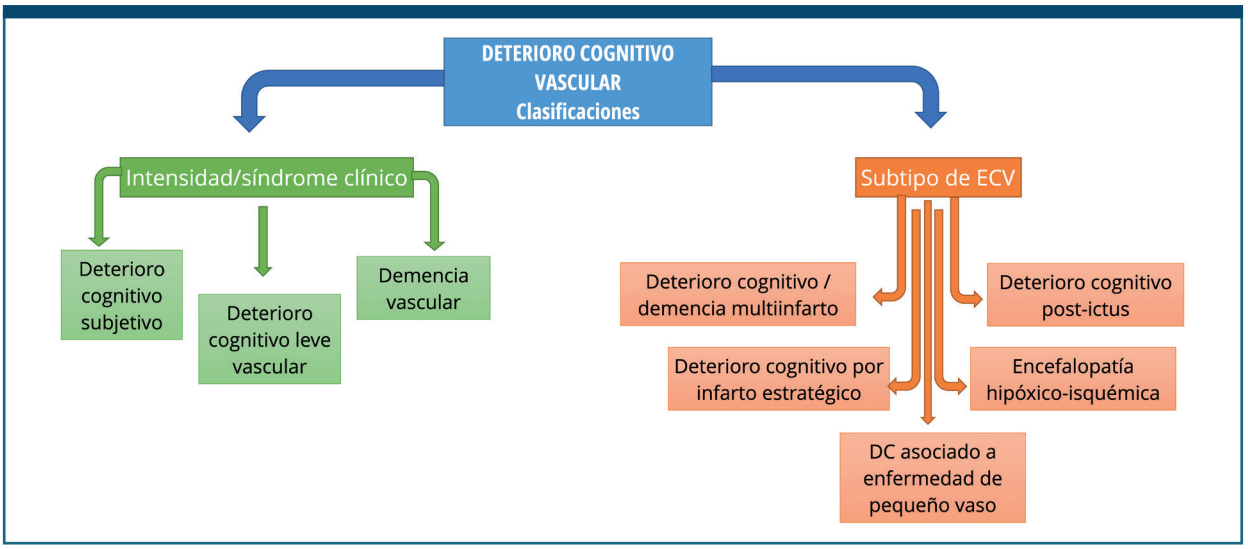
  Pacientes con síntomas y signos cognitivos, que muestran afectación en al menos un dominio cognitivo en la exploración neuropsicológica, aunque sin repercusión en sus actividades de la vida diaria.

- **Demencia vascular**

  Pacientes que presentan afectación en uno o más dominios cognitivos, debida a enfermedad cerebrovascular, y con afectación en sus actividades básicas y/o instrumentales de la vida diaria.

Conviene tener en cuenta que esta clasificación está basada exclusivamente en síndromes clínicos, cuya frontera puede ser difusa incluso dentro del mismo paciente, debido a que el grado de repercusión funcional dependerá en muchas ocasiones de las actividades cotidianas del sujeto. Por otro lado, en el caso de la enfermedad cerebrovascular, estas tres entidades no necesariamente forman parte de un *continuum* como en la enfermedad de Alzheimer, ya que un paciente puede pasar de una cognición normal a una situación de demencia tras un evento cerebrovascular, sin necesidad de que exista una fase de deterioro cognitivo leve intermedia.

Figura 1. Clasificación de los conceptos relacionados con el deterioro cognitivo vascular



Por otro lado, la clasificación del deterioro cognitivo vascular también puede realizarse en función del tipo de enfermedad cerebrovascular que subyace en cada caso, encontrando las siguientes entidades:

- Deterioro cognitivo/demencia multiinfarto
- Deterioro cognitivo post-ictus
- Deterioro cognitivo por infarto estratégico
- Deterioro cognitivo asociado a enfermedad de pequeño vaso
- Encefalopatía hipóxico-isquémica

Por último, conviene tener en cuenta que es muy frecuente la coexistencia de enfermedad cerebrovascular con enfermedad de Alzheimer u otros procesos degenerativos que también son causa de deterioro cognitivo.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Resulta difícil estimar la prevalencia e incidencia real del deterioro cognitivo vascular. La mayoría de los estudios epidemiológicos están basados en el concepto de demencia vascular, excluyendo las formas de deterioro cognitivo leve y, con frecuencia también, las formas mixtas en las que la enfermedad cerebrovascular aparece junto a otro proceso neurodegenerativo, como la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy.

En la mayoría de estudios epidemiológicos, la demencia vascular se considera la segunda causa de demencia (15-30 %), por detrás tan solo de la enfermedad de Alzheimer[3]. Sin embargo, si añadimos las formas en las que el deterioro cognitivo vascular puede coexistir o contribuir a la clínica de otras enfermedades neurodegenerativas, este porcentaje puede llegar al 50-70 % de todas las demencias.

Su incidencia es ligeramente superior en mujeres y, al igual que ocurre con la enfermedad de Alzheimer, la prevalencia del deterioro cognitivo vascular aumenta según avanzamos en el grupo de edad, siendo este uno de sus principales factores de riesgo no modificables[4].

Respecto a los factores de riesgo del deterioro cognitivo vascular, están bien establecidos todos aquellos que se relacionan de forma directa o indirecta con la enfermedad cerebrovascular y que podemos ver en la Tabla 1: hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, ictus, hipercolesterolemia, depresión, sobrepeso, tabaquismo y sedentarismo[5].

Aparte de estos factores de riesgo, existen otros que se relacionan con la capacidad de «resiliencia» del cerebro ante un daño, y que forman parte del concepto de reserva cerebral. Este concepto, que va más allá del término clásico de reserva cognitiva, hace referencia a aquellos mecanismos que permiten al cerebro compensar un determinado daño. Los principales factores de riesgo para el deterioro cognitivo vascular que se relacionan con la reserva cerebral son el nivel educativo, la evidencia de leucoaraiosis en la RM cerebral, la presencia de atrofia cerebral o la existencia de depósitos de beta-amiloide[6].

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el deterioro cognitivo vascular y con el deterioro cognitivo post-ictus

Factores de riesgo del deterioro cognitivo vascular		
No modificables		
• Edad • Sexo		
Modificables		
• Hipertensión arterial • Diabetes mellitus • Cardiopatía isquémica • Ictus • Hipercolesterolemia • Depresión • Sobrepeso • Tabaquismo • Sedentarismo • Nivel educativo		
Factores de riesgo relacionados con el deterioro cognitivo post-ictus		
Previos al ictus	**Relacionados con el ictus**	**Relacionados con la reserva cerebral**
• Fibrilación auricular • Edad avanzada • Diabetes • Nivel educativo bajo	• Hemorragia cerebral • Afasia • Localización (hemisferio izquierdo) • Ictus recurrentes	• Leucoaraiosis en RM cerebral • Atrofia cerebral global • Atrofia temporal medial • Depósitos de beta-amiloide

Durante las últimas décadas se está observando un dato paradójico respecto a la evolución de la incidencia y prevalencia de las demencias. Pese a que el envejecimiento de la población invita a estimar un aumento de ambos indicadores (incidencia y prevalencia), desde los años 90 del pasado siglo, en las grandes cohortes epidemiológicas como Rotterdam o Framingham, se está observando un descenso en la incidencia de demencia[7,8]. Si bien este descenso puede ser atribuido al mejor control de factores de riesgo vascular en la población, muchos estudios señalan que el aumento del nivel educativo es uno de los parámetros esenciales relacionados con este dato. Por otro lado, el control de factores de riesgo vascular parece incidir mucho más en la prevención del deterioro cognitivo vascular que en el de la enfermedad de Alzheimer, aunque la mayoría de estudios señalan que el control de estos factores de riesgo puede ayudar a retrasar hasta cinco años el inicio de la demencia[8].

Respecto al deterioro cognitivo post-ictus, existen estudios epidemiológicos específicos con menos dificultades metodológicas que aquellos que valoran el deterioro cognitivo vascular en su totalidad, aunque con gran variabilidad de resultados en función del momento en el que se valoren los síntomas cognitivos (tiempo desde el ictus) y las herramientas que se utilicen. Se estima que entre un 6 y 30 % de los supervivientes de un ictus desarrollarán demencia a los tres meses. Respecto a la incidencia de deterioro cognitivo, se estima que se encuentra entre el 19,1 y el 76 %, aunque la mayoría de estudios encuentra deterioro cognitivo en más de la mitad de los pacientes.

Aunque la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo aumenta con la gravedad del ictus, cabe señalar que en pacientes con AIT o *ictus minor* (NIHSS <3), también se observan cifras de incidencia de hasta un 10 %[9]. En algunos estudios que realizan evaluación neuropsicológica sistemática a todos los pacientes después de un ictus, se observa que hasta un 52 % de aquellos pacientes que habían presentado una «buena evolución clínica» (Escala de Rankin modificada 0-1 al alta) presentan alteración en algún dominio cognitivo[10].

Es importante valorar los síntomas cognitivos incluso en aquellos pacientes que han tenido una buena recuperación motora, ya que inciden de forma muy significativa en su calidad de vida y en la reincorporación laboral de aquellos que se encontraban laboralmente activos previamente.

Como se puede observar en la Tabla 1, los factores de riesgo vascular relacionados con el deterioro cognitivo post-ictus son similares a los del deterioro cognitivo vascular. En este caso, la hemorragia cerebral presenta un mayor riesgo de deterioro cognitivo posterior, así como aquellas lesiones que afectan al hemisferio izquierdo o que cursan con afasia[6].

3. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La patogenia del deterioro cognitivo vascular está íntimamente relacionada con aquellos mecanismos que subyacen a la enfermedad cerebrovascular. La isquemia cerebral es clave en la producción de las lesiones que se observan en el cerebro de los pacientes con deterioro cognitivo vascular. El daño de la pared vascular, sobre todo de los pequeños vasos, está relacionado también con la puesta en

marcha de otros muchos mecanismos que pueden acabar produciendo un daño tisular: disfunción endotelial, edema intersticial, neuroinflamación, alteración en la reparación de la mielina[11]...

Aunque la relación entre enfermedad cerebrovascular y patología neurodegenerativa no está bien aclarada aún, muchos de los mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad cerebrovascular son comunes a procesos degenerativos que cursan con agregación de proteínas.

La enfermedad cerebrovascular suele afectar de forma global al parénquima cerebral, aunque su expresión pueda ser focal en el caso de un infarto o hemorragia cerebral. El deterioro cognitivo supone en la mayoría de los casos tan solo la punta del iceberg de un proceso que subyace temporal y espacialmente a las manifestaciones clínicas del paciente y que comienza con un «cerebro en riesgo», sobre el que actúan los factores de riesgo que se han mencionado anteriormente[12] (Figura 2). En este «cerebro en riesgo» podemos incluso observar algunos síntomas si realizamos estudios neuropsicológicos exhaustivos. Existen trabajos que señalan un peor rendimiento cognitivo en pacientes con hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2 aunque no hayan presentado un ictus. También existe una asociación consistente entre fibrilación auricular y deterioro cognitivo independientemente del ictus (RR 1.34)[13].

Respecto a la fisiopatología del deterioro cognitivo vascular, la génesis de los síntomas no está relacionada exclusivamente con el daño focal producido por las lesiones vasculares. Se han observado cambios significativos en la conectividad cerebral en pacientes con deterioro cognitivo vascular[14], lo que explica la aparición de síntomas relacionados sobre todo con alteración de funciones cognitivas representadas en amplias redes interconectadas entre sí (funciones ejecutivas, atención, memoria...). La afectación de regiones estratégicas de estas redes aumenta la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo y su intensidad.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo vascular van a ser muy diversas en función del tipo de enfermedad cerebrovascular subyacente (afectación de pequeño vaso, infarto cerebral, hemorragia cerebral...) y dependerán de múltiples factores entre los que se encuentran la localización y extensión de la lesión, la afectación de la conectividad que la lesión pueda producir y la degeneración transináptica que pueda asociarse de forma diferida (Tabla 2). De forma general, los pacientes con deterioro cognitivo vascular van a tener una afectación de múltiples dominios cognitivos, predominando la alteración de la atención, velocidad de procesamiento de la información y función ejecutiva.

Figura 2. Fisiopatología del deterioro cognitivo vascular desde fases clínicamente «silentes» (cerebro «en riesgo» o fase perisintomática) a fases de deterioro cognitivo leve y demencia vascular



Tabla 2. Factores relacionados con la expresión clínica del deterioro cognitivo vascular

Factores relacionados con la expresión clínica	Daño cerebral producido	Funciones cerebrales más afectadas
Localización y extensión de la lesión	• Daño directo inmediato	• **Corteza:** funciones concretas (lenguaje, memoria, habilidades visuoespaciales) • **Regiones** subcorticales: disminución de la velocidad de procesamiento de la información, alteración de la atención
Afectación de la conectividad cerebral	• Daño indirecto inmediato/diferido	Disminución de la velocidad de procesamiento de la información, alteración de redes fronto-subcorticales (función ejecutiva, atención...)
Diasquisis y degeneración transináptica	• Daño diferido	Afectación de funciones corticales remotas, deterioro cognitivo progresivo

No hay que olvidar que los pacientes con deterioro cognitivo vascular van a presentar con mucha frecuencia otras manifestaciones neurológicas entre las que destacan las alteraciones de comportamiento. La apatía es muy frecuente en los pacientes con afectación de pequeño vaso debido al daño de estructuras subcorticales. También pueden aparecer síntomas de impulsividad o desinhibición como consecuencia de la disrupción de circuitos fronto-subcorticales.

La asociación con síntomas motores como parkinsonismo o trastorno de la marcha y la afectación frecuente del control de esfínteres en pacientes con lesiones vasculares frontales o subcorticales, hace que en muchas ocasiones sea necesario realizar el diagnóstico diferencial con entidades como la hidrocefalia crónica del adulto, ya que en los pacientes con deterioro cognitivo vascular también puede observarse un aumento del tamaño ventricular derivado de la pérdida de volumen cerebral («hidrocefalia *ex vacuo*»)[15].

5. DIAGNÓSTICO

Los criterios de deterioro cognitivo vascular han evolucionado en las últimas décadas para dar cabida a la contribución de las técnicas diagnósticas y el reconocimiento de la existencia frecuente de co-patología con otras entidades neurodegenerativas. Durante muchos años se han aplicado los criterios del instituto nacional americano (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-NINDS)[16] o del DSM (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*). Sin embargo, en 2017 se publicaron una serie de recomendaciones para estandarizar el diagnóstico del deterioro cognitivo vascular[17] y que se resumen en la Tabla 3.

6. CONTRIBUCIÓN DE LA PATOLOGÍA VASCULAR EN LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

Existe una clara relación epidemiológica entre la patología vascular y las demencias neurodegenerativas. En la mayoría de bancos de cerebros se observa que la patología vascular aparece de forma constante en los cerebros de pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer[18].

Sin embargo, no están aún aclarados los mecanismos que subyacen a esta asociación. Existen mecanismos patogénicos comunes a ambas patologías, como son la neuroinflamación, la disfunción sináptica o el estrés oxidativo. La isquemia y los daños derivados de la misma podrían favorecer la agregación de proteínas, particularmente de beta-amiloide[19], aunque la relación de causalidad no está claramente establecida en estudios clínicos. Algunos autores señalan a que podría existir un efecto sinérgico entre la patología neurodegenerativa (concretamente patología TAU) y la presencia de lesiones vasculares de sustancia blanca, dando lugar a una expresión más acelerada de los síntomas cognitivos en estos pacientes[20].

Por otro lado, la presencia de una enfermedad neurodegenerativa como pueda ser enfermedad de Alzheimer, aunque sea en su fase preclínica, disminuye los mecanismos de resiliencia cerebral ante un evento vascular, favoreciendo por tanto el desarrollo de deterioro cognitivo por ambas causas.

Tabla 3

Resumen de los criterios de consenso para el deterioro cognitivo vascular[17]	
Definición	El deterioro cognitivo vascular se define como la afectación de al menos un dominio cognitivo y de las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria del paciente independientemente de las secuelas motoras o sensitivas del evento vascular: • **Deterioro cognitivo vascular leve**: al menos un dominio cognitivo afectado y repercusión leve o ausente en actividades básicas o instrumentales de la vida diaria • **Demencia vascular**: alteraciones clínicamente significativas en al menos un dominio cognitivo y de gravedad suficiente como para interferir en las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria del paciente
Evaluación	La evaluación cognitiva debe incluir cinco dominios principales: **función ejecutiva y velocidad de procesamiento de la información, atención, memoria, lenguaje y habilidades visuoespaciales** El protocolo de evaluación completa tiene una duración de 60 minutos, pero puede abreviarse en 30 minutos o incluso utilizar el Montreal Cognitive Assessment (MoCa) como test breve (5 min)
Imagen	La RM cerebral se considera el método de imagen *gold-standard* para el diagnóstico de deterioro cognitivo vascular
Grados de evidencia	• **Probable deterioro cognitivo vascular**: si solo está disponible imagen de TC o el paciente presenta afasia después del evento vascular, pero existe evidencia de cognición normal previa • **Posible deterioro cognitivo vascular**: si no existe prueba de imagen disponible, pero se sospecha deterioro cognitivo vascular clínicamente
Principales subtipos de deterioro cognitivo vascular	• **Demencia post-ictus**: existe una clara relación temporal (primeros seis meses después del ictus) y el deterioro cognitivo es irreversible después del evento vascular • **Demencia vascular por isquemia subcortical**: la enfermedad de pequeño vaso es la principal causa vascular del deterioro cognitivo del paciente, incluyendo infartos lacunares y lesiones de sustancia blanca como principales lesiones • **Demencia multiinfarto**: varios infartos corticales contribuyen al deterioro cognitivo del paciente • **Patología mixta** con enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy...
Criterios de exclusión	Abuso/dependencia de alcohol/drogas en los tres meses anteriores al diagnóstico, otras causas que expliquen el deterioro cognitivo del paciente (depresión, trastornos carenciales, deficiencias hormonales...)

Adaptado de Skrobot *et al*.[17].

7. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como se ha comentado en apartados anteriores, el deterioro cognitivo vascular tiene una serie de factores de riesgo bien establecidos, por lo que su prevención va a estar basada en actuar sobre ellos. En el año 2020 se publicó una serie de recomendaciones por parte de The Lancet Commission para la prevención el deterioro cognitivo que se basaban en la actuación sobre los factores de riesgo descritos hasta el momento[21]. Establecían recomendaciones a nivel poblacional e individual.

- **Población general**

  - Priorizar la educación infantil para todos.

  - Implementar políticas de salud pública para reducir el riesgo de hipertensión arterial en la población general.

  - Desarrollar políticas para favorecer la actividad física, social y cognitiva a lo largo de la vida.

  - Control de factores de riesgo que ocasionen pérdida auditiva a lo largo de la vida.

  - Reducir el riesgo de traumatismo craneal.

  - Políticas nacionales e internacionales para reducir la exposición ambiental a la polución.

  - Continuar con los esfuerzos nacionales e internacionales para reducir la exposición al tabaco, tanto a niños como a adultos.

Recomendaciones dirigidas a individuos:

- Tratar la hipertensión arterial (TA sistólica <130 mmHg en edades medias de la vida).

- Usar audífonos en pacientes con hipoacusia.

- Evitar ingesta enólica igual o superior a 21 unidades por semana.

- Prevenir el traumatismo craneal en individuos en riesgo.

- Abandonar el hábito tabáquico.

- Reducir la obesidad.

- Actividad física mantenida a lo largo de toda la vida.

Respecto al tratamiento farmacológico de la demencia vascular, el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa es controvertido, aunque en la mayoría de las guías clínicas se recomienda sobre todo cuando existe sospecha de co-patología con enfermedad de Alzheimer. Lo mismo ocurre con la memantina, con escasa evidencia sobre sus beneficios en demencia vascular aislada. Otros fármacos como el ginkgo biloba o la citicolina tienen estudios aislados que muestran discretos beneficios en la cognición en deterioro cognitivo vascular, aunque la evidencia científica acumulada es escasa[22].

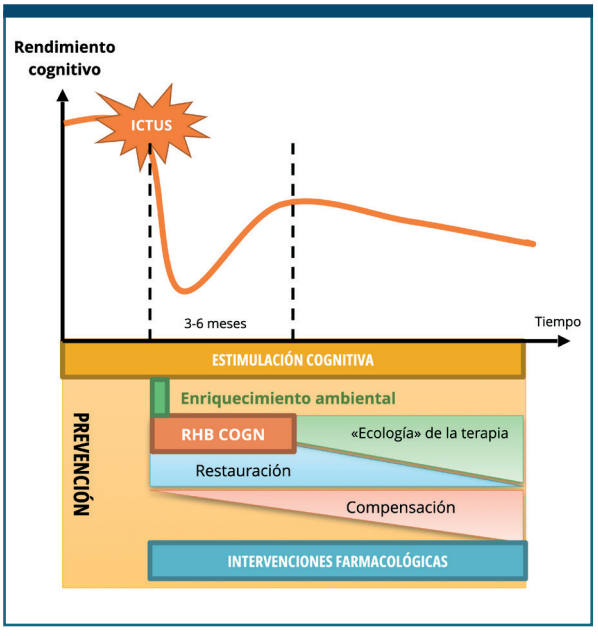
Respecto a las terapias no farmacológicas, estas tienen un papel esencial en el tratamiento del deterioro cognitivo post-ictus, donde los mecanismos de reparación y plasticidad cerebral van a ponerse en marcha durante los primeros meses después de la lesión (Figura 3).

En las primeras horas y días después de un ictus es cuando se ponen en marcha más mecanismos de reparación cerebral con el objetivo de restaurar la lesión (liberación de factores de crecimiento, migración neuronal, neuroinflamación, sinaptogénesis...). Existe bastante evidencia acumulada en modelos animales sobre el papel del denominado enriquecimiento ambiental durante este periodo. Las primeras observaciones sobre el enriquecimiento ambiental fueron realizadas por Donald Hebb en 1947, quien apreció que las ratas criadas como mascotas desempeñaban mejor las pruebas de solución de problemas que aquellas que se usaban como animales de experimentación en jaulas sin ningún tipo de estímulo. Posteriormente, Rosenweig realizó varios experimentos en los años 60 donde observó un aumento del volumen de corteza cerebral y un incremento del número de sinapsis y células gliales en animales que crecían en jaulas enriquecidas con juguetes, escaleras, túneles... Estas observaciones se han trasladado a modelos animales de daño cerebral vascular, observando que el enriquecimiento ambiental después de un ictus produce beneficios tanto en la recuperación funcional como en la liberación de factores de crecimiento, neurogénesis, sinaptogénesis, etc.[23].

Existen ya algunas evidencias sobre el papel que tiene esta estimulación ambiental precoz en pacientes que han sufrido un ictus, observando algunos beneficios discretos en el pronóstico funcional y en las puntuaciones de algunas escalas cognitivas[24,25].

Aparte del papel del enriquecimiento ambiental, la rehabilitación cognitiva es esencial en la recuperación de pacientes con deterioro cognitivo post-ictus. La intervención precoz favorece la estimulación de la plasticidad cerebral y los objetivos iniciales de restaurar la función perdida. Según avancemos en el tiempo transcurrido desde el ictus, habrá que trabajar más con mecanismos de compensación de la función. Existen niveles de evidencia B para recomendar la logopedia y la rehabilitación cognitiva de la atención y la heminegligencia en pacientes con ictus. Otras funciones como la memoria o las praxias también muestran beneficio con la rehabilitación cognitiva, aunque hay menos evidencia sobre su intervención[26].

Figura 3. Intervenciones terapéuticas dirigidas al deterioro cognitivo post-ictus y su aplicabilidad según el tiempo de evolución desde el evento vascular



8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas cognitivos son uno de los motivos de consulta más frecuentes en neurología y su diagnóstico diferencial es amplio. Uno de los primeros objetivos del diagnóstico diferencial debe ser descartar la presencia de causas potencialmente tratables (demencias secundarias) entre las que vamos a encontrar una gran variedad de condiciones. Sin embargo, antes de llegar al diagnóstico diferencial etiológico, debemos definir adecuadamente el diagnóstico sindrómico y topográfico del paciente tal y como se indica en los algoritmos de las Figuras 4 y 5.

Ante todo paciente con síntomas cognitivos se debe realizar una anamnesis exhaustiva con antecedentes personales (incluyendo especialmente antecedentes de traumatismo craneal, infecciones del sistema nervioso central o enfermedades psiquiátricas), antecedentes familiares, hábitos tóxicos y situación basal (describiendo el nivel educativo y la funcionalidad del paciente). Debemos analizar la enfermedad actual interrogando por su inicio (insidioso, brusco o tras un desencadenante), su curso evolutivo (progresivo, fluctuante o estable) y sus características (síntoma principal, acompañantes, repercusión funcional…). Se debe interrogar por todos los dominios cognitivos de forma sistemática, incluyendo síntomas motores y trastornos del sueño, y recogiendo también información del acompañante o cuidador sobre la repercusión funcional de estos síntomas y la presencia de alteraciones de comportamiento.

Tras la anamnesis, se debe realizar una evaluación cognitiva adaptada al perfil de paciente y a las características y tiempo de la consulta. Existen varios test de cribado que podemos manejar en la consulta habitual y que debemos manejar en función del nivel educativo del paciente y la sospecha clínica (Minimental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, Fototest, Test abreviado de Memoria, Memory Impairment Screening…). Se debe evaluar la repercusión funcional que tienen los síntomas cognitivos en el paciente mediante la anamnesis al paciente y a su informante y/o empleando escalas breves funcionales para valorar su independencia en actividades básicas, instrumentales y avanzadas de la vida diaria. Aunque la exploración neuropsicológica es una parte esencial de la evaluación de todo paciente con síntomas cognitivos, no se debe dejar de lado la realización de una exploración neurológica que incluya el despistaje de signos de focalidad motora, sensitiva, parkinsonismo, afectación cerebelosa, signos de liberación frontal, etc.

Con todos estos elementos, podríamos establecer un diagnóstico sindrómico de acuerdo al algoritmo representado en la Figura 4.

Una vez clasificado el paciente en quejas cognitivas subjetivas, deterioro cognitivo leve o demencia, debemos orientar un diagnóstico topográfico, que nos permita acercarnos a la localización de la lesión o alteración morfofuncional del paciente y, finalmente, realizar un diagnóstico diferencial etiológico. Con el objetivo de orientar el diagnóstico topográfico es importante definir el perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo del paciente (amnésico/no amnésico, monodominio/multidominio y dominio cognitivo con afectación predominante).

En todo paciente con deterioro cognitivo debemos solicitar unas pruebas básicas de cribado que incluyen una prueba de imagen (preferiblemente RM cerebral) y un análisis que incluya hemograma, coagulación, bioquímica básica, niveles de hormonas tiroideas, vitamina B12, ácido fólico y serologías (sífilis y VIH). Estas pruebas complementarias se ampliarán en función de la sospecha clínica (solicitar anticuerpos antiencefalitis en caso de sospecha, tiamina, tóxicos…). Con estas pruebas de cribado el objetivo va a ser descartar aquellas causas secundarias, recogidas en su mayoría bajo el acrónimo VITAMIN:

- Vascular
- Infecciosa
- Tóxicos: alcohol, otras drogas
- Autoinmune (encefalitis, enf. desmielinizante…)
- Metabólico-carencial
- Iatrogénica/fármacos: benzodiacepinas, tricíclicos, opiáceos…
- Neoplasias
- Otras: trastornos del sueño, enf. psiquiátricas…

La mayoría de estas entidades serán desarrolladas en el capítulo 66 (*Otras causas no neurodegenerativas de deterioro cognitivo*).

Una vez descartadas estas causas secundarias deberemos realizar el diagnóstico diferencial con las demencias degenerativas primarias, para lo cual debemos basarnos en los criterios diagnósticos correspondientes de cada tipo de demencia y en el uso de otras pruebas complementarias o biomarcadores, según la sospecha clínica (Figura 5).

Figura 4. Algoritmo de diagnóstico sindrómico del paciente que acude a consulta por síntomas cognitivos

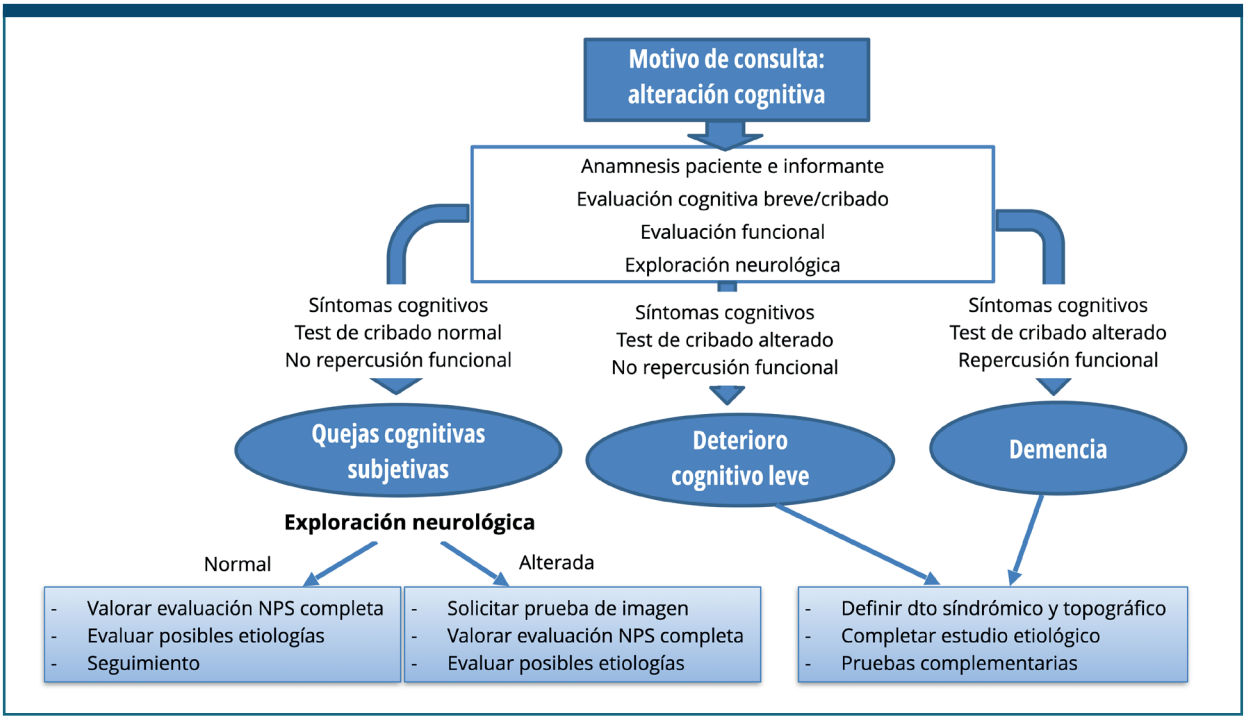
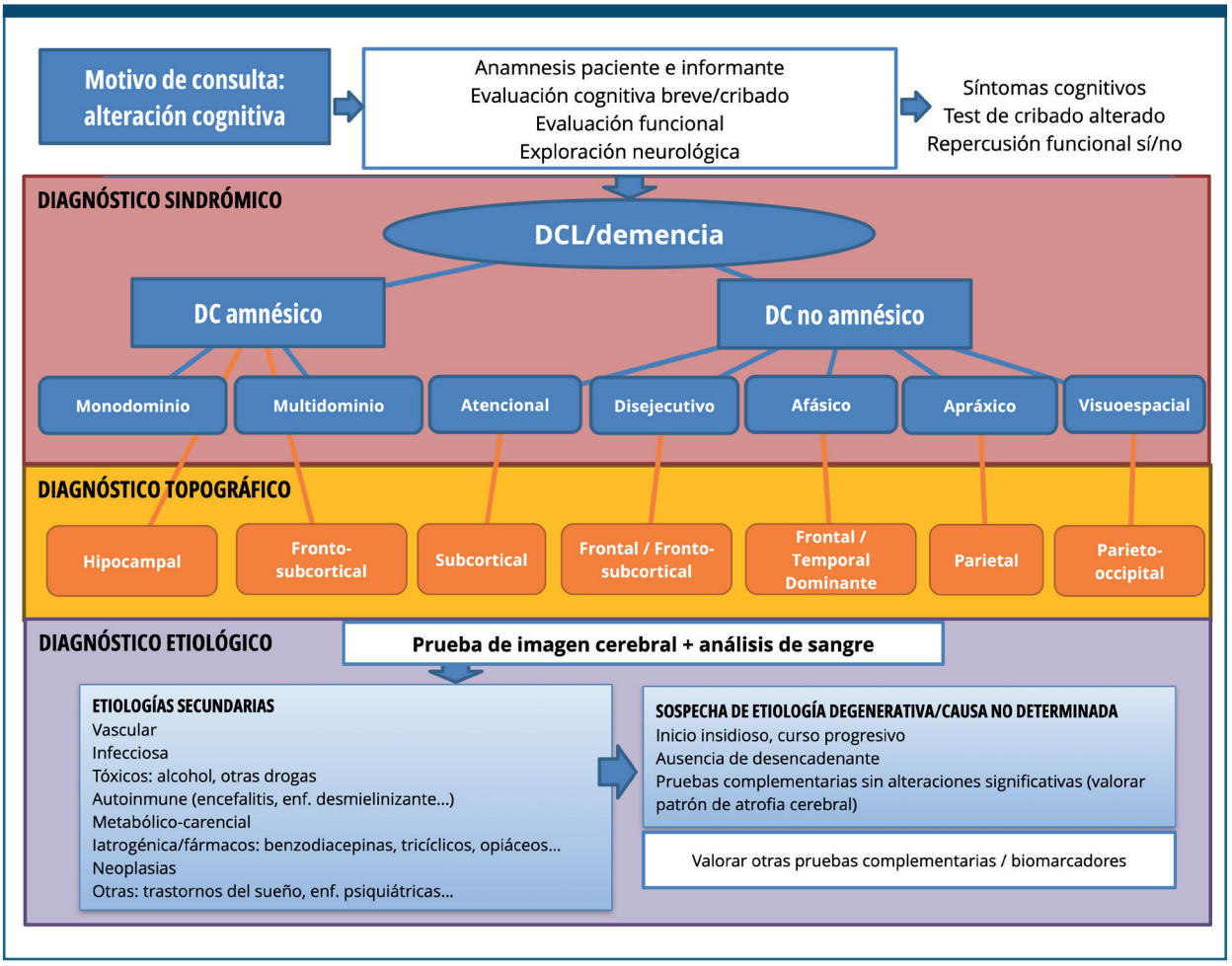


Figura 5. Algoritmo de diagnóstico sindrómico, topográfico y etiológico del paciente con deterioro cognitivo



BIBLIOGRAFÍA

1. Román G. Vascular dementia: a historical background. Int Psychogeriatr. 2003;15 Suppl 1:11-3. doi: 10.1017/S1041610203008901. PMID: 16191211.
2. van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA et al. Vascular cognitive impairment. Nat Rev Dis Primers. 2018 Feb 15;4:18003. doi: 10.1038/nrdp.2018.3. PMID: 29446769.
3. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of vascular dementia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019;39:1542-1549.
4. Jia L, Du Y, Chu L et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. Lancet Public Health. 2020 Dec;5(12):e661-e671. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7. PMID: 33271079.
5. Lecordier S, Manrique-Castano D, El Moghrabi Y et al. Neurovascular Alterations in Vascular Dementia: Emphasis on Risk Factors. Front Aging Neurosci. 2021 Sep 10;13:727590. doi: 10.3389/fnagi.2021.727590. PMID: 34566627; PMCID: PMC8461067.
6. Alhusaini S, Smith E. Vascular cognitive impairment. Pract neurol 2019. Jan:54-57.
7. Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ et al. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. Neurology. 2012 May 8;78(19):1456-63. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553be6. Epub 2012 May 2. PMID: 22551732.
8. Satizabal C, Beiser AS, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med. 2016 Jul 7;375(1):93-4. doi: 10.1056/NEJMc1604823. PMID: 27406362; PMCID: PMC6374770.
9. Pendlebury ST, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):248-258. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30784556; PMCID: PMC6390174.
10. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. Eur J Neurol. 2015 Sep;22(9):1288-94. doi: 10.1111/ene.12743. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26040251.
11. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. Curr Opin Neurol. 2021 Apr 1;34(2):246-257. doi: 10.1097/WCO.0000000000000913. PMID: 33630769; PMCID: PMC7984766.
12. Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L et al. Risk and Determinants of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment and Brain Subcortical Vascular Changes: A Study of Clinical, Neuroimaging, and Biological Markers-The VMCI-Tuscany Study: Rationale, Design, and Methodology. Int J Alzheimers Dis. 2012;2012:608013. doi: 10.1155/2012/608013. Epub 2012 Apr 8. PMID: 22550606; PMCID: PMC3328954.
13. Mahinrad S, Sorond F, Gorelick PB. The Role of Vascular Risk Factors in Cognitive Impairment and Dementia and Prospects for Prevention. Clin Geriatr Med. 2023 Feb;39(1):123-134. doi: 10.1016/j.cger.2022.07.007. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36404025.
14. Torres-Simón L, Doval S, Nebreda A et al. Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review. Neuroimage Clin. 2022;35:103040. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103040. Epub 2022 May 10. PMID: 35653914; PMCID: PMC9163840.
15. Fällmar D, Andersson O, Kilander L et al. Imaging features associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus have high specificity even when comparing with vascular dementia and atypical parkinsonism. Fluids Barriers CNS. 2021 Jul 29;18(1):35. doi: 10.1186/s12987-021-00270-3. PMID: 34325703; PMCID: PMC8323278.
16. Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. Dementia. 1994 May-Aug;5(3-4):189-92. doi: 10.1159/000106721. PMID: 8087178.
17. Skrobot OA, Black SE, Chen C et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. Alzheimers Dement. 2018 Mar;14(3):280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.007. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29055812.
18. Love S, Miners JS. Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2016 May;131(5):645-58. doi: 10.1007/s00401-015-1522-0. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26711459; PMCID: PMC4835514.
19. Apátiga-Pérez R, Soto-Rojas LO, Campa-Córdoba BB et al. Neurovascular dysfunction and vascular amyloid accumulation as early events in Alzheimer's disease. Metab Brain Dis. 2022 Jan;37(1):39-50. doi: 10.1007/s11011-021-00814-4. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34406560.
20. Hertze J, Palmqvist S, Minthon L et al. Tau pathology and parietal white matter lesions have independent but synergistic effects on early development of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2013 Apr 19;3(1):113-22. doi: 10.1159/000348353. PMID: 23687506; PMCID: PMC3656673.

21. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738937; PMCID: PMC7392084.
22. Quinn TJ, Richard E, Teuschl Y et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment. Eur J Neurol. 2021 Dec;28(12):3883-3920. doi: 10.1111/ene.15068. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34476868.
23. Yuan M, Guo YS, Han Y et al. Effectiveness and mechanisms of enriched environment in post-stroke cognitive impairment. Behav Brain Res. 2021 Jul 23;410:113357. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113357. Epub 2021 May 11. PMID: 33989729.
24. Janssen H, Ada L, Bernhardt J et al. An enriched environment increases activity in stroke patients undergoing rehabilitation in a mixed rehabilitation unit: a pilot non-randomized controlled trial. Disabil Rehabil. 2014;36(3):255-62. doi: 10.3109/09638288.2013.788218. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23627534.
25. Khan F, Amatya B, Elmalik A et al. An enriched environmental programme during inpatient neuro-rehabilitation: A randomized controlled trial. J Rehabil Med. 2016 Apr 28;48(5):417-25. doi: 10.2340/16501977-2081. PMID: 27058405.
26. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. Lancet. 2011 May 14;377(9778):1693-702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5. PMID: 21571152.

CAPÍTULO 66

Otras causas no neurodegenerativas de deterioro cognitivo

David A. Pérez Martínez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

El término demencia rápidamente progresiva (DRP) engloba un grupo heterogéneo de patologías que tienen en común la aparición de un trastorno cognitivo de rápida evolución. El desarrollo del cuadro clínico lleva en pocos meses desde los primeros síntomas a una demencia franca. La identificación de estos cuadros y su diagnóstico supone un verdadero reto para el neurólogo y, con frecuencia, comporta la valoración de enfermedades infrecuentes y la presentación atípica de otros cuadros más habituales[1-3].

El primer problema al que nos enfrentamos es la definición temporal del concepto de DRP. No está claramente consensuado en la literatura, aunque la mayoría de los trabajos suelen definirlo como el desarrollo de una demencia en un tiempo inferior a uno o dos años desde los primeros síntomas. Algunos autores abogan por criterios cuantitativos en forma de reducción de 3 o más puntos en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en 6 meses[4], o la reducción de 6 o más puntos en el MMSE en 12 meses[5]. No obstante, con frecuencia hay que analizar diferentes situaciones concomitantes que pueden simular un curso rápidamente progresivo como la comorbilidad, el uso de polifarmacia o la edad avanzada. En ocasiones, los familiares relacionan el inicio de los síntomas con un hecho aislado como la pérdida del empleo por parte del paciente o un error grave producto del trastorno cognitivo, minimizando el resto de los síntomas previos. La anamnesis es clave para establecer el curso temporal de los acontecimientos y diferenciar una DRP de una simple exacerbación de síntomas previos. En la práctica clínica, los pacientes remitidos para valorar una DRP suelen presentar un curso de pocos meses. La mayoría de las veces, el curso de enfermedades autoinmunes como encefalitis inmunomediadas o las enfermedades por priones suelen cursar con una clínica subaguda de pocas semanas o pocos meses. Otras veces una progresión más lenta puede sugerir enfermedades neurodegenerativas con un curso atípico o que presentan un curso más acelerado de lo habitual. En todo caso, ante la sospecha clínica debería establecerse un diagnóstico diferencial oportuno con el fin de identificar la etiología del cuadro, especialmente orientado a encontrar aquellas causas potencialmente reversibles.

2. EPIDEMIOLOGÍA

No disponemos de datos claros sobre la epidemiología de las DRP desde el punto de vista poblacional. En todo caso, existen numerosas series clínicas retrospectivas que analizan las etiologías de los cuadros que debutan de esta forma[6-8]. Los datos aportados por dichas series son contradictorios por diversos motivos. En primer lugar, la tipología del centro que identifica los casos es clave para determinar la frecuencia de cada patología e impone un sesgo de selección. La mayoría de las series están referidas a centros de nivel terciario, aunque algunas series están desarrolladas en unidades de memoria o en centros de referencia para la vigilancia de enfermedades producidas por priones. En segundo lugar, la antigüedad de la serie parece también ejercer un efecto en la determinación de la etiología de los cuadros de DRP. Hay que empezar comentando que el término DRP fue desarrollado en el seno de la aparición subaguda

de enfermedades desmielinizantes en los años 50 y posteriormente fue variando dependiendo de la aparición de nuevos cuadros etiológicos. Así, durante mucho tiempo el concepto DRP se asoció a las enfermedades producidas por priones, y en especial a la variante esporádica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ-e). Sin embargo, las series publicadas en la última década ponen en el foco las enfermedades autoinmunes como el principal diagnóstico etiológico. Como podría deducirse, las series desarrolladas en centros de vigilancia de enfermedades producidas por priones encuentran como primera causa, después de la ECJ-e, a otras enfermedades neurodegenerativas de curso atípico como la enfermedad de Alzheimer (EA), sinucleinopatías o el espectro de la degeneración frontotemporal (DgFT).

3. PRESENTACIÓN CLÍNICA SEGÚN LA ETIOLOGÍA DEL PROCESO

Los cuadros que debutan como una DRP son todo un reto a la hora de establecer un diagnóstico diferencial. Como podemos apreciar en la Tabla 1 se incluyen diversas enfermedades neurodegenerativas, trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas, lesiones vasculares, alteraciones tóxico-metabólicas e incluso patologías psiquiátricas. No obstante, algunas enfermedades neurodegenerativas como las producidas por priones y las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central suelen ser los cuadros más habituales en las series.

- **Enfermedades producidas por priones**

  Los priones son una causa muy infrecuente de trastorno cognitivo cuando se analizan globalmente todos los pacientes con demencia. Sin embargo, en el contexto clínico de una DRP pueden representar entre el 10 % y el 30 % de todos los casos. La ECJ-e es la forma más frecuente de enfermedad producida por priones con una incidencia de 1 o 2 casos por millón de habitantes/año. La clínica más habitual es la de trastorno cognitivo rápidamente progresivo junto a ataxia y mioclonías asociadas a estímulos. No es infrecuente la aparición de signos focales neurológicos como trastorno del lenguaje, alteraciones visuales o alucinaciones. En la neuropatología es característica la aparición de cambios espongiformes con pérdida neuronal, gliosis y agregados de proteína priónica anormales. Se han podido identificar diversos fenotipos moleculares de ECJ-e basados en los tipos de glicoxidación de la proteína (tipo 1 y 2) o en el polimorfismo del codón 129 de la proteína priónica (metionina o valina en dicho codón)[9]. De esta forma, las variantes MM1 o MV1 representan 2/3 de todos los casos y suelen tener una presentación clásica con DRP y fallecimiento en pocos meses. Otros subtipos más infrecuentes engloban la variante VV2 con inicio de síntomas cerebelosos seguido de DRP y la variante MV2. Este último subtipo suele tener una progresión más lenta y, con frecuencia, puede estar confundida con otros cuadros neurodegenerativos. Otros subtipos como el VV1 y MM2 son bastante infrecuentes, y también suelen cursar con clínica rápidamente progresiva. Sin embargo, pueden asociar síntomas variados como trastorno de sueño, afasia o apraxia. Finalmente, se ha descrito una variante conocida como **prionopatía con sensibilidad variable a proteasas** con un curso especialmente lento, a veces durante años, aunque se han referido casos que pueden cursar como una DRP[10].

  Con frecuencia, la clínica de presentación de las enfermedades asociadas a priones es muy sugerente de dicho trastorno. En todo caso, las pruebas complementarias que apoyan el diagnóstico incluyen la RM, el EEG y los biomarcadores en el LCR. Las secuencias FLAIR y DWI de la RM craneal son muy sensibles, incluso en fases iniciales de la enfermedad. Es característica la aparición de señales hiperintensas parcheadas en corteza, ganglios basales y tálamo. La aparición de la proteína 14-3-3 en el LCR es muy específica de ECJ-e en el contexto de una DRP con una sensibilidad superior al 80-85 %. Es habitual que se produzca también un incremento muy significativo de la proteína Tau total en el LCR. Recientemente, la aparición de técnicas de alta sensibilidad para la proteína 14-3-3 han facilitado el diagnóstico gracias a su mayor sensibilidad. La técnica conocida como *Real-time quiaking-induced conversion* (RT-QuIC) simula el proceso biológico de trasformación de la proteína priónica patológica en tiempo real, lo que permite detectar ínfimas cantidades de la misma en el LCR[11]. El EEG ha sido empleado tradicionalmente como una herramienta diagnóstica en la identificación de la ECJ-e. Es característica la aparición de una actividad periódica de complejos de ondas agudas y lentas.

Tabla 1. Causas de un cuadro de demencia rápidamente progresiva clasificadas por etiologías

Enfermedades neurodegenerativas	
• **Enf. producidas por priones (ECJ-e)** • **Curso atípico de enfermedad de Alzheimer** • **Curso atípico degeneración frontotemporal** • **Curso atípico de enfermedad por cuerpos de Lewy**	• ELA • Parálisis supranuclear progresiva • Enfermedad de Huntington
Enfermedades inflamatorias	
• **Encefalitis inmunomediada por anticuerpos onconeuronales** • **Encefalitis límbica seronegativa** • **Encefalopatía respondedora a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune** • Neuro-Behçet • Encefalomielitis aguda diseminada	• Encefalopatía asociada a lupus • Neurosarcoidosis • Encefalopatía asociada a enf. Sjögren • Variantes atípicas y agresivas de esclerosis múltiple • Síndromes inflamatorios anti-MOG
Enfermedades vasculares	
• **Demencia asociada a infarto estratégico o múltiples infartos corticales** • **Vasculitis primaria del sistema nervioso central** • **Angiopatía amiloide asociada a inflamación**	• Hematoma subdural crónico • CADASIL
Neoplasias	
• **Tumores primarios del SNC agresivos (glioma alto grado)** • **Tumores de lento crecimiento en áreas relevantes** • **Infiltración meníngea carcinomatosa o linfomatosa**	• **Metástasis múltiples cerebrales** • Linfoma cerebral primario • Gliomatosis cerebrii
Infecciones	
• **Meningoencefalitis por sífilis tardía** • Curso atípico de demencia asociada a VIH	• Panencefalitis esclerosante subaguda • Enfermedad de Whipple con clínica neurológica
Tóxico-metabólico	
• **Encefalopatía de Wernicke-Korsakov** • **Encefalopatía hepática** • Encefalopatía urémica • Síndrome de dismelinización osmótica (especialmente forma extrapontina)	• Déficit vitamínico severo B1, B12, B6 o folatos • Trastornos tiroideos severos • Intoxicación por bismuto o manganeso • Intoxicación por metales pesados
Otras causas	
• **Enfermedades psiquiátricas graves** • Efectos adversos de fármacos • Intoxicación por drogas de abuso (opiáceos y drogas de diseño) • Enfermedades mitocondriales (MELAS) • Hidrocefalia a presión normal	• Enfermedades por depósito (xantomatosis cerebro-tendinosa o cereido-lipofucinosis) • Neurodegeneración por acúmulo cerebral de hierro • Enfermedad de Wilson • Leucoencefalopatía inducida por radiación

Los cuadros más habituales están resaltados en negrita. ECJ-e: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; MOG: *myelin oligodendrocyte glycoprotein;* CADASIL: *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy;* MELAS: *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes.*

Sin embargo, no es habitual en fases tempranas de la enfermedad donde suelen existir más dudas diagnósticas.

- **Otras enfermedades neurodegenerativas con presentación atípica**

Las series clínicas de pacientes con DRP suelen incluir un grupo heterogéneo de otras enfermedades neurodegenerativas distintas a las producidas por priones. Habitualmente suelen ser pacientes con una evolución acelerada de EA, enfermedad por cuerpos de Lewy (ECLw) o el espectro de las DgFT. El curso rápidamente progresivo suele asociarse a la presencia de alteraciones vasculares cerebrales, asociación de lesiones de varias enfermedades neurodegenerativas o existencia de comorbilidad sistémica.

En todo caso, los datos de los biomarcadores en LCR y la RM suelen ayudar a filiar la etiología del cuadro clínico.

- **Enfermedad vascular cerebral**

El ictus puede asociarse a varios patrones de deterioro cognitivo. La demencia en relación con un infarto estratégico, las lesiones vasculares múltiples corticales y la demencia por isquemia subcortical son los principales cuadros que se asocian a deterioro cognitivo. Es habitual la presencia de trastorno cognitivo tras un evento vascular, pero no debería existir una progresión acelerada posterior que sugiera un síndrome de DRP. No obstante, en ocasiones, la repetición de los eventos vasculares en el corto plazo, o las complicaciones asociadas al ictus, como crisis epilépticas, pueden simular un curso rápidamente progresivo. Una historia detallada es clave para distinguir los diversos elementos que contribuyen a esta aparente progresión.

Algunas causas infrecuentes de enfermedad vascular cerebral pueden debutar como una DRP. La vasculitis primaria del sistema nervioso central es una enfermedad inflamatoria vascular de causa desconocida que puede debutar con un cuadro de trastorno cognitivo y síntomas focales neurológicos. Cuadros similares se han descrito de forma secundaria a infecciones por virus varicela zoster postulándose un mecanismo post-infeccioso autoinmune. El diagnóstico no siempre es sencillo, las pruebas de neuroimagen pueden mostrar lesiones múltiples isquémicas y captación parenquimatosa y meníngea. Este es uno de los pocos escenarios en el que la biopsia cerebral y leptomeníngea podría jugar un papel diagnóstico.

Un proceso infrecuente que engloba mecanismos vasculares e inflamatorios es la inflamación asociada a angiopatía amiloide cerebral[12]. Este trastorno aparece en algunos pacientes con angiopatía amiloide en el que se produce una reacción autoinmune frente al amiloide depositado en los vasos cerebrales. La clínica es variable, pero suele existir una asociación de cefalea, signos focales, trastorno cognitivo, crisis epilépticas y ocasionalmente encefalopatía. En ocasiones se ha descrito simulando una enfermedad producida por priones. La RM craneal suele ser muy sugerente al observar lesiones únicas o multifocales hiperintensas de sustancia blanca en secuencias FLAIR. No es raro encontrar captación de contraste parenquimatoso o leptomeníngeo.

- **Encefalitis inmunomediadas**

Es importante subrayar el crecimiento que han tenido las encefalitis inmunomediadas (EIM) como etiología de las DRP en la última década. Posiblemente la causa esté relacionada con un mejor conocimiento por parte de los clínicos y la existencia de biomarcadores específicos en suero y LCR. Podemos definir dos grandes grupos de EIM, las EIM asociadas a antígenos onconeuronales de superficie y a las asociadas a antígenos onconeuronales intracelulares. Estos últimos fueron los primeros en describirse y establecen cuadros de encefalitis límbica clásica o síndromes de degeneración cerebelosa subaguda. Los anticuerpos más habituales detectados son los anti-Hu, anti-Yo y anti-Ri. Pueden asociarse a diversos tumores, pero es habitual la presencia de tumor de células pequeñas pulmonar, neoplasia de mama o neoplasias de origen ginecológico. Las EIM asociadas a antígenos de superficie neuronal suelen estar asociados a receptores diversos como los anti-NMDA, anti-LG1 o antirreceptor-AMPA. Su asociación con neoplasias no es tan frecuente y suelen debutar con un cuadro subagudo de crisis, trastornos del movimiento, síntomas neuropsiquiátricos y alteraciones del nivel de conciencia. Las alteraciones cognitivas pueden ser llamativas en todos ellos, como debut o bien en el trascurso del cuadro clínico. Recientemente se ha descrito la encefalitis asociada a anti-IGLON5. Los pacientes suelen presentar síntomas como los descritos junto a trastornos de sueño en fase no REM. Como peculiaridad, los pacientes con este tipo de patología desarrollan un depósito de proteína Tau fosforilada cerebral similar a otras enfermedades neurodegenerativas, lo que establece una relación entre los fenómenos inmunomediados con los neurodegenerativos.

Es importante conocer un EIM asociada a anticuerpos antitiroideos. Conocida previamente como encefalopatía de Hashimoto, actualmente se suele referir al cuadro como encefalopatía respondedora a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune. Como se puede sospechar por lo

descriptivo del título, no está bien definida la fisiopatología del cuadro y el papel de los anticuerpos antitiroideos en el proceso. La clínica comprende un espectro amplio de síntomas en forma de cuadros agudos focales neurológicos de perfil vascular, crisis epilépticas, deterioro cognitivo y trastornos del nivel de conciencia. Afortunadamente el cuadro suele responder bien al tratamiento inmunosupresor con corticoides a dosis elevadas.

El diagnóstico de las EIM no siempre es sencillo. Un estudio mostró que hasta una cuarta parte de los pacientes podía no presentar alteraciones relevantes en la RM o en el LCR[13], lo que hace difícil la sospecha del cuadro. Obviamente, la determinación de los anticuerpos específicos establece el diagnóstico en un escenario sugerente; no obstante, hasta en un 7 % de los cuadros clínicos de encefalitis límbica no se detectan dichos anticuerpos[14]. En definitiva, como es habitual en neurología, la clínica es el eje donde gira el diagnóstico y debe hacernos pensar en estos cuadros independientemente de la «negatividad» de las pruebas complementarias. Por otro lado, tener un umbral bajo de sospecha a la hora de determinar los anticuerpos onconeuronales es una buena práctica clínica. Así mismo, repetirlos en el tiempo y reevaluar pacientes seronegativos ante la aparición de nuevos biomarcadores inmunológicos son consejos razonables.

- **Infecciones del sistema nervioso central**

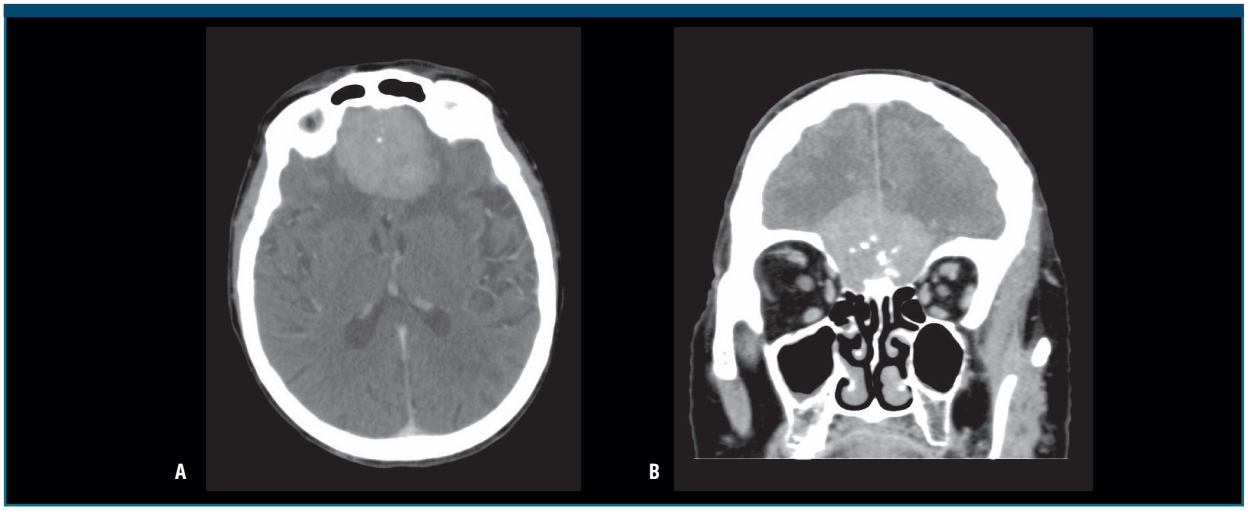
Prácticamente cualquier proceso infeccioso del sistema nervioso puede generar secuelas cognitivas de diversa índole. No obstante, algunos patógenos pueden desarrollar cuadros puramente cognitivos o neuropsiquiátricos. La neurosífilis producida por la infección tardía del *Treponema Pallidum* es un cuadro clásico en neurología. Los cuadros de infección terciaria o tardía producen una meningoencefalitis subaguda o crónica con síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos. En la literatura clásica se ha conocido como parálisis general progresiva o demencia sifilítica, representando una gran proporción de las demencias en la época pre-antibiótica. Hoy en día es un cuadro excepcional, pero siguen reportándose casos esporádicamente. La clínica es bastante inespecífica, aunque la aparición de una pupila de Argyll-Robertson puede darnos la clave. Este signo característico se define como la abolición del reflejo fotomotor con conservación del reflejo de acomodación, también conocido como disociación «luz-cerca». Además, las pupilas suelen ser mióticas e irregulares. Aunque es característico de la neurosífilis, también se ha descrito en pacientes con lesiones mesencefálicas y en diabéticos. El diagnóstico de la neurosífilis es sencillo cuando se sospecha con las pruebas serológicas clásicas en el LCR.

Otros cuadros infecciosos que pueden generar una clínica de DRP son actualmente muy infrecuentes. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin diagnosticar era una causa de múltiples problemas neurológicos, entre ellos cognitivos. Afortunadamente hoy estos cuadros son de aparición muy marginal. Igualmente, la panencefalitis esclerosante subaguda (PESS) era un cuadro descrito en adultos jóvenes que habían pasado el sarampión en la infancia. La clínica debutaba años después de la infección inicial con un deterioro progresivo cognitivo asociado a espasticidad, trastorno de la marcha y, finalmente, estado vegetativo. La vacunación universal frente al sarampión ha relegado la entidad a reportes anecdóticos. Finalmente, la enfermedad de Whipple producida por el *Tropheryma Whipplei* puede debutar con síntomas cognitivos rápidamente progresivos junto a malabsorción intestinal y diarrea. En estos pacientes suelen ser habituales los trastornos oculomotores, síntomas extrapiramidales (disritmia oculomasticatoria) junto a síntomas sistémicos en forma de artralgias y miocardiopatía.

- **Neoplasias**

Diversas neoplasias primarias del sistema nervioso central pueden debutar con un perfil de DRP, especialmente las lesiones de rápido crecimiento como los gliomas de alto grado o el linfoma cerebral primario. No obstante, los meningiomas, especialmente aquellos que comprimen el lóbulo frontal, pueden debutar con síntomas neuropsiquiátricos o cognitivos (Figura 1A y 1B). Obviamente, las metástasis cerebrales, especialmente las formas múltiples o miliares pueden generar cuadros de encefalopatía o síntomas multifocales que podrían entrar en el diagnóstico diferencial de DRP. Por último, la infiltración meníngea es una complicación de pésimo pronóstico de las

Figura 1



TC craneal en corte axial (A) y coronal (B) mostrando una lesión extraxial que comprime corteza orbitofrontal bilateral, compatible con un meningioma. Se trata de una paciente mujer de 72 años sin antecedentes relevantes que en 3 meses desarrolló un cuadro de demencia de perfil frontal con desinhibición, impulsividad, trastorno disejecutivo y quejas mnésicas. Caso propio del autor.

neoplasias malignas. La clínica puede centrarse en síntomas de encefalopatía, trastornos del nivel de conciencia, afectación de pares craneales o trastornos cognitivos. En todos ellos, las pruebas de neuroimagen con contraste suelen aportar una información clave. En las infiltraciones meníngeas la punción lumbar y la citología del LCR es la prueba de elección, aunque la sensibilidad no sea óptima en muchos casos.

- **Tóxicos y trastornos metabólicos**

El alcohol y sus complicaciones siguen representando uno de los tóxicos más frecuentes en la clínica neurológica. El cuadro más representativo asociado al perfil de DRP es la encefalopatía de Wernicke, especialmente cuando evoluciona a un síndrome de Korsakov. Como es bien conocido, el cuadro clínico se desencadena por el déficit de vitamina B1 que está asociado al consumo elevado y mantenido de alcohol. No obstante, no es específico del alcohol y se puede observar en cuadros producidos por malnutrición, vómitos de repetición o malabsorción intestinal. La confusión, los trastornos de la marcha de tipo atáxico y los problemas oculomotores en forma de diplopía o nistagmo constituyen la triada clásica de la encefalopatía de Wernicke. No obstante, no es habitual que aparezcan todos los síntomas y deberíamos actuar reponiendo tiamina ante una simple sospecha. Los cuadros que no se han tratado correctamente, o han pasado desapercibidos, evolucionan a un síndrome amnésico severo anterógrado con un componente retrógrado variable. Es característico que los pacientes puedan desarrollar también falsos recuerdos y fabulaciones. Este escenario es conocido como síndrome de Korsakov y puede simular una DRP. En todo caso, los antecedentes del cuadro y la estabilidad del déficit posterior deberían aportar información clave para su diagnóstico. Hay numerosos tóxicos que pueden producir cuadros neurológicos subagudos, aunque el curso suele ser más brusco y florido que los presentados en el escenario de DRP. En todo caso, la intoxicación lenta u ocasional por bismuto, manganeso o metales pesados podrían presentar síntomas sospechosos de una DRP.

Múltiples trastornos metabólicos pueden generar trastorno de la atención, confusión, alteración cognitiva o, incluso, bajo nivel de conciencia. Quizás la encefalopatía hepática es el cuadro que por frecuencia y curso fluctuante pueda remedar una DRP. En todo caso, los datos de neuroimagen, el EEG con aparición de ondas trifásicas y la elevación del amonio plasmático aportan la información necesaria para su identificación. Otros trastornos como la hipoglucemia recurrente y los trastornos tiroideos pueden simular algunas características de las DRP. La hiponatremia y su corrección inadecuada pueden desencadenar un síndrome de

dismelinización osmótica. Aunque la presentación más habitual es la referida a la lesión pontina, hay formas extrapontinas con síntomas extrapiramidales, trastornos cognitivos y afectación motora. Una vez más, la neuroimagen guiada por la sospecha clínica es fundamental para su diagnóstico.

- **Otros cuadros que pueden presentar una clínica sugerente de DRP**

  Las enfermedades mitocondriales pueden debutar de forma subaguda o rápidamente progresiva, especialmente cuando la persona está sufriendo un requerimiento energético elevado. La encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios *ictus-like* (MELAS) puede presentar este perfil. No es infrecuente que el sujeto tenga algún trastorno cognitivo y sufra empeoramientos bruscos en alguno de sus fases evolutivas. La combinación de una neuroimagen con lesiones sugerentes en ganglios basales y corticales, la determinación de ácido láctico plasmático elevado, la biopsia muscular y el estudio genético suelen llevar al diagnóstico.

  La hidrocefalia a presión normal o normotensiva es un cuadro neurológico clásico con un curso variable, aunque en ocasiones su presentación puede ser subaguda o rápidamente progresiva. La triada clásica asocia trastorno de la marcha, incontinencia urinaria y deterioro cognitivo. Sin embargo, es infrecuente encontrar el deterioro cognitivo en fases iniciales, y a menudo su aparición hace menos probable una reversión del cuadro clínico. La neuroimagen es fundamental para detectar la dilatación ventricular de los ventrículos laterales y el III ventrículo. No obstante, es importante realizar una prueba de extracción de LCR o una monitorización de la presión del LCR para valorar si es necesario un tratamiento con una válvula de derivación licuoral.

  Diversas enfermedades psiquiátricas graves pueden confundirse con una DRP, especialmente si no existe una historia bien recogida del paciente en los años previos. Los pacientes con esquizofrenia catatónica o aquellos con un trastorno bipolar pueden tener algunas características que hagan sospechar una DRP. En estos casos la normalidad de biomarcadores y pruebas de imagen deberían ayudar en su identificación. No obstante, las EIM pueden simular cuadros psiquiátricos como la encefalitis asociada a anticuerpos anti-NMDA. Si hay dudas diagnósticas, la determinación de anticuerpos onconeuronales es una medida razonable.

  Las enfermedades de depósito lisosomiales, del glucógeno o los síndromes de leucodistrofias hereditarios pueden debutar con sintomatología cognitiva en el adulto joven o adolescente. La edad de inicio y la neuroimagen suelen ser los factores clave para su identificación.

  Finalmente, la enfermedad de Wilson puede debutar con síntomas puramente neurológicos en forma de trastorno del habla, temblor, disfagia y otros síntomas extrapiramidales. Ciertamente, no es habitual que el cuadro entre el diagnóstico diferencial de la DRP. Sin embargo, la importancia de una identificación precoz para instaurar un tratamiento que evite la irreversibilidad de los síntomas justifica recordarlo aquí.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Neuroimagen (TC y RM)**

  Como en gran parte de la neurología, la neuroimagen es una pieza fundamental en el diagnóstico diferencial de la DRP. Aunque la TC craneal puede ser útil en un primer momento para descartar lesiones hemorrágicas o hidrocefalia normotensiva, la RM con contraste es la prueba de elección. Con ella podemos identificar lesiones isquémicas o hemorrágicas de diversa cronología, infiltración neoplásica, depósitos de metales o lesiones inflamatorias. Es especialmente útil en la identificación de lesiones asociadas a la ECJ-e con aumento de señal localizada en la corteza y ganglios basales en secuencias FLAIR y DWI. En las EIM es característico el aumento de señal en las regiones mediales de ambos lóbulos temporales, aunque la variabilidad es grande e incluso la neuroimagen puede ser completamente normal.

- **Electroencefalografía**

  El EEG es una prueba fundamental en la valoración de una DRP. En primer lugar, para descartar la posibilidad de crisis epilépticas y de estatus epiléptico no convulsivo que simule una

DRP. En otros casos, como prueba de apoyo, como en el ECJ-e con la aparición de la actividad periódica característica.

- **Biomarcadores plasmáticos**

  Una determinación analítica con hemograma completo, bioquímica general con perfil hepático y renal, determinación de vitamina B12 y perfil tiroideo es una prueba rutinaria en cualquier valoración de alteración cognitiva. La serología frente a VIH y sífilis también debe ser la norma en un escenario de DRP. La determinación de metales pesados, nivel de cupremia o ceruloplasmina solo se debería solicitar si existe sospecha y no hay un diagnóstico alternativo. Los anticuerpos onconeuronales pueden ser útiles en plasma ya que mejoran la sensibilidad a costa de perder especificidad, pero hay que ser cauteloso ante su hallazgo especialmente si los títulos no son elevados.

- **Biomarcadores en LCR**

  El análisis del LCR mediante punción lumbar es una prueba rutinaria en la evaluación de una DRP. Un primer análisis del LCR nos podría ofrecer datos sobre la posibilidad de un proceso inflamatorio o infeccioso en el caso de encontrar una celularidad elevada. Conviene recordar que hasta una cuarta parte de las EIM puede tener un LCR normal a pesar de su etiología inflamatoria. En un escenario de DRP es prudente solicitar un estudio extenso frente a agentes infecciosos, especialmente frente a virus del grupo herpes, así como serología a sífilis. También es importante la determinación de anticuerpos onconeuronales de superficie e intracelulares en el LCR. Su aparición es un dato clave diagnóstico que acarrea la posibilidad de una reversibilidad del cuadro clínico. La proteína 14-3-3 debe solicitarse siempre en este escenario, y si fuese posible empleando la técnica RT-QuIC para mejorar la sensibilidad de la detección. Finalmente, la expansión en el uso de biomarcadores para enfermedades neurodegenerativas en el LCR puede jugar un papel a la hora de detectar formas atípicas. Es razonable, si están disponibles, la determinación de proteína beta-amiloide 42, beta-amiloide 40, Tau total y fosfo-Tau. Otras determinaciones como neurofilamentos de cadena ligera o proteína ácida glial fibrilar no suelen aportar gran información de interés.

- **Otras pruebas complementarias**

  Como hemos podido ver, las EIM representan una de las principales causas de DRP y su relación con una neoplasia es frecuente. Es razonable descartar una neoplasia oculta con una prueba de imagen TC torácica y abdominal, y en casos de elevada sospecha con un PET corporal. También pueden ser de ayuda estudios dirigidos como mamografía, ecografía pélvica o ecografía testicular en determinados síndromes paraneoplásicos.

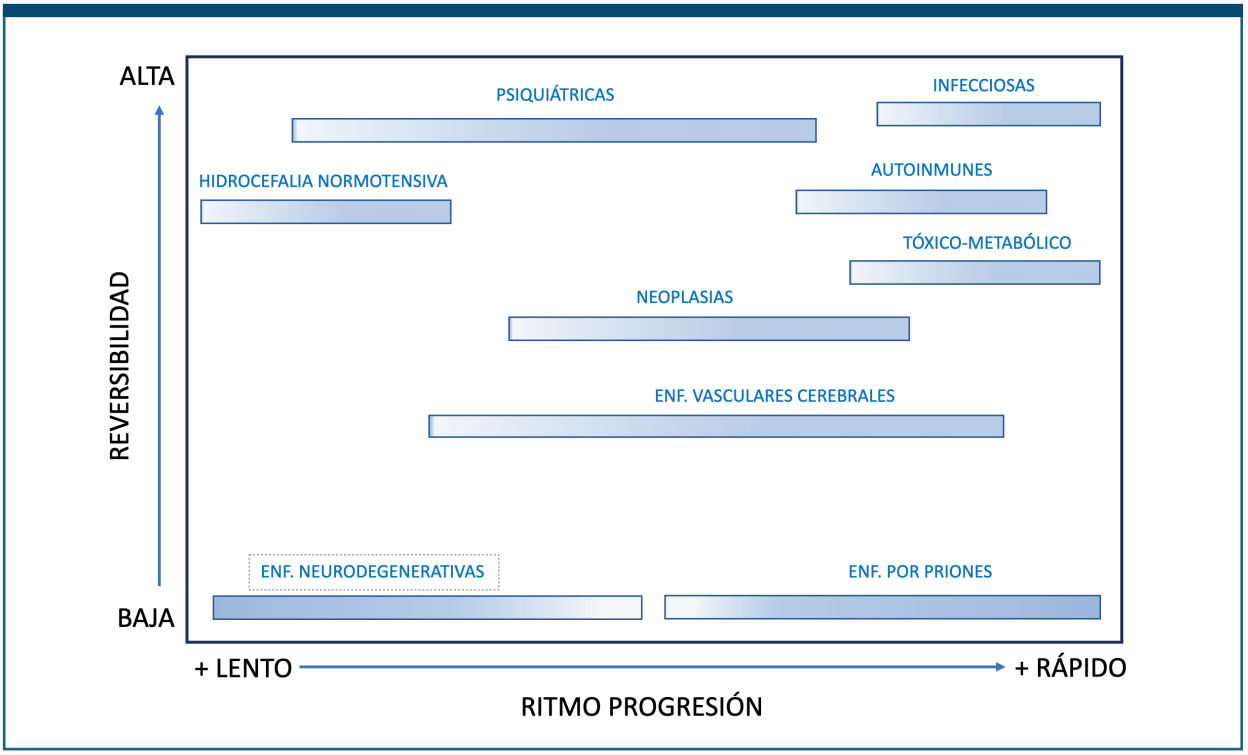
  La biopsia cerebral y leptomeníngea es una prueba reservada a casos seleccionados. El objetivo final no debería ser obtener un diagnóstico definitivo, sino plantear la posibilidad de confirmar una causa potencialmente reversible o tratable. La sospecha de lesión neoplásica o las vasculitis cerebrales suelen ser los dos contextos propicios para su realización.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La herramienta más poderosa para el diagnóstico diferencial es la historia clínica y la exploración neurológica. A menudo la orientación clínica está errada al no existir una adecuada anamnesis o una exploración insuficiente. La primera pregunta que se debería hacer el clínico es si está ante un síndrome de DRP. A menudo la familia o el cuidador minimizan las alteraciones cognitivas previas del paciente. Deberíamos analizar con detalle los registros médicos previos y buscar la opinión de distintos familiares o acompañantes sobre la situación previa del paciente. Es importante interrogar sobre la posibilidad de limitaciones o fallos cognitivos previos al supuesto inicio del cuadro clínico. Si el paciente ha tenido problemas en el trabajo o en sus relaciones sociales pueden indicar un menor desempeño cognitivo o la aparición de síntomas neuropsiquiátricos. La edad de inicio del cuadro puede ofrecer información sobre su causa. Un inicio antes de los 50 años debería orientar nuestro estudio a un origen inflamatorio, infeccioso, neoplásico o genético. En cambio, los sujetos de más de 70 años suelen tener con más frecuencia causas neurodegenerativas o vasculares.

El ritmo de evolución del cuadro es de gran interés para plantear alternativas diagnósticas (Figura 2). Hay dos variables que el clínico debería tener en

Figura 2



Esquema que representa la probabilidad de reversibilidad del cuadro clínico (más arriba es más probable) y la rapidez en la instauración del proceso (más a la derecha es más rápido). El clínico debería enfocar su esfuerzo en descartar en primer lugar las patologías con mayor potencial de reversibilidad, especialmente las más agudas. Elaboración propia basado en los trabajos de Day GS *et al.*[1,3].

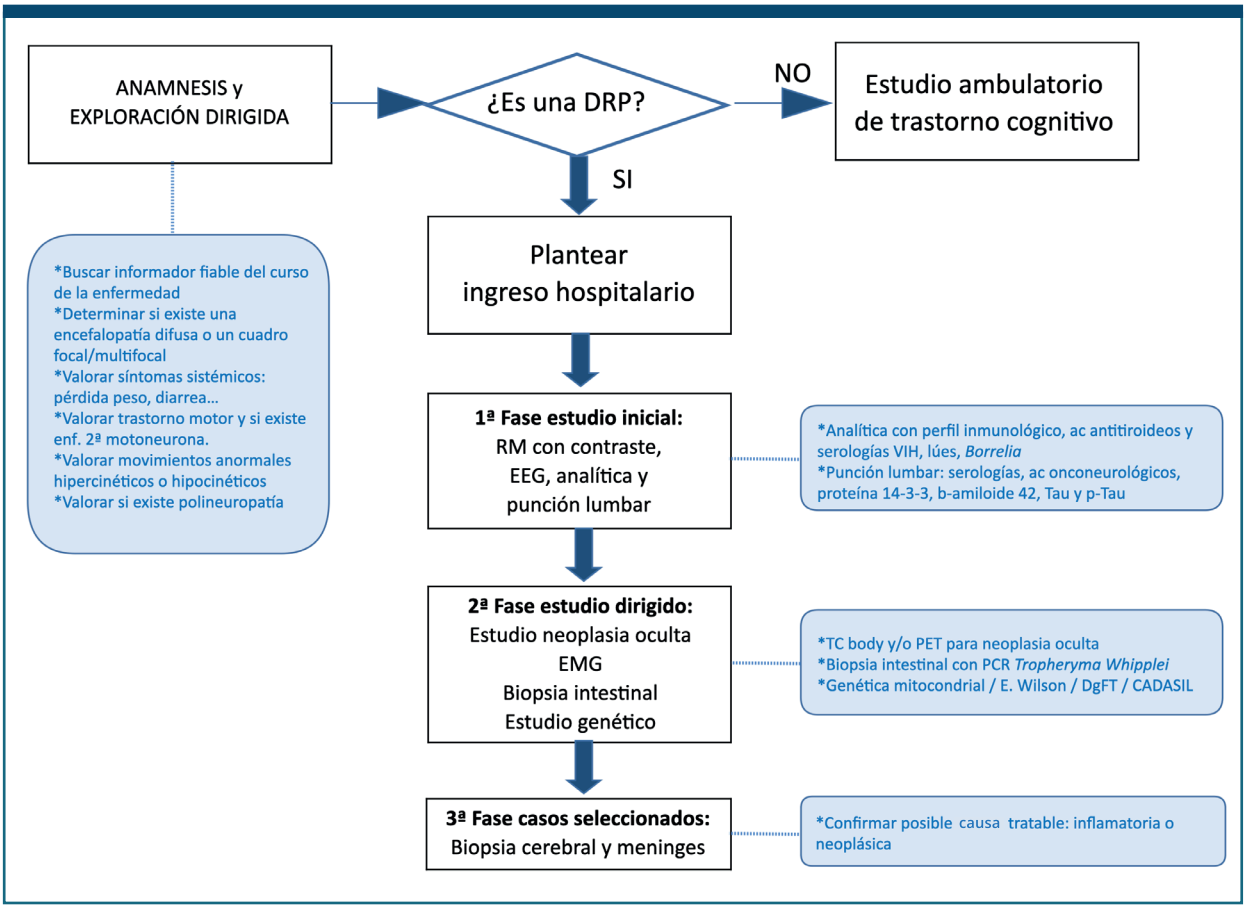
cuenta, la rapidez de la progresión y la potencial reversibilidad del cuadro. Siempre es razonable descartar en primer lugar los cuadros potencialmente reversibles y aquellos que evolucionan más rápidamente. Algunas patologías pueden tener un curso fluctuante como los cuadros inflamatorios, paraneoplásicos, psiquiátricos o tóxico-metabólicos. En el campo de las enfermedades neurodegenerativas esta fluctuación es también característica de la ECLw. Algunos síntomas y signos clave ofrecen información en el diagnóstico diferencial. Una pérdida de peso llamativa siempre orienta a una neoplasia oculta o un síndrome paraneoplásico. Si se asocia a diarrea persistente, la posibilidad de una enfermedad de Whipple o una EIM con anticuerpos anti-DPPX son otras dos posibilidades a tener en cuenta. Por supuesto, el consumo de alcohol, drogas o el contacto con metales pesados son elementos para detallar en la historia clínica.

La exploración neurológica, como no puede ser de otra forma, debe ser completa y exhaustiva. Si el paciente puede ser evaluado cognitivamente es interesante realizar un estudio cognitivo o neuropsicológico. Un primer paso es determinar si existe un cuadro difuso en forma de encefalopatía, o bien se trata de un trastorno cognitivo focal o multifocal. En el primer caso la atención suele ser el elemento más alterado y orienta a fases avanzadas de enfermedad o encefalopatías agudas como las tóxico-metabólicas o EIM. Los déficits cognitivos focales amnésicos o disejecutivos están asociados a trastornos neurodegenerativos, vasculares o algunas EIM con marcada alteración amnésica. La presencia de disfunción de primera motoneurona con espasticidad es un signo poco relevante; no obstante, su asociación con trastorno de segunda motoneurona podría orientar a una DgFT asociada a enfermedad de motoneurona. Los síntomas extrapiramidales son frecuentes en muchos síndromes de DRP, aunque poco específicos. Los trastornos hipercinéticos son frecuentes en algunas EIM como las encefalitis anti-NMDA, la encefalitis anti-LGI1 y en la enfermedad de Whipple. En esta última es característica la disritmia oculomasticatoria. Las mioclonías asociadas a estímulos son muy frecuentes en la ECJ-e, pero también pueden aparecer en otras enfermedades neurodegenerativas en fases avanzadas. Los trastornos hipocinéticos son frecuentes en muchas enfermedades neurodegenerativas, especialmente

en el espectro de las DgFT y enfermedades por depósito de proteína Tau. También algunas EIM como las encefalitis anti-NMDA puede tener trastornos seudo-catatónicos. La presencia de neuropatías craneales es frecuente en la infiltración meníngea neoplásica o cuadros infecciosos. Finalmente, datos de neuropatía periférica debería hacernos pensar en tóxicos (p. ej. el alcohol), trastornos metabólicos o genéticos (enfermedades mitocondriales).

Como hemos subrayado previamente, la evaluación de un síndrome de DRP debería seguir un algoritmo dirigido por la frecuencia del proceso a investigar y su potencial reversibilidad (Figura 3). Un primer enfoque del síndrome DRP debe englobar una RM craneal con contraste, un EEG, y una analítica completa con perfil para enfermedades autoimunes, anticuerpos antitiroides y serología frente a sífilis y VIH. El segundo paso debe incluir la punción lumbar con determinación de serologías frente infecciones víricas y sífilis, así como determinación proteína 14-3-3, perfil de anticuerpos onconeuronales en LCR y, si están disponibles, biomarcadores frente a enfermedades neurodegenerativas (B-amiloide 42, B-amiloide 40, proteína Tau total y fosfo-Tau). Los pasos posteriores deberían tener una orientación clínica según la sospecha determinada previamente. Por ejemplo, si la sospecha es de una EIM deberíamos hacer una búsqueda de una neoplasia oculta mediante TC toracoabdominal o PET corporal. Por supuesto, si hay una sospecha de una neoplasia específica deberíamos realizar el estudio específico para buscarla. Si hay datos de polineuropatía un estudio electromiográfico puede aportar información sobre la severidad, extensión y el tipo de fibras afectadas. Un estudio gastrointestinal con biopsia duodenal podría ser de ayuda en un cuadro de diarreas persistentes, asociando una PCR para *Tropheryma Whipplei*. Los estudios genéticos estarían indicados en la sospecha de enfermedades hereditarias como leucodistrofias, enfermedad de Wilson, enfermedades de depósito, enfermedades mitocondriales y algunas enfermedades neurodegenerativas como las producidas por priones y el espectro de la DgFT. El último paso debería ser la realización de una biopsia cerebral y leptomeníngea. Esta decisión solo se debería tomar si existe una razonable posibilidad de identifi-

Figura 3. Algoritmo de decisión ante la sospecha de un cuadro de demencia rápidamente progresiva



car una causa potencialmente tratable. La biopsia cerebral, aunque raramente, no está exenta de complicaciones infecciosas y hemorrágicas potencialmente graves. Habitualmente su indicación se reserva para confirmar lesiones neoplásicas o valorar enfermedades inflamatorias que no han sido confirmadas con otras pruebas y requieren de un tratamiento agresivo.

6. TRATAMIENTO

Queda fuera de este trabajo detallar el tratamiento de cada uno de los trastornos que pueden cursar como una DRP. No obstante, es importante subrayar la necesidad de plantear tratamientos empíricos en algunos escenarios clínicos. Así, un paciente con trastorno cognitivo subagudo asociado a trastorno oculomotor y de la marcha debería recibir tiamina y suplementos vitamínicos, especialmente si existe un antecedente de consumo de alcohol o trastornos gastrointestinales con vómitos de repetición.

La sospecha de una EIM es uno de los escenarios más habituales y que genera más dudas al clínico. Es razonable instaurar un tratamiento inmunosupresor empírico siempre que se hayan descartado causas infecciosas y el perfil sea sugerente del mismo. En todo caso, si no hay una demora excesiva en la determinación de anticuerpos onconeuronales, el tratamiento podría esperar a dicho resultado. Es importante subrayar que hasta un 7 % de los cuadros sugerentes de EIM pueden ser seronegativos. En este escenario, lo habitual es plantear un tratamiento empírico inmunosupresor y, al mismo tiempo, realizar un estudio de neoplasia oculta que suele aparecer hasta en un 50 % de los casos.

7. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- Aunque no está claramente consensuado en la literatura, se entiende por demencia rápidamente progresiva a aquel cuadro clínico para el que, desde el primer síntoma hasta el desarrollo de una demencia formal, han transcurrido menos de 1 o 2 años.

- Las principales cusas de demencia rápidamente progresiva son las encefalitis inmunomediadas y las enfermedades neurodegenerativas, especialmente las producidas por priones.

- El enfoque diagnóstico de una demencia rápidamente progresiva debe orientarse a identificar una causa potencialmente tratable. Por lo tanto, la prioridad inicial debe ser el diagnóstico de una causa inflamatoria, tóxico-metabólica, infecciosa o neoplásica.

- La historia clínica detallada y la exploración neurológica siempre son las mejores herramientas en el diagnóstico diferencial. Ante una demencia rápidamente progresiva el primer paso debería ser un estudio con una RM craneal con contraste, EEG, analítica sanguínea con perfil inmunológico y serologías; seguido de una punción lumbar con determinación de serologías en LCR, perfil anticuerpos onconeuronales y proteína 14-3-3.

- Ante una sospecha de una encefalitis inmunomediada es razonable plantear un tratamiento empírico con inmunosupresores evaluando su respuesta y realizando un estudio de neoplasia oculta. La seronegatividad no debería obligar a retirar el tratamiento inmunosupresor, siempre que exista una elevada sospecha de encefalitis inmunomediada, especialmente si se asocia a una neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Day GS. Rapidly Progressive Dementia. Continuum (Minneap Minn). 2022;28:901-936.
2. Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias-aetiologies, diagnosis and management. Nat Rev Neurol. 2022;18:363-376.
3. Day GS, Tang-Wai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. Neurodegener Dis Manag. 2014;4:41-56.
4. Soto ME, Andrieu S, Arbus C, et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. J Nutr Health Aging. 2008;12:703-713.
5. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. Arch Neurol. 2011;68:1124-1130.
6. Acosta JN, Ricciardi ME, Alessandro L, et al. Diagnosis of Rapidly Progressive Dementia in a Referral Center in Argentina. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2020;34:54-58.
7. Sala I, Marquié M, Sánchez-Saudinós MB, et al. Rapidly progressive dementia: experience in a tertiary care medical center. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012;26:267-271.

8. Peckeu L, Delasnerie-Lauprètre N, Brandel J-P, et al. Accuracy of diagnosis criteria in patients with suspected diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and detection of 14-3-3 protein, France, 1992 to 2009. Euro Surveill. 2017;22:16-00715.
9. Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol. 1999;46:224-233.
10. Kim SH, Yu MM, Strutt AM. Variably protease-sensitive prionopathy: A differential diagnostic consideration for dementia. Neurol Clin Pract. 2019;9:145-151.
11. Caughey B, Orru CD, Groveman BR, et al. Amplified Detection of Prions and Other Amyloids by RT-QuIC in Diagnostics and the Evaluation of Therapeutics and Disinfectants. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;150:375-388.
12. Theodorou A, Palaiodimou L, Safouris A, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy—Related Inflammation: A Single-Center Experience and a Literature Review. J Clin Med. 2022;11:6731.
13. Escudero D, Guasp M, Ariño H, et al. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. Neurology. 2017;89:1471-1475.
14. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. Eur J Neurol. 2018;25:1011-1016.

BLOQUE XI

Patologías neurológicas

Epilepsia

Coordinador

Francisco Javier López González
Representante del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN.
Unidad de Epilepsia Refractaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

CAPÍTULO 67

Epilepsias: orientación clínica de los síndromes epilépticos

Marta Marín Gracia
Servicio de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

María Machío Castelló
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Alicia Hernando Asensio
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Burgos.

1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen los principales síndromes epilépticos. Antes de profundizar en ellos revisaremos una serie de conceptos básicos para su mejor comprensión.

Se denomina crisis epiléptica (CE) a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro. Las CE se clasifican según su origen, la presencia/ausencia de síntomas motores y afectación o no del nivel de conciencia. El primer signo o síntoma de una crisis es el parámetro que marca la clasificación de la misma[1] (Figura 1) (Tabla 1).

La epilepsia es una enfermedad definida por la predisposición continuada a la aparición de CE, y que se acompaña de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.

Basándonos en la definición clínica operativa de la ILAE 2014, se establece el diagnóstico de epilepsia en las situaciones reflejadas en la Tabla 2[3].

Tras clasificar el tipo de CE, el siguiente paso es definir el tipo de epilepsia, y en los casos en que se cumplan los criterios, definir el síndrome epiléptico.

La nueva clasificación de 2017 considera no solo el tipo de epilepsia y síndrome epiléptico, sino que además incorpora datos sobre la etiología y las comorbilidades, aportando información crucial en el adecuado manejo del paciente[4] (Figura 2).

Un síndrome epiléptico es aquel que viene definido por la presencia de una serie de manifestaciones (tipo de crisis, alteraciones en EEG, edad de inicio, imagen, factores precipitantes, pronóstico) que aparecen agrupadas y cuyo diagnóstico tiene implicaciones terapéuticas, pronósticas y de manejo del paciente[4].

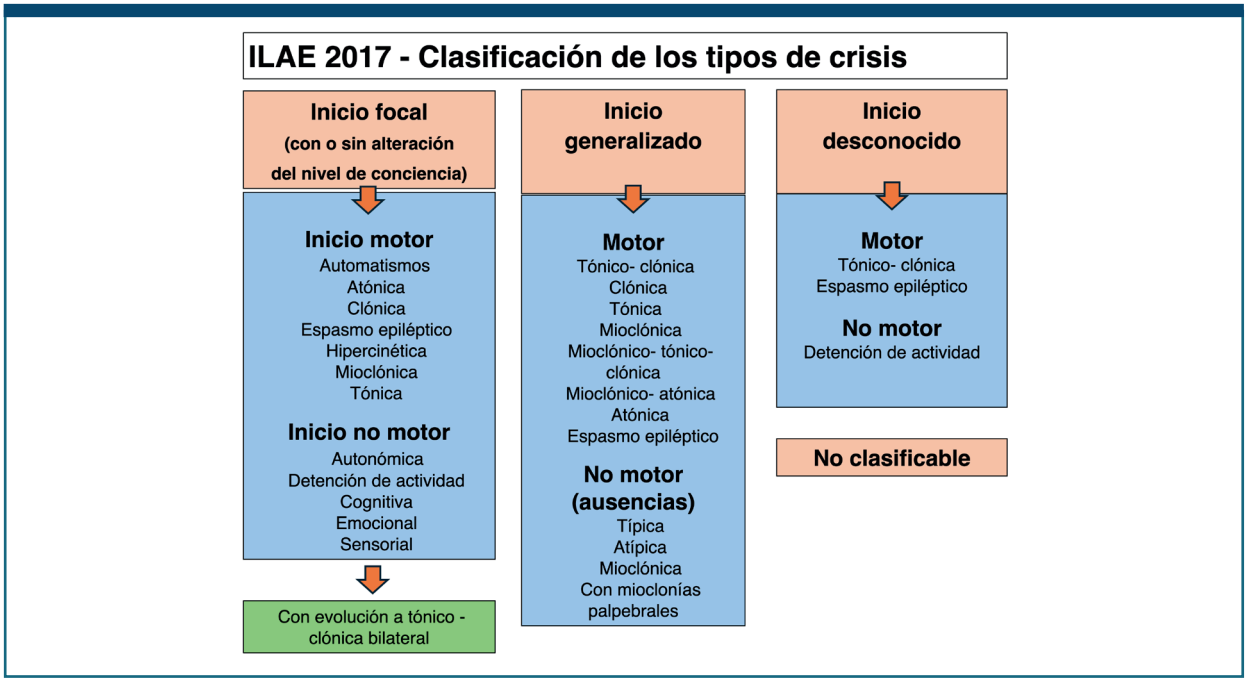
2. SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN NEONATOS Y LACTANTES

En este grupo se incluyen los síndromes epilépticos en el recién nacido y el lactante hasta los 2 años. El período neonatal viene definido como aquel comprendido entre el nacimiento y los 28 días de vida.

La incidencia de epilepsia es alta en este grupo etario y se asocia frecuentemente con una comorbilidad y mortalidad significativas.

Distinguimos 3 grupos: los síndromes epilépticos autolimitados, las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (en las que existe un deterioro del desarrollo relacionado tanto con la etiología subyacente como con las crisis o la actividad epileptiforme) y los síndromes etiología específicos[5].

Figura 1. Clasificación por tipo de crisis



Adaptada de Fisher RS, *et al.*[1].

2.1 Síndromes epilépticos autolimitados

2.1.1 Epilepsia autolimitada neonatal (familiar) (EA-N)

La EA-N y la EA-N familiar (denominada previamente epilepsia neonatal benigna familiar) tienen características electro-clínicas similares y se distinguen sobre la base de los antecedentes familiares.

- **Epidemiología**

  Incidencia estimada de 5,3/100 000 nacidos vivos. No hay diferencia entre sexos[6].

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Las crisis comienzan entre los 2-7 días de vida[7]. Son focales tónicas, clónicas o secuenciales (varios tipos de crisis que ocurren de forma sucesiva en un mismo episodio)[8]. Pueden alternar lados de una crisis a otra y reaparecer durante horas o días. Suelen remitir antes de los 4-6 meses de edad y presentan un desarrollo psicomotor (DPM) normal.

  Algunos casos presentan un inicio de crisis justo fuera del período neonatal, pasando a denominarse epilepsia autolimitada neonatal-infantil.

- **EEG**

  La actividad de fondo (AF) es normal. Se observan anomalías epileptiformes intericitales (AEI) en dos tercios de los casos. Existe un patrón ictal típico con atenuación inicial del EEG seguido de descargas de puntas (principalmente centrotemporales) bilaterales asincrónicas y con lateralidad cambiante. La topografía puede cambiar de una crisis a otra[9].

- **Neuroimagen**

  Normal (no suele ser necesaria).

- **Genética**

  Mutaciones en el gen *KCNQ2* o más raramente en *KCNQ3*. Herencia autosómica dominante[7,10].

- **Diagnóstico diferencial**

  - Mioclonías benignas del sueño.
  - Crisis neonatales debidas a causas agudas.

2.1.2 Epilepsia autolimitada infantil (familiar) (EA-I)

EA-I *de novo* y familiar son clínicamente idénticas excepto por la presencia de antecedentes familiares en la segunda.

Tabla 1. Definición de los principales tipos de crisis epilépticas[2]

Tipo de crisis	Definición
Acinética	Inhibición de movimientos voluntarios sin alteración de conciencia
Atónica	Pérdida o disminución brusca del tono de breve duración (1-2 s) sin previa mioclonía o contracción tónica, involucrando musculatura cefálica, tronco, mandíbula o extremidades
Ausencia atípica	Crisis de ausencia con inicio/cese menos abrupto, asociado a una actividad punta-onda lenta generalizada
Ausencia típica	Episodios breves (3-20 s) de pérdida de conciencia brusca asociada a reacción de parada, pérdida de la expresión facial, posible supraversión ocular e interrupción de la actividad con rápida recuperación posterior. Pueden observarse automatismos orales y/o manuales, parpadeo, apertura palpebral o mioclonías sutiles a nivel palpebral o peribucales. Se pueden desencadenar durante la hiperventilación
Autonómica	Alteración de la función del sistema nervioso autónomo incluyendo funciones cardiovasculares, pupilares, gastrointestinales, vasomotoras y termorreguladoras
Clónica	Sacudidas, ya sea simétricas o asimétricas, repetitivas y regulares que involucran a los mismos grupos musculares a una frecuencia de 2-3 Hz y es prolongada
Cognitiva	Relacionada con pensamiento y funciones corticales superiores como lenguaje, percepción espacial, memoria, praxis, u otros fenómenos cognitivos positivos (*déjà vu*, *jamais vu*, ilusiones o alucinaciones)
Dacrística	Crisis de llanto inmotivado
Emocional	Se presentan con una emoción o apariencia de tenerlas como una característica prominente. Algunos ejemplos son: miedo, euforia o alegría espontánea, risa (gelásticas) o llanto (dacrísticas)
Espasmo epiléptico	Flexión, extensión o flexo-extensión brusca en musculatura de predominio proximal y axial (tronco), que habitualmente es más sostenida que un movimiento mioclónico pero no tanto como una crisis tónica. Pueden asociar muecas, cabeceo, movimientos oculares sutiles. Ocurren habitualmente en salvas
Focal	Crisis que se origina en una red epileptógena de un hemisferio. Puede estar localizada o distribuida ampliamente. Las crisis focales pueden originarse en estructuras subcorticales
Focal con evolución a tónico-clónica bilateral	Crisis con inicio focal con o sin alteración del nivel de conciencia, motora o no motora que progresa a actividad bilateral tónico clónica
Gelástica	Crisis de risa inmotivada
Generalizada	Se origina en un punto dentro de una red epileptógena bilateralmente distribuida
Generalizada tónico-clónica	Contracción tónica bilateral simétrica (en ocasiones asimétrica) y posterior contracción clónica bilateral de la musculatura, habitualmente asociando fenómenos autonómicos y alteración de conciencia. Estas crisis involucran redes epileptógenas en ambos hemisferios al inicio de la crisis
Hipercinética/hipermotora	Incluye inquietud motora, agitación o movimientos de pedaleo
Motora	Consiste en un aumento o disminución de la contracción muscular para producir un movimiento
Mioclónica	Sacudida brusca y breve (<100 ms) que consiste en una única o múltiples contracciones de musculatura axial o de extremidades. Las mioclonías son repetitivas pero menos regulares y menos sostenidas que las clonías
Mioclónico-atónica	Crisis generalizada con una sacudida mioclónica que conduce a un componente motor atónico. Este tipo era conocido previamente como mioclónico-astático
Mioclonía palpebral	Episodios breves (<1-6 s), repetitivos y rítmicos de mioclonías de los párpados a 3-6 Hz junto con supraversión ocular y extensión cervical, que suceden múltiples veces al día, y son inducidas típicamente por el cierre palpebral lento (voluntario o involuntario) o la exposición a la luz. Puede asociar alteración del nivel de conciencia
Mioclónica-tónico-clónica	Una o varias sacudidas de extremidades de forma bilateral seguidas de crisis tónico-clónica. La sacudida inicial puede ser considerada como un periodo breve de clonus o mioclono. Son características en la epilepsia mioclónica juvenil
No motora	Crisis focal o generalizada donde la actividad motora no es prominente
Sensorial	Experiencia en la percepción auditiva, gustativa, olfativa, somatosensorial, térmica, vestibular o visual no causada por un estímulo apropiado del mundo externo
Tónica	Aumento mantenido del tono a nivel axial y de las extremidades que dura 3 s - 2 min. Puede asociar grito, apnea, y elevación de las extremidades junto con un componente vibratorio
Versiva	Desviación ocular y/o cefálica forzada sostenida, que puede asociar o no rotación axial

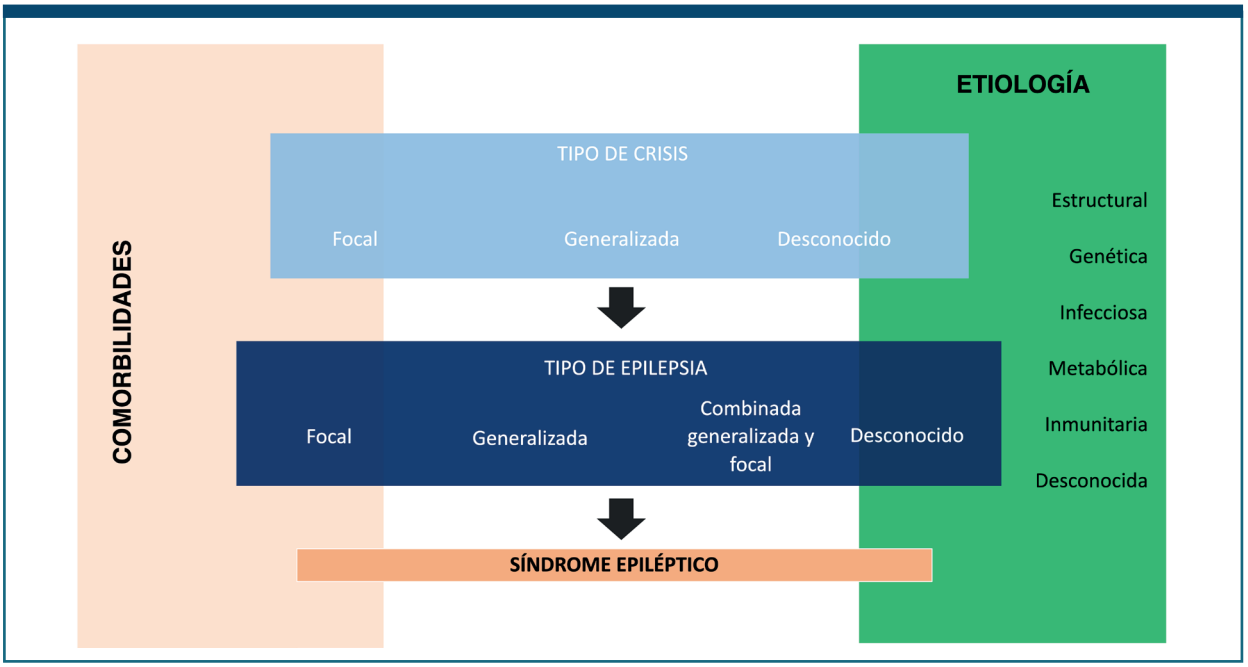
Tabla 2. Definición clínica operativa (práctica) de la epilepsia

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1) Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 horas de separación
2) Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas
3) Diagnóstico de un síndrome epiléptico

Dentro del apartado 2), ejemplos de evidencia que incrementan la probabilidad de presentar nuevas crisis se incluyen: antecedentes de una posible etiología sintomática remota (ictus, infección del SNC, traumatismo craneal), focalidad en la exploración neurológica, crisis durante el sueño, anomalías epileptiformes en el EEG, presencia de una lesión potencialmente epileptógena en la neuroimagen, antecedentes de crisis febriles, antecedentes de retraso del desarrollo psicomotor o antecedentes familiares de epilepsia

Figura 2. Ejes de clasificación de la epilepsia



Adaptada de Scheffer IE, *et al.*[4].

- **Epidemiología**

  Representa el 7-9 % de todas las epilepsias que comienzan antes de los 2 años[11]. La incidencia se estima en 14,2/100 000 nacidos vivos[6].

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  La edad de inicio varía entre los 3-20 meses (pico a los 6 meses). La historia prenatal, del parto y neonatal suele ser normal. La exploración neurológica y el desarrollo son normales.

  Las crisis son breves pero pueden ser muy frecuentes al inicio (incluso diarias). Suelen remitir en el primer año desde el inicio. Son focales y pueden presentarse como acinesia, alteración de la conciencia, automatismos, versión ocular/cefálica y movimientos clónicos [a menudo alternando de un lado al otro y progresando a una crisis hemiclónica focal o a una crisis con evolución a tónico-clónica bilateral (ETCB)[12]].

Los espasmos epilépticos y las crisis mioclónicas son excluyentes.

- **EEG**

  La AF y el EEG interictal suelen ser normales. Las crisis van acompañadas de descargas focales y pueden extenderse a ambos hemisferios. Puede variar de lóbulo o de hemisferio en diferentes crisis en el mismo paciente[13].

- **Neuroimagen**

  Normal (no suele ser necesaria).

- **Genética**

  PRRT2 es el gen más comúnmente implicado (relacionado con el posible desarrollo posterior de una discinesia paroxística cinesigénica)[14].

- **Diagnóstico diferencial:**

  - Epilepsia autolimitada neonatal-infantil.
  - Crisis infantiles debidas a causas agudas.

2.1.3 Epilepsia genética con crisis febriles plus (EGCF+)

Estos síndromes epilépticos se caracterizan por la presencia de crisis febriles que continúan más allá de la edad en la que se espera que se dejen de producir o por ir acompañadas por crisis afebriles[15].

- **Epidemiología**

  Incidencia desconocida. No hay diferencia entre sexos.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Se inician con crisis febriles entre los 6 meses y 6 años. Son a menudo múltiples y pueden continuar más allá de los 6 años, pero por lo general se autolimitan y desaparecen en la pubertad. Pueden asociar crisis afebriles focales o generalizadas (tónico-clónicas, atónicas, mioclónicas, mioclónico-atónicas o de ausencia) y el curso de la enfermedad depende del tipo de síndrome. La exploración neurológica y el desarrollo suelen ser normales[16].

  Las crisis suelen responder a los fármacos anticrisis, aunque no todos los pacientes requieren tratamiento.

- **EEG**

  La AF es normal. Ocasionalmente se observan puntas y ondas focales o generalizadas. El EEG ictal varía según el tipo de crisis.

- **Neuroimagen**

  Normal.

- **Genética**

  Herencia autosómica dominante con penetrancia variable (*SCN1A, SCN1B, GABRG2, STX1B*)[17,18].

- **Diagnóstico diferencial:**

  - Síndrome de Dravet.
  - Epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas.

2.1.4 Epilepsia mioclónica del lactante (EML)

Este síndrome se presenta con crisis mioclónicas que son autolimitadas en la mayoría de casos. Pueden ser reflejas[19].

- **Epidemiología**

  Es un trastorno raro (<0,8 % de los niños con epilepsia tratados en centros especializados[20]). Predominio en el sexo masculino.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Comienza entre los 4 meses y los 3 años. Las crisis mioclónicas son obligatorias para el diagnóstico e involucran la cabeza y parte superior de los brazos. Suelen ocurrir varias veces al día, en vigilia y en sueño. Las crisis mioclónicas reflejas se observan en alrededor de un tercio de los casos y se desencadenan por un ruido, el tacto o un sobresalto repentinos u ocasionalmente por estimulación luminosa intermitente (ELI). Presentan crisis febriles hasta en un tercio de los casos.

  Las crisis suelen remitir dentro de los 6 meses a 5 años desde el inicio y la mayoría de los niños pueden suspender el tratamiento. Aproximadamente el 10 % desarrolla otras epilepsias al final de la infancia o la adolescencia, en su mayoría una epilepsia mioclónica juvenil[20]. Pueden presentar dificultades cognitivas, conductuales o motrices leves.

- **EEG**

  La AF es normal. Se pueden observar descargas generalizadas interictales. Las crisis mioclónicas se registran más comúnmente durante el sueño[20].

- **Neuroimagen**

  Normal.

- **Genética**

  Desconocida.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Síndrome de Dravet.
  - Mioclonías hipnagógicas.
  - Hiperekplexia.

2.2 Encefalopatías epilépticas y del desarrollo

2.2.1 Encefalopatía epiléptica y del desarrollo temprana del lactante (EED-TL)

Incluye neonatos y lactantes previamente clasificados como síndrome de Ohtahara y encefalopatía mioclónica temprana (Aicardi). Las características electro-clínicas de estos dos síndromes tienen una superposición considerable y comparten etiologías similares por lo que su separación ya no resultaba útil[21].

Las pruebas de neuroimagen, metabólicas y genéticas permiten una clasificación etiológica precisa en aproximadamente un 80 % de los casos[6].

- **Epidemiología**

  Se estima en 10/100 000 nacidos vivos[6]. No hay diferencia entre sexos.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Comienza en los primeros tres meses de vida. La exploración neurológica es patológica, encontrando con frecuencia hipotonía, déficit visual cortical y trastornos del movimiento.

  Las crisis suelen ser farmacorresistentes a menos que se identifiquen dianas metabólicas (epilepsia dependiente de piridoxina o deficiencia de piridox(am)ina 5'-fosfato), genéticas (que puedan beneficiarse de terapias de precisión) o anomalías estructurales susceptibles de cirugía[22]. Variantes patogénicas en *SCN2A* o *SCN8A* muestran una buena respuesta a los bloqueantes del canal de sodio[23]. Casi todos tendrán una discapacidad intelectual de moderada a grave.

  Los tipos de crisis predominantes incluyen tónicas o clónicas focales, tónicas generalizadas, mioclónicas y espasmos epilépticos (EE). También pueden presentar crisis secuenciales.

- **EEG**

  Enlentecimiento difuso, brote-supresión o descargas multifocales. Hipsarritmia si evoluciona a síndrome de espasmos epilépticos infantiles (SEEI). Si la etiología es tratable el EEG puede mejorar o incluso normalizarse.

- **Neuroimagen**

  Las anomalías estructurales son una causa frecuente de EED-TL y deben buscarse en todos los niños. Los hallazgos dependen de la etiología subyacente.

- **Genética**

  Se pueden identificar variantes patogénicas causales en más de la mitad de los pacientes (*STXBP1* 10-15 % de los casos, *KCNQ2, SCN2A, SCN8A, CDKL5, KCNT1, UBA*5)[6,21].

- **Estudios metabólicos**

  Se deben considerar estudios metabólicos, particularmente si no se encuentra una alteración estructural clara en las imágenes[22]. Las pruebas complementarias deben incluir ácidos orgánicos, aminoácidos (incluyendo sulfocisteína) y α-aminoadípico semialdehído en orina; aminoácidos, lactato, ácido úrico, cobre/ceruloplasmina, amonio, acilcarnitina y ácidos grasos de cadena muy larga plasmáticos; así como glucosa, lactato, piruvato, aminoácidos y neurotransmisores en LCR.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Crisis secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica, infección del SNC, alteración metabólica aguda o ictus.
  - Síndrome de West.

2.2.2 Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias (ELCFM)

Se trata de una encefalopatía epiléptica y del desarrollo rara que comienza en el primer año de vida con crisis focales farmacorresistentes. El pronóstico es malo[24].

- **Epidemiología**

  Prevalencia estimada de 0,11/100 000 niños[25]. No hay diferencia entre sexos.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Suele comenzar en los primeros 6 meses. En la evolución van a presentar regresión y posterior retraso del DPM grave.

  Las crisis focales tónicas o clónicas son obligatorias para el diagnóstico. Pueden presentar crisis con signos autonómicos prominentes. La frecuencia de crisis aumenta rápidamente en las semanas y meses posteriores. Migran de un hemisferio o lóbulo a otro. El estatus epiléptico es común[25,26].

Las crisis mioclónicas son excluyentes.

- **EEG**

  Se produce un enlentecimiento generalizado progresivo y AEI multifocales. El EEG ictal tiene relación con las características clínicas; además, debe haber afectación de varias regiones corticales independientes de forma aleatoria, pero consecutivas, en la misma crisis o estatus epiléptico[27].

- **Neuroimagen**

  Normal al inicio. En el seguimiento de algunos casos se ha objetivado un agrandamiento de los ventrículos y espacios subaracnoideos, esclerosis temporal mesial y atrofia cerebelosa[25].

- **Genética**

  La herencia familiar es rara y muestra variabilidad intrafamiliar. Las variantes *de novo* son las más frecuentes. *KCNT1* es el gen más comúnmente afectado. Otros genes implicados: *SCN1A, SCN2A, SLC12A5, BRAT1* y *TBC1D24*[28].

- **Estudios metabólicos**

  Algunos presentan trastornos congénitos de la glicosilación.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Síndrome de Dravet.

2.2.3 Síndrome de espasmos epilépticos infantiles (SEEI)

SEEI es un término propuesto para abarcar tanto el síndrome de West como los lactantes que presentan EE que no cumplen todos los criterios para dicho síndrome[29].

- **Epidemiología**

  Incidencia estimada de 30/100 000 nacidos vivos[6,30]. Predominio en sexo masculino.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Inicio de las crisis entre los 3 y los 12 meses. El enlentecimiento, detención o regresión del desarrollo se observan con el inicio de los espasmos. Evoluciona con frecuencia a otros síndromes epilépticos, especialmente al síndrome de Lennox-Gastaut, o a epilepsias focales farmacorresistentes. La gravedad del retraso en el desarrollo se relaciona con la etiología y el inicio temprano del tratamiento.

  Los EE son el tipo de crisis obligatoria. Normalmente ocurren en serie al despertar, pero también durante el sueño. Si los espasmos son asíncronos, asimétricos o unilaterales, sugiere el inicio de la crisis en una región focal del cerebro. Pueden presentar crisis focales, antes o al final de una serie de espasmos[31].

- **EEG**

  Puede ser normal poco antes del inicio de los espasmos. Posteriormente la AF suele estar desorganizada con ondas lentas arrítmicas de alto voltaje entremezcladas con puntas multifocales y polipuntas, patrón denominado hipsarritmia[32] (Figura 3 y 4).

- **Neuroimagen**

  Anormal en la mitad a dos tercios de los niños. Puede mostrar lesiones adquiridas o congénitas focales, multifocales o difusas. En casos dudosos o refractarios de etiología desconocida, es aconsejable repetir la resonancia magnética (RM) a los 2 años de edad cuando la mielinización está completa. Además, diversas anomalías en la RM pueden apuntar a trastornos metabólicos específicos[33].

Figura 3. Patrón de hipsarritmia en vigilia

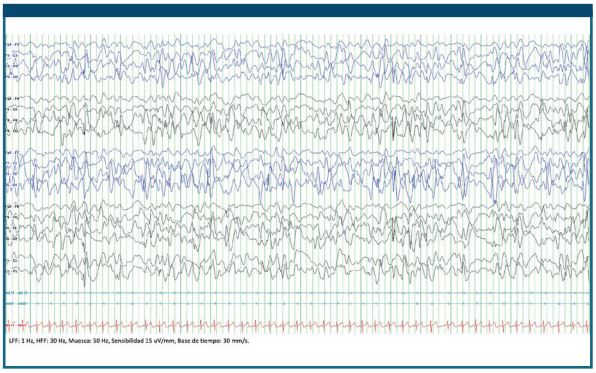
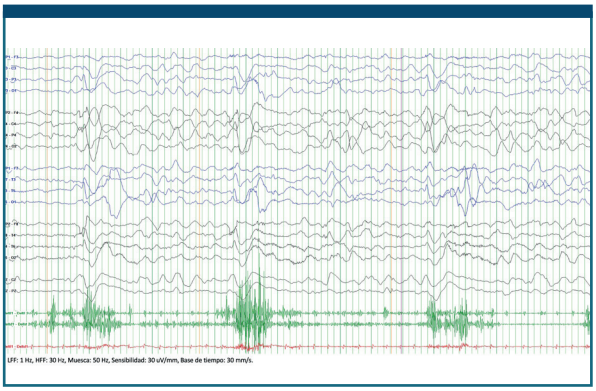


Figura 4. Salva de espasmos al despertar



Los EE se corresponden con una onda lenta generalizada de gran amplitud, seguida de actividad rápida de baja amplitud y disminución generalizada del voltaje. Se objetiva el correlato electromiográfico típico en forma de rombo.

- **Genética**

  Considerar si no se encuentra etiología en los estudios iniciales o en pacientes con trastornos estructurales de base genética. Supone el 41 % de los casos. La mayoría son *de novo* (trisomía del 21, *ARX, CDKL5, STXBP1, IQSEC2, TSC1/TSC2* y diversas variantes del número de copias)[34].

- **Estudios metabólicos**

  En ausencia de una etiología conocida, se debe considerar la dependencia de piridoxina y realizar una prueba terapéutica.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Síndrome de Ohtahara.
  - Encefalopatía mioclónica temprana.
  - Reflujo gastroesofágico o síndrome de Sandifer.
  - Mioclonías benignas del lactante.

2.2.4 Síndrome de Dravet (SD)

Anteriormente conocido como epilepsia mioclónica severa de la infancia. Presenta un curso clínico característico y se van a identificar variantes patogénicas en el gen del canal de sodio *SCN1A* en más del 80 % de los casos[35].

- **Epidemiología**

  Afecta a alrededor de 6,5/100 000 nacidos vivos[6,36]. No hay diferencia entre sexos.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Aparición de crisis generalmente durante los primeros 6 meses de vida. La primera crisis se asocia con fiebre en aproximadamente el 60 % de los casos. La vacunación puede ser un desencadenante no específico de la primera crisis dando lugar al inicio de las crisis a una edad más temprana. No todos los pacientes comienzan con crisis febriles. La sensibilidad de las crisis ante la fiebre puede persistir durante toda la vida. Con el paso del tiempo pueden desarrollar signos piramidales, ataxia y parkinsonismo. El DPM suele ser normal durante el primer año de vida, con regresión en los años posteriores.

  Las crisis pueden ser focales y generalizadas. Puede presentar la secuencia clónico-tónico-clónica. Las crisis hemiclónicas son comunes y pueden involucrar diferentes lados del cuerpo en diferentes crisis.

- **Otras crisis**

  Ausencias atípicas, mioclónicas y atónicas. Una cuarta parte presenta crisis inducidas por estímulos visuales[37].

Las crisis se exacerban con el uso de fármacos que bloquean los canales de sodio (esto puede ser una pista para el diagnóstico), como carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y fenitoína.

- **EEG**

  En la evolución aparece un enlentecimiento difuso y descargas generalizadas y multifocales. Las AEI aumentan en el sueño y con la privación de este. El patrón ictal varía de acuerdo con el tipo de crisis[38].

- **Neuroimagen**

  Suele ser normal al inicio. En la evolución se puede observar atrofia generalizada o esclerosis del hipocampo (10 % de casos)[39].

- **Genética**

  Se observan variantes patogénicas en el gen *SCN1A* en el 80-85 % de los casos. La mayoría son *de novo*, pero hasta el 10 % de estos en realidad uno de los padres es mosaico para la variante, lo que tiene implicaciones para el asesoramiento reproductivo. El SD puede ocurrir en un miembro de una familia con EGCF+[35].

  Otros genes: *GABRG2, GABRA1, STXBP1* y casos recesivos raros de variantes en *SCN1B*[40].

- **Diagnóstico diferencial**

  - Epilepsia genética con crisis febriles plus.
  - Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas.
  - Síndrome de Lennox-Gastaut.

2.3 Síndromes de etiología específica

En la Tabla 3 se resumen los síndromes con una etiología específica asociadas a un fenotipo y características definidas[5,41-44].

3. SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE INICIO EN LA INFANCIA

Incluimos en este grupo a aquellos que aparecen entre los 2-12 años.

Podemos dividirlos en tres categorías: epilepsias focales autolimitadas, epilepsias generalizadas genéticas y encefalopatías del desarrollo y/o epilépticas[45].

3.1 Epilepsias focales autolimitadas

Suponen el 25 % de todas las epilepsias de la edad pediátrica[46]. Las principales características aparecen resumidas en la Tabla 4.

La presencia de datos de alarma (debut a edad diferente a la habitual, crisis con características atípicas, enlentecimiento focal mantenido, afectación cognitiva previa o de nueva aparición, exploración neurológica con focalidad), obliga a realizar estudios complementarios para descartar otras causas.

En la Tabla 5 se resumen las principales características de cada síndrome[47-52].

La epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales y la epilepsia autolimitada con crisis autonómicas tienen mejor pronóstico a largo plazo, remitiendo en la adolescencia y no necesitando tratamiento posteriormente. Sin embargo, en el caso de la epilepsia occipital visual de la infancia y de la epilepsia del lóbulo occipital fotosensible, en un pequeño porcentaje de los pacientes la epilepsia no remite, necesitando tratamiento crónico.

3.2 Epilepsias generalizadas genéticas

Se caracterizan por tener:

- Origen genético (herencia compleja, poligénica), siendo frecuente la presencia de antecedentes familiares de epilepsia [fundamentalmente otras epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI)].
- Exploración neurológica, comorbilidades cognitivas y respuesta a fármacos variables.
- Semiología de las crisis y hallazgos en el EEG característicos en cada síndrome.
- Ausencia de hallazgos significativos en la neuroimagen.

3.2.1 Epilepsia de ausencias infantil

- **Epidemiología**

  La incidencia es de 6,3-8/100 000 al año[53]. Predominio en mujeres (60-75 % de los casos).

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Debut a los 4-10 años (rango 2-13 años) en niños con DPM previo normal, pudiendo asociar dificultades en el aprendizaje o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) leves.

Tabla 3. Síndromes epilépticos en neonatos y lactantes de etiología específica

	Edad de inicio	Curso de la enfermedad	Tipos de crisis	Comorbilidades	EEG	RM craneal	Genética	Otros	Tratamiento
Encefalopatía epiléptica infantil precoz asociada a *PCDH19*[5,41]	Primeros 3 años Predominio sexo femenino (raro en varones con mosaicismo)	Farmacorresistente Discapacidad intelectual	CF (gritos de miedo típicos) sin/con ETCB En clusters Pueden desencadenarse por fiebre	TEA y síntomas psiquiátricos	AF lenta Crisis más frecuentes en región fronto-temporal	Normal	Variantes patogénicas en *PCDH19* Herencia ligada al cromosoma X		Metilprednisolona en *clusters* (efecto transitorio)
Síndrome por deficiencia del transportador de glucosa (*GLUT1*)[5,42]	Antes de los 3 años	Discapacidad intelectual (grados variables)	Mioclónicas, ausencias atípicas, GTC o mioclónico-atónicas Pueden asociarse al ayuno	Trastornos del movimiento Microcefalia	No específico	Hiperintensidad fibras U, prominencia de ventrículos y espacios perivasculares y retraso en mielinización (25 %)	Variantes patogénicas en *SLC2A1*	Hipoglucorraquia	Dieta cetogénica
Síndrome de Sturge-Weber[5,43]	Inicio de crisis antes del primer año de vida	Discapacidad intelectual (grados variables) Déficits neurológicos focales	CF motoras o autonómicas; a veces desencadenadas por fiebre	Cefalea Problemas de conducta Depresión	AF asimétrica, bajo voltaje, enlentecimiento en hemisferio afectado	Angioma leptomeníngeo, áreas de calcificación y atrofia corticales (Figura 5)	Variantes patogénicas en *GNAQ*	Hemangioma capilar facial dermatoma V1 Glaucoma ipsilateral	Evaluación prequirúrgica en pacientes farmacorresistentes con enfermedad unilateral
Crisis gelásticas asociadas a hamartoma hipotalámico[5,44]	Inicio antes del primer año (85 % de los casos)	Farmacorresistente	Crisis de risa inmotivada y/o de gritos o sollozos también en contexto inapropiado	Puede haber regresión del desarrollo, problemas de conducta y TEA	AF normal, focos frontales o temporales	Lesión peduncular/sésil entre el tallo hipofisario y los cuerpos mamilares. Isointensa-leve hipointensa T1 e hiperintensa T2. No suelen realzar	La mayoría esporádicos Síndrome de Pallister Hall con variante patogénica en *GL13* (5 %)		Cirugía

AF: actividad de fondo; CF: crisis focales; ETCB: extensión tónico-clónica bilateral; GTC: crisis generalizada tónico-clónica; TEA: trastorno del espectro autista.

El debut en menores de 4 años obliga a descartar un déficit del transportador de glucosa 1, que asocia mutaciones en el gen *SLC2A1*.

En general, hay una buena respuesta a fármacos, remitiendo en la adolescencia en el 60 % de los pacientes[54,55] y evolucionando en el resto a otras formas de EGI.

Las ausencias típicas son las crisis principales (Figura 7). La ausencia de automatismos motores suele asociar un peor pronóstico[56].

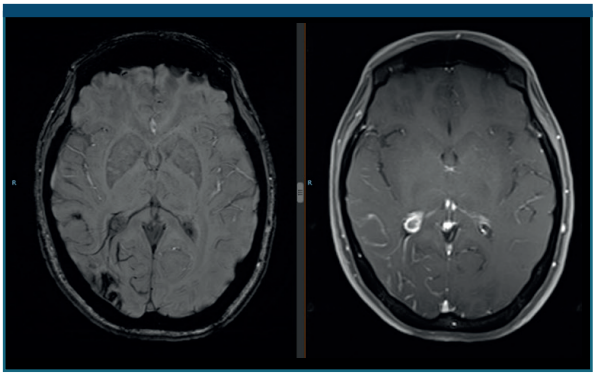
Las crisis generalizadas tónico-clónicas (GTC) son poco frecuentes en la infancia, apareciendo en la adolescencia.

El debut en menores de 2 años o mayores de 13 años, la presencia de otro tipo de crisis (mioclonías o mioclonías palpebrales prominentes, ausencias mioclónicas, atónicas, tónicas, ausencias atípicas, crisis focales con alteración del nivel de conciencia (ANC), un enlentecimiento difuso de la actividad de fondo, la presencia de discapacidad intelectual moderada o grave o un empeoramiento cognitivo progresivo, se consideran criterios de exclusión y obligan a descartar otras patologías.

- **EEG**

  La AF es normal, o puede registrarse una actividad delta rítmica intermitente a nivel occipital (OIRDA) a 2,5-4 Hz en hasta en un 21-30 %.

Figura 5. Síndrome de Sturge-Weber



RM de paciente con síndrome de Sturge-Weber. A la izquierda secuencia de susceptibilidad magnética (SWI). A la derecha secuencia T1 con CIV. Se objetiva atrofia parietal derecha con extenso depósito de hemosiderina en la superficie de las circunvoluciones. Existe además intensa captación leptomeníngea y prominencia de venas medulares y del plexo coroideo ipsilateral.

Tabla 4. Principales características electro-clínicas de las epilepsias focales autolimitadas

- Aparecen a una edad determinada y remiten habitualmente en la pubertad
- No hay antecedentes de interés ni afectación cognitiva y la exploración neurológica es normal
- Semiología típica de las crisis en cada síndrome. Son crisis focales motoras o sensitivas sin/con afectación del nivel de conciencia sin/con evolución a tónico-clónica bilateral
- Actividad de fondo normal con anomalías epileptiformes intercríticas que aumentan durante el sueño
- La neuroimagen no tiene hallazgos significativos
- Buena respuesta a fármacos
- Suele haber una predisposición genética, aunque no se han identificado genes específicos

Las AEI consisten en descargas generalizadas de punta-onda a 2,5-4 Hz, que se fragmentan durante el sueño y que pueden desencadenarse con la ELI o la hiperventilación. Durante el adormecimiento o el sueño, pueden verse descargas de polipunta-onda, pero nunca en vigilia[57].

- **Diagnóstico diferencial**

  - Epilepsia con mioclonías palpebrales.
  - Epilepsia con ausencias mioclónicas.
  - Encefalopatías del desarrollo y/o epilépticas.
  - Epilepsia de ausencias juvenil.
  - Epilepsia focal.
  - Trastornos no epilépticos: ensoñaciones, inatención o tics palpebrales.

3.2.2 Epilepsia con mioclonías palpebrales (síndrome de Jeavons)

Se caracteriza por la presencia de mioclonías palpebrales con/sin ausencias, inducidas por el cierre palpebral y la ELI.

- **Epidemiología**

  Es muy poco frecuente: 1,2-2,7 % de todas las epilepsias[58]. Predominio en el sexo femenino (2:1).

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Debut a los 6-8 años (rango de 2-14 años). Aunque el DPM es normal y no suelen asociar afectación cognitiva, puede haber pacientes con discapacidad intelectual.

  Las mioclonías palpebrales son las crisis principales. La conciencia puede estar preservada o discretamente comprometida. Hasta un 20 % pueden tener estatus de mioclonías palpebrales.

  También pueden tener otro tipo de crisis, como ausencias típicas, crisis GTC (poco frecuentes) y mioclonías a otro nivel.

  Las mioclonías palpebrales son mayoritariamente farmacorresistentes, aunque las crisis GTC suelen controlarse.

El debut en menores de 2 años o mayores de 14 años, la presencia de crisis focales o ausencias mioclónicas, el enlentecimiento focal en el EEG, las AEI unilaterales o generalizadas a <2,5 Hz, la presencia de anomalías en la neuroimagen o el deterioro progresivo, excluyen el diagnóstico.

- **EEG**

  La AF es normal. La AEI consiste en descargas generalizadas de polipunta-onda a 3-6 Hz de morfología irregular. La pérdida de la fijación visual y la ELI pueden inducir la aparición de AEI y de mioclonías palpebrales (Figura 8).

- **Diagnóstico diferencial**

  - Epilepsia de ausencias juvenil o epilepsia mioclónica juvenil.
  - Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible.
  - Epilepsias mioclónicas progresivas.

Tabla 5. Principales características de las epilepsias focales autolimitadas

Síndrome	Epidemiología	Curso de la enfermedad	Tipos de crisis	AEI característica en el EEG	Diagnóstico diferencial
Epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica, epilepsia con puntas centrotemporales)	• Es la más frecuente del grupo • 6-7 % de las epilepsias de la infancia[47] • Incidencia: 6,1/100 000 niños menores de 16 años por año[48]	• Inicio: 4-10 años (rango 3-14 años) • Remisión en la adolescencia • Predominio sexo masculino	• CF breves somatosensoriales (hipoestesia/parestesias en lengua, labios y mejilla), clonías/contracción tónica en un lado de la cara, lengua y boca, disartria/anartria y sialorrea. En vigilia o sueño • CF con ETCB durante el sueño	• OA de morfología trifásica de gran amplitud seguida de OL en región centrotemporal (Figura 6) • Uni/bilaterales e independientes • En 10-20 % aumentan con el estímulo sensitivo en dedos	• EED-POCS o EE-POCS • Epilepsia focal de causa estructural • Otras EFA • Síndrome del X frágil
Epilepsia autolimitada con crisis autonómicas (síndrome de Panayiotopoulos)	• Prevalencia: depende del grupo de edad (5 % entre los 1-14 años[49] y 13 % entre los 3-6 años[50]) • Causa más frecuente de EENC afebril en la infancia	• Inicio: 3-6 años (rango 1-14 años) • Remite a los pocos años del inicio (duración media 3 años) • No diferencia entre sexos	• CF autonómicas sin/con ANC • Poco frecuentes (a veces crisis única) • Duración prolongada • 70 % emergen del sueño	• OA/PO de gran voltaje • Predominio posterior al inicio, pero después multifocales	• Epilepsia focal de causa estructural • Otras EFA • EFFFV • Migraña • Síncope
Epilepsia occipital visual de la infancia (síndrome de Gastaut)	• Prevalencia: 0,3 %[51]	• Inicio: 8-9 años (rango 1-19 años) • Remisión a los 2-7 años del inicio (menos probable si asocian crisis con ETCB) • No diferencia entre sexos	• CF sensorial visual (círculos de colores) sin/con ANC y sin/con síntomas motores (desviación oculocefálica) sin/con ETCB • Breve duración • Predominio en vigilia • Postcrítico con cefalea, náuseas y/o vómitos	• OA/PO occipitales	• Epilepsia focal de causa estructural • Síndrome de enfermedad celíaca, epilepsia y calcificación cerebral • MELAS • Enfermedad de Lafora • Migraña con aura visual • PRES
Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible (epilepsia del lóbulo occipital idiopática fotosensible)	• Prevalencia: 0,7 %[52]	• Inicio: 1-50 años, siendo más frecuente de los 4-17 años • Pronóstico variable • Predominio en sexo femenino	• CF sensorial visual fotoinducidas sin/con ANC y sin/con síntomas motores (desviación oculocefálica), sin/con ETCB • Breve duración • Predominio en vigilia	• P/PO occipital que se favorecen por el cierre palpebral y la ELI	• Epilepsia con mioclonías palpebrales • Otras EFA • Epilepsia focal de causa estructural • Ceroidolipofuscinosis tipo 2 • Enfermedad de Lafora • Migraña con aura visual

AF: actividad de fondo; AEI: actividad epileptiforme intercrítica; ANC: afectación del nivel de conciencia; CF: crisis focales; EED-POCS: encefalopatía epiléptica y del desarrollo con punta-onda continua durante el sueño; EE-POCS: encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño; EENC: estatus epiléptico no convulsivo; EFA: epilepsias focales autolimitadas; EFFFV: epilepsia focal familiar con foco variable; ELI: estimulación luminosa intermitente; ETCB: evolución a tónico-clónica bilateral; MELAS: síndrome de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus; OA: ondas agudas; OL: onda lenta; PO: punta-onda; PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible.

3.3 Encefalopatías epilépticas y/o del desarrollo de inicio en la infancia

3.3.1 Síndrome de Lennox-Gastaut

Aunque puede tener múltiples etiologías, se caracteriza por la triada reflejada en la Figura 9[45,59].

- **Epidemiología**

  Constituye el 1-2 % de todas las personas con epilepsia. Predominio en sexo masculino. Suele evolucionar a partir de otro síndrome, siendo el más frecuente el de SEEI[60].

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Debut a los 3-5 años (rango 18 meses - 8 años). Suele haber una alteración del DPM previo al inicio de la epilepsia y con el debut de esta se produce estancamiento o empeoramiento, presentando una discapacidad cognitiva moderada o grave >90 % de los pacientes. Persiste en la edad adulta en forma de epilepsia farmacorresistente.

Figura 6. Puntas centro-temporales derechas en paciente con diagnóstico de epilepsia rolándica

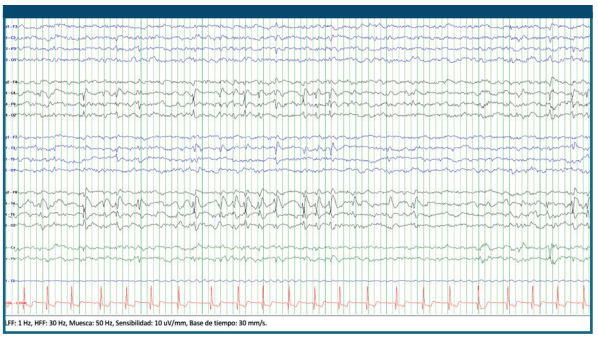
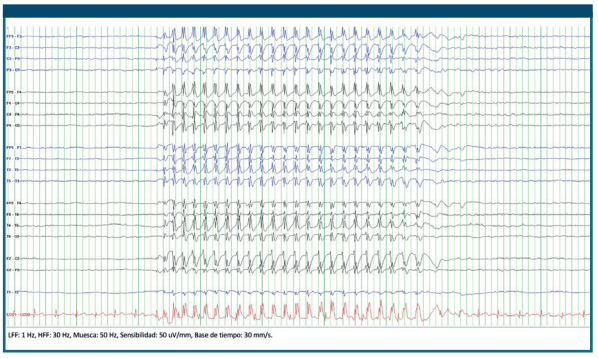
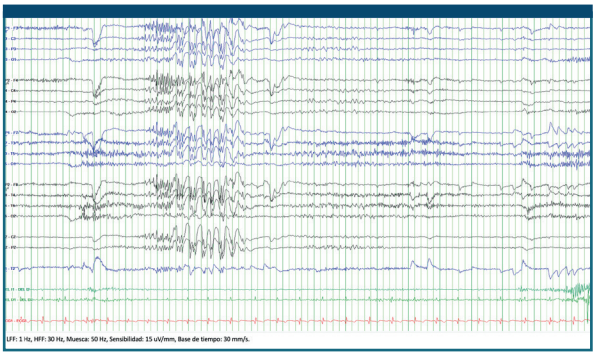


Figura 7. Crisis de ausencia típica en EAI



Crisis de ausencia típica coincidiendo con descargas generalizadas de punta-onda a 3 Hz de morfología regular y alto voltaje.

Figura 8. Crisis de mioclonías palpebrales



Descargas generalizadas de polipuntas y polipunta-onda de gran amplitud, seguidas de complejos de puntas o polipuntas-onda rítmicos a 3-4 Hz.

Las crisis tónicas y las ausencias atípicas persisten en la edad adulta, mientras que las crisis atónicas suelen desaparecer con el paso del tiempo.

Pueden encontrarse alteraciones en la exploración neurológica, dependiendo de la etiología subyacente.

Las crisis tónicas son obligatorias para el diagnóstico. Son más frecuentes durante el sueño.

Si suceden en bipedestación, pueden dar lugar a caídas. Pueden empeorar con fármacos que causen somnolencia (benzodiacepinas).

- **EEG**

  La AF es anormal, con la presencia de una lentificación difusa en rango theta y delta. Los patrones característicos de la AEI son los que aparecen en la Figura 9.

- **Neuroimagen**

  La RM cerebral es obligatoria, dado que las causas estructurales son las más frecuentes (malformaciones del desarrollo cortical, tumores o daño cerebral adquirido como la encefalopatía hipóxico-isquémica).

- **Genética**

  Recomendable realizar estudio en caso de no encontrar alteraciones en la neuroimagen.

- **Estudio metabólico**

  Recomendable en ciertos casos.

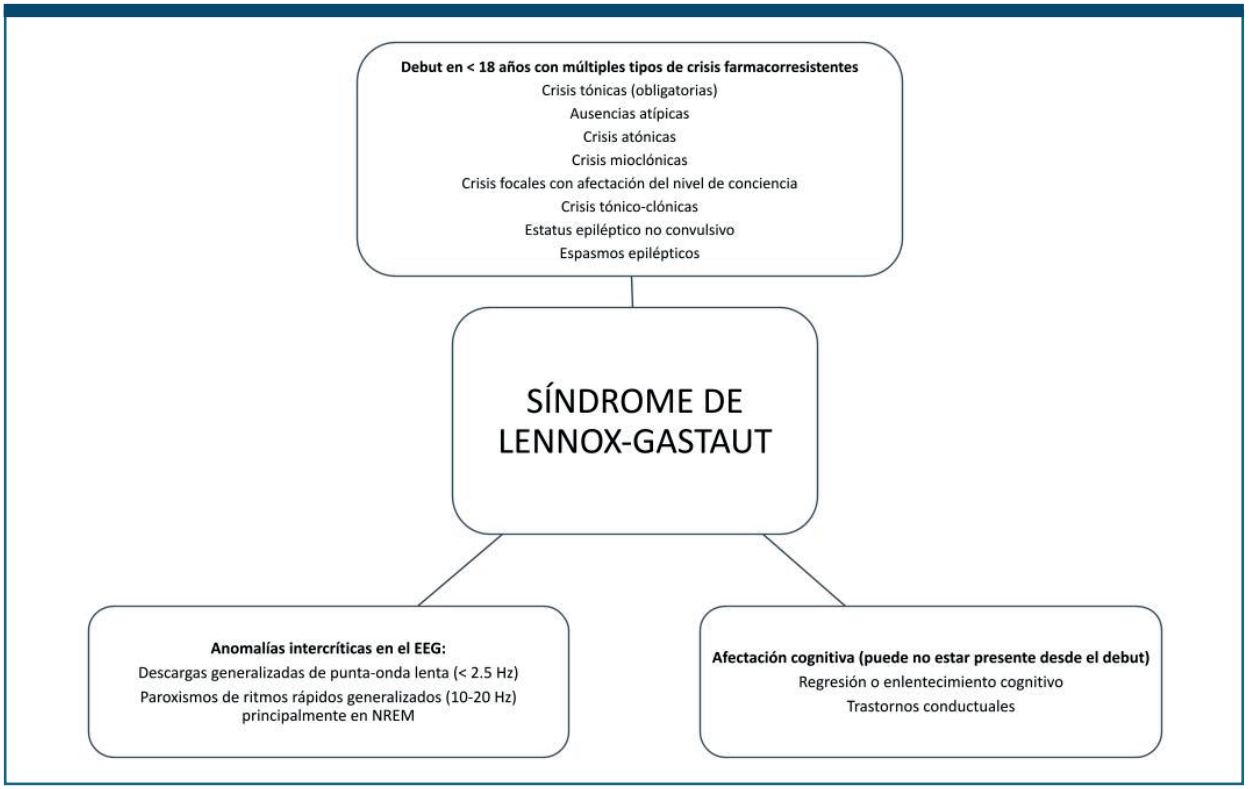
- **Diagnóstico diferencial**

  - Síndrome de espasmos epilépticos infantiles.
  - Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas.
  - Síndrome de Dravet.
  - Otras encefalopatías del desarrollo y/o epilépticas con múltiples tipos de crisis.
  - Encefalopatía epiléptica y del desarrollo con punta-onda continua durante el sueño.
  - Cromosoma 20 en anillo.
  - Epilepsia focal del lóbulo frontal.
  - Ceroidolipofuscinosis neuronal tipo 2.

3.3.2 Encefalopatía epiléptica y del desarrollo con punta-onda continua durante el sueño

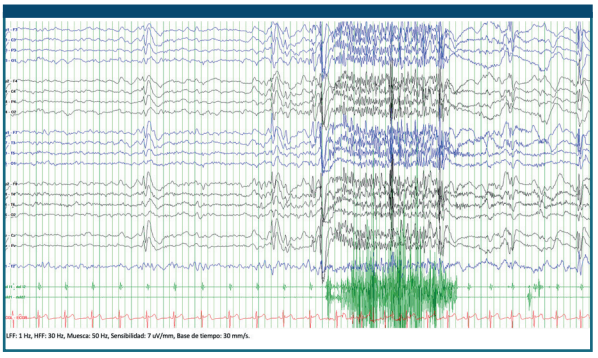
Se caracteriza por la combinación de regresión cognitiva, del lenguaje, motora y de conducta asociada a la presencia de actividad de punta-onda continua durante el sueño. Los síntomas aparecen a las pocas semanas del patrón EEG, siendo el EEG fundamental para el diagnóstico (Figura 12).

Figura 9. Síndrome Lennox Gastaut



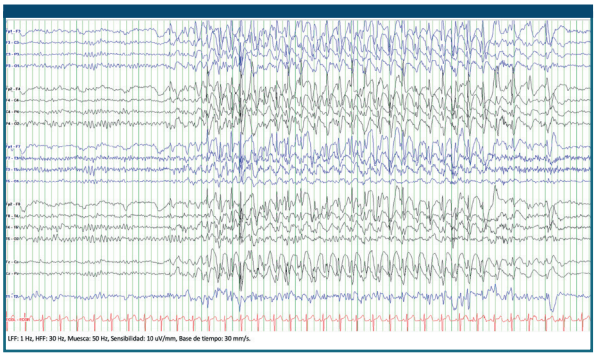
Adaptado de Arzimanoglou A, Resnick T[59].

Figura 10. Crisis tónica durante el sueño en paciente con SLG



Crisis tónica durante el sueño con correlato típico de descargas generalizadas de ritmos rápidos (>10 Hz).

Figura 11. Crisis de ausencia atípica en paciente con SLG



Crisis de ausencia atípica con correlato de descarga generalizada de punta-onda lenta.

- **Epidemiología**

  Supone un 0,5-0,6 % de las epilepsias[61]. No hay diferencia entre sexos.

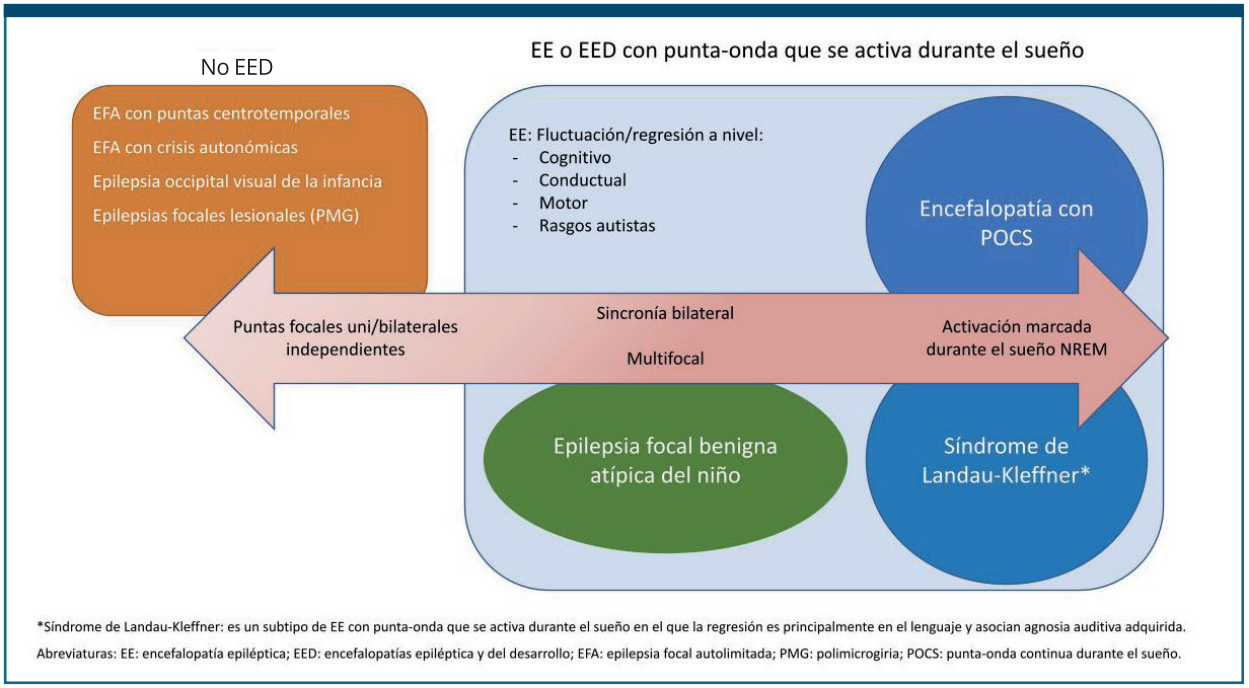
- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Inicio a los 4-5 años (rango 2-12 años) identificándose el patrón EEG 1-2 años después del inicio de las crisis, asociándose a regresión/estancamiento cognitivo. Durante la evolución, se afectan todos los dominios cognitivos (lenguaje, comunicación, orientación temporoespacial, atención, interacción social) y puede haber afectación motora (dispraxia o distonía).

  Las crisis suelen remitir en la pubertad, incluso en los casos asociados a lesión estructural.

  La afectación cognitiva y conductual también puede mejorar al desaparecer el patrón EEG, aunque suele quedar alguna secuela.

Figura 12. Encefalopatías del desarrollo y/o epilépticas con punta-onda que se activa durante el sueño



© 2022 The Authors. Epilepsia published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy.https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.1724145

No hay un tipo de crisis específica, depende de la etiología subyacente. Al inicio (2-5 años) suelen ser focales motoras sin/con ANC sin/con ETCB y suelen responder al tratamiento. Evolutivamente, aparecen distintos tipos de crisis (focales sin/con ANC, ausencias atípicas, atónicas, focales motoras con mioclonus negativo).

- **EEG**

Depende de la etiología subyacente. La AF en vigilia puede mostrar un enlentecimiento focal o difuso junto con AEI focal o multifocal, o puede ser normal. El correlato ictal depende del tipo de crisis (Figura 13).

- **Neuroimagen**

La RM cerebral es recomendable dado que puede asociarse a lesiones talámicas o malformaciones del desarrollo cortical (polimicrogiria perisilviana bilateral).

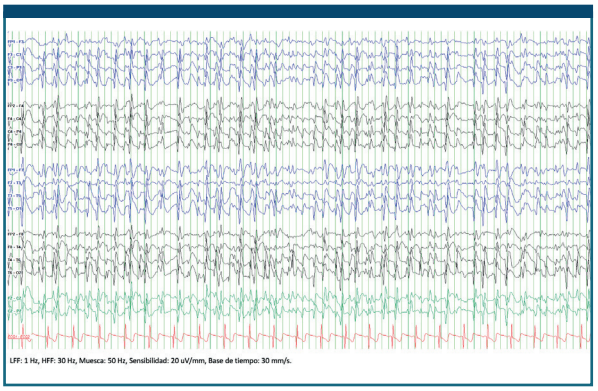
- **Genética**

Puede haber herencia poligénica o monogénica, siendo el gen más frecuentemente implicado el *GRIN2A*.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Epilepsias focales autolimitadas.
  - Epilepsias focales de causa estructural.
  - Síndrome de Lennox-Gastaut.
  - Trastorno del espectro autista sin/con discapacidad intelectual.
  - Regresión cognitiva debida a otras etiologías.

Figura 13. POCS



Paciente de 6 años con diagnóstico de epilepsia focal y empeoramiento en el rendimiento escolar. En la MV-EEG durante el sueño se registra actividad generalizada continua en forma de punta y punta-onda a 1,5-3 Hz de gran amplitud, sin identificarse los grafoelementos del sueño.

3.3.3 Síndrome epiléptico relacionado con infección febril (FIRES)

Constituye una de las causas de estatus epiléptico refractario de nuevo inicio (NORSE) en niños y adolescentes previamente sanos. Es poco frecuente y está infradiagnosticado (incidencia: 1 por millón[62,63]).

En la Tabla 6 aparecen resumidas las principales características.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Síndrome de Dravet.
  - Encefalopatía epiléptica precoz asociada a *PCDH19*.
  - Meningitis o encefalitis.
  - Encefalitis de causa autoinmune, como la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA.
  - Encefalopatías tóxico-metabólicas.
  - Trastornos metabólicos (enfermedades mitocondriales).

4. EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS (EGI)

Se definen como epilepsias que aparecen espontáneamente sin lesión estructural, síntomas o signos neurológicos y que son de origen presuntamente genético. Incluyen cuatro síndromes bien definidos: epilepsia de ausencias infantil (EAI), epilepsia de ausencias juvenil (EAJ), epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) y epilepsia con solo crisis generalizadas tónico-clónicas (ECGTC)[1]. Además, existen otros síndromes que comparten características de las EGI[64] (Figura 14).

- **Epidemiología**

  Son síndromes frecuentes. Alrededor del 15-20 % de los pacientes con epilepsia presenta EGI[65].

- **Características electro-clínicas**

  Estos síndromes son edad-dependientes con un debut entre los 3-25 años, aunque existen casos infrecuentes más tardíos[64].

  Las principales características electro-clínicas de las EGI se recogen en la Tabla 7[64].

Las crisis focales, generalizadas tónicas, atónicas, mioclono-atónicas o espasmos epilépticos excluyen el diagnóstico de EGI.

Algunos fármacos como los bloqueantes de canales de sodio y los ácido amino gamma-butíricos (GABAérgicos) pueden exacerbar las ausencias y las mioclonías.

- **Pronóstico**

  La probabilidad y la edad de remisión difieren entre los distintos síndromes. Algunos pacientes evolucionan de un síndrome a otro. Responden a medicación si se utilizan los fármacos adecuados.

  Un 80 % presentarán control de las crisis y un 20 % serán farmacorresistentes. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo suele ser necesario puesto que el índice de recurrencia es elevado[64].

4.1 Epilepsia de ausencias juvenil

Se caracteriza por la presencia de ausencias.

- **Epidemiología**

  Supone un 2,4-3,1 % de los casos de nueva aparición de epilepsia en niños y adolescentes, siendo menos frecuente que la EAI[47].

- **Curso clínico y tipo de crisis**

  Inicio entre los 7-12 años (rango 8-20 años)[64].

  Las crisis de ausencia son obligatorias. La frecuencia es típicamente menor a diaria. En comparación con la EAI, las crisis son menos frecuentes, de mayor duración y la alteración de conciencia puede ser menor, pudiendo ser capaces de obedecer órdenes sencillas.

  Los estatus de ausencia pueden ocurrir en aproximadamente un 20 % de pacientes.

  Las crisis GTC ocurren en >80 % de los casos con una frecuencia variable. Las crisis mioclónicas son menos frecuentes y ocurren en un 10-15 % de los pacientes.

- **EEG**

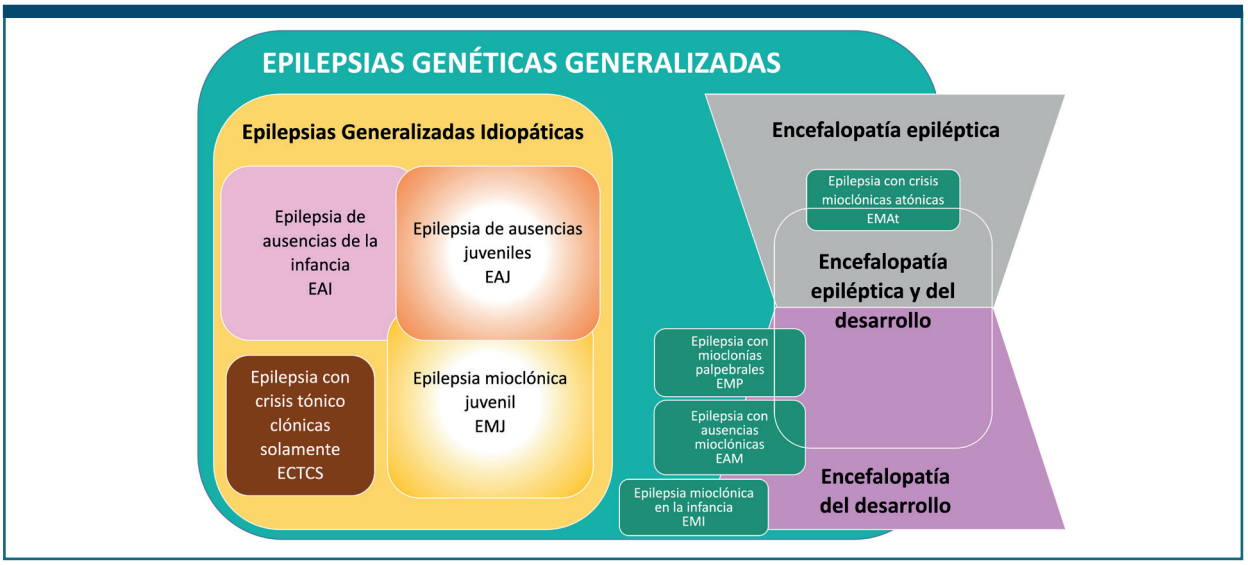
  AF normal con AEI generalizada en forma de punta-onda a una frecuencia entre 3-5,5 Hz (Figura 15).

Tabla 6. Principales características del FIRES

	Criterios obligatorios	Criterios de alerta	Criterios de exclusión
Curso clínico	• Inicio: 2-17 años • Predominio sexo masculino • Antecedentes de infección febril inespecífica (respiratoria o GI) 24 h - 2 semanas antes del inicio de las crisis • Encefalopatía aguda coincidiendo con el inicio de las crisis • Mortalidad 10 % en la fase aguda	• Inicio en menores de 2 años • Discapacidad intelectual previo al inicio de las crisis	• Inicio en menores de 1 año o mayores de 30 años
Crisis	• CF y multifocales con ETCB • Estatus epiléptico superrefractario a las 2 semanas del inicio		• Antecedentes de epilepsia
Exploración neurológica	• Pueden tener parálisis de Todd	• Alterada previo al inicio de las crisis	
EEG	• AF lenta y AEI multifocal • Patrón de *extreme delta brush* • Crisis eléctricas y electro-clínicas	• Crisis unifocales	
Neuroimagen	• **Fase aguda**: normal en 2/3 de los casos. En el tercio restante se ven hiperintensas en T2 a nivel temporal bilateral, ínsula, ganglios basales y/o tálamo. Puede verse realce leptomeníngeo • **Fase crónica**: atrofia difusa		• Presencia de lesión epileptogénica concordante con el tipo de crisis
Otras pruebas			• PL con datos de infección • Anticuerpos positivos en sangre o LCR • Causa metabólica, genética o tóxica
Evolución a largo plazo	• Mal pronóstico • Problemas de atención, de conducta y a nivel motor	• Ausencia de epilepsia farmacorresistente o multifocal • Ausencia de problemas del aprendizaje o discapacidad intelectual	

AEI: actividad epileptiforme intercrítica; AF: actividad de fondo; CF: crisis focales; ETCB: evolución a tónico-clónica bilateral; GI: gastrointestinal; LCR: líquido cefalorraquídeo; PL: punción lumbar; RM: resonancia magnética. Adaptada de Kerrigan, Ng Y, Prenger E, *et al*.[44].

Figura 14. Epilepsias generalizadas genéticas



© 2022 The Authors. Epilepsia published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17236[64]

- **Diagnóstico diferencial**

  - Epilepsia de ausencias infantil.
  - Epilepsia mioclónica juvenil.
  - Epilepsia con mioclonías palpebrales.
  - Epilepsia con ausencias mioclónicas.
  - Epilepsia con solo crisis generalizadas tónico-clónicas.
  - Crisis focales con alteración del nivel de conciencia.
  - Episodios paroxísticos no epilépticos.

4.2 Epilepsia mioclónica juvenil

Es el síndrome más común en adolescentes y adultos. Se caracteriza por crisis mioclónicas y GTC.

- **Epidemiología**

  Se trata de una entidad frecuente, alcanzando un 9,3 % de las epilepsias, con una prevalencia entre 1-7/100 000 personas[66,67]. Ligero predominio en sexo femenino.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Inicio entre los 10-24 años. Las crisis mioclónicas son obligatorias. Ocurren habitualmente en la primera hora tras despertar. La privación de sueño, el estrés o el consumo de alcohol son factores desencadenantes habituales. Pueden ser generalizadas o predominar en un lado del cuerpo, siendo más frecuentes en las extremidades superiores.

  Las crisis reflejas ocurren con frecuencia, inducidas por la ELI o praxis.

  Las crisis GTC ocurren en >90 % de los pacientes. Muchas veces son precedidas por una serie de mioclonías que aumentan en frecuencia e intensidad, resultando en crisis mioclono-tónico-clónicas.

  Presentan crisis de ausencia un tercio de los casos.

Las crisis focales o generalizadas tónicas o atónicas son excluyentes.

- **EEG**

  AF normal sobre la que se superpone una AEI generalizada en forma de polipunta-onda a una frecuencia entre 3-5,5 Hz (Figura 16).

- **Diagnóstico diferencial**

  - Epilepsia mioclónica de la infancia.
  - Epilepsia de ausencias juvenil.
  - Epilepsia con solo crisis tónico-clónicas generalizadas.
  - Epilepsia con mioclonías palpebrales.
  - Epilepsia con ausencias mioclónicas.
  - Epilepsias mioclónicas progresivas.
  - Epilepsia inducida por la lectura.
  - Síndrome de Lennox-Gastaut tardío.
  - Epilepsia focal (las crisis emergen del sueño).
  - Epilepsia mioclónica familiar del adulto (FAME).
  - Episodios paroxísticos no epilépticos.

4.3 Epilepsia con solo crisis generalizadas tónico-clónicas

Se trata de un síndrome frecuente (originalmente conocido como «gran mal» del despertar). Los pacientes tienen crisis GTC o clónico-tónico-clónicas.

- **Epidemiología**

  Constituye alrededor de un tercio de los adolescentes con EGI[68]. No hay clara diferencia entre sexos.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  Inicio entre los 10-25 años (el 80 % en la segunda década de la vida). Las crisis GTC son obligatorias. Otro tipo de crisis son excluyentes.

  Habitualmente ocurren unas dos horas tras despertar. Pueden ocurrir en vigilia o más raramente durante el sueño. Las crisis son infrecuentes, con una cadencia aproximadamente anual. La privación de sueño o consumo de alcohol son los principales factores desencadenantes.

- **EEG**

  AF normal con AEI generalizada en forma de punta-onda a una frecuencia entre 3-5,5 Hz.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Epilepsia mioclónica juvenil.
  - Epilepsia de ausencias infantil o juvenil.
  - Crisis febriles plus.
  - Episodios paroxísticos no epilépticos.
  - Síncopes convulsivos.

Tabla 7. Principales características electro-clínicas de las epilepsias generalizadas idiopáticas

- Los tipos de crisis incluyen una o la combinación de las siguientes: ausencias, mioclonías, crisis generalizadas tónico-clónicas
- Hay un solapamiento clínico entre ellas y con el tiempo pueden evolucionar de un síndrome a otro (ejemplo de EAI a EMJ)
- El desarrollo psicomotor es típicamente normal. Sin embargo, los trastornos del ánimo, el trastorno por déficit de atención o las dificultades en el aprendizaje son comorbilidades habituales
- La herencia es poligénica, con o sin factores ambientales
- El EEG muestra:
  - Actividad de fondo normal
  - Punta-onda/polipunta-onda generalizada a 3-5,5 Hz
  - La activación mediante hiperventilación o estimulación fótica es frecuente
  - Con frecuencia hay aumento de la actividad paroxística durante el sueño NREM y al despertar
- La neuroimagen se reserva para casos farmacorresistentes, atípicos o con presencia de lentificación focal en el EEG
- No son necesarios otros estudios complementarios de rutina

Figura 15. Crisis de ausencia típica durante la hiperventilación en paciente con EAJ

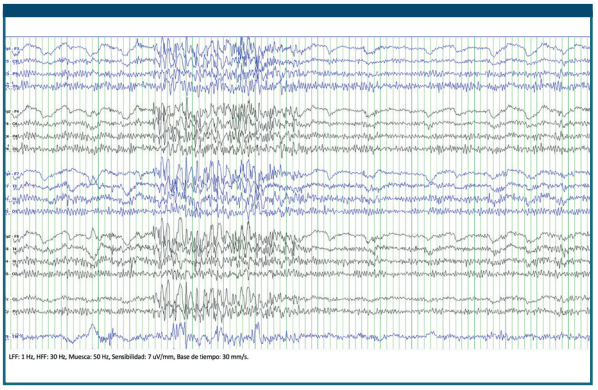
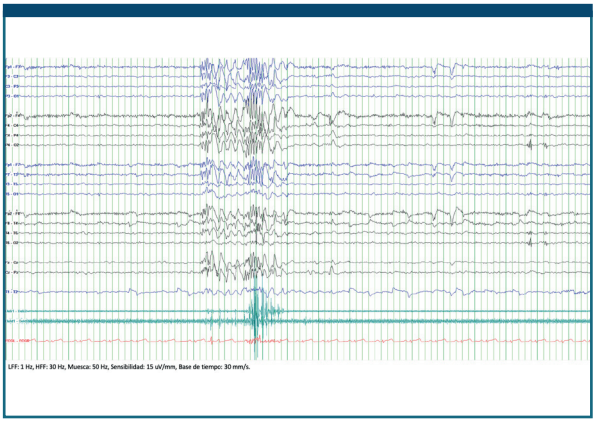


Figura 16. Crisis mioclónica con descargas generalizadas de polipunta-onda a 3,5Hz



5. SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE INICIO A EDAD VARIABLE

Figura 17. Síndromes epilépticos de inicio a edad variable

5.1 Síndromes epilépticos focales de etiología genética, estructural o genética-estructural de edad variable

Este grupo abarca distintos síndromes, siendo los más frecuentes los incluidos en la Tabla 8[69-72].

5.2 Síndromes epilépticos etiológico-específicos

5.2.1 Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal

Requiere una confirmación de imagen de esclerosis hipocampal para el diagnóstico.

- **Epidemiología**

  Es una epilepsia focal frecuente del adulto.

  La prevalencia estimada se sitúa en torno a 1,7/1000 personas (0,51-0,66/1000 personas en el caso de las formas farmacorresistentes), con una incidencia de 3,1-3,4/100 000 personas/año[73,74]. No hay predominancia de sexo.

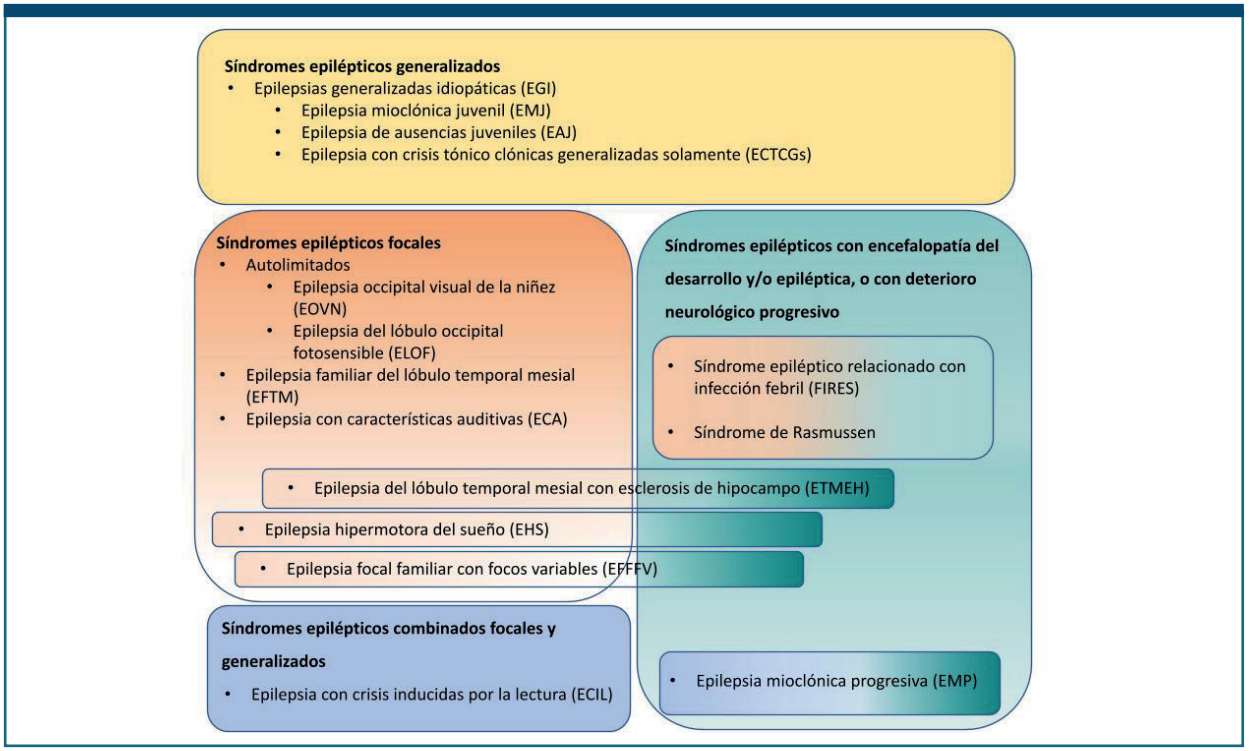
- **Curso clínico y tipos de crisis**

  El debut ocurre durante la adolescencia o en adultos jóvenes, aunque existen casos con inicio más temprano o tardío[69].

  Las crisis febriles y/o crisis febriles prolongadas durante la infancia son un antecedente frecuente.

  Las crisis son focales sin/con alteración de conciencia con síntomas motores, autonómicos, psíquicos, emocionales o sensoriales. Son frecuentes los automatismos orales o manuales (ipsilaterales). Puede asociar distonía de la extremidad contralateral. La afectación del lenguaje lateraliza al hemisferio dominante. La confusión y la amnesia post-críticas son frecuentes. Las crisis pueden progresar ocasionalmente a tónico-clónica bilateral.

Figura 17. Síndromes epilépticos de inicio a edad variable



© 2022 The Authors. Epilepsia published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17240

Generalmente se trata de un síndrome farmacorresistente, siendo una de las indicaciones más frecuentes para cirugía de epilepsia con buenos resultados.

Suelen asociar comorbilidad cognitiva: déficits en memoria verbal si la afectación es en el hemisferio dominante y en memoria visual si afecta al no dominante.

- **EEG**

  La AF es normal o puede mostrar lentificación focal temporal. La AEI aparece en región anterior o medio-temporal y se incrementa durante el sueño. Puede aparecer una actividad delta rítmica temporal.

- **Neuroimagen**

  Se caracteriza por disminución de volumen de hipocampo con aumento de intensidad en secuencias T2/FLAIR (Figura 18). Un 15 % coexisten con otra alteración estructural como displasia cortical focal (DCF) u otras patologías adquiridas, conocido como «patología dual».

- **Genética**

  No indicada.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Encefalitis vírica o límbica autoinmune.
  - Epilepsia familiar del lóbulo temporal mesial.
  - Epilepsia secundaria a DCF.
  - Crisis extra-temporales con propagación a red temporal medial.
  - Episodios paroxísticos no epilépticos.

5.2.2 Síndrome de Rasmussen

Trastorno de etiología desconocida, posiblemente inmunomediada. Caracterizada por atrofia uni-hemisférica, epilepsia focal farmacorresistente, hemiparesia y declive neurocognitivo progresivos[69,75].

- **Epidemiología**

  Enfermedad infrecuente, con una incidencia de 1,7 a 2,4 cada 10 millones de individuos[76]. No hay diferencia entre sexos.

Tabla 8. Síndromes epilépticos focales de etiología genética, estructural o genética-estructural de edad variable

Síndrome	Epidemiología	Curso de la enfermedad	Tipos de crisis	EEG	Otras pruebas	Diagnóstico diferencial
Epilepsia hipercinética relacionada con el sueño[69,70]	• Infrecuente • Prevalencia 1,8-1,9/100 000 personas	• Segunda década de vida • Ligero predominio en sexo masculino	• Crisis nocturnas breves, inicio y fin abruptos Hipermotoras o crisis motoras tónicas/distónicas asimétricas	• AF normal • AEI en ocasiones en áreas frontales durante el sueño	• Neuroimagen: normal, alteración estructural adquirida o DCF tipo II • Genética: *CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2, KCNT1, DEPDC5, NPRL2, NPRL3, PRIMA1*	• Parasomnias del sueño NREM • Episodios paroxísticos no epilépticos • Trastorno de conducta del sueño REM • EFFFV • Otras CF de predominio nocturno
Epilepsia familiar del lóbulo temporal mesial[69,71,72]	• Un quinto de los casos nuevos de epilepsia mesial no lesional del lóbulo temporal	• Adolescencia o edad adulta • Predominio en sexo femenino	• CF sin ANC con intenso *déjà vu* y otras características asociadas. (Ej.: sensación de irrealidad, miedo o pánico, ilusiones visuales o auditivas, manifestaciones autonómicas)	• AF normal/lentificación temporal • AEI en ocasiones temporales	• Neuroimagen: normal • En ocasiones atrofia hipocampal o aumento de señal en T2 • Genética: *DEPDC5* (herencia mendeliana inhabitual, típicamente herencia compleja)	• EFFFV • EMT • *Déjà vu* fisiológico
Epilepsia focal familiar con focos variables[69]	• Prevalencia desconocida, infrecuente	• Primera o segunda década de vida • No diferencia entre sexos	• CF con semiología dependiente del área cortical involucrada en cada individuo, pero constante en cada uno de ellos	• AF normal • AEI ocasionales focales	• Neuroimagen: normal o sutil DCF • Genética: *TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3*	• EHS familiar • EFTM • ECA
Epilepsia con características auditivas[69,71,72]	• Prevalencia desconocida	• Segunda o tercera década de vida • No diferencia entre sexos	• CF sensoriales (auditivas) y/o cognitivas (afasia sensitiva) • Puede haber crisis reflejas a estímulos auditivos	• AF normal • AEI a nivel temporal	• Neuroimagen: normal, en ocasiones DCF temporal posterior • Genética: *LGI1, RELN.* Otros: *MICAL1, DEPDC5, CNTNAP2, SCN1A*	• EFFFV • Trastornos psiquiátricos • Tinnitus

AEI: actividad epileptiforme intercrítica; AF: actividad de fondo; DCF: displasia cortical focal; EFFFV: epilepsia focal familiar con foco variable; EHS: epilepsia hipercinética relacionada con el sueño; EMT: esclerosis mesial temporal; EFTM: epilepsia familiar del lóbulo temporal mesial; ECA: epilepsia con características auditivas; NREM (del inglés, *non-rapid eye movement*): sueño de no movimientos oculares rápidos; REM (del inglés, *rapid eye movement*): sueño de movimientos oculares rápidos.

- **Curso clínico y tipos de crisis**

  La edad de debut habitual se sitúa entre 1-10 años. Un 10 % comienzan en edad adulta[69,75,77,78].

  Se describen tres estadios evolutivos que se sintetizan en la Figura 19.

  Las crisis más frecuentes son motoras sin alteración de conciencia; pueden evolucionar a crisis tónico-clónicas bilaterales. La cirugía de desconexión hemisférica (hemisferotomía) o hemisferectomía son los únicos tratamientos definitivos para tratar las crisis y parar el curso de la enfermedad. La inmunoterapia será de elección en los casos que se desestime la cirugía[75].

- **EEG**

  De forma progresiva aparece un enlentecimiento de la AF con AEI en el hemisferio afectado (Figura 20).

- **Neuroimagen**

  Hiperintensidad en T2/FLAIR de predominio en región insular y atrofia uni-hemisférica progresiva. La atrofia ipsilateral de la cabeza del núcleo caudado es un signo precoz (Figura 21).

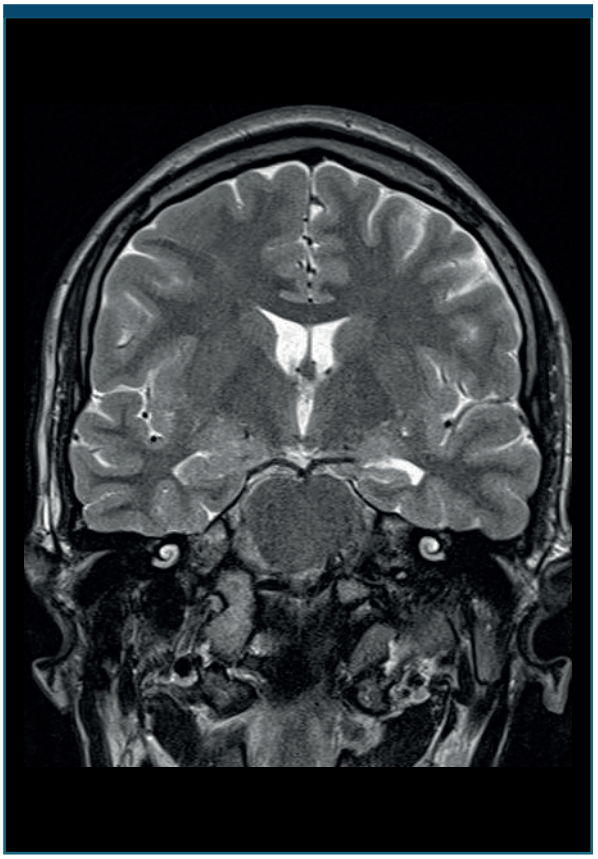
- **Genética**

  No indicada.

- **Diagnóstico diferencial**

  - Encefalitis autoinmune.
  - Trastornos mitocondriales.
  - Alteraciones estructurales hemisféricas (vascular, DCF tipo I).
  - Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejia-epilepsia.

Figura 18. Esclerosis mesial temporal



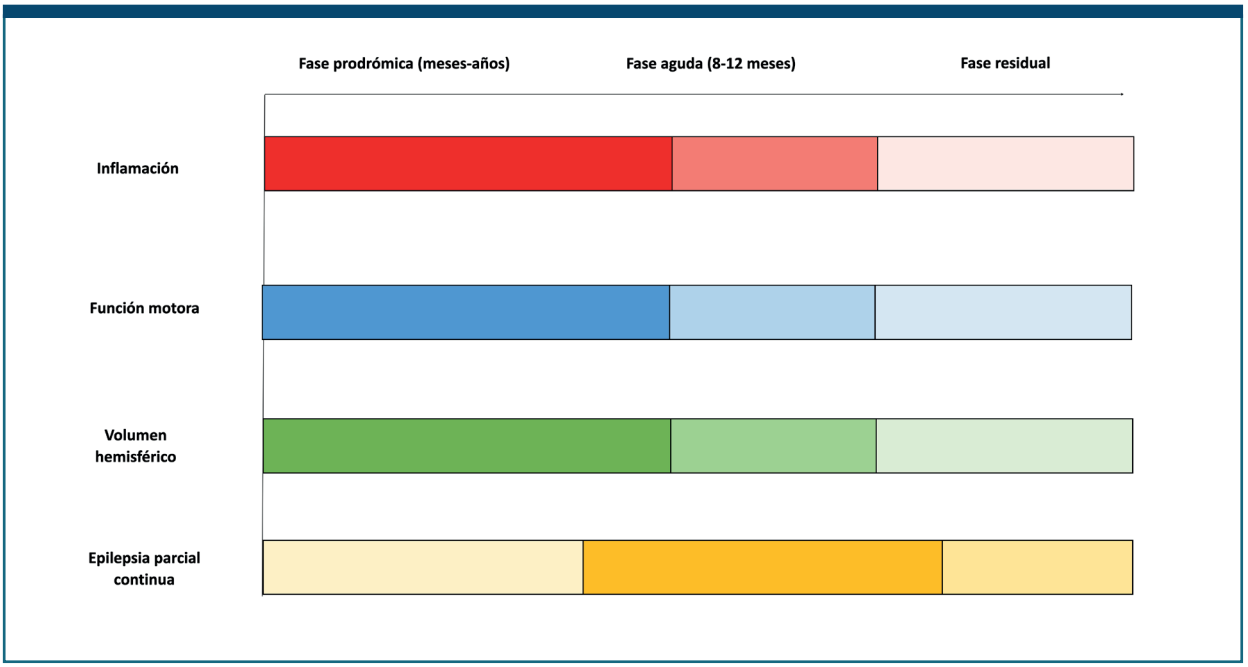
RM cerebral, secuencia ponderada en T2. Esclerosis mesial temporal izquierda.

5.3 Síndromes epilépticos con deterioro neurológico progresivo

5.3.1 Epilepsias mioclónicas progresivas

Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas poco frecuentes caracterizadas por la asociación

Figura 19. Estadios Rasmussen



La enfermedad se precede de un estadio prodrómico con crisis infrecuentes y leve hemiparesia. Se seguirá de una fase aguda con epilepsia farmacorresistente (en ocasiones epilepsia parcial continua), afectación neurológica y pérdida de volumen hemisférico progresivo. La fase crónica cursa con hemiparesia permanente, otras discapacidades neurológicas y crisis frecuentes[77]. Adaptada de Varadkar S *et al.*[77].

de epilepsia, mioclonus, signos cerebelosos y deterioro neurológico progresivo (ataxia y/o deterioro cognitivo) en un individuo con un DPM previamente normal. La mayoría tienen una herencia autosómica recesiva, pero pueden ser esporádicas (enfermedad de Kufs) o de herencia autosómica dominante (MEAK, enfermedad de Kufs). El estudio genético es obligatorio para llegar a un diagnóstico final, aunque en algunas se puede realizar el diagnóstico con los hallazgos histológicos o bioquímicos. El EEG se caracteriza por una lentificación de la AF con pérdida precoz de los patrones fisiológicos del sueño y AEI muy persistente (descargas generalizadas de punta/polipunta-onda) que se reduce durante el sueño (Figura 22). En algunos casos podemos encontrar hallazgos específicos como ritmos rápidos en regiones centrales (sialidosis) o respuesta fotoparoxística a frecuencias bajas (NCL, enfermedad de Lafora). Los potenciales evocados somatosensoriales pueden ser gigantes. La neuroimagen puede ser normal en un inicio apareciendo evolutivamente atrofia difusa. En la Tabla 9 se resumen las principales características de las epilepsias mioclónicas progresivas más frecuentes[69,79-86].

La presencia de una lentificación de la AF con AEI que disminuye durante el sueño en un individuo con epilepsia generalizada farmacorresistente, mioclonus y deterioro neurológico progresivo, obliga al despistaje de este grupo de enfermedades.

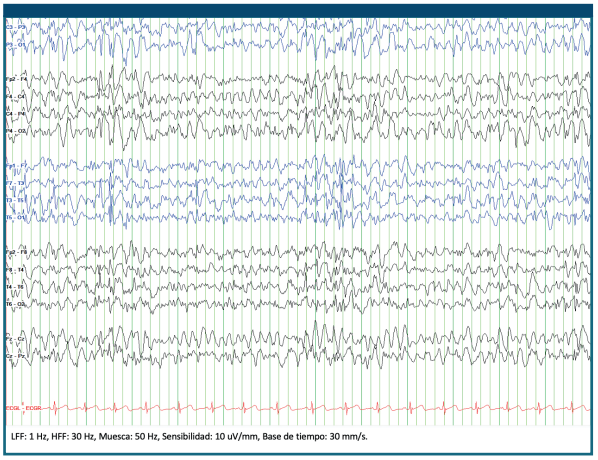
NOTA: En la Tabla 19 se resumen las principales recomendaciones sobre el uso de fármacos anticrisis según el síndrome epiléptico.

Figura 20. EEG Rasmussen



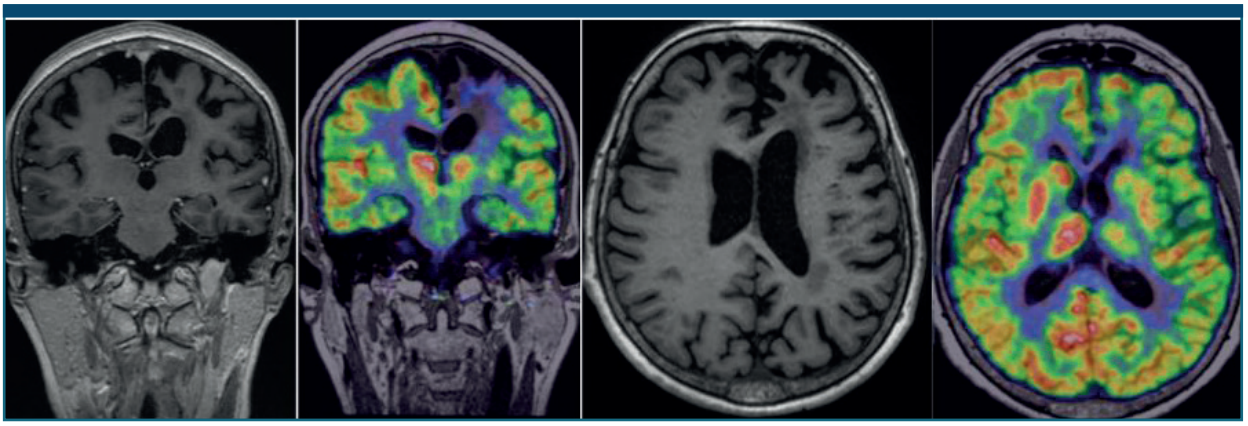
Paciente con síndrome de Rasmussen de inicio tardío. Se muestra una AF normal sobre la que superponen AEI en la región temporal izquierda.

Figura 22. Enfermedad de Lafora



Actividad en vigilia con ojos cerrados en paciente con enfermedad de Lafora de 6 años de evolución.

Figura 21. RM y PET Rasmussen



RM secuencia FLAIR (planos coronal y axial) y 18F-FDG PET cerebral de paciente con síndrome de Rasmussen. Se observa atrofia hemisférica izquierda de predominio frontotemporal con aumento de tamaño de ventrículo lateral ipsilateral, así como hipometabolismo en región frontal, estriado y tálamo izquierdos.

Tabla 9. Principales características de las epilepsias mioclónicas progresivas más frecuentes

	Epidemiología	Curso de la enfermedad	Crisis más frecuentes	Pruebas complementarias
Enfermedad de Unverricht-Lundborg	• Es la más frecuente • Prevalencia: 1/20 000 en Finlandia[79]	• Inicio: 7-13 años • Signos cerebelosos leves y tardíos • Deterioro cognitivo leve/tardío o ausente • Fenotipo más leve de las EMP (se estabiliza en la edad adulta)	• Mioclonías • GTC	• Estudio genético (*CSTB/EPM1*). HAR
Enfermedad de Lafora	• Prevalencia: 1-5/1 000 000[80]	• Inicio: 6-19 años • Signos cerebelosos prominentes y precoces • Deterioro cognitivo grave y precoz • Fallecen 5-15 años desde el debut	• CF occipitales • Mioclonías • GTC	• Estudio genético (*EPM2A, EPM2B*). HAR • Biopsia de piel: cuerpos de Lafora (inclusiones PAS+) en las células de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas
Sialidosis	• Prevalencia: 1/5 000 000-1/1 500 000[81]	• Edad de inicio variable (1º-3º década) • Signos cerebelosos moderados y progresivos • Deterioro cognitivo leve (tipo II) o ausente (tipo I) • Asocian déficit visual • **Tipo I:** sin afectación ósea • **Tipo II:** inicio temprano, disostosis, atrofia óptica	• Mioclonías • GTC	• Exploración oftalmológica: mancha rojo cereza • Déficit de neuraminidasa en fibroblastos o linfocitos • Estudio genético (*NEU1*). HAR
MERRF	• Prevalencia: menor a 1/100 000[82-84]	• Edad de inicio variable (3-65 años) • Signos cerebelosos y deterioro cognitivo variables • Pueden asociar sordera y miopatía • Pronóstico y supervivencia variables	• Mioclonías • GTC	• Exploración oftalmológica: distrofia retiniana, retinitis pigmentosa, atrofia del nervio óptico • Estudio genético: mutaciones en ADN mitocondrial (*MTTK*) • Análisis de la actividad enzimática (déficit metabólico de la cadena respiratoria) • Biopsia muscular: fibras rojas rasgadas
NCL	• Incidencia: 1,6-7/100 000[85,86] • La más frecuente es la CLN2	• Edad de inicio variable (infancia, salvo la enfermedad de Kufs) • Signos cerebelosos variables • Deterioro cognitivo variable pero progresivo • Supervivencia variable según el tipo • Existe tratamiento específico para la CLN2	• Mioclonías • GTC	• Exploración oftalmológica: degeneración macular, atrofia del nervio óptico, retinitis pigmentosa (excepto en la enfermedad de Kufs) • Estudio genético (*TPP1/CLN2, CLN3, CLN1, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN9, ATP13A2, CTSD, PPT1, CTSF, GRN*). HAR, HAD o esporádicas (enfermedad de Kufs) • Microscopía electrónica en las presentaciones atípicas (acúmulo intracelular de lipopigmentos con diferentes patrones)

CF: crisis focales; CLN2: ceroidolipofuscinosis neuronal tipo 2; EMP: epilepsias mioclónicas progresivas; GTC: crisis generalizada tónico-clónica; HAR: herencia autosómica recesiva; HAD: herencia autosómica dominante; MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; NCL: lipofuscinosis neuronal ceroidea; RDPM: retraso del desarrollo psicomotor.

Tabla 10. Tratamiento farmacológico específico de cada síndrome

Síndrome		FAC 1ª línea	FAC 2ª línea	FAC que pueden empeorar
Encefalopatías epilepticas	Síndrome de espasmos epilépticos infantiles	VGB	ACTH, VPA, BZP	
	Síndrome de Dravet	VPA	CLB, STP, CBD, TPM, ZNS, FEN, DC	LTG, CBZ, ESL, GBP, LCM, OXC, PHT, PGN, TGB, VGB
	Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA + LTG/CLB	RUF, TPM, CBD, LEV, PER, ZNS, BRV, DC, ESM, FEN, STP	CBZ, ESL, OXC, PHT, VGB, GBP, TGB Dosis altas de PB (empeoran ausencias) Dosis altas de BZP (empeoran crisis tónicas)
	EE con punta-onda que se activa durante el sueño	CLB, ESM, VPA	ACTH, LEV, DC	CBZ, PHT
Epilepsias generalizadas genéticas	Epilepsia mioclónica benigna de la infancia y síndromes relacionados	VPA		
	Epilepsia mioclónico-astática	VPA	Combinaciones con LTG, ESM	CBZ, OXC, PHT, GBP, TGB, VGB
	Epilepsia de ausencias infantil y síndromes relacionados	VPA, LTG, ESM	Combinaciones con LTG, TPM, ZNS, LEV, CLB, RUF, DC	CBZ, OXC, PHT, GBP, TGB, VGB, dosis altas de PB
	Epilepsia mioclónica juvenil y síndromes relacionados	VPA, LEV	Combinaciones con TPM, ZNS	LTG, CBZ, OXC, PHT, GBP, TGB, VGB
	EGG fotosensibles	VPA, LEV	Combinaciones con LTG, TPM, ZNS, BZP, BRV	CBZ, OXC, PHT, GBP, TGB, VGB
Epilepsias focales	Epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales	No tratar	CBZ, OXC, LTG, LEV, VPA, CLB, TPM	

BRV: brivaracetam; BZP: benzodiacepinas; CBD: cannabidiol; CBZ: carbamacepina; CLB: clobazam; CNB: cenobamato; DC: dieta cetogénica; EE: encefalopatía epiléptica; EGG: epilepsias generalizadas genéticas; EGI: epilepsia generalizada idiopática; ESL: eslicarbacepina; ESM: etosuximida; FAC: fármaco anticrisis; FBM: felbamato; FEN: fenfluramina; GBP: gabapentina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PB: fenobarbital; PGN: pregabalina; PHT: fenitoína; PRM: primidona; RUF: rufinamida; STP: estiripentol; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida. Adaptada de Genton P, *et al*.[87].

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:522-30.
2. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017;58:531-42.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55:475-82.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:512-21.
5. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63:1349-97.
6. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. Brain 2021;144:2879-91.
7. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. Epilepsia 2015;56:1071-80.
8. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia 2021;62:615-28.
9. Hirsch E, Velez A, Sellal F, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. Ann Neurol 1993;34:835-41.
10. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A Potassium Channel Mutation in Neonatal Human Epilepsy. Science 1998;279:403-6.

11. Ramos-Lizana J, Martinez-Espinosa G, Rodriguez-Lucenilla MI, et al. [Frequency, semiology and prognosis of benign infantile epilepsy]. Rev Neurol 2018;66:254-60.
12. Caraballo RH, Cersósimo RO, Espeche A, et al. Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. Epileptic Disord 2003;5:45-9.
13. Vigevano F. Benign familial infantile seizures. Brain Dev 2005;27:172-7. doi:10.1016/j.braindev.2003.12.012
14. Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. Neurology 2012;79:2097-103.
15. Zhang Y-H, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. Neurology 2017;89:1210-9.
16. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: A common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. Ann Neurol 1999;45:75-81.
17. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. Epileptic Disorders 2018;20:232-8.
18. Wolking S, May P, Mei D, et al. Clinical spectrum of STX1B -related epileptic disorders. Neurology 2019;:10.1212/WNL.0000000000007089.
19. Verrotti A, Matricardi S, Pavone P, et al. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a critical review. Epileptic Disorders 2013;15:114-22.
20. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, et al. Benign Myoclonic Epilepsy in Infants: Electroclinical Features and Long-term Follow-up of 34 Patients. Epilepsia 2006;47:387-93.
21. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression: Genetics of Ohtahara Syndrome. Ann Neurol 2017;81:419-29.
22. Pearl PL. Amenable Treatable Severe Pediatric Epilepsies. Seminars in Pediatric Neurology 2016;23:158-66.
23. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. Brain 2017;140:1316-36.
24. Coppola G, Plouin P, Chiron C, et al. Migrating Partial Seizures in Infancy: A Malignant Disorder with Developmental Arrest. Epilepsia 1995;36:1017-24.
25. McTague A, Appleton R, Avula S, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. Brain 2013;136:1578-91.
26. Marsh E, Melamed SE, Barron T, et al. Migrating Partial Seizures in Infancy: Expanding the Phenotype of a Rare Seizure Syndrome. Epilepsia 2005;46:568-72.
27. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, et al. Migrating Focal Seizures in Infancy: Analysis of the Electroclinical Patterns in 17 Patients. J Child Neurol 2008;23:497-506.
28. Burgess R, Wang S, McTague A, et al. The Genetic Landscape of Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures. Ann Neurol 2019;86:821-31.
29. Lux AL, Osborne JP. A Proposal for Case Definitions and Outcome Measures in Studies of Infantile Spasms and West Syndrome: Consensus Statement of the West Delphi Group. Epilepsia 2004;45:1416-28.
30. Cowan LD, Hudson LS. The Epidemiology and Natural History of Infantile Spasms. J Child Neurol 1991;6:355-64.
31. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, et al. Infantile Spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. Brain and Development 2014;36:739-51.
32. Fusco L, Vigevano F. Ictal Clinical Electroencephalographic Findings of Spasms in West Syndrome. Epilepsia 1993;34:671-8.
33. Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M, et al. Neuroradiologic aspects of West syndrome. Pediatric Neurology 1998;19:211-6.
34. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, et al. Infantile Spasms of Unknown Cause: Predictors of Outcome and Genotype-Phenotype Correlation. Pediatric Neurology 2018;87:48-56.
35. Cetica V, Chiari S, Mei D, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. Neurology 2017;88:1037-44.
36. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. Pediatrics 2015;136:e1310-5.
37. Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Dravet syndrome (previously severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau M, 6th ed. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 139-72.
38. Specchio N, Balestri M, Trivisano M, et al. Electroencephalographic Features in Dravet Syndrome: Five-Year Follow-Up Study in 22 Patients. J Child Neurol 2012;27:439-44.
39. Gaily E, Anttonen A-K, Valanne L, et al. Dravet syndrome: New potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. Epilepsia 2013;54:1577-85.
40. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, et al. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. Epilepsia 2017;58:1807-16.
41. Chemaly N, Losito E, Pinard JM, et al. Early and long-term electroclinical features of patients with epilepsy and PCDH19 mutation. Epileptic Disorders 2018;20:457-67.
42. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical

and genetic spectrum of a treatable disorder. Brain 2010;133:655-70.
43. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. F1000Res 2016;5:370.
44. Kerrigan JF, Ng Y, Prenger E, et al. Hypothalamic Hamartoma and Infantile Spasms. Epilepsia 2007;48.
45. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63:1398-442.
46. Demirbilek V, Bureau M, Cokar O, et al. Self-limited focal epilepsies in childhood. In: Bureau M, 6th ed. Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 219-60.
47. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LCL, et al. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: A population-based study. Epilepsy Research 2011;95:110-8.
48. Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: A comparative incidence study. Seizure 2018;57:66-9.
49. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, et al. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. Epilepsia 2010;51:2098-107.
50. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:1448-51.
51. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. Epilepsia 1999;40:445-52.
52. Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. Epilepsia 1995;36:883-91.
53. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, et al. Survey of Seizure Disorders in the French Southwest. I. Incidence of Epileptic Syndromes. Epilepsia 1990;31:391-6.
54. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. J Neurol 2004;251:1235-41.
55. Morse E, Giblin K, Chung MH, et al. Historical trend toward improved long-term outcome in childhood absence epilepsy. Epilepsy Research 2019;152:7-10.
56. Kessler SK, Shinnar S, Cnaan A, et al. Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy. Neurology 2017;89:673-9.
57. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, et al. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: Impact of syndrome, age, and state. Epilepsia 2009;50:1572-8.
58. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. Epilepsia 1996;37:36-44.
59. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. Epileptic Disord 2011;13 Suppl 1:S3-13.
60. Genton P, Guerrini R, Dravet C. The Lennox- Gastaut syndrome. In: Meinardi H, ed. Handbook of clinical neurology: the epilepsies. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2000. p. 211-22.
61. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. ISRN Neurol 2014;2014:619079.
62. van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, et al. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome without Detectable Autoantibodies and Response to Immunotherapy: A Case Series and Discussion of Epileptogenesis in FIRES. Neuropediatrics 2012;43:209-16.
63. Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. Epilepsia 2011;52:1956-65.
64. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63:1475-99.
65. Jallon P, Latour P. Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies. Epilepsia 2005;46:10-4.
66. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study. Epilepsia 2015;56:699-706.
67. Syvertsen M, Hellum MK, Hansen G, et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age-A population-based study in Norway. Epilepsia 2017;58:105-12.
68. Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. Epilepsia 2017;58:1244-50.
69. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63:1443-74.
70. Wan H, Wang X, Chen Y, et al. Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: Etiology, Electro-Clinical Features, and Therapeutic Strategies. NSS 2021;Volume 13:2065-84.
71. So N. Temporal lobe epilepsies. In: Wyllie E, 6th ed. Wyllie's treatment of epilepsy. Principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 321-27.

72. Furia A, Licchetta L, Muccioli L, et al. Epilepsy With Auditory Features: From Etiology to Treatment. Front Neurol 2022;12:807939.
73. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. Epilepsia 1975;16:1-66.
74. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, et al. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. World Neurosurg 2017;99:662-6.
75. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. Brain 2002;125:1751-9.
76. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. Epilepsia 2013;54:543-50.
77. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. Lancet Neurol 2014;13:195-205.
78. Gubeau F. Rasmussen syndrome. In: Wyllie E, 6th ed. Wyllie's treatment of epilepsy. Principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 307-17.
79. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. Clinical Genetics 2008;15:382-98.
80. Minassian BA. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. Pediatric Neurology 2001;25:21-9.
81. Seyrantepe V, Poupetova H, Froissart R, et al. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. Hum Mutat 2003;22:343-52.
82. Remes AM, Majamaa-Voltti K, Karppa M, et al. Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. Neurology 2005;64:976-81.
83. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. Ann Neurol 2008;63:35-9.
84. Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. Ann Neurol 2001;49:377-83.
85. Uvebrant P, Hagberg B. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses in Scandinavia: Epidemiology and Clinical Pictures. Neuropediatrics 1997;28:6-8.
86. Mole S, Williams R, Goebel H. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011.
87. Genton P, Fejerman N, Gélisse P. Syndromes and antiepilepsy drugs. In: Bureau M, 5th ed. Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2012. p. 65-75.

CAPÍTULO 68

Evaluación diagnóstica: EEG, video-EEG, neuroimagen y genética en pacientes con epilepsia

Celia Romero del Rincón
Unidad de Epilepsia, Instituto de Neurociencias Vithas, Hospitales Universitarios Vithas Madrid.

Clara Lastras Fernández-Escandón
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Ángel Aledo Serrano
Unidad de Epilepsia, Instituto de Neurociencias Vithas, Hospitales Universitarios Vithas Madrid.

1. ELECTROENCEFALOGRAMA

1.1 Introducción

El electroencefalograma (EEG) es una herramienta diagnóstica fundamental en el ámbito de la neurología. Consiste en el registro de la actividad eléctrica cerebral a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo. Gracias a su alta resolución temporal y a su carácter no invasivo, el EEG aporta información valiosa sobre el funcionamiento global y regional del cerebro, siendo especialmente relevante para el diagnóstico y seguimiento de la epilepsia[1].

En neurología general, el EEG es un método clave para estudiar alteraciones de la conciencia, encefalopatías y otras patologías que cursan con cambios en la actividad eléctrica cerebral. En el caso específico de la epilepsia, el EEG permite detectar descargas epileptiformes, caracterizar el tipo de crisis y localizar las áreas cerebrales implicadas, además de contribuir a la clasificación y el seguimiento de la enfermedad.

No obstante, es importante entender las limitaciones de esta técnica, como son la interferencia del registro por artefactos y efectos fisiológicos de determinados fármacos o cirugías previas, la falta de sensibilidad para detectar alteraciones en algunos pacientes o la ausencia de especificidad para los distintos estadios de una enfermedad[1,2].

Existen distintos tipos de registros electroencefalográficos que recogen las mismas señales cerebrales, pero difieren en la técnica y el lugar de registro y, consecuentemente, en su complejidad[3]:

- EEG estándar o de rutina.
- Monitorización video-EEG.
- Monitorización EEG continua en paciente crítico.
- EEG cuantitativo.
- EEG intracraneal: electrocorticografía (estudios intraoperatorios), electrodos subdurales y electrodos profundos.

En este capítulo nos vamos a centrar en los aspectos más relevantes en cuanto a la técnica e interpretación, así como las indicaciones del EEG estándar o de rutina.

1.2 Aspectos técnicos básicos del EEG

El registro del EEG suele realizarse mediante el **sistema 10-20**, un método estandarizado que asigna la ubicación de los electrodos en el cuero cabelludo a partir de puntos anatómicos de referencia. (Figura 1). Se recomienda la utilización de al menos

25 canales de EEG en el ámbito clínico y un canal de electrocardiograma (ECG)[3]. Además, se pueden utilizar electrodos adicionales para ampliar su resolución. Los más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son los temporales anteriores o infracigomáticos F9-10, T9-10, FT9-10[4].

Para estudios prequirúrgicos donde se pretende un mejor análisis topográfico se utiliza en ocasiones el sistema 10-10 (Figura 2), siguiéndose completo o en regiones de interés, con una mayor densidad de electrodos.

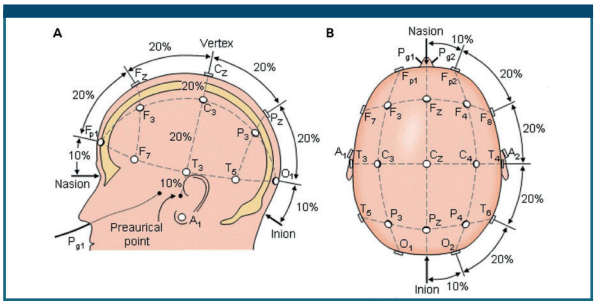
Los **montajes** son configuraciones específicas que determinan cómo se comparan las señales obtenidas en los distintos electrodos del EEG. El montaje bipolar compara pares de electrodos adyacentes, utilizando la inversión de fase, destacando la variación local de la actividad eléctrica (Figura 3). Por su parte, el registro referencial emplea un electrodo de referencia común, «neutro», para todas las derivaciones (A1-A2, Cz, media de todos los electrodos o *average* Figura 4)[4,5]. Aunque existen otros tipos de montaje, en la práctica clínica, estos dos métodos suelen combinarse según las necesidades diagnósticas, con el fin de resaltar características particulares de la señal y facilitar la detección de posibles anomalías.

Por último, es fundamental conocer los **artefactos**, son señales indeseadas que pueden contaminar el registro electroencefalográfico y dificultar su interpretación clínica. Proceden principalmente de movimientos oculares (como el parpadeo), actividad muscular (masticación o tensión facial), latido cardíaco, respiración e incluso interferencias eléctricas externas. Para obtener un EEG confiable, resulta esencial identificar y, en lo posible, eliminar o corregir estos artefactos, ya sea mediante técnicas de filtrado, control de variables fisiológicas o la experiencia clínica que ayude a distinguir la actividad cerebral real de las señales no deseadas.

1.3 Interpretación del EEG

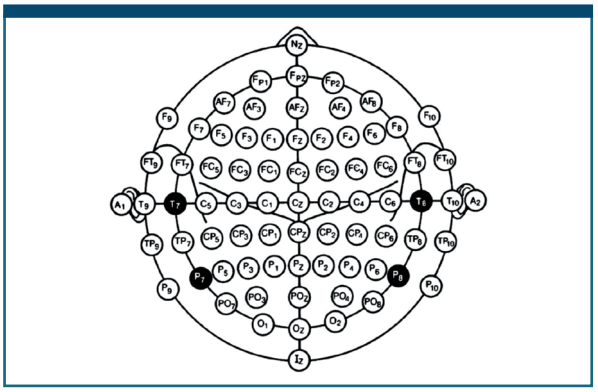
La interpretación del EEG se realiza de manera cualitativa mediante análisis visual, lo que introduce variabilidad interobservador. Además, hasta un 25-30 % de los pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente en centros especializados, no presentan realmente epilepsia, siendo el error diagnóstico más frecuente en pacientes con crisis

Figura 1. Sistema 10-20



Bioelectromagnetism, Oxford University Press, 1995, WEB version. Tomado de Malmivuo J, Plonsey P.

Figura 2. Sistema 10-10



Adaptado de Hughes JT, Weiss AY. Rowan's Primer of EEG. 1ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2003.

Figura 3. Montaje bipolar longitudinal (izquierda) y transversal (derecha)

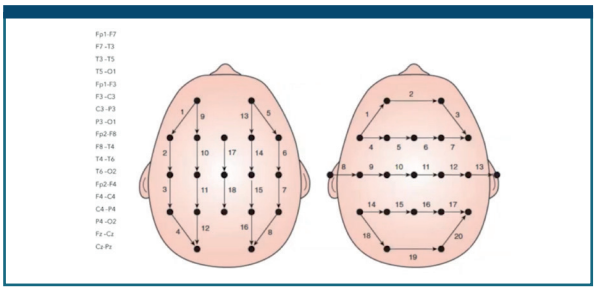
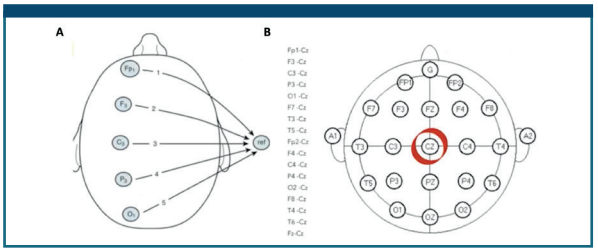


Figura 4. Montaje referencial



A) Referencial a la media de todos los electrodos o *average*.
B) Referencial a Cz.
Adaptado de https://neupsykey.com/electroencephalographic-electrodes-channels-and-montages-and-how-they-are-chosen/.

funcionales. La sobreinterpretación del EEG es una de las principales causas de error diagnóstico y de iatrogenia sobre los pacientes[6,7].

De forma visual, un grafoelemento se describe según su morfología, localización, frecuencia, amplitud, duración y persistencia. La simetría, reactividad, apariencia y sincronía constituyen las características temporales, las cuales se definen en relación con el resto de componentes del EEG[8].

Para la elaboración de un informe, el registro EEG se describe siguiendo un orden cronológico y utilizando terminología estandarizada, como la propuesta en el Glosario de la IFCN para EEG o en el Glosario de la ILAE para semiología[9].

1.3.1 EEG normal

El EEG normal refleja un rango amplio de frecuencias, entre las cuales las bandas alfa, beta, theta y delta son las más representativas en los registros de superficie[3,8]. A continuación, se describen las principales características del EEG normal en el adulto[8,10]:

- **Delta**: en un adulto despierto, su presencia suele considerarse anormal y se asocia principalmente al sueño profundo. También puede aparecer de manera fisiológica en niños menores de 10 años.

- **Theta**: 4-8 Hz. Predomina en la infancia. Puede observarse de forma intermitente en regiones frontales y centrales de hasta un tercio de las personas menores de 25 años. Asimismo, puede aparecer en zonas temporales (más frecuentemente en la izquierda que en la derecha) en aproximadamente un tercio de los adultos sanos mayores de 45 años.

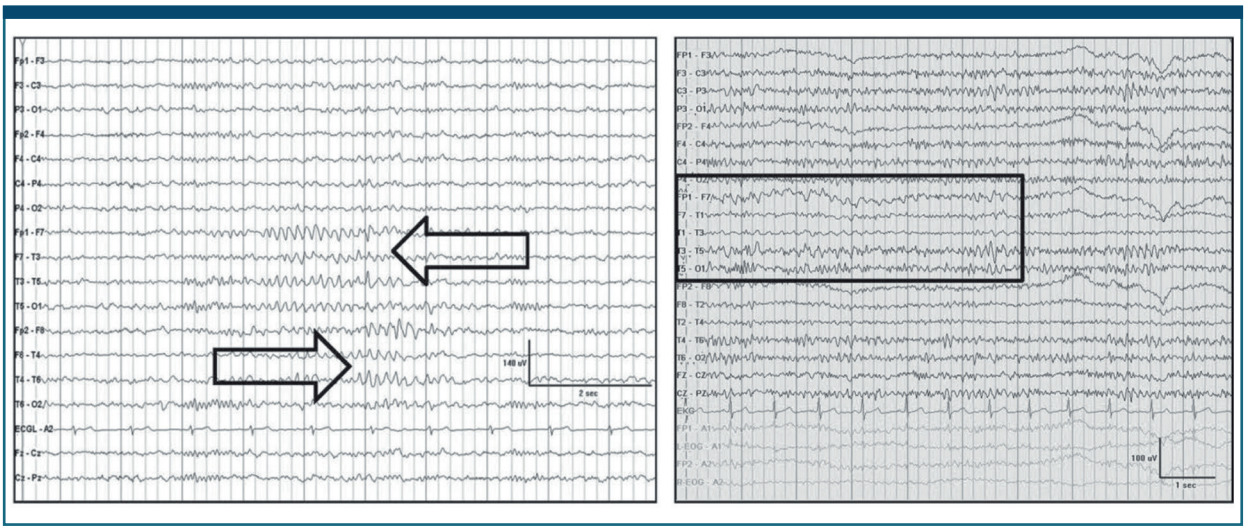
- **Ritmo alfa**: de 8 a 13 Hz. Constituye la frecuencia dominante en el cerebro adulto en vigilia y suele tener morfología sinusoidal, máximo en zonas occipitales. Es más evidente con los ojos cerrados y en estados de relajación mental, desapareciendo o atenuándose al abrir los ojos. Este «ritmo occipital» se considera el punto de partida para analizar la actividad de fondo en el EEG.

- **Beta**: de 13 a 30 Hz. Es habitual en la mayoría de los EEG normales de adultos, especialmente en regiones frontales y centrales. Su amplitud puede aumentar en situaciones de activación mental, al inicio del sueño o con el uso de fármacos como benzodiazepinas.

1.3.2 Variantes de la normalidad

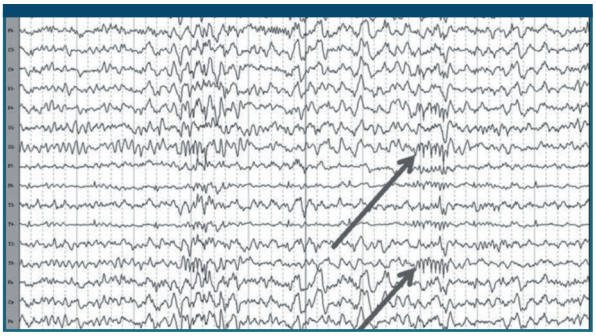
Existen grafoelementos o patrones con apariencia rítmica y epileptiforme que, en un primer vistazo, podrían confundirse con anomalías intericales. Sin embargo, se han identificado como variantes de la normalidad y forman parte del ritmo basal en pacientes sanos sin diagnóstico de crisis ni de epilepsia (en las Figuras 5-7 se ilustran las variantes más habituales). Conocer estos patrones es fundamental para evitar errores diagnósticos[8,10,11].

Figura 5



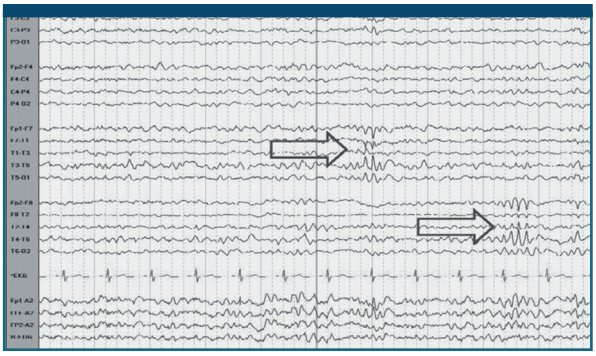
RMTD (*rhythmic midtemporal theta bursts of drowsiness*). Brotes de actividad theta con máximo en regiones temporales anteriores.

Figura 6



Variante 14-6 Hz o ctenoides. Puntas electropositivas a 14 Hz con máximo en región temporal posterior.

Figura 7



Wicket spikes. Actividad theta o alfa temporal irregular.

1.3.3 Actividad epileptiforme interictal

La IFCN propuso en 2017 una definición operativa de la AE, elaborada a partir de características relacionadas con el sensor (electrodo) y con la fuente (región cerebral). Esta definición incluye 6 criterios (Figura 8)[6,7]:

1) Onda con morfología bi o trifásica y pico puntiagudo.

2) Duración de la onda diferente a la actividad de fondo.

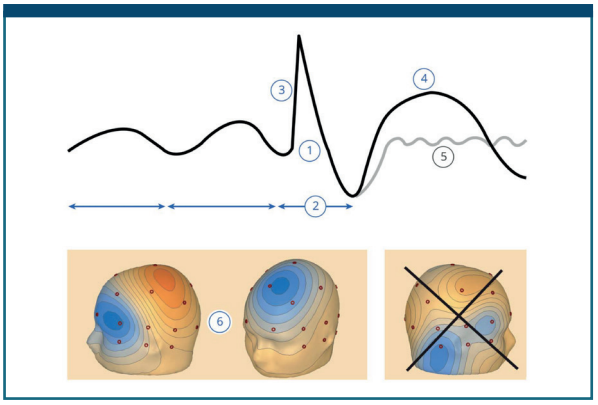
3) Morfología asimétrica con una pendiente ascendente más marcada que la descendente.

4) Seguida por una onda lenta posterior.

5) Disrupción de la actividad de fondo.

6) Mapa de voltaje que muestre una distribución de potenciales negativos y positivos coherente con una fuente radial, oblicua o tangencial.

Figura 8. Criterios de la IFCN para identificar la AE interictal



1) Onda con morfología bi o trifásica con un pico puntiagudo o afilado. 2) Duración de la onda diferente a la actividad de fondo. 3) Morfología asimétrica. 4) Onda lenta posterior. 5) Disrupción de la actividad de fondo. 6) Mapa de voltaje.
Tomado de Kural MA, Duez L, Sejer Hansen V, Larsson PG, Rampp S, Schulz R, Tankisi H, Wennberg R, Bibby BM, Scherg M, Beniczky S. (2020). Criteria for defining interictal epileptiform discharges in EEG: A clinical validation study. Neurology, 94(20), e2139–e2147. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009439.

Ningún criterio, por sí solo, resulta suficiente para distinguir de manera concluyente una descarga epileptiforme interictal de otros patrones del EEG. Por ello, se recomienda aplicar estos parámetros de forma sistemática, con el objetivo de lograr un diagnóstico más preciso y una mejor correlación clínico-electroencefalográfica.

La expresión de la actividad epileptiforme puede verse modificada por diversos factores como el estado de alerta, las fases del sueño y el uso de determinados fármacos (p. ej. valproato en descargas generalizadas, benzodiazepinas y anestésicos).

Desde un punto de vista clínico, la presencia de AE interictal en el EEG adquiere gran relevancia como predictor de la recurrencia de crisis. En lo que respecta a su capacidad localizadora, la correlación entre las descargas y la zona epileptógena varía según el tipo de epilepsia: resulta mayor en la epilepsia del lóbulo temporal y más limitada en epilepsias extratemporales, como las que afectan al cuadrante posterior, la región central o la ínsula[12].

En el estudio de Rémi J *et al*.[13], se analiza una serie de 997 pacientes con epilepsia focal y lesión en RM cerebral atendiendo a la localización de la AE interictal y los patrones EEG ictales, cuyos resultados se resumen en la Figura 9.

Hasta en un 0,5-2,6 % de los EEG de rutina de adultos y en un 2,2-3,5 % de niños sanos sin enfermedades neurológicas, se ha descrito la presencia de AE interictal, por ello es fundamental ubicarlos en un contexto clínico.

Hay que tener en cuenta que la sensibilidad del EEG varía en función de su duración. En un registro menor de 1 hora es relativamente baja (32-59 %), especialmente en epilepsias focales del adulto (<20 %). Los registros de rutina repetidos y las monitorizaciones video-EEG prolongadas (12-24 horas) aumentan la sensibilidad para detectar AE interictal al 80-90 %[6]. No obstante, el EEG puede ser repetidamente «negativo» en alrededor del 10-15 % de los pacientes con epilepsia.

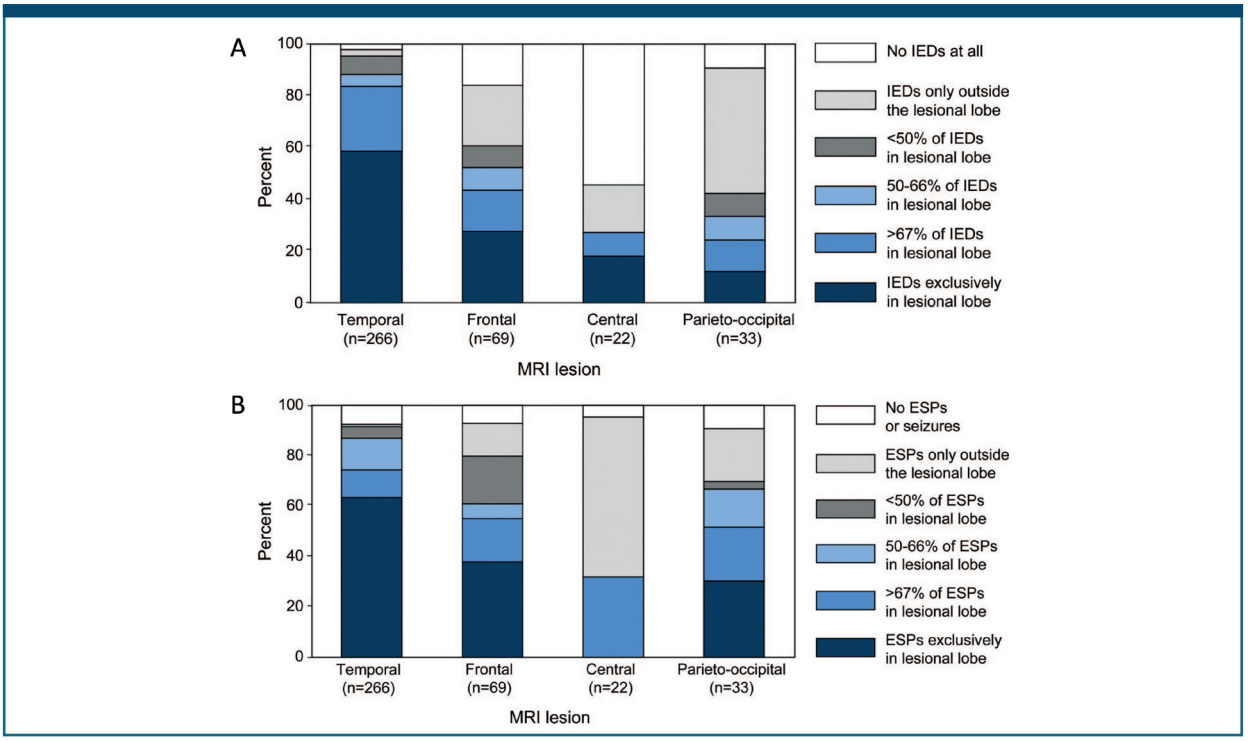
1.3.4 Actividad epileptiforme ictal-patrones ictales

Las crisis electrográficas o electroclínicas se caracterizan por un inicio y un fin abruptos en el EEG, con evolución tanto en frecuencia como en distribución espacial, además de un enlentecimiento postictal (Figuras 10-12). Se han descrito diferentes patrones ictales cuya duración mínima debe ser de 3 segundos[13]:

- **Actividad rítmica**: oscila en las bandas alfa, theta o delta.
- **Actividad rápida paroxística**: actividad rítmica >13 Hz.
- **Supresión**: atenuación de la señal por debajo de 10 microvoltios.
- **Actividad arrítmica**: irregular, con mezcla de distintas frecuencias.
- **Patrón «oculto»**: se aprecia tras un periodo inicial de artefacto que enmascara el inicio eléctrico.

En el EEG de superficie, la localización de la actividad epileptiforme (AE) interictal no siempre coincide con el origen real del patrón ictal. Al igual que veíamos variabilidad en la localización de la AE en función de la localización de la lesión en RM cerebral, existe una diferencia similar en los patrones EEG ictales (Figura 9). En las epilepsias extratemporales, el patrón registrado suele corresponderse con la propagación de la actividad ictal desde un foco epileptógeno profundo o no accesible al EEG de superficie. En el estudio mencionado anteriormente, la mayor correlación entre el patrón EEG ictal se observó en lesiones temporales (86,8 %), seguido de lesiones frontales y parieto-occipitales (alrededor del 55 %)[13].

Figura 9

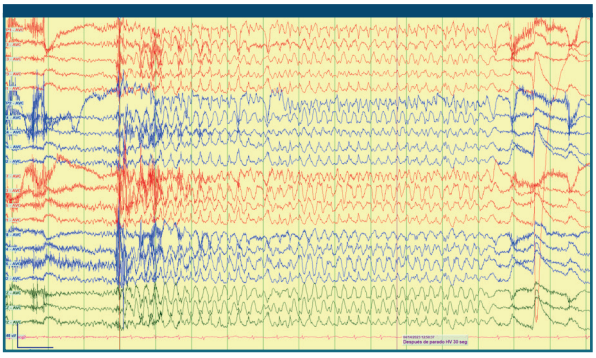


Localización de la actividad epileptiforme interictal (A) y el patrón EEG ictal (B) en función de la localización de la lesión en resonancia magnética cerebral en 390 pacientes con epilepsia focal.

Tomado de Rémi J, Vollmar C, Marinis AD, Heinlin J, Peraud A, Noachtar S. (2011). Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies. Neurology, 77, 1383 - 1390.

La epilepsia del lóbulo temporal ha sido clásicamente la más estudiada. En más del 80 % de los casos, se observa un patrón ictal consistente en actividad theta o alfa rítmica en los primeros 30 segundos de la crisis, típico de focos en el polo anterior o medial. Por el contrario, un patrón irregular entre 2 y 5 Hz, lateralizado o no, así como un patrón bilateral precoz, suele asociarse a epilepsias del lóbulo temporal lateral o neocortical[12,13]. En casos con larga evolución o con áreas epileptógenas extensas, pueden detectarse patrones falsamente lateralizados.

Figura 10. Crisis de ausencia típica



Descargas de punta-onda generalizada a 3 Hz desencadenadas con la hiperventilación.

Figura 11. Crisis temporal anterior derecha

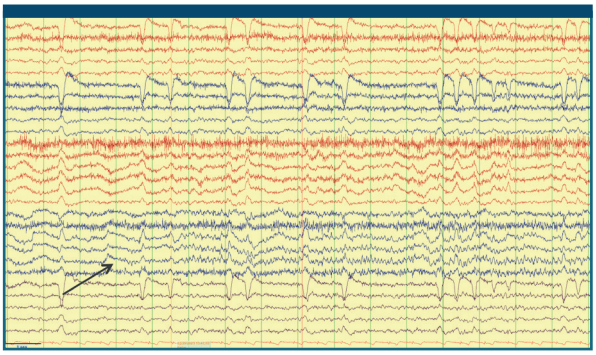
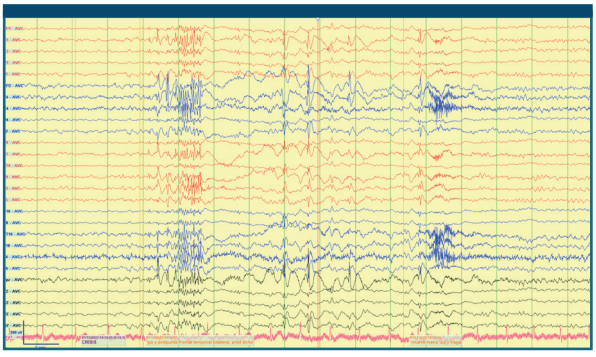


Figura 12. Crisis temporal anterior derecha



Para estudio del estatus epiléptico y sus criterios diagnósticos ver capítulo específico.

1.3.5 Anomalías no epileptiformes-patrones de encefalopatía

Diversas alteraciones sistémicas, ya sean infecciosas, metabólicas, tóxicas, hipóxicas o vasculares, pueden manifestarse como anomalías focales o generalizadas en el registro EEG[8]. Identificar y caracterizar estos patrones resulta fundamental para establecer un diagnóstico precoz, ajustar el tratamiento y evaluar la evolución clínica de los pacientes con encefalopatías En la Tabla 1 se muestran las situaciones clínicas más frecuentes relacionadas con patrones de encefalopatía, en las Figuras 13-16, se muestran ejemplos de patrones electroencefalográficos asociados a estas.

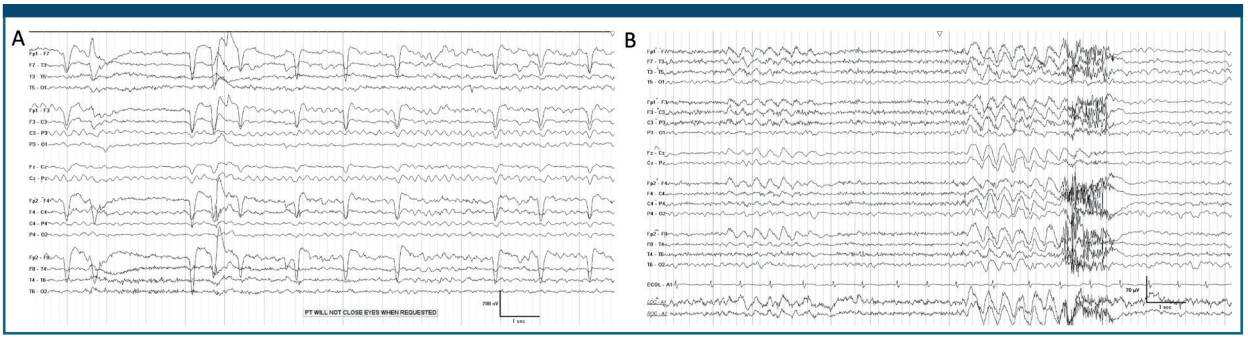
1.3.6 Indicaciones del EEG en la práctica clínica

- Diagnóstico diferencial de alteraciones de conciencia transitorias.

Tabla 1. Correlato clínico de los distintos patrones EEG de encefalopatía

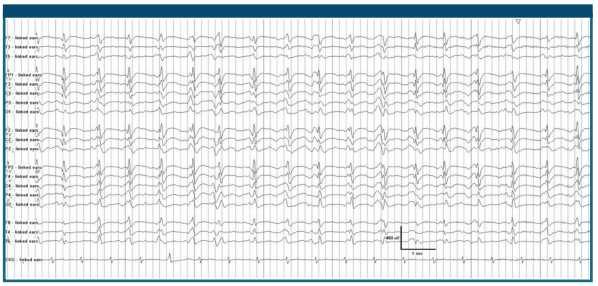
Patrón EEG	Correlación clínica
Enlentecimiento theta generalizado	Alteraciones metabólicas, sedación, infecciones sistémicas, enfermedades neurodegenerativas
Actividad delta rítmica intermitente	Alteraciones metabólicas, lesiones cerebrales profundas o de línea media, hipertensión intracraneal
Actividad delta continua de alto voltaje	Disfunción difusa de la sustancia blanca subcortical, encefalopatía metabólica, TCE, sepsis, encefalitis difusa
Actividad beta difusa	Fármacos (benzodiacepinas o barbitúricos), abstinencia alcohólica
Coma alfa	Coma farmacológico, lesiones de tronco, encefalopatía anóxica
Ondas trifásicas	Encefalopatía metabólica (fallo hepático, renal, hiponatremia), anoxia, sepsis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Descargas periódicas generalizadas	Alteraciones metabólicas graves, encefalopatía anóxica, sobredosis de drogas, retirada de barbitúricos
Brote supresión	Fármacos anestésicos, encefalopatía anóxica, hipotermia, intoxicación por drogas
Supresión generalizada	Fármacos anestésicos, hipotermia, encefalopatía anóxica, daño cerebral traumático difuso grave

Figura 13



A) Enlentecimiento difuso de la actividad de fondo. B) Enlentecimiento difuso y brotes de actividad delta rítmica intermitente difusa de predominio frontal (FIRDA).

Figura 14



Descargas generalizadas periódicas a 1 Hz en un paciente con encefalopatía anóxica tras parada cardiorrespiratoria.

Figura 15



Encefalopatía con ondas trifásicas en un paciente con encefalopatía hepática. La flecha gris marca el decalaje anteroposterior. Los números indican las 3 fases de la onda.

Figura 16



Patrón de brote supresión en paciente con parada cardiorrespiratoria. Supresión de la actividad de fondo con brotes de actividad de frecuencias mixtas de mayor voltaje.

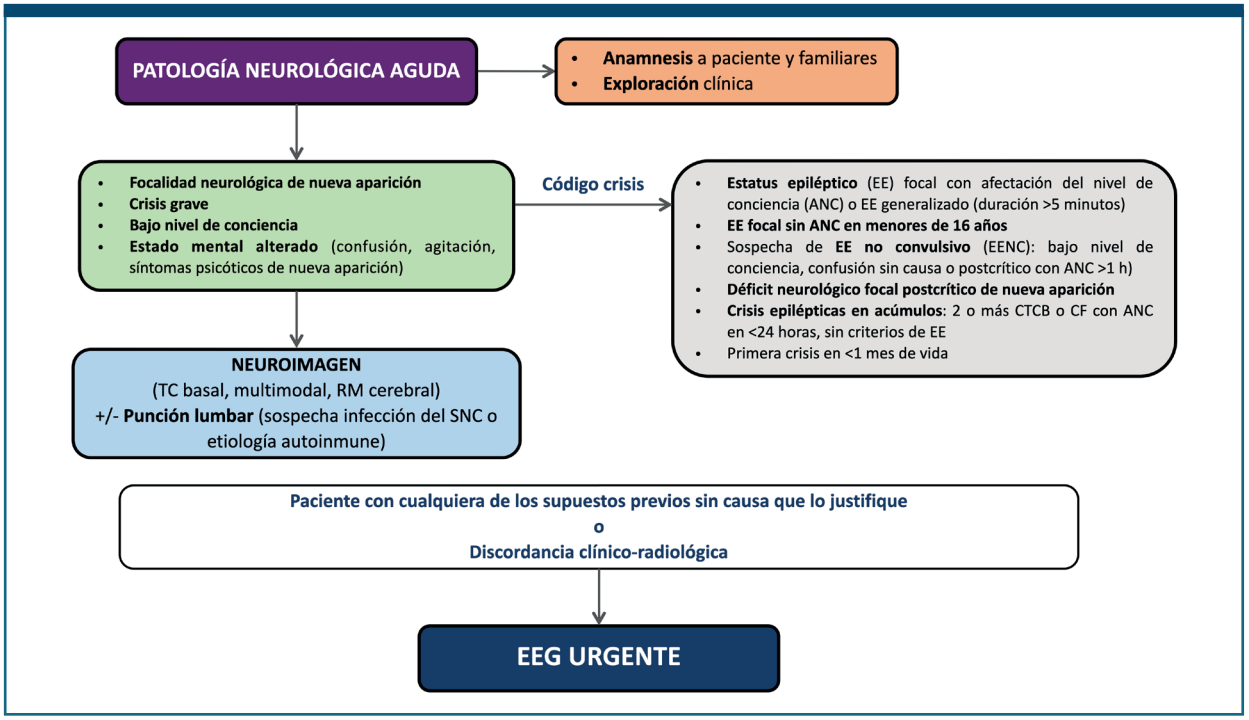
- Primera crisis epiléptica.
- Evaluación y seguimiento de pacientes con epilepsia ya diagnosticada (en estos casos el EEG corto está en discusión, y se recomendarían estudios de video-EEG prolongados para descartar crisis sutiles, crisis durante el sueño o realizar una cuantificación de actividad epileptiforme y su impacto cognitivo o conductual).
- Episodios paroxísticos de semiología neurológica o sistémica no aclarados.
- Sospecha de estatus epiléptico (ver algoritmo indicación EEG urgente Figura 17).
- Alteración aguda del nivel de conciencia y coma.
- Enfermedades neurodegenerativas (demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob...) y encefalopatías de cualquier tipo.
- Trastornos de conducta de nueva aparición.
- Parasomnias y otros trastornos del sueño.
- Trastornos del movimiento no filiados.

1.4 Monitorización video-EEG de larga duración-unidad de epilepsia

La monitorización video-EEG de larga duración (VEEG) es el *gold standard* para diagnóstico diferencial, clasificación de epilepsia, valoración del seguimiento y la evaluación prequirúrgica. Abarca diferentes formas de monitorización, incluyendo la monitorización EEG ambulatoria con video y la monitorización VEEG continua en las unidades de epilepsia o UCI[14,15].

Distintos estudios han evaluado el tiempo hasta la primera crisis en los pacientes con epilepsia sometidos a monitorización VEEG con resultados

Figura 17. Algoritmo indicación de EEG urgente



variables, desde 2 a 3,5 días en el 90 % de los pacientes (1-2 días en TPNE). Se ha visto que la velocidad de descenso de dosis se correlaciona con la aparición de crisis durante la monitorización VEEG. No obstante, debemos tener precaución en pacientes con historia de estatus epiléptico previo[16].

1.4.1 Indicaciones de la monitorización VEEG de larga duración

- Diagnóstico diferencial de crisis epilépticas y fenómenos paroxísticos no epilépticos (crisis funcionales, síncope...).
- Clasificación de las crisis y los síndromes epilépticos (focal, generalizada, síndromes específicos u origen desconocido).
- Control evolutivo en pacientes con diagnóstico de epilepsia: detección de crisis nocturnas, crisis subclínicas o electrográficas, crisis sutiles y cuantificación de actividad epileptiforme.
- Evaluación prequirúrgica en epilepsia farmacorrefractaria.
- Estudios invasivos (electrodos profundos intracraneales y electrodos subdurales).

2. NEUROIMAGEN EN EPILEPSIA

2.1 Introducción

La neuroimagen desempeña un papel esencial tanto en la primera evaluación de una crisis epiléptica como en el seguimiento de pacientes con epilepsia establecida. No solo permite confirmar la etiología subyacente y afinar el diagnóstico, sino que también orienta el pronóstico y ayuda a diseñar estrategias terapéuticas personalizadas.

2.2 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) es particularmente útil para evaluar pacientes con una primera crisis epiléptica por su disponibilidad de urgencia[17]. Sin embargo, presenta importantes limitaciones para el diagnóstico etiológico en epilepsia y una resonancia magnética precoz sigue siendo fundamental y en muchos casos podría sustituir a la TC.

2.3 Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen de elección para evaluar a pacientes con

primera crisis epiléptica o con un diagnóstico ya establecido de epilepsia. Su utilidad resulta aún más evidente en aquellos casos de epilepsia farmacorresistente que podrían beneficiarse de tratamiento quirúrgico, motivo por el cual la calidad y el protocolo de la RM son esenciales[18].

En 2019, el grupo de trabajo de Neurorradiología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), publicó un consenso con recomendaciones para el uso de RM en el diagnóstico y manejo de la epilepsia[18]. Dichas recomendaciones incluyen:

- **Pacientes con primera crisis**: la presencia de una lesión estructural en la RM incrementa de forma significativa el riesgo de recurrencia de crisis, lo que puede modificar la estrategia terapéutica[18,19].

- **Pacientes con diagnóstico de epilepsia**: en epilepsias focales con una lesión asociada, alrededor del 42 % de los casos logra buen control de crisis al recibir tratamiento con fármacos anticrisis[18,20]. Además, existen datos que apoyan la utilización de determinados fármacos en relación con lesiones específicas, como por ejemplo los bloqueantes de canal de sodio en pacientes con malformaciones del desarrollo cortical.

Además, se recomienda **repetir la neuroimagen** en circunstancias como la obtención de estudios subóptimos, cambios clínicos relevantes (incremento inexplicado de la frecuencia de crisis, deterioro cognitivo rápido, cambios notables en la semiología o en manifestaciones neuropsiquiátricas) y en epilepsias refractarias con estudios negativos previos[18].

En cuanto al **protocolo de RM para epilepsia**, se sugiere utilizar el llamado HARNESS–MRI (*Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences*)[18] (Tabla 2), que puede llevarse a cabo tanto en equipos de 1,5 como de 3 Tesla. El empleo de sistemas de 3 T y de técnicas de posprocesamiento (volumetría hipocampal en T1, relaxometría en T2, análisis de texturas en T1, métodos automatizados de detección de lesiones en T1 y FLAIR) mejora de forma notable la sensibilidad para detectar lesiones sutiles.

Es importante resaltar que el hallazgo de una lesión estructural no define *per se* la etiología de la epilepsia. Es fundamental correlacionar los hallazgos con la clínica y con los estudios electroencefalográficos.

En la Tabla 3 se gradúan hallazgos en neuroimagen según su riesgo epilpetógeno[21].

A continuación, se repasan las etiologías estructurales de epilepsia más relevantes:

1) Malformaciones del desarrollo cortical (MDC)

Las MDC son un conjunto de lesiones cerebrales heterogéneas, que se clasifican según el momento del desarrollo en el que se produce la malformación (Tabla 4)[21].

- **Displasia cortical focal (DCF)**

Las DCF se caracterizan por una desorganización de la laminación cortical, asociada o no con neuronas displásicas o células en balón[17].

A menudo, la DCF es difícil de detectar en RM, por lo que se recomienda sospecharla en pacientes con epilepsia focal y estudios de neuroimagen previos negativos[21].

Existen diferentes tipos de DCF (Tabla 5) según sus rasgos histológicos y radiológicos. Entre los signos que orientan hacia este diagnóstico se incluyen el *transmantle* o «el signo del hoyuelo» (Figura 18).

2) Lesiones vasculares

Dentro de las malformaciones vasculares, las malformaciones cavernomatosas son las mas asociadas a crisis epilépticas (Figura 19). Cuando sangran, pueden producir síntomas neurológicos focales que varían según la localización. El depósito de hemosiderina residual tras el sangrado se correlaciona con un alto potencial epileptógeno[17,21].

3) Tumores del SNC

Cualquier tumorprimario o metástasis, maligno o benigno, intra o extraaxial puede desencadenar crisis epilépticas. Los más relevantes son los gliomas de bajo grado y los tumores neurogliales, en particular, los gangliogliomas y los tumores neuroepiteliales disembrioplásticos (DNET; Figura 20), muy similares a las MDC.

Tabla 2. Protocolo HARNESS, optimizado para 3 T, pero también compatible con 1,5 T

Protocolo HARNESS			
Secuencia	**Características**	**Utilidad**	
RM 3D de alta resolución potenciado en T1	Secuencia de eco de gradiente rápido (MP-RAGE)	Adecuada evaluación de anatomía y morfología	Obligatoria
	Secuencia de eco gradiente 3D		
	Secuencia de eco de campo turbo		
	Resolución isotrópica milimétrica: 1x1x1 mm^3 sin espacios entre cortes		
FLAIR 3D de alta resolución	Potenciado en T2	Mejor visualización de hiperintensidades corticales	Obligatoria
	Adquiridas con resolución isotrópica milimétrica: 1x1x1 mm^3 sin espacios entre cortes	Limitación en neonatos y menores de 24 meses por mielinización incompleta	
	Captaciones anormales de señal		
RM T2 coronal con resolución en plano alto 2D	Turbo eco *spin*	Mejor visualización del hipocampo y sus estructuras	Obligatoria
	Potenciado en T2		
	Plano de adquisición es perpendicular al eje largo del hipocampo en alta resolución		
	Resolución submilimétrica de voxel: 0,4 x 0,4 x 2 mm sin espacios entre cortes		
Contraste con gadolinio	Potenciada en T1	Sospecha de tumor, procesos infecciosos o malformaciones vasculares	Opcional
Suceptibilidad magnética	Potenciada en T2	Buscar focos de hemorragia, depósitos de hierro, calcificaciones	Opcional
		Sensible para sangre venosa, hemorragias, depósitos de hierro y calcificaciones	

Adaptado de Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH *et al*. Epilepsia 2012;60:1054-1068

Tabla 3. Tipos de lesiones que se pueden asociar a epilepsia

Lesiones asociadas a epilepsia
Malformaciones del desarrollo cortical
Lesiones vasculares
Tumores
Gliosis y deformación del tejido cerebral
Lesiones inflamatorias
Lesiones infecciosas

Adaptado de Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., 2016:985-1014.

4) Gliosis y deformación del tejido cerebral

Cualquier lesión que altere la arquitectura cerebral normal puede generar un foco epileptógeno. La gliosis, ya sea postraumática, posisquémica o secundaria a otros procesos, puede provocar la aparición de crisis dependiendo de su localización y extensión.

5) Esclerosis mesial temporal

También conocida como esclerosis hipocampal (Figura 21), en las últimas series es la segunda etiología más frecuente de epilepsia focal refractaria tras las MDC. Suele comprometer

Tabla 4. Tipos de malformaciones del desarrollo cortical

Malformaciones del desarrollo cortical
Disgiria
Displasia focal cortical
Hemimegalecencefalia
Lisencefalia
Microcefalia
Heterotopia nodular periventricular
Polimicrogiria
Esquizencefalia
Banda de heterotopia subcortical
Síndrome de Sturge-Weber
Esclerosis tuberosa

Adaptado de Samuel Lapalme-Remis B, Nguyen DK. Neuroimaging of Epilepsy, 2022.

Tabla 5. Tipos de malformaciones del desarrollo cortical

Clasificación de las displasias corticales focales		
Tipo	**Características**	**Neuroimagen**
Tipo I	• Alteración en la citoarquitectura neuronal • No asociadas a neuronas dismórficas • Suelen ser sutiles o invisibles	• Hiperintensidad en T2/FLAIR • Adelgazamiento del grosor cortical • Pérdida de la diferenciación gris-blanca • Alteración estructural
Tipo II	• Alteración en la laminación cortical con células de morfología alterada • II a → con neuronas dismórficas • II b → neuronas dismórficas con o sin células en balón	• Pérdida de la diferenciación gris-blanca • Giros o surcos anormales • Áreas de engrosamiento cortical • Hiperintensidad en T2/FLAIR • Signo de *transmantle*
Tipo III	• Asociadas a otra lesión	• Se pueden ver como las tipo I o II

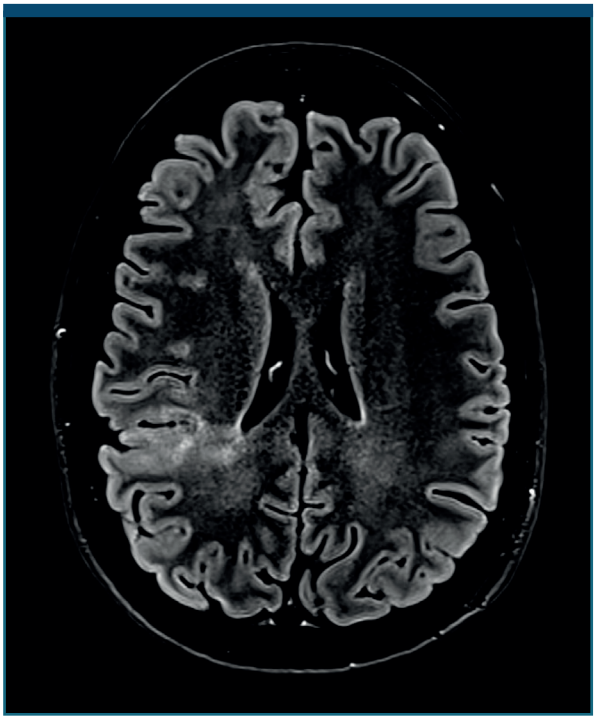
Adaptado de Samuel Lapalme-Remis B, Nguyen DK. Neuroimaging of Epilepsy. 2022.

estructuras adyacentes como la amígdala y el giro parahipocampal (Tabla 6). En ocasiones, la esclerosis hipocampal puede acompañarse de lesiones extratemporales (patología dual)[17].

6) Encefalocele

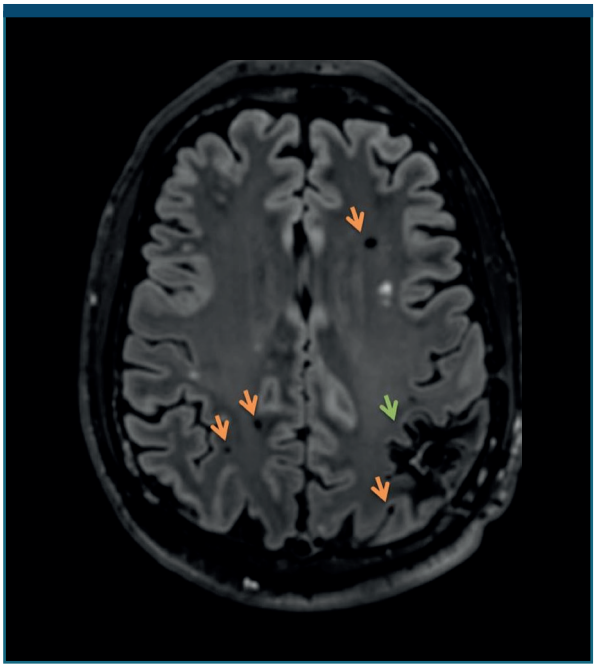
Un encefalocele consiste en la protrusión del parénquima cerebral a través de un defecto en el hueso o en la duramadre (Figura 22). Puede aparecer hasta en un 12,5 % de pacientes con epilepsia refractaria[22].

Figura 18. Displasia cortical focal tipo II



Ejemplo de displasia cortical focal tipo 2 de localización postcentral con engrosamiento cortical, alteración de señal, pérdida de la diferenciación córtico-subcortical y signo del hoyuelo y del *transmantle*.

Figura 19. Malformaciones cavernomatosas



Ejemplo de cavernomatosis múltiple. En FLAIR axial con una hemorrágica parietal izquierda (flecha verde) y cavernomas puntiformes difusos (flechas naranjas). En resonancia magnética nos podemos apoyar en secuencias como eco gradiente o SWI en donde veremos hipointensidad y el anillo de hemosiderina.

7) Lesiones inflamatorias e infecciosas

Cualquier patología autoinmune o infecciosa que produzca lesiones en el sistema nervioso central puede ser epileptógeno. Las lesiones y su localización dependen de la entidad. Por ejemplo, en la encefalitis límbica suele existir afectación temporal mesial y de otras áreas relacionadas, mientras que en la encefalitis de Rassmusen existe afectación perisilviana y del caudado ipsilateral (Figura 23).

2.4 Otras modalidades de imagen

Además de la resonancia magnética (RM) estructural, existen distintas técnicas de imagen que pueden resultar de gran utilidad, sobre todo cuando no se identifica una lesión evidente, en particular en casos de epilepsia focal refractaria.

2.4.1 Resonancia magnética funcional (fMRI)

La fMRI permite identificar la actividad cerebral en relación con tareas específicas, como la producción del lenguaje. Una de sus principales aplicaciones en epilepsia es **lateralizar el lenguaje** en pacientes con focos en el lóbulo temporal o extratemporales[23]. Asimismo, se puede utilizar para localización de áreas elocuentes motoras o visuales.

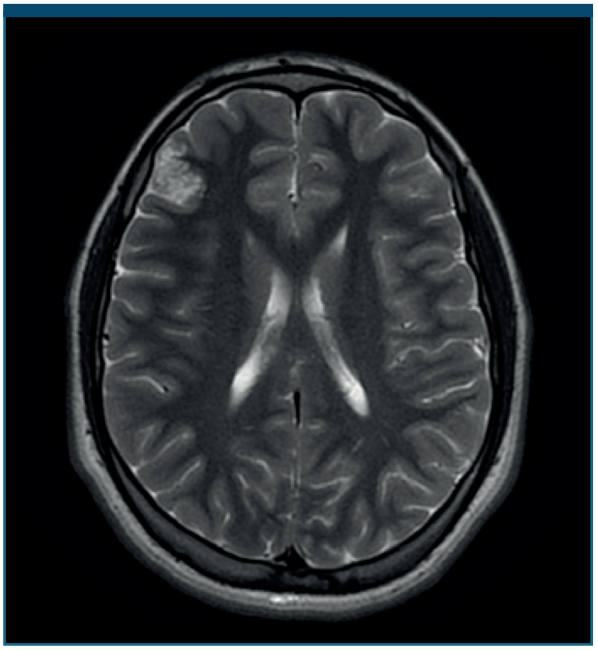
2.4.2 Tomografía por emisión de positrones (PET)

El PET detecta áreas de hipometabolismo habitualmente asociadas a la regón epileptógena. Sin embargo, este hipometabolismo puede extenderse a otras áreas involucradas en la red implicada y su propagación. Esta técnica contribuye a la lateralización y a establecer el pronóstico del paciente (Figura 24). Cuando los hallazgos de la PET concuerdan con otras pruebas diagnósticas (EEG, RM, clínica), suelen asociarse con mejores resultados quirúrgicos. El PET se puede realizar interictal (más utilizado) observándose hipometabolismo, o ictal y postictal en el que observaríamos hipermetabilismo[24-26].

2.4.3 Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

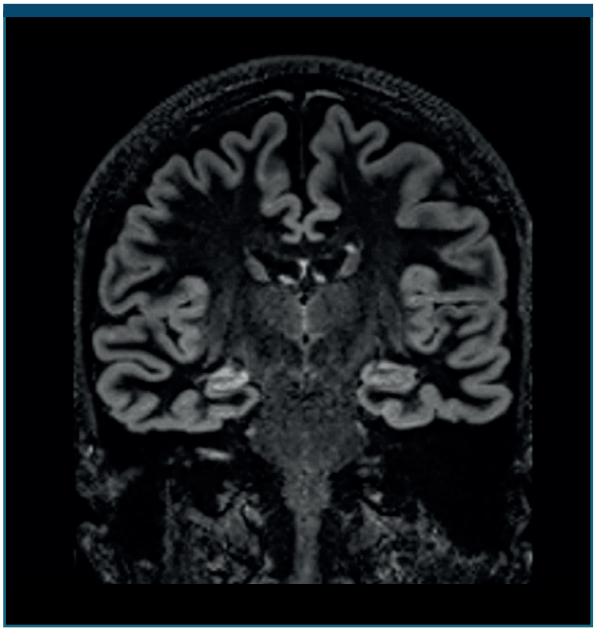
El SPECT refleja la perfusión cerebral en un momento concreto y resulta especialmente útil durante las crisis epilépticas. En la fase ictal, se observa un aumento de la perfusión en la región donde se origina la descarga y en las áreas de propagación temprana[17]. No obstante, su principal limitación radica en la necesidad de administrar el trazador antes de que transcurran 30 segundos desde el inicio de la crisis, lo que requiere personal entrenado e ingresos hospitalarios prolongados[17,24,27].

Figura 20. Tumores neuroepiteliales disembrioplásticos



DNET en una RM en T2 en región frontal derecha de aspecto en burbuja característico.

Figura 21. Esclerosis de hipocampo



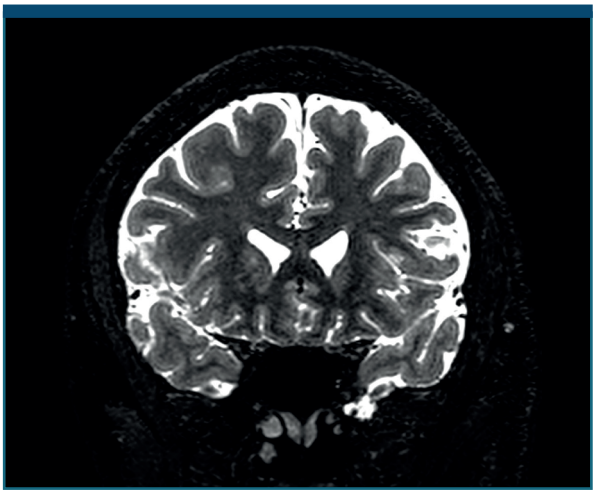
Esclerosis de hipocampo derecha característica, con hiperintensidad de señal en T2-FLAIR y pérdida de volumen.

Tabla 6. Alteraciones en neuroimagen en esclerosis de hipocampo

Hallazgos en neuroimagen en esclerosis de hipocampo
Atrofia de hipocampo
Aumento de señal en T2/FLAIR
Pérdida de estructuras internas
Asimetría de cuernos del ventrículo lateral
Atrofia de la porción anterior del lóbulo temporal
Atrofia del fórnix y cuerpos mamilares ipsilaterales

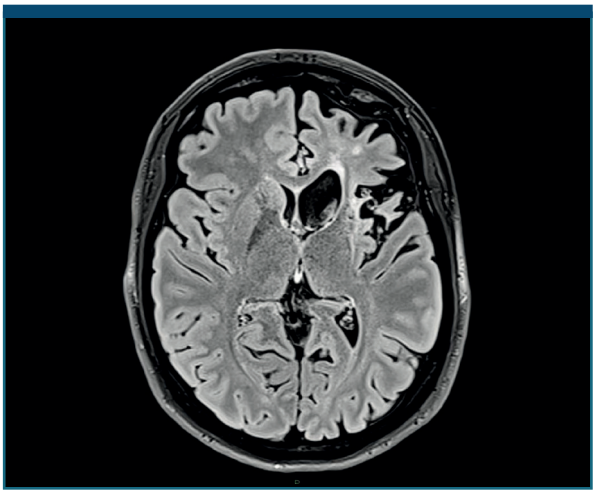
Adaptado de Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., 2016:985-1014.

Figura 22. Encefalocele



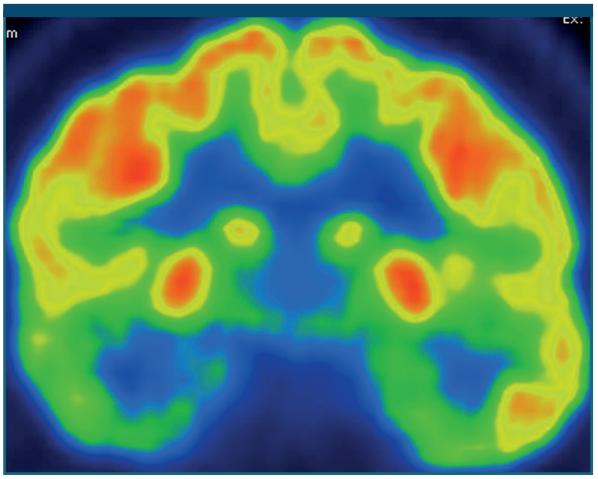
Corte coronal en secuencia T2 donde se observa encefalocele en región temporopolar izquierda basal.

Figura 23. Encefalitis de Rassmusen



Ejemplo típico de neuroimagen en paciente con encefalitis de Rasmussen. Se observa atrofia del hemisferio cerebral afectado, especialmente de Silvio y caudado, con hiperintensidades en T2/FLAIR.

Figura 24. PET



Ejemplo de hipometabolismo en región temporal medial derecha en un paciente con una esclerosis temporal medial.

Para mejorar la localización del foco se utiliza el SPECT de sustracción ictal (ISSPECT) que compara las imágenes ictales con las interictales y superpone el resultado sobre la resonancia magnética del paciente, ofreciendo así una caracterización más precisa del área epileptógena[24].

2.5 Neuroimagen en estatus epiléptico

Los estudios de perfusión con TC o RM, empleados habitualmente en patología neurovascular, han evidenciado alteraciones hasta en un 80 % de los pacientes con estatus epiléptico. Por lo general, se observa una afectación cortical que respeta la sustancia blanca adyacente, con disminución del tiempo de tránsito medio, aumento del flujo y mapas de volumen indicativos de hiperemia focal[28]. En RM también pueden aparecer cambios, en su mayoría reversibles en secuencias de difusión y T2/FLAIR[29]. Así mismo, las técnicas de perfusión sin contraste, como el *arterial spin labelling* (ASL) han demostrado ser de utilidad para caracterizar estas alteraciones.

3. GENÉTICA EN EPILEPSIA

3.1 Introducción

La investigación en neurogenética ha cobrado una relevancia creciente en los últimos años, al punto que las pruebas genéticas se han convertido en una herramienta diagnóstica fundamental en la práctica clínica de la epilepsia. El patrón de he-

rencia puede variar desde formas mendelianas (autosómicas dominantes, recesivas o ligadas al X) hasta modelos más complejos que abarcan factores poligénicos y epigenéticos. Las variantes patogénicas o mutaciones *de novo* son las más frecuentes en epilepsia, seguidas de mutaciones autosómicas dominantes (AD).

3.2 Concepto de epilepsia genética

Bajo el término de «epilepsia genética» se agrupan aquellas epilepsias cuyo origen está determinado esencial o directamente por una alteración genética. En algunos pacientes, esto implica una mutación en un único gen (p. ej., epilepsias monogénicas), pero en otros puede existir una base poligénica o multifactorial. En los últimos años se han identificado multitud de genes relacionados con epilepsia (por ejemplo, genes que codifican canales iónicos, proteínas sinápticas o proteínas implicadas en vías metabólicas. Este conocimiento ha permitido, en determinados casos, implementar terapias de precisión capaces de mejorar el pronóstico, como ocurre en la epilepsia dependiente de piridoxina (mutación en ALDH7A1) o en la deficiencia de GLUT1 (mutación en SLC2A1).

3.3 Epilepsias generalizadas genéticas

En la clasificación de 2017 de la ILAE, el término «epilepsias generalizadas genéticas» ha sustituido al tradicional «epilepsias generalizadas idiopáticas». Se trata de síndromes que comparten características clínicas y electroencefalográficas comunes, y cuya base genética suele ser compleja o poligénica. En la mayoría de estos pacientes, los estudios genéticos convencionales no identifican una mutación única; sin embargo, la evidencia acumulada respalda un componente genético importante en su desarrollo.

3.4 Encefalopatías epilépticas del desarrollo

En 2017, la ILAE introdujo el término de encefalopatías epilépticas del desarrollo (EED), que engloba síndromes electroclínicos caracterizados por epilepsia, retraso o regresión del neurodesarrollo, discapacidad intelectual y patrones alterados en el EEG, pudiendo asociarse o no con otras manifestaciones neurológicas o sistémicas. Las EED representan entre el 10 y el 20 % de todas las epilepsias y suelen tener un inicio en la infancia. Sin embargo, cada vez es más frecuente identificar adultos que no habían sido diagnosticados etiológicamente en etapas tempranas. En este grupo, se describen tasas de alteraciones genéticas (mutaciones patogénicas) que rondan el 50-70 %. El **síndrome de Dravet** (mutaciones de pérdida de función en SCN1A) representa el paradigma de estas epilepsias, si bien se han descubierto gran cantidad de genes relacionados con las EED[30,31].

Con respecto a la correlación genotipo-fenotipo de estas entidades, se ha visto que diferentes genes con diversas alteraciones genéticas que dan lugar a distintos tipos de proteínas con disfunción variable pueden producir el mismo síndrome electroclínico (heterogeneidad genotípica). De la misma manera, diferentes síndromes electroclínicos con gravedad variable pueden ser causados por la misma alteración genética en dos individuos diferentes (heterogeneidad fenotípica)[31].

Existen también **epilepsias focales familiares** con herencia genética claramente establecida[30,32,33]. Su diagnóstico, tiene importantes implicaciones para el consejo genético (penetrancia del 30-40 % en epilepsias focales familiares autosómicas dominantes frente al 3 % en epilepsias focales esporádicas) y puede potencialmente cambiar la estrategia terapéutica en estos pacientes. En epilepsias focales refractarias el estudio genético puede ser positivo hasta en el 10-15 % de los casos, aportando información pronóstica y terapéutica, guiando, en ocasiones, la evaluación prequirúrgica de los pacientes.

En la Tabla 2 se muestran, de manera resumida, las características fenotípicas y las mutaciones genéticas relacionadas con los distintos tipos de epilepsias genéticas.

3.5 Tipos variantes

- **Variantes puntuales** (*single nucleotide variants,* SNV): sustitución de un único nucleótido en una secuencia de ADN. Son las más frecuentes en epilepsia[31].
  - Sinónimas/silentes: no cambian el aminoácido codificado.
  - Cambio de sentido (*missense*): sustituyen un aminoácido por otro.

Tabla 7. Epilepsias genéticas. Correlación fenotipo-genotipo

Fenotipo de epilepsia	Genes relacionados
Epilepsias focales	
Epilepsia hipermotora AD del sueño (ADSHE)	CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2 (receptor de Ach), DEPDC5 (13 %), KCNT1 (fenotipo más grave), NPRL2, NPRL3
Epilepsia AD con síntomas auditivos (ADEAF)	LGI1 (30-50 %), RELN (17 %), MICAL1, SCN1A, DEPDC5 (13 %)
Epilepsia focal familiar con focos variables (FFEFV) y relacionada con el complejo GATOR1	DEPDC5 (80 %), NPRL2, NPRL3 (genes de la vía mTOR que codifican subunidades del complejo GATOR1)
Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar	Herencia compleja la mayoría, DEPDC5 (infrecuente)
Epilepsia neonatal familiar (FNE)	KCNQ2, KCNQ3
Epilepsia neonatal e infantil familiar (FNIE)	SCN2A
Epilepsia familiar infantil (FIE)	PRRT2, SCN2A, SCN8A
GEFS +	Herencia compleja 2/3, monogénica AD 1/3: SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2, STX1B
Encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED)	
Enfermedad o síndrome de Dravet	SCN1A (LoF)
Epilepsia mioclónica-atónica (Sd. Doose)	Herencia compleja, SLC6A1, SCN1A, SLC2A1
Epilepsia con crisis focales migratorias de la infancia	KCNT1 (25 %), SCN2A (7 %), otros
Síndromes electroclínicos genéticos	Enfermedad por deficiencia de CDKL5, PCDH19 o STXBP1
Epilepsias mioclónicas progresivas	
Enfermedad de Lafora	EMP2A, NHLRC1
Enfermedad de Unverricht-Lundborg	CSTB
Epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas (MERRF)	Mitocondrial (MT-TK >90 %)
Epilepsia mioclónica y ataxia	KCNC1

AD: autosómica dominante; GEFS+: epilepsia generalizada con crisis febriles plus; LoF: pérdida de función. Adaptado de Helbig I, Tayoun AA. Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. Mol Syndromol. 2016 Sep;7(4):172-181. doi: 10.1159/000448530. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27781027; PMCID: PMC5073622.

- Sin sentido (*nonsense*): originan un codón de parada prematuro y, por tanto, una proteína truncada no funcional.

- Alteraciones del *splicing*: se localizan en la unión intrón-exón y pueden modificar la conformación final de la proteína.

- **Inserciones y delecciones de pequeño tamaño** (1-49 pb): inserción o eliminación de un número de bases en la secuencia, que añadirá o eliminará aminoácidos de la proteína. Cuando estas alteraciones afectan al marco de lectura normalmente se produce un efecto deletéreo con aparición de codones de parada precoces[31].

- **Variantes estructurales** (*copy number variants*, CNV): inserciones, duplicaciones, delecciones, inversiones o reordenamientos de segmentos del ADN de gran tamaño (50->1 000 000 pb). También se incluyen en este grupo alteraciones estructurales de mayor tamaño como ausencia o duplicación de cromosomas completos (aneuploidía).

- **Expansión de repeticiones de nucleótidos**: aumento en el número de repeticiones de un determinado nucleótido en una región del ADN. Normalmente se relacionan con síndromes específicos como el mioclono cortical familiar o el síndrome de X frágil y no pueden detectarse con los estudios genéticos habituales[31].

- **Otras**: alteraciones en regiones no codificantes e intrónicas, así como factores epigenéticos (p. ej. variaciones de *imprinting* como el síndrome de Angelman).

La heredabilidad de estas mutaciones depende del tipo celular en el que se produzcan. Sabemos que las mutaciones que se producen en las células germinales, llamadas mutaciones de línea germinal, son las que pueden ser transmitidas a la descendencia, mientras que las mutaciones que se producen en otras células del organismo, llamadas mutaciones somáticas, no son heredables. Las mutaciones somáticas o mosaicos hacen referencia a pacientes en los que solamente un determinado porcentaje de células somáticas (a menudo líneas celulares específicas, p. ej. cerebrales) presentan la variante genética. En epilepsia, existen pacientes con mutaciones de mosaico específico del sistema nervioso central, en los que habitualmente no conseguimos un diagnóstico con las pruebas convencionales. Esto ocurre, por ejemplo, en displasias corticales focales tipo 2, en las que se ha visto que existen mutaciones *de novo*, que no se encuentran en la línea germinal, y que solo es posible diagnosticarlas con secuenciación genética del tejido de la malformación[31].

3.6 Indicaciones del estudio genético en niños y adultos

- Epilepsia de inicio precoz (<3 años).
- Comorbilidad con otras manifestaciones neurológicas o sistémicas, en particular con discapacidad intelectual u otros trastornos del neurodesarrollo.
- Historia familiar de epilepsia de primer grado.
- Antecedente de crisis febriles.
- Síndromes específicos (p. ej. esclerosis tuberosa).
- Malformaciones del desarrollo cortical.
- Síndromes polimalformativos.
- Evaluación prequirúrgica.

3.7 Tipos de estudios genéticos disponibles

- Secuenciación de un único gen: escasa rentabilidad en epilepsia.
- Paneles de genes: permite detectar mutaciones puntuales en genes relacionados con epilepsia.
- Array-CGH (CMA: *chromosomal microarray analysis*): útil para identificar solo CNVs (inserciones, duplicaciones, deleciones) de tamaño relativamente grande. Aunque es más económico y ampliamente disponible, su rentabilidad diagnóstica en epilepsia es del 5-16 %.
- Exoma (*whole exome sequencing*, WES): prueba que aporta mayor rentabilidad en la actualidad, llegando al diagnóstico en el 40-50 % de los casos. Con los algoritmos bioinformáticos modernos es posible que detecte CNV.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con *primers* específicos: indicada para expansiones de repetición de nucleótidos.
- Otras técnicas: secuenciación del genoma completo, MLPA (inserciones y delecciones de pequeño tamaño), Sanger (secuencias específicas de un gen), cariotipo (sospecha específica de cromosoma 20 en anillo o cromosoma 14 en anillo). Todas ellas con menor relevancia actual, aunque el genoma está aumentando su uso y utilidad en los últimos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). Epileptic Disorders. 2017;19(3):233-298. doi:10.1684/epd.2017.0935.
2. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). Epileptic Disorders. 2017;19(4):385-437. doi:10.1684/epd.2017.0952.
3. Tatum WO. EEG Essentials; 2022.
4. Acharya JN, Hani A, Cheek J, Thirumala P, Tsuchida TN. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. Journal of Clinical Neurophysiology. 2016;33(4):308-311. doi:10.1097/WNP.0000000000000316.
5. Acharya JN, Hani AJ, Thirumala PD, Tsuchida TN. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 3: A Proposal for Standard Montages to Be Used in Clinical EEG. Journal of Clinical Neurophysiology. 2016;33(4):312-316. doi:10.1097/WNP.0000000000000317.
6. Kural MA, Duez L, Sejer Hansen V, et al. Criteria for defining interictal epileptiform discharges in EEG: A clinical validation study. Neurology. 2020;94(20):E2139-E2147. doi:10.1212/WNL.0000000000009439.
7. Kane N, Acharya J, Benickzy S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. Clin Neurophysiol Pract. 2017;2:170-185. doi:10.1016/j.cnp.2017.07.002.
8. Current Practice of Clinical Electroencephalography.

9. Tatum WO, Mani J, Jin K, et al. Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: A clinical practice guideline of the international league against epilepsy and international federation of clinical neurophysiology. Clinical Neurophysiology. 2022;134:111-128. doi:10.1016/j.clinph.2021.07.016.
10. Tatum Iv WO, Husain AM, Benbadis SR, Kaplan PW. Normal Adult EEG and Patterns of Uncertain Significance. Vol 23; 2006.
11. Santoshkumar B, Chong JJR, Blume WT, et al. Prevalence of benign epileptiform variants. Clinical Neurophysiology. 2009;120(5):856-861. doi:10.1016/j.clinph.2009.03.005.
12. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders H.The Localizing Value of Ictal EEG in Focal Epilepsy; 2001.
13. Rémi J, Vollmar C, De Marinis A, Heinlin J, Peraud A, Noachtar S. Congruence and Discrepancy of Interictal and Ictal EEG with MRI Lesions in Focal Epilepsies.; 2011. www.neurology.org.
14. Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. In: Epilepsia. Vol 43;2002:80-93. doi:10.1046/j.1528-1157.43.s.3.14.x.
15. Ghougassian DF, Cook MJ, O TJ. Evaluating the Utility of Inpatient Video-EEG Monitoring. Vol 45; 2004.
16. Al Kasab S, Dawson RA, Jaramillo JL, Halford JJ. Correlation of seizure frequency and medication down-titration rate during video-EEG monitoring. Epilepsy and Behavior. 2016;64:51-56. doi:10.1016/j.yebeh.2016.08.026.
17. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 136. Elsevier B.V.; 2016:985-1014. doi:10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X.
18. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia. 2019;60(6):1054-1068. doi:10.1111/epi.15612.
19. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-Based Guideline: Management of an Unprovoked First Seizure in Adults; 2015.
20. Semah F, Picot MC, Adam ; C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Published online 1998.
21. Samuel Lapalme-Remis B, Nguyen DK. Neuroimaging of Epilepsy.; 2022.
22. Campbell ZM, Hyer JM, Lauzon S, Bonilha L, Spampinato M V., Yazdani M. Detection and characteristics of temporal encephaloceles in patients with refractory epilepsy. American Journal of Neuroradiology. 2018;39(8):1468-1472. doi:10.3174/ajnr.A5704.
23. Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, et al. Practice Guideline Summary: Use of FMRI in the Presurgical Evaluation of Patients with Epilepsy; 2017.
24. Peedicail JS, Singh S, Molnar CP, et al. Impact of ictal subtraction SPECT and PET in presurgical evaluation. Acta Neurol Scand. 2021;143(3):271-280. doi:10.1111/ane.13362.
25. Pianou N, Chatziioannou S. Imaging with PET/CT in Patients with Epilepsy. In: Epilepsy Surgery and Intrinsic Brain Tumor Surgery. Springer International Publishing; 2019:45-50. doi:10.1007/978-3-319-95918-4_4.
26. Von Oertzen TJ. PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci. Curr Opin Neurol. 2018;31(2):184-191. doi:10.1097/WCO.0000000000000527.
27. Foiadelli T, Lagae L, Goffin K, et al. Subtraction Ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) as a guide in localizing childhood epilepsy. Epilepsia Open. 2020;5(1):61-72. doi:10.1002/epi4.12373.
28. González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, et al. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. Epilepsia. 2019;60(7):1317-1324. doi:10.1111/epi.16063.
29. Cornwall CD, Dahl SM, Nguyen N, et al. Association of ictal imaging changes in status epilepticus and neurological deterioration. Epilepsia. 2022;63(11):2970-2980. doi:10.1111/epi.17404.
30. Myers KA. Genetic Epilepsy Syndromes; 2022.
31. Beltrán-Corbellini Á, Aledo-Serrano Á, Møller RS, et al. Epilepsy Genetics and Precision Medicine in Adults: A New Landscape for Developmental and Epileptic Encephalopathies. Front Neurol. 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.777115.
32. Qaiser F, Yuen RKC, Andrade DM. Genetics of Epileptic Networks: from Focal to Generalized Genetic Epilepsies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(10). doi:10.1007/s11910-020-01059-x.
33. Gooley S, Crompton DE, Berkovic SF. ILAE Genetic Literacy Series: familial focal epilepsy syndromes. Epileptic Disorders. 2022;24(2):221-228. doi:10.1684/epd.2021.1393.

CAPÍTULO 69

Tratamiento de la epilepsia. Fármacos antiepilépticos y cirugía de la epilepsia

Jorge Zurita Santamaría
Servicio de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid.

María José Aguilar Amat Prior
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

María Ruggiero García
Servicio de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Cuando el riesgo de recurrencia de crisis es alto, tal y como se revisa en el capítulo previo, plantearemos el inicio de tratamiento farmacológico. Cabe destacar que, actualmente, se denominan fármacos o medicamentos anticrisis (MAC), en lugar del término previo antiepilépticos, puesto que suponen un tratamiento sintomático de la enfermedad.

2. FÁRMACOS[1-4]

En las Tablas 1 y 2 se recogen los principales fármacos aprobados para el tratamiento de las crisis epilépticas. Teniendo en cuenta su orden cronológico de aparición los dividimos en fármacos de primera generación o clásicos y fármacos de segunda generación o modernos.

2.1 Primera generación o fármacos anticrisis clásicos

2.1.1 Fenobarbital (PB). Es el medicamento anticrisis más antiguo que todavía está en uso.

- **Indicaciones**: tratamiento de crisis focales y generalizadas.

  Utilidad clínica limitada por sus efectos sedantes.

- **Metabolismo**: es metabolizado principalmente a nivel hepático por el sistema citocromo P450 (CYP), eliminándose un 25 % por vía renal sin metabolizar.

- **Interacciones**: es un potente inductor del sistema CYP y de UGT, por lo que:

  - Reduce la efectividad de prácticamente todos los anticonceptivos hormonales.

  - Baja los niveles en sangre de: CBZ, ESM, VPA, LTG, TGB, TPM, OXC, ZNS, ESL, RFM.

  - Puede bajar o subir los niveles de PTH en sangre.

- **Efectos adversos**: los más frecuentes son sedación, disminución de la concentración y cambios de humor (incluido depresión). Los niños pueden tener hiperactividad. Su uso crónico está asociado con un aumento del riesgo de disminución de la densidad ósea, contracturas de Dupuytren, fibromatosis plantar y hombro congelado. Puede causar depresión respiratoria

- **Contraindicaciones**: depresión, porfiria.

Tabla 1. Principales fármacos anticrisis

	Inicio	Titulación	Dosis mantenimiento
Fenobarbital	50-100 mg	semanal	100-300 mg/día en 1 o 3 tomas
Fenitoína	100 mg	semanal	300-600 mg/día en 3 tomas
Carbamacepina	200 mg	semanal	600-1200 mg/día en 3 tomas
Ácido valproico	300-500 mg	semanal	500-2400 mg/día en 2 (crono) o 3 tomas
Etosuximida	500 mg	semanal	500-2000 mg/día en 2 tomas
Clonazepam	0,5 mg	3-7 días	1-6 mg/día en 2 o 3 tomas
Clobazam	10 mg	3-7 días	10-30 mg/día en 2 o 3 tomas
Zonisamida	25 mg	semanal	300-500 mg/día en 1 o 2 tomas
Lamotrigina	25 mg	semanal (si toma concomitante de VPA, cada 2 semanas)	200-600 mg/día en 2 tomas
Oxcarbacepina	300 mg	semanal	600-2400 mg/día en 2 tomas
Gabapentina	300 mg	semanal	900-2400 mg/día en 3 tomas
Pregabalina	75 mg	semanal	150-600 mg/día en 2 tomas
Topiramato	25 mg	semanal	100-500 mg/día en 2 tomas
Levetiracetam	250-500 mg	semanal	1000-3000 mg/día en 2 tomas
Lacosamida	50 mg	semanal	200-600 mg/día en 2 tomas
Acetato de eslicarbacepina	400 mg	semanal	800-1600 mg/día en 1 toma
Perampanel	2 mg	semanal	4-12 mg/día en 1 toma
Brivaracetam	50 mg	no necesaria	50-200 mg/día en 2 tomas
Cenobamato	12,5 mg	cada 2 semanas	200-400 mg/día en 1 toma

2.1.2 Fenitoína (PHT)

- **Indicaciones**: crisis focales y generalizadas, estatus epiléptico.

- **Metabolismo**: hepático (CYP).

- **Interacciones**: es también un potente inductor del CYP y UGT, por lo que reduce la efectividad de todos los anticonceptivos hormonales y los niveles séricos de CBZ, BRV, ESM, VPA, LTG, TGB, TPM, OXC, PER, ZNS, ESL, RFM, clonazepam y, posiblemente, del LEV, así como otros fármacos que sean sustrato del CYP.

  El fallo renal intercede en la unión a proteínas de la fenitoína, produciendo aumento de la fracción libre del fármaco.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: confusión, disartria, visión doble, ataxia, hipertrofia gingival, erupción cutánea.

  - Idiosincráticos: agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, anemia aplásica, hepatopatía, dermatitis, lupus, adenopatías, pseudolinfoma, neuropatía, ataxia, hirsutismo.

  Contraindicaciones

  - Alergia a hidantoínas.
  - Bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado.
  - Bradicardia sinusal.
  - Porfiria.

2.1.3 Carbamacepina (CBZ)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal.

- **Metabolismo**: hepático (CYP).

- **Interacciones**: es, al igual que fenitoína y fenobarbital, un potente inductor del CYP. Alta unión a proteínas plasmáticas.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependiente: mareo, diplopia, ataxia, incremento de peso, hiponatremia, leucopenia.

  - Idiosincráticos: agranulocitosis, anemia aplásica, exantema, Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica, hepatotoxicidad, pancreatitis.

- **Contraindicaciones**

  - Alergia a antidepresivos tricíclicos.
  - Bloqueo AV cardiaco.
  - Depresión medular.
  - Porfiria.

Tabla 2. Indicaciones y precauciones de fármacos anticrisis

	Espectro de acción	Indicaciones	Mecanismo de acción	Precauciones
Fenobarbital	Crisis focales y generalizadas	Monoterapia	Agonista GABA	Depresión respiratoria
Fenitoína	Crisis focales	Monoterapia	Bloqueo de canales de sodio	Empeoramiento de ausencias y mioclonías
Carbamacepina	Crisis focales	Monoterapia	Bloqueo de canales de sodio	Empeoramiento de ausencias y mioclonías
Ácido valproico	Crisis focales y generalizadas	Monoterapia	Diana múltiple	Mujer en edad fértil
Etosuximida	Ausencias generalizadas	Monoterapia	Bloqueo de canales de calcio	
Clonazepam	Crisis focales y generalizadas	Terapia adyuvante	Agonista GABA	
Clobazam	Crisis focales y generalizadas	Terapia adyuvante	Agonista GABA	
Zonisamida	Crisis focales	Monoterapia	Diana múltiple	Comorbilidad psiquiátrica, nefrolitiasis
Lamotrigina	Crisis focales y generalizadas	Monoterapia	Bloqueo de canales de sodio y calcio	Empeoramiento paradójico de mioclonías
Oxcarbacepina	Crisis focales	Monoterapia	Bloqueo de canales de sodio	
Gabapentina	Crisis focales	Monoterapia	Bloqueo de canales de cloro	Empeoramiento de mioclonías y ausencias
Pregabalina	Crisis focales	Terapia adyuvante	Bloqueo de canales de cloro	Empeoramiento de mioclonías y ausencias
Topiramato	Crisis focales y generalizadas	Monoterapia	Diana múltiple	Comorbilidad psiquiátrica, nefrolitiasis
Levetiracetam	Crisis focales y generalizadas	Monoterapia	ligando de proteína SV2A	Comorbilidad psiquiátrica
Lacosamida	Crisis focales	Monoterapia	Bloqueo de canales de sodio	
Acetato de eslicarbacepina	Crisis focales	Monoterapia	Bloqueo de canales de sodio	
Perampanel	Crisis focales y generalizadas	Terapia adyuvante	Antagonista del receptor AMPA	Comorbilidad psiquiátrica
Brivaracetam	Crisis focales	Terapia adyuvante	Ligando de proteína SV2A	
Cenobamato	Crisis focales	Terapia adyuvante	Bloqueo de canales de sodio y modulador GABA-A	

2.1.4 Ácido valproico (VPA)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal y generalizadas. Está considerado el fármaco más útil para el control de pacientes con epilepsia generalizada idiopática.

- **Metabolismo**: hepático (CYP).

- **Interacciones**: es un potente inhibidor enzimático, por lo que puede aumentar los niveles de los fármacos, anticrisis o no, que son sustrato del CYP. Unión potente a proteínas plasmáticas, por lo que también puede presentar interacciones farmacocinéticas con fármacos con alta unión a las mismas, y pueden elevarse los niveles de fármaco libre en situación de hipoalbuminemia.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: aumento de peso, caída del cabello, hematomas cutáneos, temblor y mareo.

  - Idiosincráticos: agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, anemia, hepatopatía, pancreatitis, ovario poliquístico.

- **Contraindicaciones**

  - Pacientes con alteraciones en el ciclo de la urea.

- Evitar en la medida de lo posible en mujer en edad fértil, por teratogenia.

2.1.5 Clonazepam (CLN)

- **Indicaciones**: crisis de inicio generalizado o focales. Síndrome de Lennox-Gastaut.
- **Metabolismo**: hepático (CYP).
- **Interacciones**: potencialmente graves con el alcohol etílico y la levodopa.
- **Efectos adversos**: somnolencia, ataxia y cambios conductuales.
- **Precauciones**: EPOC, glaucoma de ángulo cerrado, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, porfiria.
- **Contraindicaciones**: enolismo crónico, trastorno por abuso de sustancias, miastenia *gravis*.

2.1.6 Clobazam (CLB)

- **Indicaciones**: crisis de inicio generalizado o focales. Síndrome de Lennox-Gastaut.
- **Metabolismo**: hepático (CYP).
- **Interacciones**: potencialmente graves con el alcohol etílico y la levodopa.
- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: sialorrea, estreñimiento, somnolencia, irritabilidad, ataxia, insomnio.

  - Efectos idiosincráticos: depresión respiratoria, síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica.

- **Contraindicaciones**: insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea/hipopnea del sueño. Precaución en miastenia *gravis*.

2.1.7 Etosuximida (ESM)

- **Indicaciones**: crisis de ausencia. No tiene eficacia en las crisis tónico-clónicas generalizadas ni en las focales.
- **Metabolismo**: hepático (CYP).
- **Interacciones**: al ser sustrato del CYP sus niveles pueden variar al alza o a la baja si se combina con fármacos inhibidores o inductores enzimáticos, respectivamente.
- **Efectos adversos**

  - Dosis-dependientes: náuseas, vómitos, somnolencia, hiperactividad.

  - Idiosincráticos: agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, anemia aplásica, insuficiencia hepática, dermatitis.

- **Precauciones**: depresión, discrasias sanguíneas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, lupus eritematoso sistémico, porfiria.

2.2 Fármacos de segunda generación o fármacos modernos

2.2.1 Zonisamida (ZNS)

- **Indicaciones**: amplio espectro. Aprobado en monoterapia para crisis focales. También eficaz en crisis generalizadas, aunque no tiene indicación por la Agencia Europea del Medicamento.
- **Metabolismo**: hepático (CYP).
- **Interacciones**: al ser sustrato del CYP sus niveles pueden variar al alza o a la baja si se combina con fármacos inhibidores o inductores enzimáticos, respectivamente.
- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: ataxia, confusión, depresión, náuseas, anorexia.

  - Idiosincráticos: síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, anemia aplásica, agranulocitosis, nefrolitiasis. En niños puede ocasionar hiperhidrosis.

- **Contraindicaciones**

  - No se recomienda en pacientes con fallo renal moderado o grave.

  - Precaución en pacientes con historia de nefrolitiasis (inhibición de anhidrasa carbónica

dentro de sus mecanismos de acción), comorbilidad psiquiátrica.

2.2.2 Lamotrigina (LTG)

- **Indicaciones**: crisis focales y generalizadas.
- **Metabolismo**: hepático (UGT).
- **Interacciones**
  - Los anticonceptivos combinados de progesterona-estrógenos y la terapia hormonal sustitutiva aumentan el aclaramiento de lamotrigina, por lo que disminuyen sus niveles en sangre.
  - Durante embarazo aumenta el aclaramiento de lamotrigina, por lo que disminuyen los niveles sanguíneos.
  - En combinación con VPA, que inhibe su metabolismo, la titulación debe ser aún más lenta para evitar la aparición de síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica.
- **Efectos adversos**
  - Dosis dependientes: mareo, temblor, diplopía, erupción cutánea, náuseas.
  - Idiosincráticos: síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidad, meningitis aséptica.
- **Contraindicaciones/precauciones**
  - Precaución en pacientes con alteraciones de conducción cardiaca.
  - Requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática.

2.2.3 Oxcarbacepina (OXC)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal.
- **Metabolismo**: hepático (CYP).
- **Interacciones**: inductor enzimático, pero, a diferencia de carbamacepina, débil del CYP. A dosis moderadas/altas puede reducir la efectividad de la anticoncepción hormonal.
- **Efectos adversos**
  - Dosis dependientes: vértigo, ataxia, diplopía, erupción cutánea, hiponatremia.
  - Idiosincráticos: síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, hipersensibilidad múltiple, agranulocitosis, pancitopenia.
- **Contraindicaciones y precauciones**
  - Precaución en pacientes con trastornos de la conducción cardiaca.
  - Requiere ajuste de dosis si el filtrado glomerular es <30 ml/min/1,73 m^3.

2.2.4 Gabapentina (GBP)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal.
- **Metabolismo**: renal.
- **Interacciones**: posible aumento de los niveles séricos de fenitoína.
- **Efectos adversos**
  - Dosis dependientes: somnolencia, mareo, ataxia, aumento de peso, hiperactividad.
  - Idiosincráticos: síndrome de hipersensibilidad múltiple.
- **Contraindicaciones y precauciones**: debe ser usada con precaución cuando se combina con otros fármacos que causan sedación como benzodiacepinas u opiáceos.

2.2.5 Pregabalina (PGB)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal.
- **Metabolismo**: renal.
- **Interacciones**: no tiene interacciones relevantes con otros fármacos.
- **Efectos adversos**
  - Dosis dependientes: mareos, somnolencia, ataxia, temblor, aumento de peso, edemas.

- Idiosincráticos: angioedema, reacciones de hipersensibilidad, rabdomiólisis.

- **Contraindicaciones**: no presenta contraindicaciones relevantes.

2.2.6 Topiramato (TPM)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal y generalizado.

- **Metabolismo**: eliminación 50 % hepática, 50 % renal.

- **Interacciones**: es un inductor enzimático a dosis de al menos 200 mg/día, por lo que puede disminuir los niveles de fármacos que son sustrato del CYP.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: depresión, afasia, parestesias, pérdida de peso.

  - Idiosincráticos: miopía aguda y glaucoma, nefrolitiasis, oligohidrosis e hipertermia.

- **Contraindicaciones y precauciones**

  - Requiere ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica moderada.

  - Precaución en pacientes con comorbilidad psiquiátrica y en pacientes con historia de nefrolitiasis.

2.2.7 Levetiracetam (LEV)

- **Indicaciones**: fármaco de amplio espectro, eficaz en crisis focales y generalizadas.

- **Metabolismo**: se metaboliza menos del 9 %, eliminándose como fármaco activo por vía renal.

- **Interacciones:** no presenta interacciones relevantes, lo que le ha convertido, junto con su eficacia para todo tipo de crisis, en uno de los fármacos más utilizados en epilepsia.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: ansiedad, irritabilidad, depresión, fatiga.

  - Idiosincráticos: síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, anafilaxia y angioedema, pancitopenia, psicosis.

- **Contraindicaciones y precauciones**

  - Hay que adecuar la dosis al grado de insuficiencia renal.

  - Mucha precaución en pacientes con comorbilidad psiquiátrica.

2.2.8 Lacosamida (LCM)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal.

- **Metabolismo**: renal.

- **Interacciones**: no presenta interacciones farmacológicas relevantes.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: ataxia, mareo, cefalea, diplopía, náuseas, vómitos, fatiga.

  - Idiosincráticos: PR prolongado, bloqueo AV, síndrome de hipersensibilidad múltiple, neutropenia.

- **Contraindicaciones**: bloqueo AV de segundo grado y de tercer grado.

2.2.9 Acetato de eslicarbacepina (ESL)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal.

- **Metabolismo**: hepático (CYP).

- **Interacciones**: inductor débil del CYP3A4 y de la UGT, y moderado inhibidor de CYP2C19.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: diplopía, vértigo, ataxia, temblor, hiponatremia, erupción cutánea.

  - Idiosincráticos: intervalo de PR prolongado, bloqueo AV, hiponatremia, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica.

- **Contraindicaciones**

- Precaución en pacientes con bloqueo cardiaco grave (grados II o III).

- Precaución en pacientes con enfermedad crónica grave o insuficiencia hepática grave.

- En mujeres que toman anticonceptivos hormonales, dosis de ≥1200 mg/día de acetato de eslicarbacepina pueden disminuir la eficacia anticonceptiva.

2.2.10 Perampanel (PER)

- **Indicaciones**: crisis focales y generalizadas.
- **Metabolismo**: hepático (CYP).
- **Interacciones**

  - Disminuye los niveles séricos de: CBZ, VPA, LTG.

  - Aumenta los niveles séricos de: TPM.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: irritabilidad, caídas, agresión, depresión, aumento de peso, fatiga, náuseas.

  - Idiosincráticos: efectos neuropsiquiátricos (irritabilidad, agresividad, depresión).

- **Contraindicaciones y precauciones**

  - Hay que ajustar la dosis en pacientes con fallo hepático leve o moderado.

  - Contraindicado en fallo renal o hepático grave, hemodiálisis.

  - Precaución en pacientes con comorbilidad psiquiátrica previa.

2.2.11 Brivaracetam (BRV)

- **Indicaciones**: crisis de inicio focal.
- **Metabolismo**: hepático (principalmente vía amidasas, en menor cuantía CYP).
- **Interacciones**: ninguna relevante.
- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: somnolencia, ataxia, irritabilidad, náuseas, vómitos, estreñimiento, fatiga.

  - Idiosincráticos: broncoespasmo y angioedema, leucopenia, neutropenia, psicosis.

- **Contraindicaciones**: no se recomienda en pacientes con fracaso renal grave (aclaramiento <10 Ml/min).

2.2.12 Cenobamato (CBM)

- **Indicaciones**: epilepsia refractaria (fallo de al menos dos fármacos anticrisis previos) de inicio focal.
- **Metabolismo**: hepático (UGT). Eliminación renal.
- **Interacciones**

  - Puede aumentar los niveles séricos de: CLB, PB, PTH.

  - Puede disminuir los niveles séricos de: CBZ, LTG.

- **Efectos adversos**

  - Dosis dependientes: somnolencia, mareo, cefalea, fatiga, diplopía.

  - Idiosincráticos: alteraciones del comportamiento, acortamiento del QT, síndrome de DRESS (sobre todo si realizamos una titulación rápida).

- **Contraindicaciones**: síndrome del QT corto familiar.

3. CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTICRISIS

Con la evidencia actual, se recomienda iniciar el tratamiento con monoterapia y a la dosis mínima eficaz. Los fármacos modernos han supuesto una mejora en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas respecto a los primeros, con una notable disminución de efectos secundarios, por lo que son los más utilizados. No obstante, no existen diferencias significativas respecto a la eficacia entre los diferentes medicamentos, por lo que la elección de un fármaco u otro vendrá determinada por otros factores.

A la hora de escoger un fármaco debemos tener en cuenta:

- **Tipo de crisis**: Tabla 3.
- **Comorbilidades**: por lo general, elegiremos fármacos con pocas interacciones con otros fármacos (modernos) y que no agraven las otras patologías de base (evitar VPA, CBZ, GBP y PGB en obesidad; evitar CBZ, PHT, PB o VPA en enfermedad hepática; evitar GBP, PGB, LCM, ZNS y TPM en enfermedad renal; elección benzodiacepinas, CBZ, OXC, ESL y VPA en ansiedad-depresión —Tabla 4—; evitar LEV, PER, ZNS, TPM en comorbilidad psiquiátrica).
- **Perfil de efectos secundarios**: evitar combinar fármacos con perfil de efectos adversos similares que puedan ser sumatorios entre sí. Si hay insomnio, preferencia por fármacos monodosis con perfil sedante en toma nocturna.
- **Rapidez de titulación**: BRV, ESL y PER son los fármacos que menos tardamos en alcanzar la dosis mínima eficaz, por lo que estarán recomendados en pacientes con crisis frecuentes y, sobre todo, convulsivas. Por el contrario, TMP, ZNS y CBM son los de titulación más lenta. En caso de estatus o crisis agrupadas se recomienda el empleo de fármacos con formulación intravenosa (PHT, VPA, LEV, LCM, BRV, CLN).
- **Mujer en edad fértil**: de cara a un potencial embarazo, evitar en lo posible VPA por sus efectos teratógenos. Si hay deseo de gestación, buscar el mínimo número de fármacos anticrisis y a la dosis mínima eficaz con el que la paciente se encuentre con el mejor control de crisis posible, para disminuir el riesgo de teratogenia.
- **Paciente anciano**: por lo general evitaremos fármacos clásicos (peor tolerancia a nivel cognitivo) y utilizaremos dosis bajas con escaladas lentas para evitar toxicidad.
- **Genética**: cada vez más nos acercamos a una medicina de precisión, de manera que se están empezando a descubrir fármacos específicos para epilepsias genéticamente determinadas (por ejemplo, canabidiol o fenfluramina para síndrome de Dravet, así como el desarrollo de oligonucleótidos antisentido u otras terapias genéticas).

Tabla 3. Indicaciones de los fármacos anticrisis en función del tipo de crisis

	MAC indicados	MAC contraindicados
Crisis focales	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA, ZNS, ESL, BRV, CBM	
Crisis generalizadas tónico-clónicas	VPA, LEV, LTG, PER, TPM, ZNS, CLB, PB	
Ausencias	ESM, VPA, LTG, ZNS, TPM, CLB	CBZ, OXC, GBP, PGB, PHT, VGB
Mioclonías	VPA, LEV, LTG*, CLB, TPM, ZNS	CBZ, OXC, GBP, PGB, PHT, VGB

Tabla 4. Interacciones entre MAC y antidepresivos

MAC	Antidepresivos	Efecto de la interacción
Inductores enzimáticos potentes: CBZ, PB, PHT	Agomelatina, bupropion, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, trazodona, vortioxetina	Disminuyen los niveles de los antidepresivos
Altas dosis de inductores leves: CLB, ESL, OXC, PER, TPM	Bupropion, mirtazapina, sertralina, trazodona	Disminuyen los niveles de los antidepresivos
Relevancia: PTH, VPA. Probable relevancia: CLB, LCM, PB	Fluvoxamina	Disminuye los niveles de los MAC
Relevancia: PTH, VPA. Probable relevancia: CLB, LCM, PB	Fluoxetina	Aumenta los niveles de los MAC

Con la evidencia disponible, no está indicado el tratamiento preventivo con fármacos anticrisis en lesiones estructurales potencialmente epileptógenas si no tenemos evidencia de que hayan provocado crisis en el paciente (podría ser útil su uso de forma precoz en esclerosis tuberosa para evitar formas graves de epilepsia).

4. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICRISIS

El objetivo con el tratamiento es que el paciente alcance la libertad de crisis. Dado que los fármacos no están exentos de efectos adversos, una vez alcanzada esta situación de libertad de crisis debemos plantear la retirada de los mismos.

En epilepsias generalizadas idiopáticas o en otras genéticamente determinadas, por lo general, no se recomienda la retirada del tratamiento por el riesgo alto de recurrencia.

En diferentes estudios, el porcentaje de recurrencia tras retirada de la mediación anticrisis varía entre 12-67 %[5].

En la Tabla 5 se recogen los principales factores de recidiva de crisis tras la retirada de medicación en epilepsias focales.

Tabla 5. Factores de riesgo de recurrencia de crisis tras retirada de MAC

Edad precoz de inicio de la epilepsia
Tipo y gravedad de la epilepsia
Duración de epilepsia activa
Periodo de libertad de crisis tras MAC
Politerapia
EEG patológico
Lesión epileptogénica en neuroimagen

5. EPILEPSIA REFRACTARIA

A pesar del crecimiento exponencial en el desarrollo y comercialización de medicamentos anticrisis experimentado en las últimas décadas, el porcentaje de pacientes que quedan libres de crisis solo con tratamiento farmacológico no ha aumentado significativamente.

Un estudio de Kwan y Brodie[6] reveló que solo el 49,5 % de los pacientes con epilepsia no tratada consiguió estar libre de crisis durante el tratamiento con el primer MAC, y el 13 % con un segundo MAC. Este estudio pone de relieve el hecho de que los pacientes con epilepsia focal que no quedan libres de crisis después de los ensayos con 2 MAC de primera línea tienen menos probabilidades de lograr la libertad de crisis en los sucesivos esquemas de tratamiento. En este sentido, la identificación temprana de estos pacientes con epilepsia remediable quirúrgicamente es crucial, ya que la tasa de los resultados quirúrgicos libre de crisis es de 70-80 % en síndromes bien seleccionados.

La Liga Contra la Epilepsia (ILAE, del inglés International League Against Epilepsy) introduce en 2010 la definición operacional de epilepsia refractaria o farmacorresistente que se refiere a «aquellos casos en los que no se consigue el control de crisis tras el uso de dos MAC, adecuados para el tipo de epilepsia, bien tolerados y tomados de forma correcta». Es importante que, tan pronto se confirme este diagnóstico, los pacientes sean valorados de forma precoz en una unidad médico-quirúrgica de epilepsia, para el planteamiento de terapias no farmacológicas. Sin embargo, sigue existiendo un alto porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria que no serán evaluados. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de la epilepsia y la cirugía sigue siendo de 15-20 años, lo que indica un retraso y una infraderivación hacia un tratamiento que podría mejorar la vida de los pacientes.

5.1 Evaluación prequirúrgica

El objetivo de esta evaluación es identificar la zona epileptógena, que fue definida por Luders, en 2006, como la mínima cantidad de córtex cerebral que debe ser resecado para suprimir las crisis epilépticas.

Los estudios que se realizarán tendrán como objetivo delimitar esta zona (análisis de la semiología, estudios neurofisiológicos y de neuroimagen estructural y funcional); si bien tan solo será demostrable tras la supresión de crisis tras la cirugía (Figura 1).

La cirugía de la epilepsia se define como cualquier intervención quirúrgica aplicada a un paciente con epilepsia, con el objetivo de reducir o prevenir las crisis epilépticas y mejorar su calidad de vida.

La cirugía de la epilepsia incluye procedimientos resectivos curativos, técnicas paliativas o el implante de dispositivos de neuroestimulación[7-11].

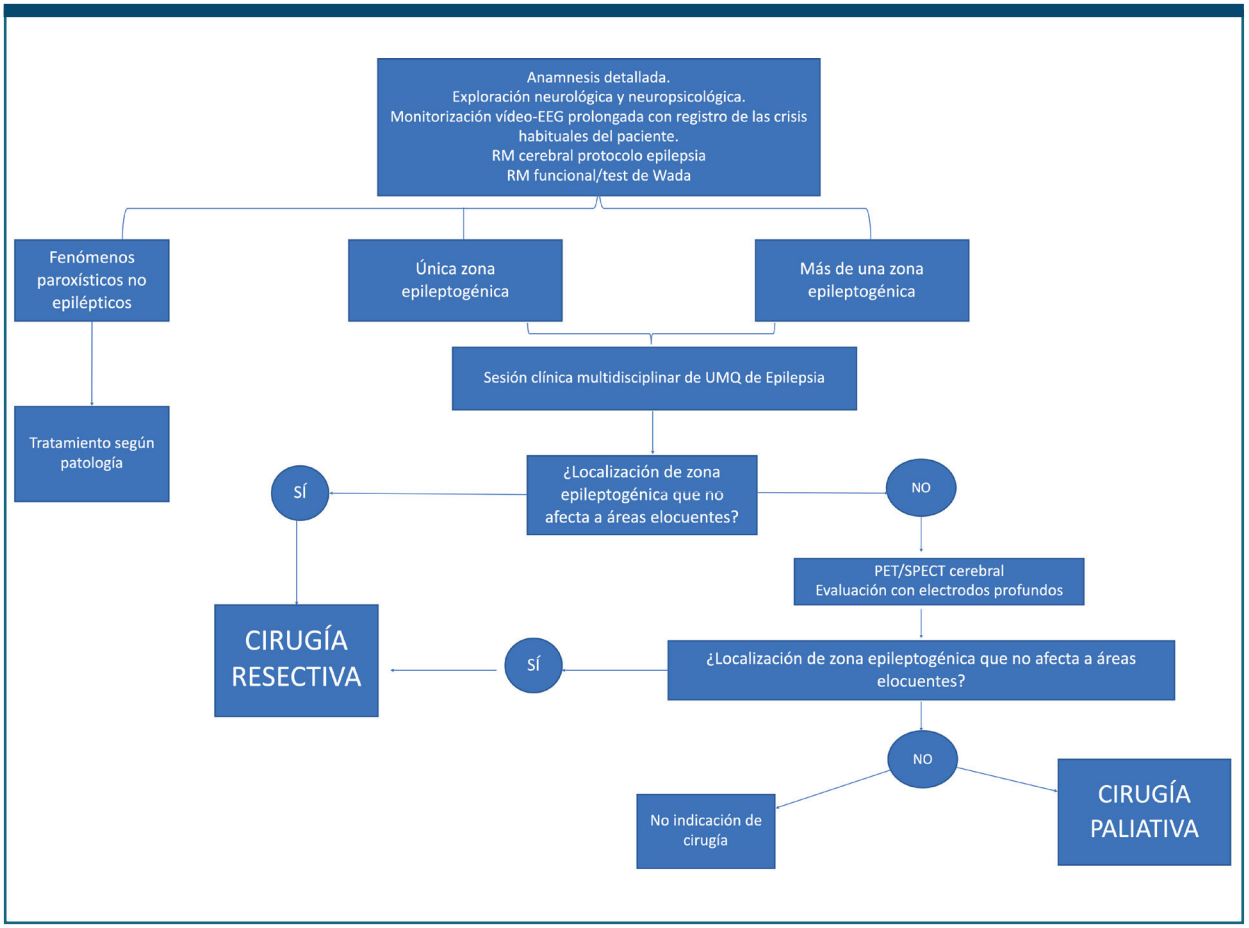
5.2 Cirugía resectiva

5.2.1 Resección temporal anteromedial

El síndrome epiléptico tratable quirúrgicamente por excelencia es la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo; donde la técnica quirúrgica de elección es la amigdalohipocampectomía, asociada o no a lobectomía temporal anterior.

La tasa de libertad de crisis en estos casos oscila entre el 70-80 % de los pacientes con una tasa baja de riesgos quirúrgicos. Los principales riesgos aso-

Figura 1



ciados son los déficits cognitivos postquirúrgicos; siendo el riesgo para otros déficits graves menor o igual al 1 %.

5.2.2 Lesionectomía

En el resto de las epilepsias focales de origen neocortical con una única lesión identificada circunscrita donde no se afectan áreas elocuentes, la cirugía indicada es la lesionectomía. Con esta técnica, la tasa de libertad de crisis puede variar entre el 30 % y el 90 %, en función del tipo de lesión y su localización (temporal vs. extratemporal).

En casos en los que las pruebas de la valoración prequirúrgica inicial no sean esclarecedoras o congruentes, se va a realizar un estudio con electrodos EEG intracraneales, a través de electrodos subdurales o mediante una implantación de electrodos profundos guiados estereotácticamente (estereoelectroencefalografía/SEEG), técnica de uso más extendido y habitualmente de elección. El diseño de implantación se va a realizar en función a una hipótesis previa de inicio y propagación de crisis. Este punto es fundamental para obtener mejores resultados y va a permitir delimitar con mayor precisión la zona a resecar donde se encuentran los electrodos involucrados en el inicio de las crisis. Otra indicación para realizar SEEG son aquellos casos en los que el estudio previo muestra que la zona epileptógena se localiza en zonas elocuentes, ya que los electrodos intracraneales nos van a permitir, además, realizar una estimulación cortical de forma que podemos mapear funcionalmente zonas del cerebro e identificar con mayor exactitud las zonas elocuentes que se deben excluir de la resección.

5.2.3 Hemisferectomía

Se basa en la desconexión neuronal del hemisferio afectado preservando el árbol vascular. Es una de las técnicas quirúrgicas que se pueden realizar en pacientes con epilepsia farmacorresistente y síndromes hemisféricos extensos con crisis limitadas a un único hemisferio. Pero es importante tener en cuenta que conlleva irremediablemente déficits neurológicos.

5.3 Técnicas quirúrgicas paliativas

5.3.1 Callosotomía

Se trata de una técnica en la que mediante la sección de las fibras de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso se evita la sincronía entre ambos hemisferios, sobre todo de regiones más anteriores, así como la propagación rápida de un hemisferio a otro. La indicación principal son las crisis con caída (*drop-attacks*) en pacientes con determinados síndromes epilépticos. En ocasiones, tras la cirugía puede producirse un síndrome de desconexión que, generalmente, es transitorio.

5.3.2 Resecciones subpiales múltiples

Es una técnica con baja tasa de complicaciones, pero con resultados más discretos en cuanto a eficacia y actualmente muy poco empleada. Se realiza mediante la sección de las conexiones intracorticales a través de incisiones verticales en intervalos inferiores a 5 mm para impedir la propagación lateral y la sincronización de la actividad epiléptica manteniendo la estructura columnar de la corteza cerebral, preservando la mayoría de las aferencias y eferencias de las capas corticales y el aporte vascular. Se emplea en algunos casos en los que el área epileptógena coincide o es muy próxima al área elocuente.

5.4 Técnicas de neuromodulación

5.4.1 Estimulación del nervio vago

Es la técnica de neuroestimulación más empleada. La estimulación del nervio vago se realiza a través de una estimulación automática intermitente mediante un generador subcutáneo que se coloca a nivel infraclavicular izquierdo con un electrodo helicoidal que se dispone alrededor del nervio vago (generalmente izquierdo). Los parámetros de la estimulación (intensidad de corriente, frecuencia, ancho de pulso, tiempo «*on*» de estimulación y tiempo «*off*» de descanso) se pueden modificar de manera progresiva hasta la estimulación óptima de cada paciente.

Los efectos adversos más frecuentes derivados de la estimulación repetitiva son la disfonía y la tos durante el tiempo «*on*» por la estimulación del nervio laríngeo superior, o las parestesias o dolor en la región cervical, en ocasiones con dificultad respiratoria o irritación faríngea. La presencia de una vagotomía cervical izquierda o bilateral previa, así como las arritmias graves y una parálisis de la cuerda vocal derecha son contraindicaciones absolutas para esta terapia.

5.4.2 Estimulación cerebral profunda

Se trata de un sistema de estimulación intracraneal mediante la inserción de electrodos profundos en de forma bilateral en el núcleo anterior del tálamo. Este núcleo es una estructura anatómica clave en los circuitos de propagación de las crisis epilépticas que, en su mayoría, suelen englobar a regiones mediales temporales o frontales de las que forma parte, así como de los circuitos que parecen estar involucrados en la génesis de crisis generalizadas.

5.5 Técnicas de cirugía minimamente invasiva[12-13]

5.5.1 Termocoagulación por radiofrecuencia

Es una técnica que se realiza con los mismos electrodos intracraneales utilizados en SEEG. Una vez analizado el registro, se procede a una termolesión hasta generar daño tisular, seleccionando aquellos contactos involucrados en el inicio de las crisis, evitando los contactos de las zonas elocuentes y cercanas a vasos sanguíneos.

Se puede utilizar como alternativa terapéutica en casos en los que la lesión no sea accesible quirúrgicamente o exista un riesgo elevado. En la mayoría de los casos, se realiza como prueba terapéutica previa a una resección quirúrgica más amplia, estimando un buen pronóstico posquirúrgico en caso de que la termocoagulación haya sido efectiva respecto al control de crisis epilépticas, aunque sea de manera transitoria.

5.5.2 Termoterapia intersticial con láser

Es una técnica mínimamente invasiva, de implantación en los últimos años. A diferencia de las anteriores, permite lesionar zonas más amplias mediante una sonda guiada por RM cerebral que produce una ablación por láser, y permite controlar la temperatura tanto en el objetivo como en zonas circundantes.

Al igual que las anteriores, está indicada en lesiones poco accesibles mediante cirugía, aunque su uso se ha ido extendiendo a patologías donde también es-

taría indicada la cirugía resectiva, como la esclerosis de hipocampo, pero de una manera menos invasiva y lesiva, aunque los datos de eficacia todavía siguen siendo inferiores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Álvarez JC. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de epilepsia. Madrid: Entorno Digital; 2020.
2. López-González FJ, Villanueva V, Falip M, et al. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Madrid: Luzán; 2019.
3. Schachter SC. Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology and adverse effects. In: UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects?search=antiseizure%20medication&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. [marzo 2023]
4. Fichas técnicas de los medicamentos.
5. Li Y, Chen S, Qin J, et al. Risk of seizure recurrence from antiepileptic drug withdrawal among seizure-free patients for more than two years. Epilepsy Behav. 2020;113:107485.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51:1069-77.
7. Benbadis SR, Geller E, Ryvlin P, et al. Putting all together: options for intractable epilepsy. An update algorythm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation. Epilepsy Behav. 2018;88s:33-8.
8. Engel JJr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology 2003;60:538-47.
9. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery- European standards. Eur J Neurol 2000;7:119-22.
10. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001;345:311-8.
11. McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, et al. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. Brain 2007;130:3169-83.
12. Catenoix H, Bourdillon P, Guénot M, et al. The combination of stereo-EEG and radiofrequency ablation. Epilepsy Res 2018;142:117-20.
13. Brown MG, Drees C, Nagae LM, Thompson JA, Ojemann S, Abosch A. Curative and palliative MRI-guided laser ablation for drug-resistant epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89:425-33.

CAPÍTULO 70

Estado de mal epiléptico. Código crisis

Irene García Morales
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

Beatriz Parejo Carbonell
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Pablo Mayo Rodríguez
Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

El estado de mal epiléptico (EE) es una emergencia médica y define una situación de etiología variable, en la que hay un fallo en los mecanismos de finalización de las crisis epilépticas (CE) de tal manera que estas tienen una duración excesiva o se producen de forma recurrente[1,2]. Es una situación que conlleva una morbimortalidad importante que depende de diferentes factores[3,4,5].

La etiología, que como hemos dicho es diversa, es el factor pronóstico más importante, pero existen otros como la edad o la duración del EE[6,7,8]. De todos estos factores pronósticos solo uno, la duración, es modificable[3,4].

Teniendo en cuenta esto último, y considerando el axioma «tiempo es cerebro», en los últimos años se ha definido el EE acortando los tiempos establecidos previamente, y así se han establecido dos tiempos: T1 (tiempo a partir del cual estaríamos ante un EE) de 5 minutos para EE convulsivo, 10 minutos para EE focal y 15 minutos para EE de ausencias. Y T2 (tiempo a partir del cual se produce daño neuronal que puede ser irreversible) de 30 minutos para EE convulsivo, 60 minutos para EE focal y no definido para EE ausencias (Tabla 1)[9,10].

Hay otras situaciones, que sin cumplir los criterios de EE se deben considerar y manejar como tal. Las denominadas CE en acúmulos son una de estas situaciones y representan casi el 20 % del total de las CE en urgencias. Aún no existe una definición clara y unánime, las definiciones más aceptadas son la recurrencia de 3 o más en crisis en 24 horas, 2 o más crisis en 6 horas, o 2 o más crisis en 24 horas, con recuperación entre las crisis y sin prolongarse cada una de ellas el tiempo suficiente como para considerarse un EE[11]. Estos conceptos deben adaptarse individualmente ya que la frecuencia de las crisis varía mucho según el tipo y la etiología de la epilepsia y según factores individuales del paciente. En general serían CE que se repiten con una frecuencia mayor de lo habitual y que requieren atención inmediata ya que se ha visto que, en algunos pacientes, pueden ser el inicio de un EE («pre-EE») y se asocian tanto a un alto consumo de recursos como visitas a urgencias frecuentes generando un impacto negativo en la calidad de vida de paciente y cuidadores[12].

A lo largo de este capítulo nos centraremos en los aspectos más relevantes del EE enfatizando la importancia de los tiempos en el manejo del mismo, tanto desde el punto de vista clínico como fisiopatológico.

Tabla 1. Definición de estatus epiléptico (EE) en función del tiempo (T1 y T2)

Tipo de EE	T1 (min)	T2 (min)
EE generalizado convulsivo	5	30
EE focal con alteración de consciencia	10	60
EE ausencias	15	No definido

2. EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios poblacionales han encontrado un amplio abanico de cifras de incidencia a lo largo de diferentes zonas del mundo, variando entre 3,5 y 73,7/100 000 en adultos (incidencia ajustada), y habiéndose empleado en la mayor parte de los trabajos el criterio diagnóstico temporal de 30 y 60 minutos. Estudios previos muestran una incidencia entre 3,5 y 41 por 100 000 habitantes año en Norteamérica, 9,9 y 27,2 en Europa, 1,3 y 5,2 en Asia y 10,8 en África[13]. Leitinger y cols. realizaron un estudio poblacional siguiendo la nueva definición y clasificación del EE publicada por la ILAE en 2015 en la ciudad de Salzburgo que muestra una incidencia ajustada de estatus epiléptico no convulsivo (EENC) de 12,1/100 000 habitantes[14]. También analizan las cifras referidas a un primer episodio de EE (36,1/100 000), EE con síntomas motores prominentes (24/100 000) y EE convulsivo (15,8/100 000). Indican que la incidencia detectada sería mayor por una mayor accesibilidad al EEG urgente, criterios diagnósticos más claros y un aumento de la edad de la población[14].

La incidencia es algo mayor en varones según la mayor parte de los estudios. También se ha reportado una incidencia bimodal con un pico en la infancia y otro por encima de los 60 años, siendo 3-10 veces superior en ancianos que en adultos jóvenes[15].

Respecto a la etiología, es sintomática aguda en 24,8-68,7 %, sintomática remota en 18,6-62,7 %, progresiva sintomática en 3,1-27,3 %, un 1,4-3,5 % ocurre en el contexto de un síndrome electroclínico y el 1,8-17,7 % es desconocida[16].

La mortalidad varía según la etiología, habiéndose reportado una mortalidad intrahospitalaria de 10-37 %, siendo mayor en pacientes con anoxia/hipoxia y crisis más prolongadas, y menor en el grupo con epilepsia conocida[13].

Entre el 14-46 % de los EE evolucionará a EE refractario (EER) y un 2-20 % de los episodios de EE evolucionará a EE superrefractario (EESR). Respecto al EE superrefractario, un estudio finlandés reporta una incidencia de 0,7/100 000, con una mortalidad del 36 %. Un 20 % de los pacientes con EE refractario progresó a EE superrefractario[17].

Los datos publicados son difícilmente interpretables dadas las características propias de esta entidad, incluyendo la definición temporal que ha variado a lo largo de los años, los síndromes frontera, la dificultad para la detección del EENC, el tipo de crisis y el carácter retrospectivo de los estudios. Más estudios son necesarios, y especialmente obtener datos con los nuevos criterios diagnósticos.

3. FISIOPATOLOGÍA DEL ESTATUS. MECANISMOS DE RESISTENCIA

Independientemente de la causa, existen unas alteraciones subyacentes comunes en los diferentes tipos de EE, que favorecen la persistencia de la hiperexcitabilidad neuronal y sus diferentes manifestaciones clínicas[13].

Diferentes estudios animales han demostrado, que ya en las primeras horas en las que se establece el EE, se producen alteraciones tanto estructurales como funcionales que van a favorecer el mantenimiento de las CE. En líneas generales, a nivel celular se produce un fallo en los mecanismos inhibitorios, principalmente mediados por el GABA, que favorece y aumenta la proliferación y activación de vías excitatorias. Se han descrito cambios en la estructura de los receptores GABA y en los canales de sodio que parecen favorecer la hiperexcitabilidad y la continuidad de las crisis y por otro lado aumento de glicoproteínas P, que dificulta la llegada de los medicamentos anticrisis (MAC) al sistema nervioso. Se genera así una situación en la que se favorece la persistencia de las CE y la actividad epileptiforme (AE) continua, no solo por la hiperexcitabilidad mantenida sino también por la dificultad que de tratarla con MAC[18].

Además de los cambios descritos, en los últimos años hay cada vez más estudios que apuntan a la presencia de alteraciones inflamatorias e inmunológicas, como proliferación de la glía y de los vasos cerebrales y alteración en receptores de glutamato, que pueden ser una respuesta a la situación de desequilibrio que genera el EE pero que podrían tener que ver con el daño neuronal y la epileptogénesis[19].

El mayor conocimiento de la fisiopatología de los primeros momentos, resalta la importancia del tiempo en el manejo del EE y es fundamental para mejorar el tratamiento, evitar la refractariedad que se genera en algunos casos y el daño neuronal asociado[18,19].

En la Tabla 2 se exponen algunos de los mecanismos celulares, que favorecen la iniciación y el mantenimiento del EE.

Tabla 2. Mecanismos celulares de resistencia del EE

Inicio	Bloqueantes de la fase inicial	Bloqueantes de la fase de mantenimiento
• ↓ Na y ↑ K • Antagonistas GABAa • Agonistas de glutamato (NMDA, AMPA, kainato, ↓ Mg y Ca) • Agonistas muscarínicos • Antagonistas de galanina • Agonistas de opiáceos ð • Antagonistas de opiáceos K	• Bloqueantes de canales de Na • Agonistas del GABA • Antagonistas NMDA • Mg • Antagonistas de AMPA y kainato • Antagonistas muscarínicos • Agonistas de galanina • Antagonistas de opiáceos ð • Agonistas de opiáceos K	• Antagonistas NMDA • Galanina • Dinorfina

4. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del EE son muy variadas, y se presentan de forma independiente a la etiología de este[13]. En base a dos características clínicas relevantes: la presencia o ausencia de síntomas motores prominentes, y la alteración o no del nivel de consciencia, se construye la clasificación semiológica del EE establecida por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) (Tabla 3)[9].

Mientras que las manifestaciones clínicas son fácilmente reconocibles y evidentes en el EE con síntomas motores prominentes, dichas manifestaciones son habitualmente mucho más sutiles en el EE no convulsivo (EENC) y en algunas formas de EE focal[20]. Dentro de este grupo, los signos clínicos y síntomas que pueden aparecer son los que se exponen en la Tabla 4.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: DIAGNÓSTICO

De forma complementaria a la clínica, el diagnóstico del EE se basa en dos pilares fundamentales: la video-electroencefalografía (VEEG) y las pruebas de imagen.

5.1 Video-electroencefalografía (VEEG)

La monitorización con VEEG permite el registro simultáneo de la actividad eléctrica cerebral y de la situación clínica del paciente, y representa la piedra angular en el diagnóstico del EE.

Existen una serie de situaciones clínicas que ameritan la monitorización VEEG urgente, dado que pueden tratarse de la expresión clínica de un EENC o un EE focal con síntomas sutiles[20]. Dentro de estas situaciones se encuentran:

- Paciente con CE con recuperación parcial o sin recuperación de la situación neurológica basal tras la CE.
- Cuadro de alteración del nivel de consciencia sin causa conocida.
- Cuadro confusional prolongado o deterioro cognitivo rápidamente progresivo sin causa aparente.
- Déficit neurológico focal agudo con estudio vascular normal.

La monitorización VEEG en estos casos puede facilitar la detección de CE clínicas sutiles o CE eléctricas (definidas como actividad rítmica evolutiva de al menos 10 segundos de duración), las cuales si se perpetúan en el tiempo pueden evolucionar a un EE[21].

En otros casos puede permitir el diagnóstico de EENC o EE focal, que se establece a través de la presencia de CE eléctricas o CE clínicas sutiles de más de 10 minutos de duración, CE recurrentes sin recuperación de la situación basal entre ellas, o a través de patrones periódicos mantenidos en el tiempo durante más de 30 minutos, definidos según los criterios de Salzburgo (Figura 1)[22].

Por último, la monitorización VEEG permite a su vez el diagnóstico diferencial de los cuadros clínicos previamente mencionados con otras entidades como la encefalopatía tóxica o metabólica, así como guiar y evaluar la respuesta de los MAC administrados[20].

Tabla 3. Clasificación semiológica del EE

(A)Con síntomas motores prominentes
A.1. Convulsivo (EEC) (EE tónico-clónico)
A.1.a. Convulsivo generalizado
A.1.b. Inicio focal con evolución a bilateral convulsivo
A.1.c. Desconocido (focal o generalizado)
A.2. Mioclónico
A.2.a. Con coma
A.2.b. Sin coma
A.3. Focalmotor
A.3.a. Crisis focales motoras repetidas (jacksonianas)
A.3.b. Epilepsia parcial continua
A.3.c. EE versivo
A.3.d. EE oculoclónico
A.3.e. Paresia ictal (EE focal inhibitorio)
A.4. Tónico
A.5. Hipercinético
(B)Sin síntomas motores prominentes (EE no convulsivo, EENC)
B.1. Con coma (incluyendo signos clínicos sutiles -EE sutil)
B.2. Sin coma
B.2.a. Generalizado
B.2.a.a. EE de ausencia típica
B.2.a.b. EE de ausencia atípica
B.2.a.c. EE de ausencia con mioclonías
B.2.b. Focal
B.2.b.a. Sin alteraciones del nivel de consciencia (aura continua, con síntomas autonómicos, sensitivos, visuales, olfatorios, gustativos, auditivos, emocionales/psíquicos/ experimentales)
B.2.b.b. Afásico
B.2.b.c. Con alteración del nivel de consciencia
B.2.c. Desconocido (focal o generalizado)
B.2.c.a. Autonómico

Tabla 4. Manifestaciones clínicas del EENC

Alteración del estado mental o del comportamiento
• Alteración del nivel de consciencia, que puede ser fluctuante
• Desorientación temporoespacial no explicada
• Alteración brusca del ánimo (miedo, angustia, desinhibición, irritabilidad, agresividad)
• Actitud indiferente, perplejidad, confabulación
Movimientos anormales
• Mioclonías palpebrales, peribucales o de extremidades
• Desviación tónica de la mirada con batidas nistagmoides
• Automatismos oromandibulares y verbales
• Clonías uni o bilaterales
Funciones corticales
• Alteración del lenguaje (afasia, mutismo)
• Alucinaciones visuales, ceguera, metamorfopsia
• *Déjà-vu* o *jamais-vu* prolongados
Otros
• Hemiparesia de extremidades
• Disregulación autonómica (hipertensión, sudoración, náuseas/ vómitos, midriasis, taquicardia)

5.2 Neuroimagen

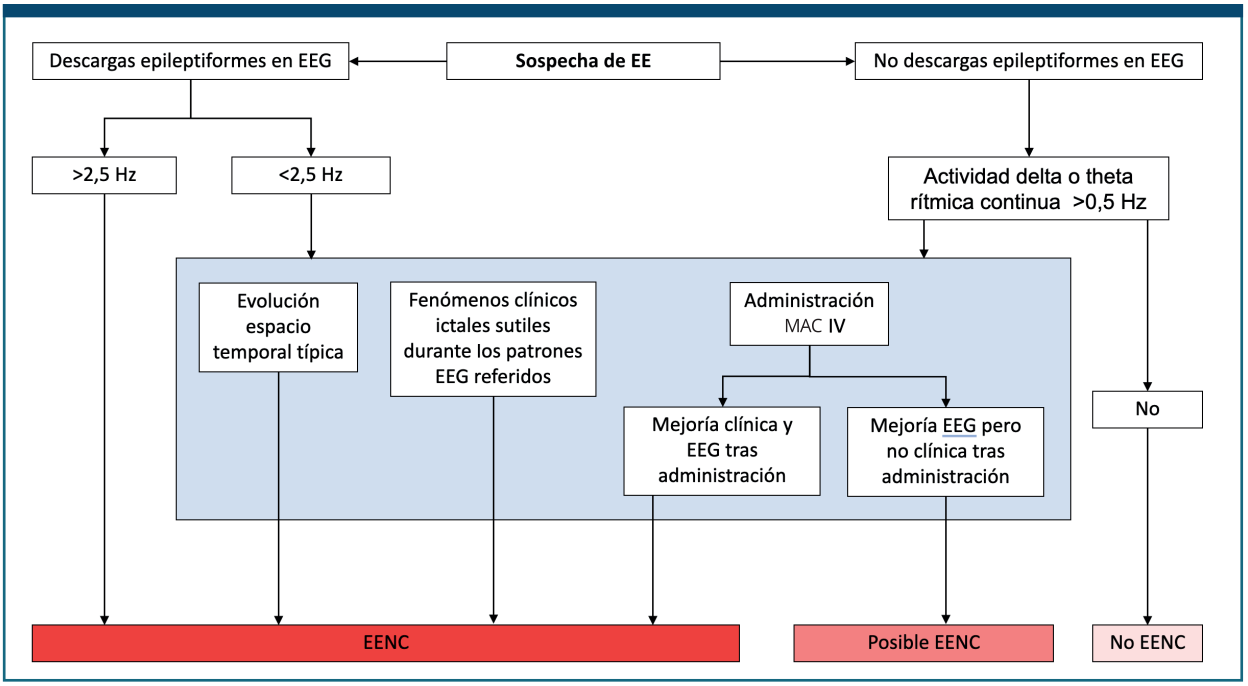
Al igual que la monitorización VEEG, la neuroimagen resulta esencial en el diagnóstico del EE. En primer lugar, y dado que puede permitir el diagnóstico etiológico (infarto o hemorragia cerebral, tumor, malformación del desarrollo cortical, patología traumática, etc.), la realización de una prueba de imagen urgente se recomienda en todos los pacientes con diagnóstico de EE. Dada su mayor disponibilidad general y la capacidad de realizarse de manera rápida, la TC cerebral representa habitualmente la técnica de elección en situaciones urgentes[23].

Por otra parte, y derivado principalmente del desarrollo técnico de secuencias de difusión y perfusión en RM y TC multimodal, incluido el PET-FDG cerebral, la neuroimagen puede jugar un papel decisivo en el propio diagnóstico del EE. Este hecho afecta principalmente a situaciones en las que la sospecha diagnóstica es de EENC o EE focal con síntomas sutiles[24].

Respecto a la RM, los hallazgos más comúnmente relacionados con el EE son el aumento de señal en secuencias T2 y FLAIR, así como la restricción en la difusión (DWI) y la eventual alteración correspondiente en los mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC) derivada del posible edema citotóxico asociado. La localización de estas alteraciones suele ser focal afectando a áreas corticales y subcorticales (característicamente ganglios basales, tálamo —especialmente núcleo pulvinar e hipocampo—) y habitualmente reversible[23,24].

En relación a las técnicas de perfusión señalar en primer lugar que, derivado del aumento del flujo sanguíneo, el patrón de perfusión habitual en el EE es el de hiperperfusión. La técnica más frecuentemente utilizada es la TC perfusión (TCP), de especial utilidad en pacientes con déficits neurológicos agudos en los que se descarta la etiología vascular, y en la que el uso de mapas de perfusión puede objetivar datos de hiperperfusión focal que habitualmente exceden un territorio vascular (Figura 2)[25]. La técnica de RM *arterial spin labeling* (ASL) permite también a través del uso de pulsos de radiofrecuencia determinar el flujo arterial cerebral, y al igual que la TCP, zonas de hiperperfusión focal.

Figura 1. Criterios diagnósticos del EE no convulsivo



EENC: criterios de Salzburgo.

Por último, el metabolismo celular cerebral puede ser evaluado mediante la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG). De esta manera, fruto del aumento del metabolismo en relación al EE, se objetivarán datos de hipermetabolismo regional[24].

En la Tabla 5 se exponen los principales hallazgos radiológicos de las técnicas descritas.

6. TRATAMIENTO

6.1 Líneas generales y fundamentos

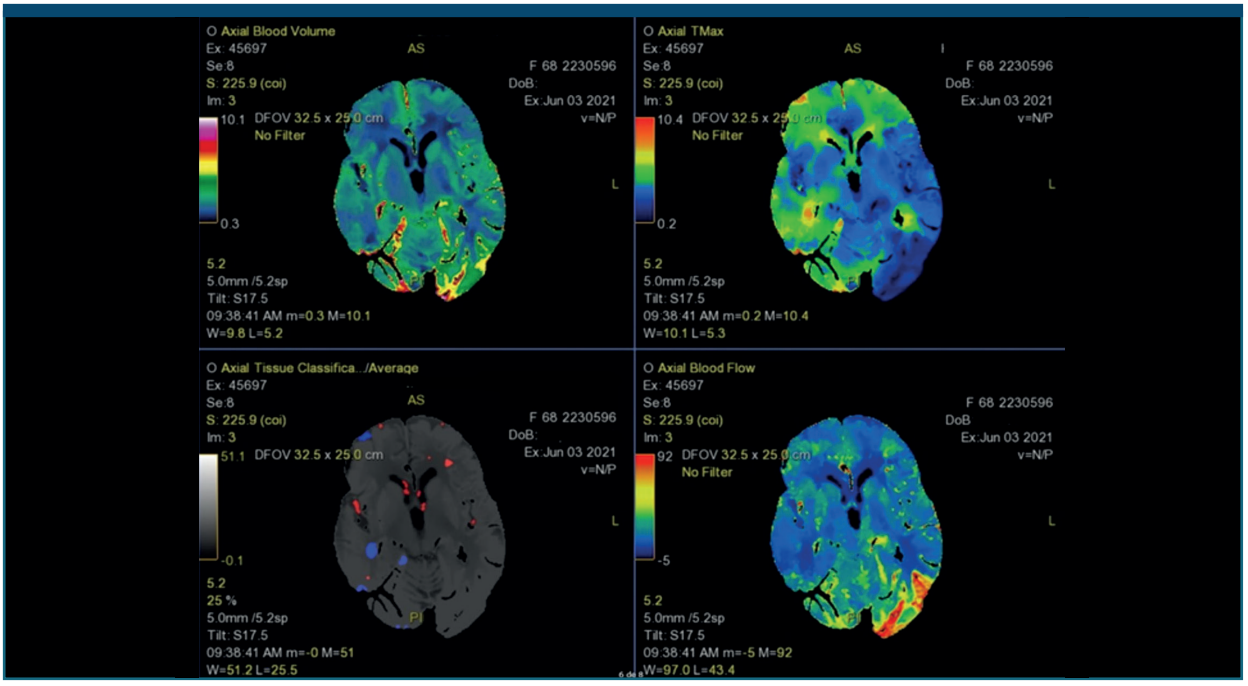
Teniendo en cuenta que ya desde el primer momento en el que ocurren las CE, se están produciendo cambios a nivel celular que pueden dificultar nuestra actuación posterior, el tratamiento del EE debe iniciarse lo más rápidamente posible[29]. Por este motivo y a partir de ahora hablaremos del tratamiento de las CE con el objetivo ideal de evitar llegar a la situación de EE y poder bloquear la CE en los primeros minutos[30].

A pesar de que esto es una norma general y en los últimos años se hace cada vez más prioritaria, todavía no se ha establecido una estrategia clara y homogénea para favorecer una actuación rápida y precisa. La evidencia acumulada en los últimos años, así como los «tiempos establecidos» refuerzan la importancia de optimizar la actuación médica tanto a nivel extra-hospitalario como hospitalario[31,32].

La relevancia del tiempo en el manejo de las CE, ha suscitado gran interés en los profesionales implicados en el tratamiento de la epilepsia y ha estimulado la realización de varios trabajos para analizar el manejo de las CE en nuestro medio hospitalario. Uno de estos trabajos evaluó la asistencia médica en el EE no convulsivo y en un grupo de EE de diferente tipo en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, se analizaron 83 episodios de EE de diferente tipo en 76 pacientes y 38 episodios de EE no convulsivo en 37 pacientes, encontrando en ambos grupos retrasos significativos en la atención tanto a nivel extrahospitalario como a nivel hospitalario, y se pudo relacionar este retraso en la atención con una mayor duración de la clínica y un peor pronóstico (tanto en calidad de vida como en mayor mortalidad)[33].

Como ya se ha referido en algunos trabajos, la mayoría de los fallos en el tratamiento del EE se pueden resumir en *too slow and too low* haciendo referencia con esto a la tardanza y la insuficiencia de dosis en el inicio del tratamiento[34,35]. Tanto uno como otro factor son modificables y por tanto ani-

Figura 2. TCP en paciente con EE



Se observa patrón de hiperperfusión en región parietooccipital izquierda con aumento del flujo sanguíneo cerebral (CBF, abajo derecha), aumento del volumen sanguíneo cerebral (CBV, arriba izquierda) y acortamiento del tiempo de tránsito medio (MTT, arriba derecha).

Tabla 5. Principales hallazgos del EE en la neuroimagen

Técnica	Hallazgos	Interpretación
RM (T2/FLAIR)	Ictal o postictal: hiperintensidad	Edema citotóxico o vasogénico
RM (DWI/ADC)	Ictal: restricción difusión	Edema citotóxico
Técnicas de perfusión (TCP, SPECT, ASL)	• Ictal: hiperperfusión • Postictal: hipoperfusión	Cambios en el flujo sanguíneo en relación a demanda de perfusión
PET-FDG	• Ictal: hipermetabolismo • Interictal: hipometabolismo	Cambios en el metabolismo celular

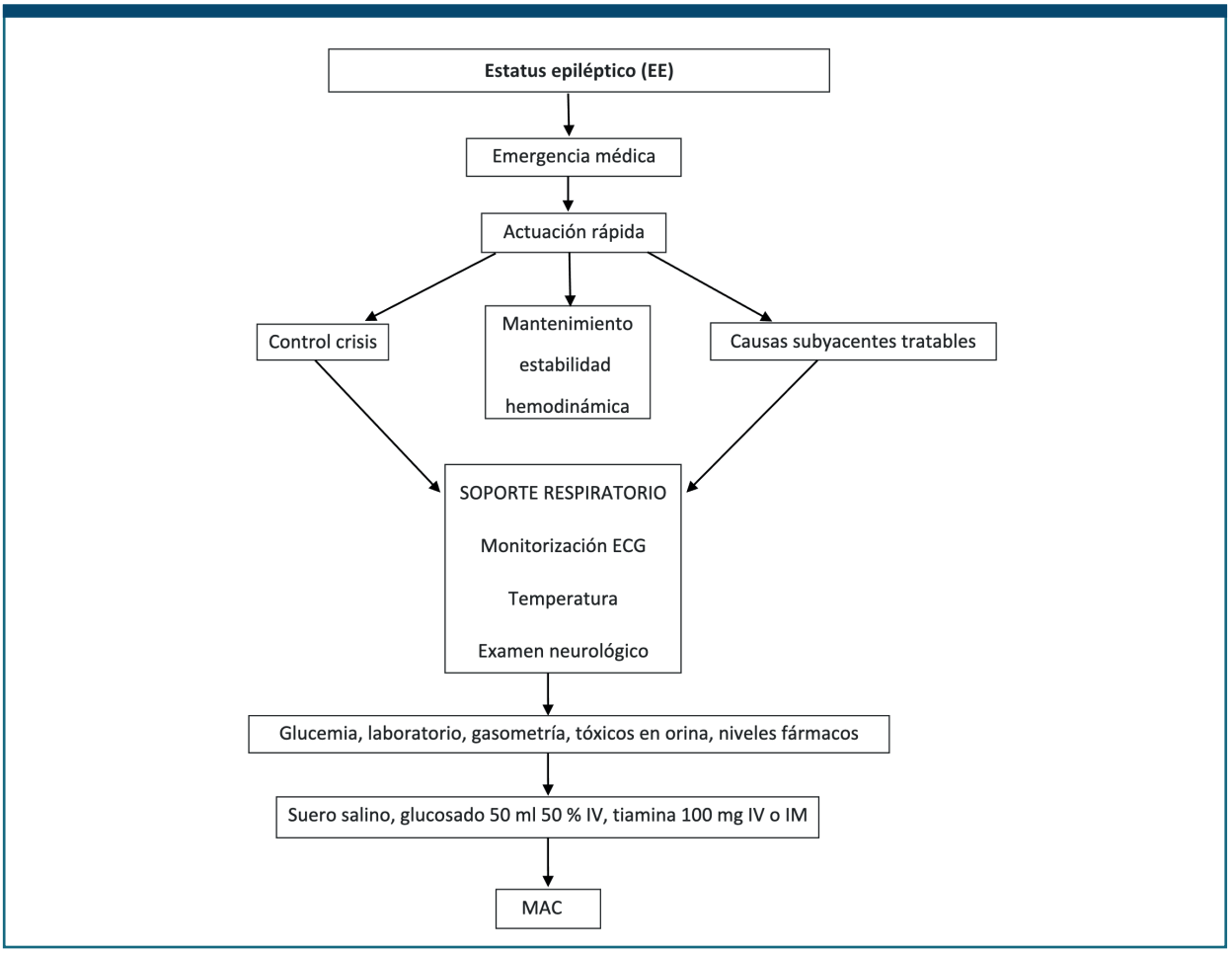
man a la creación de protocolos pongan solución a estos dos factores negativos en el manejo del EE.

Con el objetivo de conseguir esto, se ha publicado recientemente un documento de consenso que hace referencia al manejo urgente de las CE en España y recoge la opinión de un grupo de expertos dedicados a la epilepsia desde diferentes especialidades médicas, neurología y neurología infantil, urgencias hospitalarias y extra hospitalarias, y medicina intensiva[12].

En este documento se intenta establecer unas bases homogéneas de actuación en diferentes niveles asistenciales y situaciones, que pretenden optimizar los tiempos y se proponen unos criterios de activación de un futuro Código Crisis (CC). Se proponen también esquemas de tratamiento farmacológico, sin olvidar la importancia de ciertas cuestiones básicas, que siempre se deben tener en cuenta ante un paciente con CE graves y que facilitan el manejo y la solución de causas específicas. En este sentido, es importante considerar que la obtención de determinada información al inicio del tratamiento nunca debe retrasar el inicio del mismo, pero sí puede darnos pistas sobre las causas, alguna de ellas tratables en el momento agudo. Por otro lado, el mantenimiento de una situación hemodinámica estable es otro punto a tener en cuenta en todo momento por los efectos sistémicos de las propias CE y de los MAC. Por tanto, es importante conseguir una actuación coordinada y reglada para no olvidar ningún paso y conseguir un tratamiento óptimo del paciente (Figura 3)[12].

Un dato importante a la llegada del paciente al hospital es conocer «cuánto tiempo ha transcurrido desde el inicio de la CE»[36]. Teniendo en cuenta lo que sabemos hoy día de la fisiopatología, cuanto mayor haya sido la duración de la clínica, más difícil va a resultar que responda al tratamiento ya que probablemente ya se han producido cambios celulares que marcan la resistencia al tratamiento como la internalización

Figura 3. Algoritmo del manejo inicial del estatus epiléptico



de los receptores GABA que hace menos efectivas a las benzodiacepinas (BZD) o el aumento de proteínas transportadoras que dificulta la llegada de los fármacos al sistema nervioso. Considerando esto, es importante administrar un tratamiento con BZD e iniciar una biterapia precoz en los primeros minutos si el paciente continúa con clínica a la llegada de los servicios de emergencia extrahospitalaria, o bien cuando llega a urgencias[37]. Además, se debe asegurar la continuidad del tratamiento y la monitorización clínica y EEG en todos los casos que sea posible, y trasladar al enfermo a una unidad de cuidados intensivos cuando haya compromiso de la vía aérea o inestabilidad hemodinámica. La información sobre el estado de salud y los antecedentes médicos también determinan la gravedad de la CE y el EE y la probabilidad de las complicaciones sistémicas y por tanto son fundamentales para decidir el traslado a una unidad de cuidados intensivos[38].

Las guías incluyen fundamentalmente protocolos de actuación a nivel hospitalario, sin embargo, no suelen incluir pautas de actuación precisas a nivel extrahospitalario, donde no siempre es fácil actuar con rapidez, y en ocasiones no hay posibilidad de iniciar tratamiento[32]. Por este motivo y teniendo en cuenta que es una fase fundamental para optimizar los tiempos, se han hecho recomendaciones y pautas a seguir también a este nivel en el documento de consenso al que nos hemos referido previamente[12]. No podemos olvidar extraer analítica para descartar alteraciones metabólicas tratables y asociadas a EE y determinación de tóxicos en casos concretos. Si hay sospecha clínica de déficit vitamínico, administrar tiamina (vitamina B1) a dosis adecuadas y vía intravenosa.

6.2 Medicamentos anticrisis (MAC)

Antes de pasar a comentar los diferentes tratamientos, es importante resaltar que, dada la importancia de una actuación precoz, es evidente que la actuación de la familia o acompañantes del paciente, así

como de los servicios de emergencia extra-hospitalarios, puede cambiar el curso de los acontecimientos, evitando tratamientos agresivos y estancias prolongadas en el hospital[39,40]. Por tanto, uno de los primeros pasos a dar en el manejo urgente de las CE y el EE debe ser la formación de los pacientes, así como de las personas cercanas a ellos. Es importante transmitir la importancia de la precocidad del tratamiento ante una CE, así como la información adecuada sobre la forma de administración de los MAC de rescate en situaciones de urgencia (cuándo, cómo, y cuánto). Un estudio de 2017 en el que se analizan estos aspectos en población pediátrica, mostró que, aunque la mayoría de los familiares tenía BZD de rescate en su domicilio (87 %), solo el 60 % había recibido instrucciones para usarlas en el domicilio y menos de la mitad (42 %) las había utilizado[41]. Así pues, tenemos un amplio margen de mejora en esta fase y debemos insistir en ello.

Pasando a los MAC, vamos a considerar tres grupos en función del orden de uso de los mismos.

6.2.1 Benzodiacepinas: primera línea

En la fase extra-hospitalaria, las BZD adquieren un papel relevante y deben tener un uso más generalizado por los familiares de los pacientes con riesgo de CE graves. La posibilidad de la administración por vía rectal (diazepam), oral o nasal (midazolam), facilita su uso precoz, antes de que se inicien los procesos que determinan la resistencia al tratamiento y la ineficacia de los fármacos[42-45]. Las BZD son los únicos MAC con suficiente evidencia científica (recomendación IA) como tratamiento inicial del paciente con CE y EE. Se ha demostrado que son seguras y eficaces, y el uso precoz, en los primeros 5 minutos, se asocia con un mejor control de las CE y una disminución de la morbimortalidad en EE y en crisis en acúmulos[46]. Un estudio reciente con datos procedentes de modelos animales afirma que la administración de BZD en los 5 primeros minutos del inicio de una crisis es clave en la buena evolución, mejorando la morbimortalidad y reduciendo los ingresos en unidades de cuidados intensivos[47]. Además, varios estudios prospectivos demostraron una relación entre el retraso en la administración de las BZD y el mal pronóstico en pacientes con EE, tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo por cada minuto de retraso en el tratamiento suponía un 5 % de riesgo acumulado para que las crisis duraran más de 60 minutos. A pesar de la evidencia existente, todavía los trabajos demuestran que no se usan como se debería y no todos los pacientes con epilepsia reciben BZD de forma precoz tanto por parte de familiares ante una CE en domicilio como por los servicios de emergencia extra-hospitalarios.

Respecto a qué BZD usar y qué vía utilizar, en la fase pre-hospitalaria y en el contexto del domicilio se prioriza la utilización de MAC por vía oral/nasal fácilmente administrables y con acción inmediata (Tablas 6 y 7). Disponemos de varias BZD para una administración rápida por vía no intravenosa (IV), midazolam (MDZ) nasal (IN), oral (VO) e intramuscular (IM), lorazepam (LZP) oral y diazepam (DZP) rectal. Actualmente las terapias aprobadas no IV son el DZP rectal y el MDZ IM; otras opciones como el MDZ IN, bucal u oral (en menores de 18 años sí están en ficha técnica), LZP VO o DZP VO se pueden utilizar como fuera de ficha técnica (*off-label*). Estudios recientes demuestran la superioridad de MDZ sobre DZP rectal tanto por vía VO como IN como IM[43,48]. No se ha comparado hasta el momento LZP VO con otras BZD. Si se dispone de acceso venoso las BZD por vía intravenosa (IV) son de elección, y el DZP y LZP han demostrado una eficacia similar[49,50]. Al no disponer de LZP en nuestro medio, el DZP es la BZD IV de elección por su mejor nivel de evidencia y recomendación (1A), aportando como ventajas un inicio de acción rápido (1-3 minutos) y efecto poco duradero (10-30 minutos). El MDZ IV es otra opción de características similares, que se suele utilizar más en tercera línea ya que no resulta tan eficaz como las BZD IV mencionadas si se tiene en cuenta el tiempo total de administración. El clonazepam (CNZ) IV es una buena alternativa a las anteriores, con inicio de acción más lento (3-10 minutos) pero con efecto más duradero (12 horas) por lo que resulta de interés en crisis en acúmulos y como terapia de mantenimiento en EE[51]. Respecto al CNZ, tenemos que advertir que en el 2016, en un informe del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), se incluyeron varios MAC como fármacos de alto riesgo para el personal laboral en edad reproductiva, indicando medidas especiales para su administración. Uno de ellos es el CNZ, y en este caso se advierte que se debe administrar con guante simple (grupo 3)[52].

En los últimos años están surgiendo otras vías de administración de las BZD como la inhalada, y se ha generado un dispositivo para administrar alprazolam por esta vía (*Staccato system*) que se está evaluando en ensayo clínico, o la subcutánea[42].

Tabla 6. MAC primera línea en EE: ventajas e inconvenientes de las benzodiacepinas

	Lorazepam (LZP)	Diazepam (DZP)	Midazolam (MDZ)
Ventajas	• Acción rápida IV • Acción prolongada tras una sola inyección • Amplia experiencia niños y adultos • Eficacia demostrada en ensayos clínicos	• Acción rápida vía IV • Vía rectal • Mucha experiencia en niños y adultos • Disponible	• Acción rápida por cualquier vía • Solubilidad en agua • Eficaz por vía oral e intranasal • Bajo riesgo acumulación
Inconvenientes	• Tolerancia rápida • Efectos adversos por solvente	• Acción corta por redistribución • Acumulación y riesgo de sedación prolongada y depresión respiratoria • Efectos adversos por solvente	Corta duración (riesgo de recurrencia crisis)
Dosis	• Adultos: 4 mg IV • Niños: 0,1 mg/kg IV (máximo: 4 mg)	• Adultos: 10 mg IV • Niños: 0,3 mg/kg IV (máximo: 10 mg)	• IV: 0,2 mg/kg bolo (máximo: 2 mg/kg) • Bucal/nasal: 0,5 mg/kg • Perfusión: 0,05-2 mg/kg/h

Tabla 7. Benzodiacepinas: formas de administración

	Vía	Adulto	Niños	Nivel evidencia
Clonazepam **Amp 1 mg/ml**	• IV • Administrar por médico	• 1 mg IV bolo (máximo: 0,5 mg/min) • Si es necesario se puede repetir bolo pasados 5 minutos (máximo: 3 mg)	0,25-0,75 mg/kg (máximo: 2 mg)	IIIB
Diazepam **Amp 10 mg/10ml** **Diluir 1 mg/ml**	• IV • Administrar por médico	• 5-10 mg IV bolo (máximo: 5 mg/min) (0,15 mg/kg) • Si es necesario se puede repetir hasta un máximo de 20 mg (dosis total) • 5 mg (ancianos, <50 kg)	0,3 mg/kg (máximo 5 mg si <50 kg) (máximo 10 mg si >50 kg)	• IA • Elección IV
Diazepam **Cánulas 5-10 mg**	• Rectal • Médico, personal no sanitario	• 5 mg (ancianos, <40 kg) • 10 mg (>40 kg) • Puede repetir dosis pasados 10 minutos	• 0,3-0,5 mg/kg (máximo 10 mg) • Dosificación - 5 mg (<15 kg) - 10 mg (>15 kg)	IIA
Midazolam **Amp 15 mg/3ml y 50 mg/10ml**	IV / IM	• 1-2 mg/min (0,1-0,2 mg/kg, IV/IM) • 5-10 mg (IV/IM) • Puede repetir dosis pasados 10 minutos (máximo: 15 mg)	0,2 mg/kg (máximo 10 mg)	• IA IV • IIA IM
Midazolam **Solución bucal jeringa 2,5/5/7,5/10 nmg**	• Bucal (oral, nasal) • Médico, personal no sanitario	• 5 mg (ancianos, <40 kg) • 10 mg (>40 kg) • Puede repetir dosis pasados 10 minutos	• Por peso: 0,5 mg/kg (máximo 10 mg bucal) • Por edad: - 3 meses - <1 año: 2,5 mg - 1 año - <5 años: 5 mg - 5 años - <10 años: 7,5 mg - 10 años - <18 años: 10 mg	IIB
Lorazepam **Comp 1 mg**	• Oral • Médico, personal no sanitario	1-2 mg	0,1 mg/kg (máximo: 4-6 mg)	IIIB
Clonazepam **Comp 0,5-2 mg** **Gotas orales 2,5 mg/ml**	Oral	0,5-1 mg entre labio y encía	No recomendado en niños	IIIB

Tabla 8. MAC de segunda línea en el EE

	Vía	Adulto	Niños	Nivel evidencia
Fenitoina **Amp 250 mg** **Diluir en 250 cc suero salino (NO glucosado)** **Envase plástico**	IV	20-30 mg/kg 25-50 mg/min bolo (perfusión máxima: 1 mg/kg/min >20 min) Se puede repetir bolo 10 mg/kg	18-20 mg/kg (máximo: 1000 mg)	IA ** ahora incluida en medicación de riesgo laboral, grupo 2
Fenobarbital **Amp 200 mg**	IV	15-20 mg/kg, 100 mg/min se puede dar dosis adicional 20-25 mg/min hasta máximo de 20 mg/kg	15-20 mg/kg en 20 min	
Valproico **Amp 400 mg** **Con o sin diluir**	IV	20-40 mg/kg 15-20 mg (ancianos, <50 kg) 15 min infusión	>2 años 20-40 mg/kg (máximo: 1500 mg)	IIB ** ahora incluida en medicación de riesgo laboral, grupo 3
Levetiracetam **Amp 500 mg** **Diluir en 100 cc**	IV Oral	3000-4500 mg en 15-20 min (30-60 mg/kg; máximo: 4500 mg) 1000-3000 mg	40-60 mg/kg (máximo: 4500 mg)	IIC
Lacosamida **Amp 200 mg** **Con o sin diluir**	IV Oral	100-400 mg en 15-20 min, diluido (6 mg/kg) 200-400 mg	5-10 mg/kg (máximo: 200-400 mg)	IIIC
Brivaracetam **Amp 50 mg** **Con o sin diluir**	IV Oral	100-200 mg (2 mg/kg) en 10-15 minutos 100-200 mg	50 mg (<40 kg) No hay dosis establecida	IV
Carbamacepina	Oral	200-400 mg	10-20 mg/kg	IV
Topiramato	Oral	400-600 mg	5 mg/kg (máximo: 200 mg)	IV
Perampanel	Oral SNG	12-16 mg (oral); 16-24 mg (SNG)	20 kg: 2-4 mg (máximo: 6 mg) 20-30 kg: 4-6 (máximo: 8 mg) >30 kg: 4-8 mg (máximo: 12 mg)	IV

6.2.2 MAC de segunda línea

Como ya hemos adelantado, cada vez hay más recomendaciones para administrar estos MAC de forma más precoz (primeros 5 minutos en EEC y 10-15 minutos en el estado epiléptico no convulsivo (EENC)) y tras haber administrado las BZD, independientemente de si han controlado o no las CE[1,2]. El retraso en el inicio de la administración de estos MAC así como la administración a dosis infraterapéuticas se asocia mayor refractariedad y peor pronóstico por lo que en caso de no disponer de EEG inmediato para monitorizar el resultado de las BZD, si la clínica es sospechosa, se recomienda administrar las dosis de carga de estos MAC recomendadas para EE.

Los MAC IV disponibles para el tratamiento del EE son fenitoína (PHT) y fosfenitoína (fPHT) (no disponible en España), fenobarbital (PB), valproico (VPA), levetiracetam (LEV), lacosamida (LCM) y brivaracetam (BRV) (Tabla 8)[53]. Ninguno de ellos ha demostrado una clara superioridad frente al resto entre otros motivos por falta de estudios que los comparen de forma adecuada. Solo se ha llevado a cabo en los últimos años un ensayo clínico (*Established Status Epileptic Trial*, ESETT) para comparar la eficacia en el control de las CE entre fPHT, VPA y LEV. Los resultados mostraron una eficacia similar de los tres MAC en el control de las crisis por lo que la elección del MAC viene determinada sobre todo por el perfil de seguridad y del paciente, reconociendo prescripción fuera de ficha técnica en la mayoría[54].

La PHT es el MAC clásico de elección en segunda línea y es el único con recomendación FDA (nivel de evidencia I)[1,10] pero su bajo perfil de seguridad (contraindicado en cardiópatas, inductor enzimático, posología compleja o irritación local) y la aparición

de alternativas limita su elección. No se contempla fPHT en nuestro país desde su retirada en 2012 por reacciones adversas letales.

El PB fue un fármaco pionero en el EE, antes incluso que las BZD y PHT, que ha ido quedando relegado por menor perfil de seguridad. En la actualidad siguen siendo los MAC más utilizados en países en vías de desarrollo, debido a su bajo coste y por tanto mayor disponibilidad[4].

El VPA fue aprobado en Europa como alternativa a PHT por su mejor tolerancia. No es cardiotóxico, pero por su metabolismo e interacciones está contraindicado en pacientes con hepatopatía y/o coagulopatía. Tampoco se recomienda en mujeres en edad fértil por sus efectos teratogénicos[4,10,55].

Al igual que el CNZ, la PHT y el VPA fueron también considerados como fármacos de alto riesgo para el personal laboral en el informe del INSHT del 2016. Al considerarlos dentro de los grupos 2 y 3 de riesgo, se establecieron una serie de medidas para su administración, para preservar la seguridad del personal que administra los fármacos. Algunas de estas medidas suponen la utilización de doble guante, aislamiento, y mascarilla al abrir y manipular el continente (esto último en el caso de la PHT) y por tanto pueden ocasionar un retraso en la preparación y administración[52]. En algunas comunidades autónomas han sido retirados de las ambulancias en los servicios de emergencias para minimizar la exposición del personal médico a estos medicamentos y se han sustituidos por otros MAC más nuevos y seguros, que han demostrado no ser inferiores en cuanto a eficacia.

El LEV es un MAC con diferente mecanismo de acción que no es inferior a los anteriores, pero se prefiere sobre todo en pacientes con alta comorbilidad por su mejor perfil farmacológico, destacando su cinética lineal, ausencia de interacciones y fácil administración con conversión VO: IV 1:1[56.] En insuficiencia renal se requiere ajuste de dosis. Diversos autores proponen al LEV como MAC de elección en segunda línea y así se propuso en el documento de consenso en el ámbito extra-hospitalario[57-59].

La LCM tiene también buen perfil farmacológico, su mecanismo de acción se caracteriza por una inhibición más fisiológica de los canales de sodio que PHT y con eficacia no inferior a fPHT[60,61]. Se le considera una alternativa a los anteriores destacando una mayor eficacia cuanto más precoz se administre[62,63]. Se considera ya como MAC de segunda línea de elección en diversos trabajos y asimismo se incluyó en el documento de consenso como primera opción en el ámbito hospitalario tanto en pacientes que han recibido LEV en extra-hospitalaria o bien como alternativa a LEV[64].

El BRV un nuevo MAC IV de la familia del LEV, que muestra mayor afinidad por la proteína SV2A y por ende mayor eficacia. Se han publicado series pequeñas en las que se ha utilizado en EE[65-67].

El topiramato (TPM) administrado por sonda nasogástrica en pacientes con epilepsia generalizada y EER convulsivo es otra alternativa a los anteriores en dosis de 200-400 mg[10,68].

Finalmente, otro fármaco que puede ser opción por vía oral o nasogástrica es el perampanel (PER) a dosis altas 12-16 mg[69].

Como ya se ha mencionado, las evidencias de los trabajos en pacientes con EE, apoyan la utilización de una biterapia precoz para el tratamiento urgente de las crisis que se prolongan y cumplen criterios de EE. Se recomienda administrar BZD y MAC de segunda línea en los primeros 15 minutos tras el inicio de cualquier tipo de crisis[70].

6.2.3 MAC de tercera línea

Los MAC de tercera línea suelen reservarse habitualmente para los pacientes con EER convulsivos. En EE focales sobre todo cuando no hay alteración del nivel de conciencia, la estrategia es más conservadora alternando MAC de segunda línea y evitando en la medida de lo posible la inducción del coma[71].

Dada la falta de evidencia de superioridad entre estos fármacos, la estrategia terapéutica depende, fundamentalmente, de la estabilidad hemodinámica, necesidad imperiosa de interrumpir las CE y la experiencia profesional (Tabla 9)[72].

En pacientes con inestabilidad hemodinámica se prefiere el coma no barbitúrico con MDZ por su mayor seguridad y rapidez de acción, así como por disponer de antídoto. El propofol es una alternativa a dosis bajas que no está exento de riesgos (síndrome de infusión por propofol). El coma barbitúrico con pentobarbital o tiopental se suele reservar como rescate al coma no barbitúrico[73].

Recientemente se ha recuperado a la ketamina como anestésico que puede ser de utilidad en el EER y EESR por su acción anti-NMDA en pacientes con o sin coma inducido[74]. Aunque la ketamina se ha considerado tradicionalmente como tratamiento de tercera línea, estudios recientes proponen considerar su administración de forma precoz. Este fármaco tiene un efecto neuroprotector bien reconocido y existen estudios en modelos animales que apoyan su uso en fases iniciales del EE[75,76].

6.2.4 Otras consideraciones

Si a pesar del tratamiento con estos fármacos no conseguimos controlar el EE, es importante reevaluar determinadas cuestiones:

- Reconsiderar si puede haber una etiología subyacente tratable, sobre todo patología infecciosa, inflamatoria o metabólica o bien lesiones estructurales en las pruebas de imagen que puedan ser susceptibles de tratamiento quirúrgico.
- Determinar los niveles de fármacos en sangre y verificar que son correctos.
- Analizar cuidadosamente el EEG: confirmar que se ha conseguido la supresión de CE.

Si a pesar de todo, no conseguimos mejoría, quedan una serie de alternativas terapéuticas, que se ensayan en último caso y que exponemos en la Tabla 10.

6.2.5 Tendencias futuras

Las investigaciones en el tratamiento del EE buscan por un lado nuevas terapias que consigan controlar las crisis antes y mejor y por otro, estrategias para prevenir el daño cerebral secundario (neuroprotección).

Un tratamiento no farmacológico que se está ensayando para conseguir el control de las crisis es la hipotermia. Aunque no hay demasiados datos sobre este procedimiento, sí hay alguna evidencia de que favorece la terminación de crisis ya que aumenta el umbral convulsivógeno. La combinación de la hipotermia moderada con tiopental fue efectiva en el tratamiento del EE en un grupo de pacientes pediátricos[77].

Cada vez se da más importancia a los tratamientos neuroprotectores y las líneas de investigación crecen en este campo. La prevención del daño celular es importante no solo porque puede evitar secuelas neurológicas sino también porque favorece la terminación de las crisis. Se están ensayando numerosos compuestos en modelos de EE en animales, cuyo principal mecanismo de acción consiste en actuar sobre vías excitotóxicas (bloqueo de receptores NMDA, canales de calcio), sin embargo, todavía no tenemos información suficiente que permita recomendar el uso de estos fármacos en el humano. Otro punto importante es que ninguno de estos fármacos con probado efecto neuroprotector y restaurador del daño celular es antiepileptogénico, por lo que no hay una relación tan directa y tan clara entre el daño estructural macro y microscópico y el desarrollo de epilepsia y hay que intentar descubrir qué otros mecanismos están implicados en la génesis de las crisis tanto en cerebros aparentemente normales como en aquellos con lesiones. Si tenemos en cuenta los cambios bioquímicos y celulares que ocurren en los primeros momentos del EE, así como la existencia probable de alteraciones inflamatorias, la búsqueda de nuevos tratamientos y de tratamientos antiepileptogénicos probablemente debe orientarse hacia estas primeras fases del estado de mal epiléptico.

7. CÓDIGO CRISIS

Siguiendo con el objetivo de optimizar los tiempos de manejo de las CE en el documento de consenso previamente mencionado se planteó la creación de un código crisis (CC), procedimiento inexistente a nivel nacional ni internacional. Con el CC se facilitaría la detección del EE y de las CE de alto riesgo como las crisis en acúmulos y la atención rápida, eficaz y sistematizada de las mismas, mejorando el pronóstico de los pacientes.

En la Comunidad de Madrid se inició en el año 2021 un Proceso Asistencial para el manejo de las Crisis Epilépticas Urgentes en el que se incluye la activación del CC con unos criterios establecidos, que se exponen en la Tabla 11 y un procedimiento a seguir. Este procedimiento asistencial fue aprobado por el SERMAS en agosto de 2022 y se ha implementado oficialmente en noviembre 2023.

8. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El EE se define como la situación producida por el fallo en los mecanismos de finalización de las

Tabla 9. Tratamiento del EE en la UCI: dosis mínimas de anestésicos

	Bolo inicial	Infusión
Midazolam	0,03-0,3 mg/kg a 4 mg/min	0,05-0,2 mg/kg/h Dosis máxima: 1,3-3 mg/kg/h
Propofol	2-2,5 mg/kg	0,3-4 mg/kg/h
Tiopental	3-5 mg/kg in 3-5 min; repetir bolo 1-2 mg/kg 3 min después	3-7 mg/kg/h
Ketamina	0,5-3 mg/kg	0,1-3 mg/kg/h

García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, *et al.*[12].

Tabla 10. Alternativas terapéuticas del EE altamente refractario

No farmacológicas	Farmacológicas
Cirugía	Ketamina
Estimulación cerebral profunda	Lidocaína
Estimulación magnética transcraneal	Anestésicos inhalados
Terapia electroconvulsiva	
Dieta cetógena	

Tabla 11. Criterios de activación y exclusión del Código Crisis

Criterios activación
• EE focal con afectación del nivel de consciencia o EE generalizado: a efectos prácticos cuando se prolonguen más de 5 minutosr- EE focal sin alteración del nivel de consciencia en <16 años • Sospecha de estatus epiléptico no convulsivo (EENC) (bajo nivel de consciencia, confusión sin causa o estado postcrítico con afectación del nivel de consciente >1 hora) • Déficit neurológico focal postcrítico de nueva aparición • CE en acúmulos: 2 o más crisis generalizadas tónico-clónicas o focales con alteración del nivel de consciencia en un periodo menor de 24 horas, sin cumplir criterios de estatus epiléptico • Primera CE en <1 mes de vida
Criterios exclusión
• En adultos, situación previa de gran dependencia en relación con enfermedad progresiva (Rankin 3-4) • Pacientes en seguimiento por la Unidad de Cuidados Paliativos

crisis epilépticas de tal manera que estas tienen una duración excesiva o se producen de forma recurrente.

- Representa una emergencia médica con importante morbimortalidad asociada, en la que el tiempo representa el principal factor pronóstico modificable.
- En función de las manifestaciones clínicas se reconocen dos tipos de EE: EE con síntomas motores prominentes y EE sin síntomas motores prominentes (EE no convulsivo).
- El diagnóstico se lleva a cabo mediante la clínica y las pruebas complementarias: video-electroencefalografía y pruebas de neuroimagen funcional.
- La instauración del tratamiento debe realizarse en los primeros minutos, ya que de ello depende en gran medida el pronóstico del paciente.
- Existen varias líneas terapéuticas en el tratamiento: benzodiacepinas (primera línea), medicamentos anticrisis (segunda línea) y fármacos sedantes (tercera línea).
- La creación de un proceso asistencial para las CE urgentes y un CC, permite organizar el manejo y optimizar el tiempo de actuación, factor claramente relacionado con el pronóstico de los pacientes con epilepsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. Neurologia [Internet]. 2016 Mar;31(2):121-9.
2. Grupo de Epilepsia de la SEN. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guía de Neurología. 2012.
3. Hocker SE. Status Epilepticus. Continuum (Minneap Minn) [Internet]. 2015 Oct;21(5 Neurocritical Care):1362-83.
4. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. The Lancet Neurology. 2015. p. 72(6):650-5.
5. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia [Internet]. 1994;35(1):27-34.
6. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. J Neurol [Internet]. 2008 Oct;255(10):1561-6.
7. González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. Eur J Neurol [Internet]. 2016 Oct;23(10):1534-40.

8. Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodríguez N, et al. Prognosis of status epilepticus (SE): Relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. Epilepsy Behav [Internet]. 2015 Aug;49:138-40.
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia [Internet]. 2015 Oct;56(10):1515-23.
10. Santamarina E, Abraira L, Toledo M. Update in status epilepticus. Med Clin (Barc) 2019;153(2):70-77.
11. Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K. Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. Seizure [Internet]. 2018 May 21.
12. García Morales I, Fernández Alonso C, Behzadi Koochani N, et al. Emergency management of epileptic seizures: a consensus statement. Documento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente. Emergencias. 2020;32(5):353-362.
13. Johnson EL, Kaplan PW. Status epilepticus: Definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. Seminar Neurol. 2020 Dec;40(6):647-651.
14. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohracher A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: a population-based study on incidence, causes, and outcomes. Epilepsia 2019;60:53-62.
15. Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? Seizure. 2020 Feb;75:131-136.
16. Leitinger M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashivili T, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears and oranges. A critical review. Epilepsy Behav. 2020 Feb;103(Pt A):106720.
17. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, B.cklund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. Epilepsy Behav 2015;49:131-4.
18. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. Seizure. 2019;68:16-21.
19. Trinka E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. Curr Opin Neurol [Internet]. 2016 Apr;29(2):189-98.
20. Anciones Martin C, García Morales I, Parejo Carbonell B. Monitorización video-EEG y diagnóstico de estado epiléptico. En: Manual de Neurología Crítica para Neurólogos. Madrid: Ediciones SEN; 2023. p. 47-60.
21. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? Epilepsy Behav. 2015;49:203-222.
22. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 2013;54 Suppl 6:28-29.
23. Meletti S, Monti G, Mirandola L, Vaudano AE, Giovannini G. Neuroimaging of status epilepticus. Epilepsia. 2018;59 Suppl 2:113-119.
24. Guerriero RM, Gaillard WD. Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus. Seizure. 2019;68:46-51.
25. Hernández-Holgado M, Mayo P, Parejo B, Romeral M, Vivar-Vela M, García-Morales I. Importance of CT-perfusion in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus in the emergency department: a case report. Emergencias. 2023;35(2):158-159.
26. Gaínza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. Seizure [Internet]. 2018 Jun 1.
27. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2018;1:CD001905.
28. Billington M, Kandalaft O, Aisiku I. Adult Status Epilepticus: A Review of the Prehospital and Emergency Department Management. J Clin Med [Internet]. 2016 Aug 23;5(9):74.
29. Fernández Alonso C. Monografías de emergencias. Actualización: tratamiento de las crisis epilépticas en urgencias. Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias. 2014;1-22.
30. Gutiérrez-Viedma Á, Parejo-Carbonell B, Cuadrado ML, Serrano-García I, Abarrategui B, García-Morales I. The relevance of timing in nonconvulsive status epilepticus: A series of 38 cases. Epilepsy Behav. 2018;82:11-16.
31. Kämppi L, Mustonen H, Soinila S. Analysis of the Delay Components in the Treatment of Status Epilepticus. Neurocrit Care [Internet]. 2013 Aug 2;19(1):10-8.
32. Pellock JM, Seinfeld S. Is there a need for further trials for the treatment of prolonged seizures? Epileptic Disord [Internet]. 2014 Oct;16 Spec No:S103-7.
33. Silverman EC, Sporer KA, Lemieux JM, Brown JF, Koenig KL, Gausche-Hill M, et al. Prehospital Care for the Adult and Pediatric Seizure Patient: Current Evidence-based Recommendations. West J Emerg Med [Internet]. 2017 Apr;18(3):419-36.
34. Alvarez V, Rossetti AO. Monotherapy or Polytherapy for First-Line Treatment of SE? J Clin Neurophysiol [Internet]. 2016 Feb;33(1):14-7.
35. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. Epilepsia [Internet]. 2010 Oct;51(10):2159-67.

36. Lambrechtsen FACP, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. Epilepsia [Internet]. 2008 Apr;49(4):615-25.
37. Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, Abend NS, Arya R, Brenton JN, et al. Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. JAMA Neurol [Internet]. 2018 Apr 1;75(4):410.
38. Gaínza-Lein M, Benjamin R, Stredny C, McGurl M, Kapur K, Loddenkemper T. Rescue Medications in Epilepsy Patients: A Family Perspective. Seizure [Internet]. 2017 Nov;52:188-94.
39. Maglalang PD, Rautiola D, Siegel RA, Fine JM, Hanson LR, Coles LD, et al. Rescue therapies for seizure emergencies: New modes of administration. Epilepsia [Internet]. 2018 Oct;59 Suppl 2:207-15.
40. Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis. Neurology [Internet]. 2015 Nov 24;85(21):1859-68.
41. Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE. Intravenous and Intramuscular Formulations of Antiseizure Drugs in the Treatment of Epilepsy. CNS Drugs [Internet]. 2015 Dec;29(12):1009-22.
42. Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. J Control Release [Internet]. 2016 Sep;237:147-59.
43. Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. Epilepsy Behav [Internet]. 2016 Oct;63:109-17.
44. Goodkin HP, Liu X, Holmes GL. Diazepam Terminates Brief but Not Prolonged Seizures in Young, Naïve Rats. Epilepsia [Internet]. 2003 Jul 25;44(8):1109-12.
45. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr [Internet]. 16(1):48-61.
46. Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsy Behav [Internet]. 2016;64(Pt A):29-36.
47. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 311(16):1652-60.
48. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. Epilepsia [Internet]. 2015 Aug;56(8):1275-85.
49. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Madrid, 2016.
50. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. Seizure [Internet]. 2014 Mar;23(3):167-74.
51. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial 2013. Epilepsia [Internet]. 2013 Sep;54 Suppl 6:89-92.
52. Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. CNS Drugs [Internet]. 2014 Jul;28(7):623-39.
53. Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. Front Neurol [Internet]. 2014;5:11.
54. Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. Epilepsy Behav [Internet]. 2016 Nov;64:110-5.
55. Nene D, Mundlamuri RC, Satishchandra P, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, et al. Comparing the efficacy of sodium valproate and levetiracetam following initial lorazepam in elderly patients with generalized convulsive status epilepticus (GCSE): A prospective randomized controlled pilot study. Seizure [Internet]. 2019 Feb;65:111-7.
56. Zaccara G, Giorgi FS, Amantini A, Giannasi G, Campostrini R, Giovannelli F, et al. Why we prefer levetiracetam over phenytoin for treatment of status epilepticus. Acta Neurol Scand [Internet]. 2018 Jun;137(6):618-22.
57. Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. Epilepsia [Internet]. 2013 Mar;54(3):393-404.
58. Husain AM, Lee JW, Kolls BJ, Hirsch LJ, Halford JJ, Gupta PK, et al. Randomized trial of lacosamide versus fosphenytoin for nonconvulsive seizures. Ann Neurol [Internet]. 2018 Jun;83(6):1174-85.
59. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. Epilepsia [Internet]. 2017;58(6):933-50.
60. Santamarina E, González-Cuevas M, Toledo M, Jiménez M, Becerra JL, Quílez A, et al. Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE): Weight-adjusted dose and efficacy. Epilepsy Behav [Internet]. 2018 Jul;84:93-8.
61. Ruffolo G, Di Bonaventura C, Cifelli P, Roseti C, Fattouch J, Morano A, et al. A novel action of lacosamide on GABA A currents sets the ground for a synergic in-

teraction with levetiracetam in treatment of epilepsy. Neurobiol Dis [Internet]. 2018 Jul;115:59-68.
62. Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. Epilepsy Behav [Internet]. 2017;70(Pt A):177-81.
63. Aicua-Rapun I, André P, Rossetti AO, Decosterd LA, Buclin T, Novy J. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: Correlation between loading dose, plasma levels and clinical response. Epilepsy Res [Internet]. 2018 Dec 3;149:88-91.
64. Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutiérrez-Viedma Á, Miró J, Asensio M, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. Epilepsia [Internet]. 2019 Jul 1.
65. Brigo F, Bragazzi NL, Igwe SC, Nardone R, Trinka E. Topiramate in the Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review with Individual Patient Data Analysis. Drugs [Internet]. 2017 Jan;77(1):67-74.
66. Strzelczyk A, Knake S, Kälviäinen R, Santamarina E, Toledo M, Willig S, et al. Perampanel for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany, and Spain. Acta Neurol Scand. 2019;139(4):369-175.
67. Navarro V, Dagron C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Neurol [Internet]. 2016 Jan;15(1):47-55.
68. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care [Internet]. 2012.
69. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. Neurology [Internet]. 2014 Feb 25;82(8):656-64.
70. Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2017 Feb 3;2:CD009202.
71. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. CNS Drugs [Internet]. 2018 Nov 19;32(11):997-1009.
72. Fujikawa DG. Starting ketamine for neuroprotection earlier than its current use as an anesthetic/antiepileptic drug late in refractory status epilepticus. Epilepsia [Internet]. 2019 Mar;60(3):373-80.
73. Fujikawa DG. Neuroprotective Effect of Ketamine Administered After Status Epilepticus Onset. Epilepsia [Internet]. 1995 Feb;36(2):186-95.
74. Legriel S. Hypothermia as a treatment in status epilepticus: A narrative review. Epilepsy Behav. 2019;101(Pt B):106298.

BLOQUE XII

Patologías neurológicas

Enfermedades desmielinizantes

Coordinadora

Ana Belén Caminero Rodríguez
Coordinadora del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Neuroinmunológicas Relacionadas de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Ávila.

CAPÍTULO 71

Esclerosis múltiple

Angela Vidal-Jordana
Servicio de Neurología y Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Andreu Vilaseca Jolonch
Servicio de Neurología y Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Xavier Montalban Gairín
Servicio de Neurología y Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neuroinmunológica crónica y compleja que ha desafiado las fronteras del conocimiento y ha impulsado avances significativos en la neurología. Afecta principalmente a personas jóvenes y es la principal causa de discapacidad no traumática en el adulto joven. A nivel global, millones de personas están afectadas por la EM, con un aumento de la prevalencia en los últimos años.

En este capítulo, exploraremos en detalle los diversos aspectos de la EM, desde su epidemiología hasta su fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y opciones terapéuticas. Nuestro objetivo es brindar una visión completa y actualizada de la EM, destacando el cambio de paradigma en el tratamiento y enfatizando la importancia de un enfoque multidisciplinario y personalizado.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La EM es la enfermedad neurológica inmunomediada más frecuente, siendo la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en población joven[1]. A nivel mundial, aproximadamente 2,8 millones de personas se ven afectadas, con una prevalencia global estimada de 35,9 por cada 100 000 personas[2,3]. En España, esta prevalencia se sitúa entre 100 y 200 por 100 000 personas[2]. En comparación con datos de la década previa (2013), la prevalencia de EM ha aumentado; en Europa, con datos de 35 países incluyendo España, la prevalencia ha pasado de 108,25 pacientes por cada 100 000 personas (en 2013) a 142,81 pacientes por cada 100 000 personas[2]. Las principales razones de este incremento son el diagnóstico más precoz y el aumento de la supervivencia[2]. La incidencia estimada es de 2,1 por 100 000 personas/año, lo que significa que se diagnostica a una persona con EM en el mundo cada 5 minutos[2], sin que claramente se haya demostrado un aumento de incidencia en los últimos años[4]. En relación con los pacientes diagnosticados de EM, la mayoría son mujeres (ratio 2:1 de forma global), con una edad media al diagnóstico de 32 años[2].

3. FISIOPATOLOGÍA

La EM es una enfermedad compleja que engloba multitud de procesos fisiopatológicos que están directa o indirectamente relacionados con una desmielinización inmunomediada. La presencia de factores de riesgo ambientales y genéticos indicaría que existe un desencadenante externo en personas con una susceptibilidad genética a desarrollar la enfermedad[5].

Los factores genéticos influyen en el riesgo de desarrollar EM. Sin embargo, a pesar de que los gemelos univitelinos comparten una similitud genética cercana al 100 %, el índice de concordancia entre ellos se sitúa entre el 20 % y el 30 %[6]. Los genes situados

en el *locus* del gen del complejo mayor de histocompatibilidad son los que se asocian con mayor frecuencia con el desarrollo de EM, en especial el HLA-DRB1*1501[7], presente en el 30 % de pacientes con EM en Europa y Estados Unidos[8]. Para una revisión más exhaustiva sobre la genética y su relación con la EM, se recomienda consultar los artículos mencionados en este subapartado que brindan una visión detallada de los aspectos genéticos relacionados con la EM y son valiosos recursos para una mejor comprensión de la enfermedad desde una perspectiva genética.

1) Factores de riesgo

Como se ha mencionado previamente, sobre esta base genética, actuarían una serie de factores ambientales que se asocian con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. A continuación, se presentan los factores de riesgo con mayor evidencia hasta la fecha relacionados con la EM.

- **Virus de Epstein-Barr (VEB)**. El VEB es un tipo de virus herpes que infecta gran parte de la población (más de un 90 % de la población, mayoritariamente infectados en las dos primeras décadas de vida)[9]. Aunque en la infancia el VEB produce una infección asintomática, su infección más tardía se asocia con el síndrome mononucleósico infeccioso[9]. Tras la primoinfección, el virus resta de forma latente en los linfocitos B; los linfocitos citotóxicos como células *natural killers*, linfocitos T γ*δ*, linfocitos CD4+ y linfocitos CD8+ son esenciales para un buen control inmunológicos del virus a lo largo de la vida[10]. La respuesta inmunológica secundaria a la infección, como veremos más adelante, se relaciona con la fisiopatología de la enfermedad. En la EM, la infección por VEB precede en la gran mayoría de pacientes el diagnóstico de la enfermedad (99,7 % según un trabajo reciente[11]). De forma longitudinal en esta cohorte, aquellos pacientes sin infección por VEB inicial que presentaban la infección durante el seguimiento, multiplicaban por 32 el riesgo de EM tras la infección[11]. La infección por VEB en la adolescencia o la edad adulta aumenta el riesgo de desarrollar EM en comparación con la infección en la infancia[10]. Sin embargo, debe remarcarse que la gran mayoría de personas infectadas por VEB no desarrolla EM.

- **Tabaquismo**. El tabaquismo es un hábito de distribución mundial con un retroceso en prevalencia en Europa y Estados Unidos[12]. El tabaco inhalado se ha asociado con el desarrollo de diferentes enfermedades autoinmunes[13]. En el siglo XX, la EM y el tabaquismo presentaron picos de prevalencia de forma simultánea, especialmente en mujeres, y se ha demostrado que existe un mayor riesgo de presentar EM a mayor cantidad de tabaco inhalado[13]. Con menor evidencia, el tabaquismo se asocia a una mayor actividad inflamatoria y a una menor respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad[14]. Fumar en pacientes con EM se ha asociado con un peor pronóstico funcional, un aumento del 80 % en el riesgo de progresión y una relación dosis-respuesta, así como un incremento en la atrofia cerebral a largo plazo[15]. Además, se ha observado que el abandono del hábito tabáquico podría tener un impacto beneficioso, de forma que tras 5 años de abstinencia tabáquica el pronóstico funcional entre fumadores y no fumadores se equipara[13]. Tomando en cuenta todos estos factores, debemos realizar una recomendación activa sobre el abandono tabáquico a nuestros pacientes.

- **Radiación ultravioleta y vitamina D**. Múltiples estudios han demostrado que existe una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y un aumento de riesgo para desarrollar EM, así como un aumento de actividad inflamatoria en aquellos pacientes ya afectos[16]. Sin embargo, podría existir un factor de confusión que se relacionara con ambos procesos (como ejemplos, existe un polimorfismo genético que se asocia con niveles bajos de vitamina D y un aumento de tasa de brotes[17,18] o la interacción que existe entre la vitamina D y los antígenos nucleares del virus Epstein-Barr[19]). Además, hasta el momento no se ha demostrado que el tratamiento con vitamina D tenga beneficios en pacientes diagnosticados con EM, aunque actualmente hay ensayos clínicos en curso para abordar esta incógnita. Hasta ahora, los niveles recomendados de vitamina D deben situarse alrededor de 30 ng/mL (mínimo recomendado por sociedades científicas de endocrinología), aunque algunos estudios sugieren que para tener un efecto beneficioso sobre el sistema inmunológico debe-

ríamos conseguir niveles de hasta 70 ng/mL (con un nivel de recomendación de D)[20].

- **Obesidad**. La presencia de obesidad en la infancia o adolescencia se asocia con un aumento de riesgo de desarrollar EM en las edades pediátrica y adulta[21]. Además, la obesidad abdominal se asocia con un peor pronóstico en aquellos pacientes afectos de EM[22]. A pesar del bajo número de estudios, se debe recomendar a los pacientes mantener un índice de masa corporal en rango de la normalidad.

- **Dieta y microbioma**. Múltiples estudios han evidenciado una microbiota intestinal diferente entre pacientes con EM y controles sanos[23]. Aunque la dieta es un factor determinante en la composición de la microbiota, no se ha demostrado asociación entre dietas y tasa de brotes o progresión de la enfermedad[23]. No obstante, una dieta mediterránea se ha asociado a una disminución en la incidencia de enfermedad cardiovascular, comorbilidad que empeora el pronóstico y el estado funcional en pacientes afectos de EM[24]. Aunque no existen evidencias directas que vinculen la dieta mediterránea con la mejoría de los síntomas de la EM, su impacto positivo en la salud cardiovascular puede ser beneficioso para el bienestar general de los pacientes con EM.

2) Fisiopatología

En la fisiopatología de la EM, existen diferentes procesos independientes, pero íntimamente relacionados que ocurren de forma paralela. A continuación, se describen de forma separada para una mayor comprensión:

- **Desarrollo de autoinmunidad**. El aumento de riesgo que confieren diferentes variantes genéticas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II puso en el centro el linfocito T CD4+, que reconoce antígenos presentados por células presentadoras de antígenos a través de dicho complejo a su receptor (TCR, T *cell receptor*)[7]. No obstante, la respuesta inmunológica posterior podría implicar diferentes actores inmunológicos independientes de antígeno y de linfocitos T[5].

  Sobre esta susceptibilidad genética, la evidencia más reciente que encuentra una relación epidemiológica entre el virus de Epstein-Barr y el inicio de la EM sugiere que el virus podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad[10,11]. En este sentido, la infección latente en linfocitos B se relaciona con la detección de bandas oligoclonales en LCR, con anticuerpos que reconocen proteínas virales y del sistema nervioso central (SNC)[10].

  Por otro lado, el VEB promueve la capacidad presentadora de antígenos de los linfocitos B mediante proteínas virales como *latent membrane protein 1* (LMP1), presentando antígenos virales que reconocen de forma cruzada proteínas del SNC[25]. La presencia de linfocitos B infectados con capacidad potencial para reconocer antígenos propios si existe la modificación necesaria en centros germinales y la gran capacidad para presentar antígenos que adquieren dichos linfocitos B genera las condiciones ideales para una enfermedad inmunomediada contra el SNC[10].

- **Actividad inflamatoria**. Los síntomas iniciales en la EM suelen relacionarse con brotes de actividad inflamatoria. Dichos brotes de actividad inflamatoria se asocian con el defecto de los linfocitos T CD8+ para controlar la reactivación del VEB[26]. La actividad inflamatoria se relaciona con la presencia de células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos, habitualmente ausentes en el parénquima del SNC[5]) y linfocitos autoreactivos (tanto linfocitos T como B) que penetran al SNC iniciando una cascada patológica que culmina en desmielinización, muerte oligodendrocitaria retrógrada, degeneración neuroaxonal, pérdida sináptica y astrogliosis[27]. Los agregados inflamatorios con rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) afectan diferentes áreas del SNC produciendo síntomas neurológicos derivados de su disfunción[28]. En estos agregados se encuentran linfocitos CD8+, que son los linfocitos más frecuentes en las lesiones, fenotipo memoria residente en SNC[5], y linfocitos T CD4+, especialmente de tipo Th1 y Th17, que promueven la activación y maduración microglial, favorecen la migración de monocitos al SNC (habiéndose descrito una asociación entre número de células que migran y gravedad clínica[29]) y debilitan la integridad de la BHE (especialmente los linfocitos Th17)[5]. Según modelos animales donde

se estudian los linfocitos T CD4+ en LCR, estas células tienen especificidad contra antígenos de la mielina, que es la membrana plasmática de los oligodendrocitos[5]; además, en sangre periférica se observan poblaciones de linfocitos T CD4 Th17 y foliculares con capacidad para migrar al SNC y con un fenotipo efector de memoria (linfocitos T maduros con especificidad concreta, sin receptores como CCR7 que provocan quimioatracción a ganglios linfáticos, por lo que migran a tejidos periféricos[30].

Así pues, inicialmente en pacientes con EM y actividad inflamatoria, el infiltrado inflamatorio con linfocitos y monocitos penetra de forma no localizada, y la subsiguiente destrucción de oligodendrocitos por este infiltrado lleva a la formación de lesiones que en su fase aguda se componen principalmente de linfocitos, microglía activada y macrófagos que fagocitan proteínas oligodendrogliales y axonales[5].

- **Fisiopatología asociada a la progresión**. En paralelo a la inflamación, existe un componente neurodegenerativo que está presente desde las fases iniciales de la enfermedad. El desarrollo de este proceso no se comprende en su totalidad, y se cree que existen varios factores que podrían intervenir: la inflamación no resuelta, la neurodegeneración y el estrés oxidativo; asimismo, la remielinización y la neuroplasticidad, procesos fisiológicos del SNC, no son suficientes para compensar el daño producido, por lo que no pueden evitar dicha progresión[31].

  - Inflamación no resuelta: durante la evolución de dichas lesiones, un 20 % de ellas presentan una activación microglial persistente y una reorganización de células inmunitarias en la lesión que incluyen linfocitos T CD8+ fenotipo memoria y monocitos influyendo sobre astrocitos y microglía[32]. Este proceso ocurre en aquellas lesiones activas periféricamente e inactivas en su interior (en resonancia cerebral, estas lesiones se objetivan con un anillo periférico paramágnético en secuencias de susceptibilidad magnética), produciendo una expansión lentamente progresiva con desmielinización y daño axonal que afecta a diferentes áreas interconectadas del SNC, provocando progresión de síntomas neurológicos independiente de brotes inflamatorios[33]. Por otro lado, existe otro foco de inflamación no resuelta en las leptomeninges, donde se organizan estructuras linfoides terciarias que se relacionan con desmielinización cortical subpial[31].

  - Neurodegeneración: una de las principales consecuencias de la desmielinización es una redistribución anómala y disfunción de los canales iónicos a lo largo de los axones que conlleva un aumento de calcio intracelular con activación ulterior de enzimas proteolíticas, asociado a un aumento de radicales libres debido a la inflamación, que termina en daño axonal y muerte neuronal[31,34].

  - Remielinización: la remielinización es un proceso fisiológico que ocurre justo después de episodios de desmielinización, con mayor o menor grado dependiendo de diferentes factores como localización de la lesión, edad, etcétera; no obstante, la mielina reparada es más fina y corta, con menor optimización de la conducción nerviosa[31]. En lesiones inflamatorias crónicas (inactivas o mixtas), se observa una diminución de oligodendrocitos progenitores con una pérdida de oligodendrocitos maduros, sugiriendo una disfunción en la maduración de dichas células[35], probablemente en relación con una inflamación persistente[31].

  - Neuroplasticidad: este proceso está estrechamente relacionado con la reserva funcional, con patrones de activación de diferentes zonas neuronales concretas que se asocian con una buena compensación[36]. La acumulación de lesiones sucesivas e irreversibles exceden la capacidad del sistema nervioso para compensar y llevan irremediablemente a la progresión clínica[31].

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1) Fenotipos

La clínica de la EM consiste en diversos síntomas y signos de disfunción neurológica que variarán en función del área del SNC afectada. Según la forma de instauración y/o resolución (ya sea completa o parcial) de estos síntomas, clásicamente se establecieron 4 fenotipos de

EM: remitente-recurrente (EMRR), secundaria progresiva (EMSP) con o sin brotes añadidos, primaria progresiva (EMPP) y progresiva con brotes[37]. En el año 2013 el Grupo de Estudio de los Fenotipos de la Esclerosis Múltiple revisó la descripción de los fenotipos y se introdujeron una serie de modificaciones que reflejan mejor los conocimientos actuales de la enfermedad[38,39] (Tabla 1).

Los cambios más relevantes de esta nueva clasificación son: (1) la desaparición del concepto de EM progresiva con brotes, (2) la adición del síndrome clínico aislado (SCA) como un nuevo fenotipo de la enfermedad y (3) la introducción del concepto de los **modificadores** de la enfermedad que aportan información temporal sobre el curso evolutivo a los diferentes fenotipos. De esta forma, con esta nueva clasificación de los fenotipos se evalúa también la presencia de actividad y de progresión. El Grupo de Estudio recomienda que la evaluación de los modificadores se realice como mínimo de forma anual, aunque para las formas progresivas no existe un consenso claro sobre la periodicidad óptima del seguimiento radiológico. Se hace especial énfasis en que el período de tiempo en el que se está evaluando quede siempre bien definido.

Tabla 1. Fenotipos clínicos y factores modificadores

Fenotipo	Factor modificador[a]	
	Actividad	Progresión[b]
SCA[c]	Presencia en el último año de al menos uno de los siguientes: • Brote • Lesión con realce de gadolinio • Lesión nueva en secuencias T2	• No aplicable, si progresión considerar EMSP[e]
RR		
SP		• Progresión de la discapacidad en el último año independiente de brotes o recidivas
PP		

[a] En función de los modificadores los fenotipos se podrán clasificar como activo/no activo o progresivo/no progresivo según los criterios que se cumplan en el último período valorado. Se recomienda un seguimiento clínico y radiológico anual, aunque para las formas progresivas no existe un consenso claro sobre la periodicidad óptima del seguimiento radiológico. Si el paciente no había sido evaluado durante el último período se recomienda el uso del término actividad y/o progresión indeterminada.
[b] Este factor modificador se aplica únicamente en las formas progresivas de EM para describir la progresión de la discapacidad que ocurre independiente de los brotes. El término progresión confirmada de la discapacidad se define como la acumulación de la discapacidad que se confirma tras un período de tiempo determinado (habitualmente 3 o 6 meses).
[c] En caso de que un paciente con un SCA presente actividad clínica o radiológica y cumpla criterios de McDonald 2017 debe clasificarse entonces como una EMRR.
[c] En el caso de aparición de discapacidad debida a una mala recuperación de un brote grave o secundaria a varios brotes se recomienda utilizar el término empeoramiento (y no progresión).
SCA: síndrome clínico aislado; EM: esclerosis múltiple; PP: primaria progresiva; RR: remitente recurrente, SP: secundaria progresiva.
Adaptado de Lublin *et al*.[38,39].

En relación con la actividad, esta puede definirse desde un punto de vista clínico mediante la presencia/ausencia de brotes y desde un punto de vista radiológico por la presencia de lesiones que realzan tras la administración de gadolinio y/o lesiones de nueva aparición en secuencias T2. La presencia de cualquiera de estas dos formas de actividad clasificará a los pacientes con EM como activos o no activos. La presencia de actividad es un potencial modificador de la enfermedad tanto de formas en brotes como de formas progresivas.

En cuanto a la progresión, se define como el empeoramiento progresivo de la discapacidad que ocurre independiente de los brotes. Este factor modificador únicamente puede aplicarse en los fenotipos progresivos. En caso de observarse un aumento de la discapacidad como consecuencia de una recuperación incompleta de un brote o de varios brotes el panel recomienda que se utilice el término empeoramiento (*worsening*)[39].

2) Presentaciones clínicas

Como se ha mencionado inicialmente, las manifestaciones clínicas iniciales de la EM dependerán de la topografía de la lesión. Las estructuras del SNC que con mayor frecuencia producen síntomas cuando se afectan por una lesión aguda son los nervios ópticos, la médula espinal y el tronco del encéfalo-cerebelo.

De la misma manera que con otras patologías neurodegenerativas, la EM podría iniciarse mucho antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad[40,41]. En este sentido, en los últimos años se han publicado diferentes trabajos que demuestran que unos años antes de

desarrollar la EM existe un cambio en el patrón de uso del sistema sanitario en los pacientes y que estos aquejan diferentes síntomas, principalmente relacionados con trastornos del ánimo[42,43]. Aunque la idea de EM **prodrómica** pueda ser, desde un punto de vista de prevención del desarrollo de la enfermedad y/o de la discapacidad a largo plazo, un concepto muy interesante, la realidad es que, a diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, ni los síntomas ni la duración de la fase prodrómica están claramente definidos. Además, está por definir cuántos de estos pacientes con síntomas prodrómicos tienen ya una RM patológica y al contrario, cuántos RIS están totalmente asintomáticos.

Así, en el caso de la EMRR, la primera manifestación clínica (o brote) de la enfermedad sigue siendo el denominado SCA[44-46]. El SCA no es más que un primer evento de disfunción neurológica transitorio que por definición es aislado en el tiempo, es decir, tras haber realizado una minuciosa anamnesis, no se detectan síntomas neurológicos previos sugestivos de una enfermedad inflamatorio-desmielinizante del SNC[45,46]. Tal y como se ha mencionado previamente, típicamente la EM suele manifestarse en forma de neuritis óptica, mielitis transversa incompleta o un síndrome troncoencefálico (Tabla 2). La EMRR también puede presentarse con otros síntomas menos frecuentes que en raras ocasiones pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad como por ejemplo el trastorno cognitivo o las crisis comiciales (Tabla 2)[45]. La recuperación de los brotes podrá ser completa, habitualmente más frecuente en las fases más iniciales de la enfermedad, o incompleta, más frecuentemente en fases más avanzadas de la enfermedad.

La EM progresiva se caracteriza por un acúmulo de la discapacidad independiente de brotes. Esta será la primera manifestación de la enfermedad en aproximadamente un 10-15 % de los pacientes con EM y aunque la progresión puede ocurrir en cualquier esfera neurológica, los síntomas iniciales suelen ser típicamente compatibles con una mielopatía progresiva. Más raramente podrían observarse síndromes progresivos cognitivos, cerebelosos, hemiparéticos, visuales o por afectación del tronco del encéfalo como manifestación inicial de la EMPP[47,48]. A diferencia de la EMRR, este fenotipo afecta a hombres y mujeres con una frecuencia similar y suele debutar en una edad más tardía (a partir de los 40 años).

Independientemente de la forma de debut de la enfermedad, con el paso de los años las manifestaciones clínicas se caracterizarán por la aparición de diversos síntomas y signos neurológicos (Tabla 3) que traducen las secuelas debidas al daño irreversible de diferentes regiones del SNC ya sea por una recuperación incompleta de los brotes o por el acúmulo progresivo de la discapacidad[44].

A continuación, se detallan las características clínicas de las manifestaciones más frecuentes en las fases iniciales (Tabla 2).

- **Neuritis óptica**. Constituye la primera manifestación clínica de la EMRR en aproximadamente el 20-30 % de los pacientes con EM[45,49,50]. Típicamente los pacientes presentan una pérdida progresiva de visión monocular, de instauración subaguda en el transcurso de

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple remitente-recurrente

Manifestaciones clínicas de los brotes	
Nervio óptico	• Pérdida visión monocular, dolorosa
Médula espinal	• Hemiparesia con respeto facial, mono/paraparesia • Hipoestesia, disestesia, parestesias • Disfunción esfínter urinario y/o fecal
Tronco encéfalo y cerebelo	• Diplopía, oscilopsia • Vértigo • Ataxia de la marcha, dismetría • Temblor de intención, temblor postural • Paresia y/o hipoestesia facial • Síndrome cruzado
Hemisferio cerebral	• Hemiparesia facio-braquio-crural • Hemihipoestesia facio-braquio-crural
Otras manifestaciones clínicas	
• Síntomas paroxísticos • Crisis comiciales • Trastorno cognitivo	

La tabla muestra las manifestaciones clínicas más típicas que pueden aparecer en pacientes afectos de una EMRR y que constituyen los brotes o recurrencias de la enfermedad. Los síntomas se han clasificado en función de la topografía del SNC afectada. Adaptado de Compston *et al.*[44].

horas/días. Habitualmente se acompaña de dolor retro-ocular (presente en aproximadamente el 90 % de los casos). El examen clínico muestra una disminución de la agudeza visual, un defecto del campo visual (habitualmente en forma de escotoma central), una alteración en la percepción de los colores y un defecto pupilar aferente relativo. La ausencia de este último signo, en ausencia de afectación del nervio óptico contralateral (concomitante o pasada), debe hacer sospechar otras patologías oculares. La afectación visual suele ser más leve que en otras enfermedades inflamatorio-desmielinizantes del SNC (con las que debe realizarse un diagnóstico diferencial) y los pacientes suelen presentar una buena recuperación visual, especialmente si se mide únicamente mediante los paneles de agudeza visual de alto contraste. En la mayoría de los pacientes (2/3) el examen del fondo de ojo suele ser normal en la fase aguda (neuritis óptica retrobulbar), mientras que en 1/3 de los pacientes se observará una papilitis en ausencia de hemorragias ni exudados retinianos asociados[51-53].

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple avanzada

Manifestaciones clínicas tardías en la EM	
Vía piramidal	• Paresia • Espasmos dolorosos • Rigidez • Marcha espástica
Vía sensitiva	• Hipoestesia, disestesia
Médula espinal	• Monoparesia, hemiparesia o paraparesia • Disfunción esfínter urinario y/o fecal • Disfunción sexual
Tronco encéfalo	• Estrabismo • Disartria • Disfagia • Marcha atáxica
Cerebral	• Trastorno del estado del ánimo • Trastorno cognitivo
Otros	• Dolor neuropático • Fatiga • Sensibilidad a la temperatura • Síndrome pseudobulbar

La tabla lista las manifestaciones clínicas tardías o secuelas que pueden aparecer en pacientes con EM avanzada; los síntomas se han clasificado en función de la topografía del SNC afectada. Adaptado de Compston *et al*.[44].

- **Mielitis aguda**. Es la primera manifestación de la EMRR en el 30-40 % de los pacientes[45,49,50]. La afectación medular en los pacientes con EM suele ser parcial o incompleta y puede presentarse con una gran variedad de síntomas piramidales, sensitivos y de disfunción autonómica[54,55]. Una pérdida completa de la función medular debe hacer sospechar otras etiologías, ya sean en el marco de las patologías inflamatorio-desmielinizantes del SNC o de otra etiología (traumatismo, compresiva, etc.). El cuadro clínico se instaura de forma subaguda en horas o días y habitualmente predominan los síntomas y signos sensitivos sobre los motores. Las mielitis de localización cervical pueden causar un fenómeno de Lhermitte, aunque es importante recordar que este síntoma no es específico de EM. En el examen neurológico los defectos de la sensibilidad profunda son más frecuentes y marcados que los de la sensibilidad superficial, la afectación motora suele ser leve o moderada, aunque es frecuente hallar signos de afectación piramidal, incluso en ausencia de debilidad. Los trastornos del esfínter urinario y fecal suelen aparecer con mayor frecuencia en las fases más crónicas de la enfermedad y son raros y, habitualmente leves, en la fase aguda del brote.

- **Síndrome troncoencefálico**. Representan la primera manifestación de la EMRR en aproximadamente el 15-25 % de los pacientes[45,49,50]. Las lesiones en esta localización producirán una alteración en los movimientos oculares, siendo la oftalmoparesia internuclear la más frecuente de todas ellas pudiendo ser incluso bilateral. La lesión aislada de pares craneales oculomotores es poco frecuente, y de ocurrir la más habitual es la del VI par craneal. Los pacientes también pueden presentar trastornos del equilibrio (ataxia troncular o de extremidades) o trastornos sensitivos faciales (dolor neurálgico o hipoestesia facial), aunque estos últimos de forma aislada son menos comunes. En casos más avanzados los pacientes podrían presentar disartria y/o disfagia, pero esta manifestación será rara en el período inicial de la enfermedad y cuando aparece suele ser en forma de una disartria paroxística. En el examen neurológico se encuentran diferentes patrones de paresia de los músculos oculomotres así como otras al-

teraciones en los movimientos oculares como el nistagmo o un rastreo ocular alterado. En función de los pares craneales afectados encontraremos una paresia facial, con respeto del gusto y ausencia de dolor retroauricular, hipoestesia facial y signos de disfunción vestibular en los cuadros de vértigo[56,57].

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de EM es de exclusión; es decir, antes de establecer el diagnóstico, se deben haber descartado razonablemente otras patologías que cursen con semiología clínica y radiológica similar[44,45,58]. A grandes rasgos, deberán descartarse otras patologías inflamatorias del SNC, patologías inflamatorias sistémicas con afectación del SNC y patologías no inflamatorias del SNC (Tabla 4). El neurólogo por tanto, debe estar familiarizado con esta enfermedad y estar alerta ante posibles características clínico-radiológicas atípicas y que deben hacer sospechar otras etiologías (Tabla 5)[58].

De todas las posibilidades etiológicas las que más dificultades plantean al neurólogo experto en patología neuroinmunológica del SNC en la práctica clínica habitual son las enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) y la enfermedad asociada a anticuerpos frente a MOG (MOGAD). La distinción entre estas entidades aún presenta áreas de solapamiento clínico y radiológico (Figura 1). Dado que en estos últimos años se ha producido un gran incremento en el conocimiento en ambas patologías, se les dedicará un capítulo específico más adelante.

6. ESTUDIOS PARACLÍNICOS

1) Resonancia magnética cerebral y medular

La resonancia magnética (RM) es la técnica paraclínica más sensible en la identificación de las lesiones desmielinizantes que caracterizan la EM. Como consecuencia de ello, la RM es esencial para realizar un correcto diagnóstico diferencial, establecer un diagnóstico preciso y precoz de esta enfermedad, así como en la monitorización y capacidad pronóstica a medio/largo plazo[59-62].

Secuencias ponderadas en T2. Las lesiones que caracterizan la EM con independencia de su sustrato patológico o fase evolutiva, se muestran hiperintensas en las secuencias ponderadas T2 (Figura 2). Típicamente, las lesiones visibles en la RM son múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores de 20 mm), si bien en ocasiones alcanzan un tamaño mayor debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones pseudotumorales. Su morfología es generalmente, nodular; sin embargo, en la mayoría de los pacientes existe al menos una lesión de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales. Esta característica morfo-topográfica se explica por la predisposición de las placas desmielinizantes a situarse alrededor de las vénulas, que en la sustancia blanca que rodea los ventrículos laterales tienen un trayecto perpendicular a las paredes ependimarias (Figura 2).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial en la esclerosis múltiple

Patologías inflamatorias del SNC
• Encefalomielitis aguda diseminada • Neuromielitis óptica • Enfermedad asociada a anticuerpos frente a MOG • Mielitis transversa idiopática • Enfermedad de Susac • Vasculitis cerebral primaria
Patologías inflamatorias sistémicas con afectación del SNC
• Vasculitis de mediano y pequeño vaso • Sarcoidosis • Enfermedad de Behçet • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico
Patologías no inflamatorias del SNC
• Patología vascular cerebral (isquemia, CADASIL, etc.) • Enfermedades metabólicas (leucodistrofias, déficits vitamínicos) • Enfermedades infecciosas (HIV, HTLV, sífilis, etc.) • Síndromes genéticos[a] (neuropatía óptica de Leber, ataxias hereditarias, leucodistrofias, CADASIL, etc.)

La tabla lista las principales etiologías que deben descartarse en aquellos pacientes en los que se sospecha una EM. [a] Los síndromes genéticos deben tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que presenten síntomas progresivos desde el inicio. Abreviaturas, en orden alfabético: CADASIL: *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy;* HIV: virus de la inmunodeficiencia humana, HTLV: virus linfotrópicos de células T del ser humano; SNC: sistema nervioso central. Adaptado de Compston *et al*.[44].

Las lesiones tienen predisposición a localizarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), el cuerpo calloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial (Figura 3) y constituyen las regiones típicas que permitirán el diagnóstico de EM.

Secuencias ponderadas en T1 y T1 post contraste. Entre el 10-20 % de las lesiones visibles en T2, se identifican en las secuencias ponderadas en T1 obtenidas con técnica en eco de espín, en forma de hiposeñal en relación con la sustancia blanca de apariencia normal. Esta hiposeñal probablemente refleja un sustrato patológico diferente en función de que la lesión sea activa o crónica.

Tabla 5. Datos clínicos atípicos o *red-flags* en la esclerosis múltiple

Nervio óptico
• Afectación síncrona bilateral • Ausencia de dolor o dolor persistente que no mejora • Agudeza visual gravemente/persistentemente comprometida • Pérdida de agudeza visual progresiva • Hemorragias y exudados graves • Vitritis y neurorretinitis
Tronco encéfalo o cerebelo
• Oftalmoplejia completa • Afectación del III par craneal aislada • Afectación ocular o bulbar fluctuante • Neuropatía del V par craneal progresiva • Sordera • Signos de afectación de territorios vasculares
Médula espinal
• Mielitis transversa completa • Lesión anterior medular • Síndrome de cauda equina • Síndrome de Brown-Sequard completo • Arreflexia • Paraparesia espástica progresiva y simétrica o ataxia sensitiva progresiva • Retención urinaria aguda/incontinencia fecal
Hemisferios cerebrales
• Encefalopatía • Ceguera cortical • Hemianopsia

La tabla lista, clasificada en función del área afectada, los principales signos y síntomas neurológicos atípicos o *red-flags* que deben hacer sospechar otra etiología diferente de la EM. Adaptado de Miller *et al*.[45,47,49].

La utilización de secuencias ponderadas en T1 en combinación con la inyección de medios de contraste que contienen gadolinio (Gd) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria aguda. En condiciones normales, el Gd no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, no modifica la señal del tejido cerebral. Sin embargo, cuando existe un incremento en la permeabilidad o ausencia de la barrera hematoencefálica, el Gd la atraviesa y permite identificar la presencia de lesiones que realzan con Gd. En la EM, la identificación de lesiones que realzan con el Gd se correlaciona histológicamente con la fase inflamatoria del desarrollo lesional. Este realce parece ser un hecho constante en las lesiones desmielinizantes durante su fase inicial de desarrollo (al menos en las formas recurrentes de la enfermedad) y puede adoptar diferentes formas (nodular, anillo completo, anillo incompleto) (Figura 4), lo que permite también establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple. El realce con el Gd de las lesiones agudas es reversible y tiene una duración media de tres semanas). La administración de corticoides suprime rápidamente este realce, si bien puede producirse un efecto rebote tras la supresión de este tratamiento.

2) Líquido cefalorraquídeo

El estudio del LCR puede proporcionar información muy relevante de lo que está ocurriendo en el SNC. El estudio bioquímico y el recuento celular suele ser normal en los pacientes con EM o como mucho puede existir una ligera pleocitosis linfo-monocitaria. Un recuento celular superior a 50 células/µL debe sugerir la consideración de diagnósticos alternativos.

Más de un 90 % de los pacientes con EM establecida tiene un incremento de la síntesis intratecal de IgG que puede medirse de forma cuantitativa (aumento de la síntesis de IgG local) y/o cualitativamente (presencia de BOC). La **determinación cualitativa** detecta la presencia de BOC de IgG siendo el método más adecuado para su detección el isoelectroenfoque, seguido de una tinción inmunoespecífica para las moléculas de IgG. Se puede individualizar un número determinado de bandas, que se denomina patrón oligoclonal. La presencia de 2 o más bandas de IgG en el LCR no presentes en suero implica una síntesis intratecal de IgG y se

Figura 1

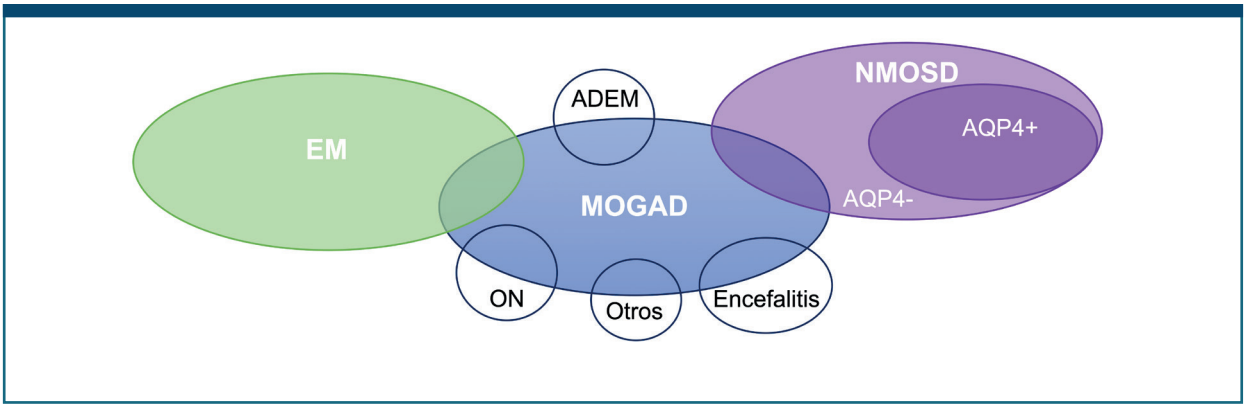
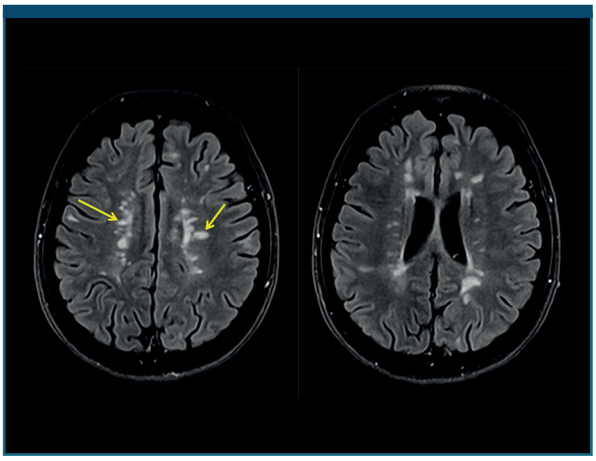


Figura 2



considera patológica. La presencia de BOC tiene una alta sensibilidad y su ausencia, un alto valor predictivo negativo para el desarrollo de EM. Su principal inconveniente es que son inespecíficas y podrían estar presentes también en otras enfermedades neurológicas.

La detección de BOC IgG en pacientes que han presentado un SCA se ha relacionado con un mayor riesgo de conversión a EM[50,63] y en los criterios diagnósticos actuales la demostración de la existencia de síntesis intratecal de IgG permite establecer el diagnóstico de EM siempre en un contexto clínico-radiológico adecuado[64].

Se ha demostrado también que en la EM también existe síntesis intratecal de IgM. En este sentido, la presencia de bandas oligoclonales de IgM y, principalmente, las bandas oligoclonales de IgM lipidoespecíficas se han asociado en algunas series a un pronóstico más agresivo de la enfermedad[65,66].

3) Potenciales evocados

Los potenciales evocados (PE) miden la velocidad de conducción de distintas vías nerviosas tras la aplicación de un estímulo sensorial. Las anormalidades características que se encuentran en los pacientes EM consisten en una alteración (incremento) de la latencia con preservación de la forma típica del potencial. Antes de que la introducción de la RM irrumpiera en el proceso diagnóstico, los PE eran ampliamente utilizados para demostrar la presencia de lesiones silentes en el SNC[67-69].

Si bien es cierto que el diagnóstico de EM ha evolucionado enormemente desde el uso de la RM, la capacidad de los PE para detectar lesiones subclínicas en vías cuya exploración mediante RM no es fácil y/o no se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica, como el caso de la vía óptica, ofrece una gran ventaja. En este sentido algunos trabajos apuntan a la utilidad de los PE visuales en detectar lesiones en la vía óptica en pacientes que han presentado un SCA lo que eventualmente podría llevar a la incorporación de nuevo de esta técnica en las futuras revisiones de los criterios diagnósticos[70-72].

Los PE multimodales, que resultan de la combinación de diferentes modalidades de PE, podrían tener un papel pronóstico en la EM[73,74], de forma que a mayor número de PE afectados mayor riesgo de desarrollar un segundo brote durante el seguimiento[75] o bien alcanzar un cierto grado de discapacidad[76]. No obstante, desde la implementación de la RM en el proceso diagnóstico la utilidad de estas modalidades de PE en el manejo de pacientes con EM ha

Figura 3

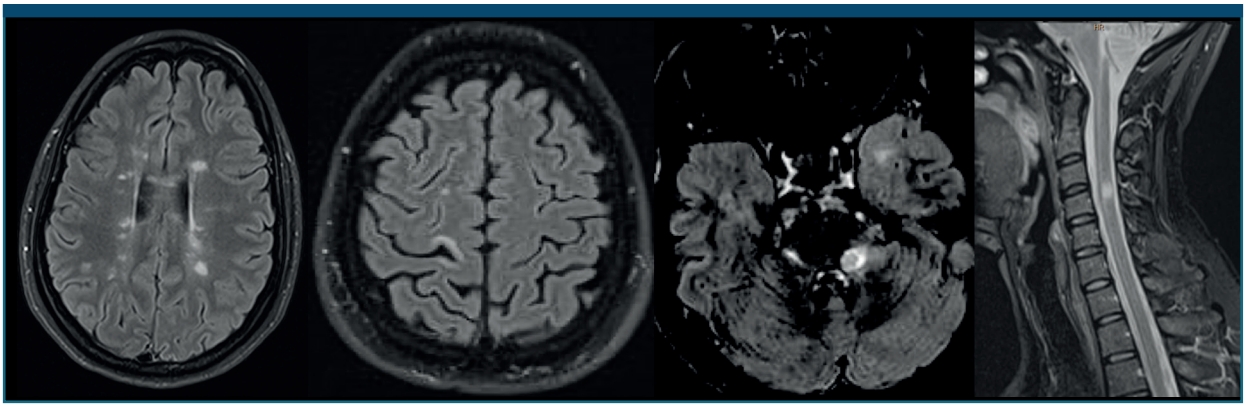
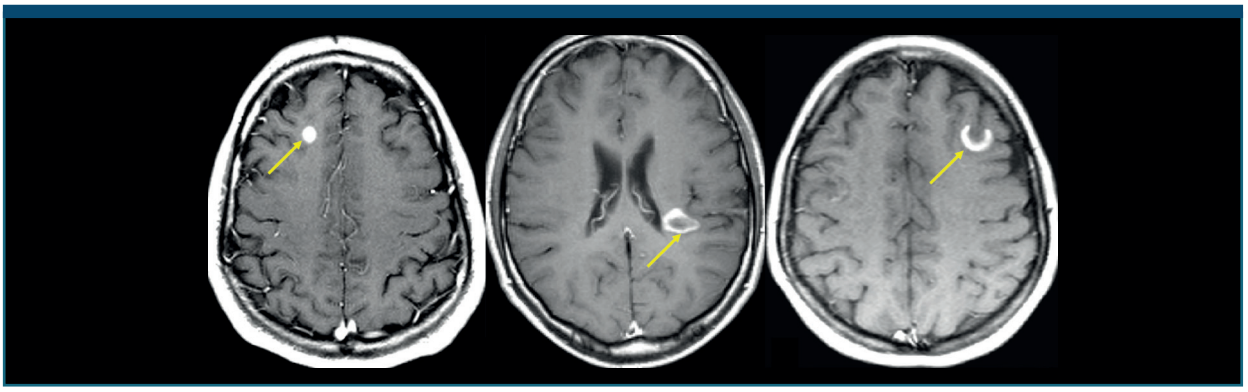


Figura 4



quedado en desuso aunque su uso clínico ha disminuido con la llegada de la RM.

4) Tomografía de coherencia óptica

La tomografía por coherencia óptica (OCT por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes anatómicas de la retina bi o tridimensionales de alta resolución, de forma rápida y reproducible, a partir de las cuales es posible obtener datos cuantitativos sobre los cambios estructurales en la retina como consecuencia del proceso neurodegenerativo en diferentes patologías neurológicas, entre ellas en la EM[77,78]. En el capítulo correspondiente se ha explicado en más detalle cómo se obtienen las imágenes y cómo deben interpretarse. La EM es posiblemente la enfermedad neurológica en la que más se utiliza esta técnica, utilizando principalmente las siguientes medidas retinianas: capa de fibras nerviosas de la retina medida a nivel de la papila óptica (pRNFL por sus siglas en inglés), la capa de células ganglionares que se mide juntamente con la capa plexiforme interna (GCIPL por sus siglas en inglés).

Está ampliamente aceptado que la OCT es capaz de detectar la presencia de alteraciones a nivel de la pRNFL y de la GCIPL en pacientes con EM, tanto en ojos sanos (ausencia de neuritis óptica previa) como en ojos con historia de neuritis óptica previa[77,78]. Así, la OCT es capaz de detectar no sólo el daño axonal secundario a un daño agudo al nervio óptico (neuritis óptica)[79,80], sino que también es capaz de detectar el daño axonal difuso que ocurre en el SNC. De hecho, se ha demostrado que los parámetros de OCT se relacionan con la disminución de volumen cerebral que se observa en los pacientes con EM[81-84]. En este sentido, el adelgazamiento de la pRNFL y/o de la GCIPL ha demostrado ser capaz de predecir no solo la progresión de la discapacidad a medio plazo en pacientes predominantemente EMRR[85-87], y también el desarrollo de actividad de la enfermedad y de recibir el diagnóstico de EMRR durante el seguimiento en pacientes que presentan un SCA[88,89].

Por último, desde un punto de vista diagnóstico la OCT podría ser de utilidad para detectar la presencia de daño en el nervio óptico. En este sentido, se ha demostrado que, en pacientes con diagnóstico de EM, la presencia de una asimetría en el grosor de la pRNFL ≥5 µm y/o de la GCIPL ≥4 µm se asocia con haber padecido una historia previa de neuritis óptica[90,91]. Además, la OCT podría ayudar también, junto con la clínica y el resto de exploraciones complementarias, en el diagnóstico diferencial entre las diferentes enfermedades inflamatorio-desmielinizantes del SNC[92].

7. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la EM constituye un reto ya que no se dispone de una prueba única o marcador específico que nos permita establecer el diagnóstico definitivo. De esta forma, ante un contexto clínico adecuado, y habiendo excluido otras etiologías, se utilizan una serie de criterios diagnósticos que se basan en la demostración de la afectación de dos o más áreas del SNC (diseminación en espacio, DIS por las siglas en inglés) en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad (diseminación en tiempo, DIT por las siglas en inglés). A lo largo del tiempo la demostración de DIS y DIT ha pasado de ser puramente clínica[93,94] a estar respaldada por estudios paraclínicos, principalmente la RM dada su gran sensibilidad para identificar lesiones desmielinizantes en el SNC.

Los criterios diagnósticos propuestos en el año 2001 por McDonald *et al.*[95] fueron los primeros que describen explícitamente el papel de la RM en el diagnóstico de la EM. A partir de la evidencia científica generada posteriormente y hasta la actualidad, en las siguientes revisiones (2005, 2010 y 2017)[64,96,97], se han modificado las condiciones para cumplir DIS y DIT, aumentando la sensibilidad de los criterios diagnósticos sin comprometer la especificidad. La evolución de los criterios diagnósticos en la EM tiene como objetivo principal simplificar su comprensión y su uso en la práctica clínica, de manera que hoy en día es posible realizar un diagnóstico cada vez más temprano de la enfermedad[98-100], lo cual, a su vez, favorece el inicio precoz de los tratamientos modificadores de la enfermedad. En este sentido, desde la revisión de los criterios diagnósticos del año 2010[64,97] se permite el diagnóstico con una única RM obtenida desde el inicio de los síntomas (Tabla 6 y 7). Es importante mencionar que en el momento de escribir esta guía se encuentra en marcha un proceso de revisión de los criterios actuales y es posible que existan modificaciones a los criterios aquí expuestos.

1) Diseminación en espacio

- **Formas de EMRR**. Según los criterios diagnósticos actuales (McDonald 2017), tras presentar un SCA, la presencia de DIS puede establecerse mediante la demostración de al menos una lesión de características típicas de EM en 2 de las 4 áreas del SNC: periventricular, cortical o yuxtacortical, intratentorial y médula espinal[64] (Tabla 6).

- **Formas de EMPP**. Los criterios de McDonald se desarrollaron para establecer el diagnóstico de EM en pacientes que presentan un SCA y posteriormente fueron modificados para su uso en formas de inicio progresivo (EMPP) tras demostrar que la unificación de criterios era plausible[101]. No obstante, en la versión más reciente de los criterios diagnósticos (McDonald 2017) se realizaron únicamente algunas modificaciones en las formas EMRR que no se aplicaron a las formas de EMPP, por lo que actualmente son ligeramente diferentes. De esta forma, en pacientes con EMPP, la definición de DIS podría establecer-

Tabla 6. Criterios de McDonald 2017 para la demostración de diseminación en tiempo y espacio mediante estudios paraclínicos para la esclerosis múltiple remitente-recurrente

Demostración de DIS	Demostración de DIT
Presencia de ≥1 lesión típica en ≥2 de las siguientes áreas[a]: • Córtico-yuxtacortical • Periventricular • Infratentorial • Médula espinal	• Presencia simultánea de lesiones con y sin realce tras la administración de gadolinio en una misma RM • Aparición de al menos 1 nueva lesión (con o sin realce de gadolinio) en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento después de una RM previa
	• Criterio alternativo a la demostración de DIT: Presencia de bandas oligoclonales[b]

[a] Todas las lesiones (sintomáticas o asintomáticas) se tienen en cuenta para demostrar la presencia de DIS; [b] Este criterio puede utilizarse como alternativa a la demostración de DIT en pacientes que hayan presentado un SCA típico y cumplan criterios de DIS. Adaptado de Thompson *et al.*[64].

se mediante la presencia de al menos una lesión de características típicas de EM en una de las siguientes áreas cerebrales: periventricular, cortical o yuxtacortical, intratentorial, requiriéndose la presencia de al menos dos lesiones a nivel de la médula espinal, y/o de la presencia de bandas oligoclonales (BOC) (Tabla 7).

2) Diseminación en tiempo

- **Formas de EMRR**. Según los criterios diagnósticos actuales (McDonald 2017), tras presentar un SCA, la presencia de DIT puede establecerse mediante la demostración de: (1) la presencia simultánea de lesiones con y sin realce de gadolinio en una misma RM, o (2) por la aparición de al menos una nueva lesión (con o sin realce de gadolinio) en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento después de una RM previa. Además, de forma similar a la categoría de «EM con soporte de laboratorio» de los antiguos criterios de Poser[94] la presencia de BOC en el LCR puede sustituir el requisito de cumplir DIT en aquellos pacientes que presenten un SCA típico con demostración de DIS y en ausencia de una alternativa diagnóstica (Tabla 6).

- **Formas de EMPP**. Dadas las peculiaridades de la forma primaria progresiva, la presencia de DIT se establece de forma clínica y en ninguno de los criterios diagnósticos se hace mención a la posibilidad de demostrar DIT mediante RM. Así la DIT en las formas de EMPP se define como la documentación (ya sea de forma retrospectiva o prospectiva) de progresión de la discapacidad independiente de la ocurrencia de brotes durante al menos 12 meses. Este criterio es de obligado cumplimiento para poder establecer el diagnóstico de EMPP (Tabla 7).

3) Implicaciones y precauciones

Los criterios de McDonald se desarrollaron para identificar aquellos pacientes que después de haber presentado un SCA presentan un alto riesgo de desarrollar una EM (definida por la aparición de un segundo brote) en el seguimiento y no para diferenciar la EM de otras condiciones[102,103]. Es importante recordar que los criterios diagnósticos de McDonald deben aplicarse únicamente en pacientes que presenten síntomas y signos característicos de un SCA típico[45,49,102,104], ya que estos criterios se basan en los hallazgos radiológicos descritos en cohortes prospectivas de pacientes con estas características[104].

En este sentido, estudios recientes han demostrado que la mala interpretación de síntomas neurológicos inespecíficos o de la presencia de lesiones inespecíficas en la RM en patologías tan comunes como la migraña comporta, con una frecuencia no desdeñable, un diagnóstico erróneo[105]. Por ello, una correcta interpretación de la historia clínica y del examen neurológico, poniendo especial atención a la presencia de síntomas y/o signos atípicos (Tabla 5)[58,102], así como una correcta valoración de los estudios de RM y de los hallazgos de laboratorio continúa siendo clave para asegurar un correcto diagnóstico.

Debido al incremento en el uso de las técnicas de imagen incidentalmente se pueden detectar la presencia de hallazgos radiológicos compatibles con el diagnóstico de una EM, término que se conoce como síndrome radiológico aislado (RIS, por las siglas en inglés)[106-108]. Es importante mencionar que actualmente, en estos casos, en los que por definición no existen manifestaciones de la enfermedad, no se podrá establecer el diagnóstico de EM. No obstante, hasta un 30-50 % de estos pacientes podrá desarrollar síntomas relacionados con la enfermedad tras 5-10 años, por lo que se recomienda realizar un seguimiento estrecho[109].

8. TRATAMIENTO

La EM ha presentado un cambio de paradigma en los últimos años, sobre todo gracias a la mejora del diagnóstico que permite un diagnóstico más precoz favoreciendo un tratamiento más temprano, y probablemente con fármacos de alta eficacia, así como al desarrollo de un extenso arsenal farmacológico que permite un mayor control de la actividad inflamatoria[110]. Estos tratamientos van dirigidos fundamentalmente a las formas remitentes-recurrentes de la enfermedad, con una acción sobre la migración de linfocitos periféricos al SNC o una depleción específica de células inmunológicas[111]. La reducción de la actividad inflamatoria tiene un efecto directo o indirecto sobre el componente neurodegenerativo, produciendo en última

Tabla 7. Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple remitente-recurrente

Criterios diagnósticos de EMRR[a]	
Presentación clínica	**Criterios adicionales necesarios**
2 o más brotes[b]; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia razonable de un brote en el pasado[c]	Ninguno[d]
2 o más brotes[b]; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	DIS demostrada por la presencia de un nuevo brote en una topografía diferente o por RM[e]
Un brote[b]; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	DIT demostrada per la presencia de un nuevo brote o por RM[f] o demostración de BOC en LCR[g]
Un brote[b]; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	DIS demostrada per la presencia de un nuevo brote en una topografía diferente o por RM[e] y DIT demostrada per la presencia de un nuevo brote o por RM[f] o demostración de BOC en LCR[g]
Criterios diagnósticos de EMPP[a]	
Demostración de progresión de la discapacidad durante 1 año (determinado de forma retrospectiva o prospectiva) y al menos 2 de los siguientes criterios: 1) Presencia de al menos 1 lesión hiperintensa en secuencias T2 en al menos un área característica de EM: córtico-yuxtacortical, periventricular o infratentorial 2) Presencia de al menos 2 lesiones[d] medulares en secuencias T2 3) Presencia de bandas oligoclonales en LCR	

[a] Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM por la manifestación clínica pero no se cumplen los criterios de McDonald 2017, el diagnóstico es de posible EM. Si se produce otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no será de EM.
[b] Se define brote como un episodio clínico monofásico con síntomas reportados por el paciente acompañados de hallazgos objetivos típicos de EM, que traducen una afectación focal o multifocal del SNC, que se instaura de forma aguda o subaguda y tienen una duración de más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección.
[c] La evidencia histórica razonable de un brote previo, en ausencia de hallazgos objetivos, puede incluir eventos históricos con síntomas y evolución característicos de EM, no obstante, se requiere que al menos un brote esté respaldado por hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia clínica objetiva se recomienda precaución.
[d] No se requiere demostración adicional de DIS y DIT. No obstante, a no ser que no sea posible o estuviera contraindicado, se debería obtener una RM cerebral en todos los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de EM. Además, se debería considerar realizar también una RM medular y/o un análisis de LCR en pacientes con datos objetivos insuficientes (clínicos o radiológicos) o con manifestaciones atípicas. Si los resultados de estas pruebas son negativos se debe tener precaución y antes de diagnosticar de EM se tendrían que considerar diagnósticos alternativos.
[e] DIS según se ha definido en la Tabla 6.
[f] DIT según se ha definido en la Tabla 6.
[g] La presencia de BOC no demuestran DIT por sí mismas, pero pueden sustituir el requisito de demostrarlo.
BOC: bandas oligoclonales; DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; EM: esclerosis múltiple; EMPP: EM primaria progresiva; EMRR: EM remitente recurrente; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.
Adaptado de Thompson *et al*.[64].

instancia una disminución de la discapacidad[111]. A continuación, se adjunta una tabla resumen de los fármacos aprobados con información práctica que puede ser de utilidad (Tabla 8). Es importante mencionar que la selección del mejor tratamiento para un paciente concreto debe ser siempre individualizada, teniendo en cuenta factores como: la agresividad de la enfermedad, el perfil riesgo/beneficio del tratamiento, las preferencias del paciente (posología, frecuencia, temor a efectos adversos), y las expectativas de vida (planificación familiar, necesidad de viajes frecuentes, etc.). La mayoría de los fármacos requieren de una monitorización analítica mediante hemograma y bioquímica de

forma periódica. Algunos de ellos requerirán además una monitorización especial que se especifica en la Tabla 8. Además, dado que la mayoría de los tratamientos ejercen algún efecto sobre el sistema inmunológico, antes de empezar el tratamiento se requiere comprobar el estado vacunal del paciente y actualizarlo en caso necesario[112,113].

El número de fármacos modificadores de la enfermedad aumenta anualmente con nuevas incorporaciones, por lo que se recomienda actualización constante. En este sentido, en el Manual de Recomendaciones diagnóstico-terapéutica de la SEN 2023 titulado *Manual de práctica clínica en EM, NMO y MOGAD*, existe una amplia descripción de cada uno de los fármacos, pudiendo remitirse a él aquellos lectores que quieran profundizar con más detalle en estos aspectos.

En el momento de escribir este capítulo, existen otras moléculas, como los inhibidores de la tirosin-quinasa de Bruton (BTK) que se encuentran actualmente en desarrollo mediante ensayos clínicos y que se prevé que en un futuro cercano puedan constituir una nueva opción terapéutica. Este grupo farmacológico presenta una acción sobre la inflamación compartimentalizada al SNC principalmente mediada por linfocitos y microglía[114]. Diferentes ensayos clínicos fase II muestran eficacia de dichos tratamientos, por lo que diferentes ensayos clínicos fase III están en marcha[115,116].

Un gran capítulo pendiente en el tratamiento de la EM es el de conseguir fármacos que potencien la remielinización. En este sentido, el principal problema es que el proceso de maduración de la mielina es interrumpido en lesiones de EM debido a un microambiente inflamatorio persistente y la presencia de moléculas inhibidoras[117]. Diferentes fármacos probados como opicinumab (anti-LINGO1, proteína 1 con repetición de leucinas y dominio parecido a inmunoglobulinas), antimuscarínicos o antihistamínicos no han mostrado eficacia en ensayos clínicos.

Por último, en relación con la etiopatogenia de la enfermedad, existen ensayos clínicos para estudiar la eficacia de acciones dirigidas al control o prevención de la infección por VEB. En este sentido, existirían diferentes manera de incidir en la interrelación entre sistema inmune y VEB: la destrucción de las células infectadas por el VEB con la lisis de linfocitos B, la inhibición de la replicación viral, y los inhibidores de la acción de la proteína viral EBNA1, imprescindible para infectar nuevas células cuando estas se dividen[10]. En relación con la prevención de la infección, algunas vacunas con uso de la proteína viral gp350 redujeron la mononucleosis infecciosa sin reducir la infección por VEB[118]. Esta vacuna que controla mejor la infección por VEB sin una respuesta aberrante como la mononucleosis infecciosa podría implicar una menor incidencia de EM en el seguimiento[10,118]. En el 2022, existen dos ensayos clínicos que están evaluando el uso de diferentes vacunas para prevenir la infección por VEB[10].

En conclusión, a medida que avanzamos en nuestra comprensión de la EM y sus mecanismos subyacentes, se abren nuevas puertas hacia la esperanza de un futuro sin discapacidad causada por esta enfermedad. Los tratamientos actuales han demostrado su eficacia en la reducción de la actividad inflamatoria de la enfermedad, pero nuestro compromiso no se detiene ahí. La investigación continúa incesantemente, explorando nuevos enfoques terapéuticos, desde terapias dirigidas específicamente a dianas moleculares para minimizar la progresión independiente de brotes inflamatorios hasta la modulación del sistema inmunológico intrínseco del SNC. A través de la colaboración entre científicos, médicos y pacientes, trabajamos incansablemente para encontrar soluciones innovadoras que ofrezcan una vida plena y sin limitaciones para aquellos afectados por la EM. Nuestro objetivo final es alcanzar el día en que esta enfermedad pueda prevenirse por completo, y cada avance nos acerca un paso más a convertir esa visión en realidad.

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

La esclerosis múltiple es una enfermedad inmunomediada que afecta al sistema nervioso central con una mayor incidencia en mujeres jóvenes. El mecanismo último por el que se genera la enfermedad no es del todo conocido, siendo ampliamente reconocida la presencia de una serie de factores de riesgo que actuarían sobre pacientes genéticamente predispuestos. En este sentido, es importante conocer aquellos factores de riesgo sobre los que podemos incidir en la consulta.

En los últimos años se ha producido una importante mejora en el diagnóstico de la EM, de forma que los conceptos clásicos de diseminación en es-

Tabla 8. Fármacos aprobados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Se indica el principio activo y el nombre comercial

Principio activo (vía administración)	Eficacia	Mecanismo de acción	Monitorización especial
Interferón β (sc/im)	Reducción del 27 % al 33 % en la TAB frente a Pbo	Acción antiviral (antiviral fisiológico) e inmunomoduladora	Sin monitorización especial
Acetato de glatirámero (sc)	Reducción del 29 % al 32 % en la TAB frente a Pbo	Complejo antigénico similar a la mielina que genera efecto tolerogénico	No es necesaria una monitorización
Teriflunomida (vo)	Reducción del 31 % al 36 % en la TAB, reducción del 67 % de lesiones nuevas, 80 % de lesiones Gd+ frente a Pbo	Inhibición dihidroorato deshidrogenasa, inhibiendo proliferación linfocitaria	Presión arterial
Dimetil-fumarato/ Diroximel-fumarato (vo)	Reducción del 53 % en la TAB, reducción del 85 % en lesiones nuevas, reducción del 90 % de lesiones Gd+ frente a Pbo	Activa vía nrf2 que mejora respuesta contra estrés oxidativo	Hemograma trimestral
Fingolimod (vo)	Reducción del 55 % en la TAB frente a Pbo, del 52 % contra IFN-β; 74 % de reducción lesiones nuevas, 82 % reducción lesiones Gd+ frente a Pbo	Agonista del receptor S1P 1, 3, 4, 5, con secuestro de linfocitos en ganglios linfáticos	Monitorización oftalmológica, dermatológica, y presión arterial
Siponimod (vo)	Formas EMSP: reducción 55 % TAB, reducción del 21 % en la progresión de la discapacidad frente a Pbo	Agonista del receptor S1P 1, 5, con secuestro de linfocitos en ganglios linfáticos	Monitorización oftalmológica, dermatológica, y presión arterial
Ozanimod (vo)	Reducción del 38 % al 48 % en la TAB, 42 % al 48 % reducción de lesiones nuevas, 53 % al 63 % reducción de lesiones Gd+ frente a IFN-β	Agonista del receptor S1P 1, 5, con secuestro de linfocitos en ganglios linfáticos	Monitorización oftalmológica, dermatológica, y presión arterial
Ponesimod (vo)	Reducción del 30,5 % en la TAB, 56 % reducción en lesiones activas combinadas frente teriflunomida	Agonista del receptor S1P 1, con secuestro de linfocitos en ganglios linfáticos	Monitorización oftalmológica, dermatológica, y presión arterial
Cladribina (vo)	Reducción del 58 % en la TAB, 74 % de reducción lesiones nuevas 73 %, 86 % reducción en lesiones Gd+ frente a Pbo	Alteración de síntesis ADN, con actividad citotóxica contra linfocitos T y B	Sin monitorización especial
Natalizumab (ev)	Reducción del 68 % en la TAB, 83 % reducción en lesiones nuevas, 92 % reducción en lesiones Gd+ frente a Pbo	Anticuerpo monoclonal contra Integrinas α4	Serología de virus JC
Ocrelizumab (ev)	EMRR: reducción del 47 % en la TAB, 77 % al 83 % reducción de lesiones nuevas, 94 % reducción de lesiones Gd+ frente a IFN-β EMPP: reducción 24 % progresión discapacidad en 3 meses (PPMS)	Anticuerpo monoclonal contra CD20, proteína de membrana de linfocitos B maduros	Conveniente monitorizar niveles de inmunoglobulinas
Ofatumumab (sc)	Reducción del 5 % al 59 % en la TAB, 82 % al 84 % reducción lesiones nuevas, 97 % al 94 % reducción en lesiones Gd+ frente a teriflunomida	Anticuerpo monoclonal contra CD20, proteína de membrana de linfocitos B maduros	Conveniente monitorizar niveles de inmunoglobulinas
Alemtuzumab (ev)	Reducción del 50 % en la TAB, 32 % reducción en lesiones nuevas, 61 % reducción en lesiones Gd+ frente a IFN-β	Anticuerpo contra CD52, proteína de membrana de células inmunológicas	Analíticas mensuales, función tiroidea trimestral, sedimento urinario mensual

Abreviaciones: EMPP: esclerosis múltiple primeria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; ev: endovenoso; Gd+: lesiones que realzan con gadolinio; IFN-β: interferón beta; im: intramuscular; Pbo: placebo; sc: subcutáneo; TAB: tasa anualizada de brotes; vo: vía oral.

pacio y tiempo se pueden confirmar actualmente mediante el uso de RM cerebral y medular. No obstante, es fundamental aplicar estos criterios únicamente en pacientes con sintomatología clínica típica. Su uso indiscriminado puede conducir a errores diagnósticos.

Otro de los grandes avances acontecidos en los últimos años es el desarrollo de un gran número de fármacos que nos permiten modular el sistema inmunológico para en última instancia tener un efecto en la reducción del número de brotes, disminución de lesiones activas en RM cerebral y un enlentecimiento en la progresión de la discapacidad. La selección de un fármaco u otro deberá ser individualizada, tomando en cuenta entre otros factores, la agresividad de la enfermedad, los potenciales efectos adversos, las expectativas de vida y las preferencias del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine 2018;378(2):169-180.
2. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide : Insights from the Atlas of MS , third edition. 2020;1816-1821.
3. Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung H-P, et al. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. Brain: a journal of neurology 2020;143(9):2637-2652.
4. Lane J, Shin H, Poyser C, et al. Multiple sclerosis incidence : A systematic review of change over time by geographical region. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2022;63(November 2021):103932.
5. Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, et al. The immunology of multiple sclerosis. Nature Reviews Immunology 2022;22(12):734-750.
6. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003;100(22):12877-12882.
7. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. Nature genetics 2015;47(10):1107-1113.
8. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. Annals of clinical and translational neurology 2019;6(9):1905-1922.
9. Hjalgrim,H., Friborg, J.,Melbye M. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. 2007.
10. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. Nature reviews. Neurology 2023;19(3):160-171.
11. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science (New York, N.Y.) 2022;375(6578):296-301.
12. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. Lancet (London, England) 2015;385(9972):966-976.
13. Rosso M, Chitnis T. Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis: A Review. JAMA neurology 2020;77(2):245-253.
14. Petersen ER, Søndergaard HB, Laursen JH, et al. Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2019;25(9):1298-1305.
15. Turner AP, Kivlahan DR, Kazis LE, Haselkorn JK. Smoking among veterans with multiple sclerosis: prevalence correlates, quit attempts, and unmet need for services. Archives of physical medicine and rehabilitation 2007;88(11):1394-1399.
16. Yeh WZ, Gresle M, Jokubaitis V, et al. Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. British journal of pharmacology 2020;177(18):4113-4133.
17. Graves JS, Barcellos LF, Krupp L, et al. Vitamin D genes influence MS relapses in children. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2020;26(8):894-901.
18. Malhotra S, Midaglia L, Chuquisana O, Patsopoulos NA, Ferrer R, Giralt M, Fissolo N, Gil-Varea E, Triviño JC, Lünemann JD, Montalban X, Comabella M. The CYP24A1 gene variant rs2762943 is associated with low serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis patients. Eur J Neurol. 2023 Aug;30(8):2401-2410.
19. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. Frontiers in immunology 2020;11:781.
20. Shoemaker TJ, Mowry EM. A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2018;24(1):6-11.
21. Liu Z, Zhang T-T, Yu J, et al. Excess Body Weight during Childhood and Adolescence Is Associated with the Risk of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. Neuroepidemiology 2016;47(2):103-108.
22. Fitzgerald KC, Salter A, Tyry T, et al. Measures of general and abdominal obesity and disability severity in

a large population of people with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2020;26(8):976-986.
23. Mowry EM, Glenn JD. The Dynamics of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis in Relation to Disease. Neurologic clinics 2018;36(1):185-196.
24. Salter A, Kowalec K, Fitzgerald KC, et al. Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial. Neurology 2020;95(5):e446-e456.
25. Choi I-K, Wang Z, Ke Q, et al. Signaling by the Epstein-Barr virus LMP1 protein induces potent cytotoxic CD4(+) and CD8(+) T cell responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2018;115(4):E686-E695.
26. Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. Clinical & translational immunology 2017;6(1):e126.
27. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. The New England journal of medicine 2006;354(9):942-955.
28. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. Neurology 2013;12(7):669-676.
29. Akaishi T, Takahashi T, Nakashima I. Peripheral blood monocyte count at onset may affect the prognosis in multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology 2018;319:37-40.
30. Kaufmann M, Evans H, Schaupp A-L, et al. Identifying CNS-colonizing T cells as potential therapeutic targets to prevent progression of multiple sclerosis. Med (New York, N.Y.) 2021;2(3):296-312.e8.
31. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. The Lancet. Neurology 2023;22(1):78-88.
32. Absinta M, Sati P, Reich DS. Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions. Nature reviews. Neurology 2016;12(6):358-368.
33. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. JAMA neurology 2019;76(12):1474-1483.
34. Choi I-Y, Lee P, Adany P, et al. In vivo evidence of oxidative stress in brains of patients with progressive multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2018;24(8):1029-1038.
35. Franklin RJM, Ffrench-Constant C. Regenerating CNS myelin - from mechanisms to experimental medicines. Nature reviews. Neuroscience 2017;18(12):753-769.
36. Chard DT, Alahmadi AAS, Audoin B, et al. Mind the gap: from neurons to networks to outcomes in multiple sclerosis. Nature reviews. Neurology 2021;17(3):173-184.
37. Lublin FD, Reingold SC, others. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey [Internet]. Neurology 1996;46(4):907-911.[cited 2015 Apr 8] Available from: http://www.neurology.org/content/46/4/907.short
38. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions [Internet]. Neurology 2014;83(3):278-286.[cited 2015 Apr 2] Available from: http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0000000000000560
39. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, et al. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification [Internet]. Neurology 2020;94(24):1088-1092.[cited 2021 Jan 14] Available from: http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000009636
40. Giovannoni G. The neurodegenerative prodrome in multiple sclerosis [Internet]. The Lancet Neurology 2017;16(6):413-414.[cited 2021 Jan 17] Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217301278
41. Tremlett H, Marrie RA. The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. Mult Scler 2021;27(1):6-12.
42. Wijnands JMA, Kingwell E, Zhu F, et al. Health-care use before a first demyelinating event suggestive of a multiple sclerosis prodrome: a matched cohort study [Internet]. The Lancet Neurology 2017;16(6):445-451.[cited 2021 Jan 17] Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217300765
43. Disanto G, Zecca C, MacLachlan S, et al. Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care [Internet]. Ann Neurol. 2018;83(6):1162-1173.[cited 2021 Jan 17] Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25247
44. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008;372(9648):1502-1517.
45. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes [Internet]. The Lancet Neurology 2012;11(2):157-169.[cited 2014 Apr 29] Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442211702745
46. Allen CM, Mowry E, Tintore M, Evangelou N. Prognostication and contemporary management of clinically isolated syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Dec 24:jnnp-2020-323087.
47. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis [Internet]. The Lancet Neurology 2007;6(10):903-912.[cited 2016 Jul 2] Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442207702430
48. Abbatemarco JR, Fox RJ, Li H, Ontaneda D. Vitamin D and MRI measures in progressive multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Oct;35:276-282.
49. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part

I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol 2005;4(5):281-288.
50. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain 2015;138(Pt 7):1863-1874.
51. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis [Internet]. The Lancet Neurology 2014;13(1):83-99.[cited 2017 Jun 20] Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444221370259X
52. Bennett JL. Optic Neuritis. Continuum (Minneap Minn) 2019;25(5):1236-1264.
53. De Lott LB, Bennett JL, Costello F. The changing landscape of optic neuritis: a narrative review. J Neurol. 2022 Jan;269(1):111-124.
54. Jacob A, Weinshenker B. An Approach to the Diagnosis of Acute Transverse Myelitis [Internet]. Semin Neurol 2008;28(1):105-120.[cited 2021 Jan 17] Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1019132
55. Flanagan EP. Autoimmune myelopathies [Internet]. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2016 p. 327-351.[cited 2021 Jan 17] Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444634320000190
56. Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. J Neuroophthalmol 2017;37(3):332-340.
57. Rosenthal JF, Hoffman BM, Tyor WR. CNS inflammatory demyelinating disorders: MS, NMOSD and MOG antibody associated disease [Internet]. J Investig Med 2020;68(2):321-330.[cited 2021 Jan 17] Available from: http://jim.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jim-2019-001126
58. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach [Internet]. Multiple Sclerosis Journal 2008;14(9):1157-1174.[cited 2015 Apr 8] Available from: http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1352458508096878
59. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics [Internet]. Nat Rev Neurol 2018;14(4):199-213.[cited 2023 May 8] Available from: http://www.nature.com/articles/nrneurol.2018.14
60. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol 2021;20(8):653-670.
61. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines [Internet]. Brain 2019;142(7):1858-1875.[cited 2023 May 8] Available from: https://academic.oup.com/brain/article/142/7/1858/5519813
62. Rovira À, Auger C. Beyond McDonald: updated perspectives on MRI diagnosis of multiple sclerosis [Internet]. Expert Review of Neurotherapeutics 2021;21(8):895-911.[cited 2022 Mar 7] Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2021.1957832
63. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology 2008;70(13 Pt 2):1079-1083.
64. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17(2):162-173.
65. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. J Clin Invest 2005;115(1):187-194.
66. Villar LM, Masterman T, Casanova B, et al. CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2009;211(1-2):101-104.
67. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. Neurology 1988;38(2):180-185.
68. Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, et al. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. Neurology 1991;41(5):657-660.
69. Filippini G, Comi GC, Cosi V, et al. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. J. Neurol. 1994;241(3):132-137.
70. Brownlee WJ, Miszkiel KA, Tur C, et al. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis [Internet]. Neurology 2018;91(12):e1130-e1134.[cited 2019 Jun 12] Available from: http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000006207
71. Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study [Internet]. The Lancet Neurology 2018;17(2):133-142.[cited 2019 Jun 12] Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217304696
72. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, et al. Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. Neurology 2021;96(4):e482-e490.
73. Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as

biomarkers for clinical trials in MS [Internet]. Multiple Sclerosis Journal 2017;1352458517707265.[cited 2017 May 24] Available from: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458517707265

74. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, et al. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(8):688-696.
75. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? [Internet]. Multiple Sclerosis Journal 2010;16(1):55-61.[cited 2019 Jun 26] Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458509352666
76. Kiylioglu N, Parlaz AU, Akyildiz UO, Tataroglu C. Evoked potentials and disability in multiple sclerosis: A different perspective to a neglected method. Clin Neurol Neurosurg 2015;133:11-17.
77. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis [Internet]. The Lancet Neurology 2010;9(9):921-932.[cited 2014 Jul 16] Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444221070168X
78. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis [Internet]. The Lancet Neurology 2017;16(10):797-812.[cited 2018 Jul 18] Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217302788
79. Henderson APD, Altmann DR, Trip AS, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. Brain 2010;133(9):2592-2602.
80. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. Ann Neurol 2015;77(3):517-528.
81. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, et al. Relationships Between Retinal Axonal and Neuronal Measures and Global Central Nervous System Pathology in Multiple Sclerosis [Internet]. JAMA Neurology 2013;70(1):34-43.[cited 2014 Jul 16] Available from: http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.573
82. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study [Internet]. Annals of Neurology 2015;78(5):801-813.[cited 2017 Apr 19] Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24487
83. Oh J, Sotirchos ES, Saidha S, et al. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis [Internet]. Neurology 2015;84(7):720-728.[cited 2017 Apr 19] Available from: http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0000000000001257
84. Vidal-Jordana A, Pareto D, Cabello S, et al. Optical coherence tomography measures correlate with brain and spinal cord atrophy and multiple sclerosis disease-related disability. Eur J Neurol 2020;27(11):2225-2232.
85. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study [Internet]. The Lancet Neurology 2016;15(6):574-584.[cited 2016 Dec 5] Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442216000685
86. Bsteh G, Berek K, Hegen H, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning as a biomarker of disability progression in relapsing multiple sclerosis [Internet]. Mult Scler 2021;27(5):684-694.[cited 2023 May 8] Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520935724
87. Swinnen S, De Wit D, Van Cleemput L, et al. Optical coherence tomography as a prognostic tool for disability progression in MS: a systematic review [Internet]. J Neurol 2023;270(2):1178-1186.[cited 2023 May 8] Available from: https://link.springer.com/10.1007/s00415-022-11474-4
88. Knier B, Berthele A, Buck D, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination [Internet]. Multiple Sclerosis Journal 2015;22(7):893-900.[cited 2016 Dec 5] Available from: http://msj.sagepub.com/content/early/2015/08/20/1352458515604496.abstract
89. Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, et al. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome [Internet]. JAMA Neurology 2018;75(9):1071-1079.[cited 2019 Jul 3] Available from: http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2018.1011
90. Nolan RC, Galetta SL, Frohman TC, et al. Optimal Intereye Difference Thresholds in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Predicting a Unilateral Optic Nerve Lesion in Multiple Sclerosis: [Internet]. Journal of Neuro-Ophthalmology 2018;1.[cited 2019 Jul 3] Available from: http://Insights.ovid.com/crossref?an=00041327-900000000-99287
91. Nolan-Kenney RC, Liu M, Akhand O, et al. Optimal intereye difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: An international study. Ann. Neurol. 2019;85(5):618-629.
92. Filippatou AG, Mukharesh L, Saidha S, et al. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis-Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual

Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol 2020;11:540156.
93. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965;122:552-568.
94. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann. Neurol. 1983;13(3):227-231.
95. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis [Internet]. Annals of neurology 2001;50(1):121-127.[cited 2014 Apr 5] Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.1032/full
96. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" [Internet]. Annals of neurology 2005;58(6):840-846.[cited 2014 Apr 5] Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20703/full
97. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria [Internet]. Annals of Neurology 2011;69(2):292-302.[cited 2014 Apr 5] Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22366
98. Brownlee WJ, Swanton JK, Altmann DR, et al. Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria [Internet]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(5):584-585.[cited 2020 Feb 12] Available from: http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-308675
99. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome [Internet]. JAMA Neurol 2018;75(11):1392.[cited 2020 Feb 12] Available from: http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2018.2160
100. McNicholas N, Lockhart A, Yap SM, et al. New versus old: Implications of evolving diagnostic criteria for relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2019;25(6):867-870.
101. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. Mult Scler 2009;15(12):1459-1465.
102. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation" [Internet]. The Lancet Neurology 2006;5(10):841-852.[cited 2014 Apr 29] Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442206705725
103. Dixon C, Robertson D. To diagnose or not to diagnose? Timing is the question: balancing early diagnosis of multiple sclerosis with misdiagnosis [Internet]. Expert Review of Neurotherapeutics 2018;18(5):355-357.[cited 2020 Feb 12] Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2018.1464392
104. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes [Internet]. Neurology 2010;74(5):427-434.[cited 2014 Apr 29] Available from: http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181cec45c
105. Solomon AJ, Corboy JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis [Internet]. Nat Rev Neurol 2017;13(9):567-572.[cited 2020 Feb 12] Available from: http://www.nature.com/articles/nrneurol.2017.106
106. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology 2009;72(9):800-805.
107. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. Mult. Scler. 2018;24(2):214-221.
108. Lebrun-Frénay C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. Brain 2023;awad073.
109. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS ONE 2014;9(3):e90509.
110. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. Neurology 2021;97(17):e1641-e1652.
111. Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, Ruck T, Roden M, Meuth SG. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2022 Aug;21(8):578-600.
112. Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Frénay C. Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs. Curr Opin Neurol 2021;34(3):322-328.
113. Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, et al. Recomendaciones para la vacunación en pacientes con esclerosis múltiple candidatos a terapias inmunosupresoras: documento de consenso español [Internet]. Neurología 2020;S0213485320300451.[cited 2020 Nov 10] Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485320300451.
114. Schneider R, Oh J. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Multiple Sclerosis. Current neurology and neuroscience reports 2022;22(11):721-734.

115. Schneider R, Oh J. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Multiple Sclerosis. Current neurology and neuroscience reports 2022;22(11):721-734.
116. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2019;380(25):2406-2417.
117. Lubetzki C, Zalc B, Williams A, et al. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. The Lancet. Neurology 2020;19(8):678-688.
118. Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. The Journal of infectious diseases 2007;196(12):1749-1753.

CAPÍTULO 72

Enfermedades dentro del espectro de la neuromielitis óptica

Julia Sabin Muñoz
Unidad de Neuroinmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Alba Chavarría Miranda
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Programa patología desmielinizante-inflamatoria del sistema nervioso central.

Mar Mendibe Bilbao
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces, Bilbao. Directora Científica IS Biocruces Bizkaia.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) engloban una serie de patologías del sistema nervioso central (SNC) de origen autoinmune, con afectación preferente pero no exclusiva del nervio óptico (NO) y médula espinal.

La enfermedad fue descrita por Eugène Devic y Ferdinand Gault en el siglo XIX. Fruto de su serie de casos se acuñó el término neuromielitis óptica (NMO), aunque durante mucho tiempo se consideró una variante agresiva de esclerosis múltiple (EM)[1]. Sin embargo, el descubrimiento en 2004 de anticuerpos altamente específicos, los anticuerpos contra el canal acuoso acuaporina-4 (IgG-AQP4)[2], así como el mayor conocimiento de las características clínicas, radiológicas y patogénicas de la enfermedad, fueron fundamentales para su diferenciación definitiva de la EM. Esto condujo a la evolución de los criterios diagnósticos y se introdujo el concepto «espectro de neuromielitis óptica» (NMOSD) para referirse a pacientes con formas inaugurales o aquellos que no cumplieran los criterios diagnósticos, pero sí tuvieran anticuerpos IgG-AQP4[3]. Esta distinción terminológica concluyó con la formulación de los criterios diagnósticos de 2015[4]. En las últimas décadas se han descubierto otros anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína de membrana oligodendrocitaria (IgG-MOG). La identificación de estos y el desarrollo de técnicas cada vez más específicas para su detección, como las basadas en cultivos celulares (*cell based assays-CBA*) han permitido ampliar el conocimiento sobre el espectro clínico de esta patología, definiéndose así la enfermedad mediada por anticuerpos anti-MOG (*MOG-antibody disease-MOGAD*) como nueva entidad diferente de la EM y neuromielitis óptica IgG-AQP4. Aproximadamente el 20 % de pacientes con NMOSD son seronegativos para IgG-AQP4 y en ellos se ha encontrado una prevalencia de anticuerpos anti-MOG del 25-42 %. Esto abre la posibilidad de que en el futuro se descubran nuevos anticuerpos asociados a formas seronegativas de NMOSD[5].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La NMOSD puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente en mujeres de edad media. Claro predominio femenino, con ratio mujer:hombre de hasta 9:1, siendo la proporción de mujeres especialmente alta entre pacientes que presentan anticuerpos contra AQP4[6]. El predominio femenino es menor entre formas seronegativas[7].

Es una enfermedad minoritaria pero distribuida mundialmente, han sido descritos casos en todos los continentes y razas. La prevalencia varía, siendo menos frecuente en raza caucásica en comparación con etnias como la asiática, donde la prevalencia llega a ser 4 veces superior, o 10 veces superior en raza negra. Existe discrepancia en cuanto a las cifras

de incidencia y prevalencia en función de la fuente consultada, encontrando datos muy dispares. Uno de los motivos es el uso de criterios diagnósticos diferentes, inclusión de pacientes seropositivos y/o seronegativos, junto con la presencia de falsos positivos. De la misma manera, el acceso desigual a pruebas de imagen y técnicas de laboratorio en ciertas zonas geográficas, dificulta el conocimiento real de su distribución mundial[8]. Se acepta que la incidencia anual es 0,5 a 0,8 por cada 100 000 habitantes-año y la prevalencia 0,5 a 4 por cada 100 000 habitantes[6]. En España, un estudio epidemiológico en Cataluña (mayoritariamente raza blanca caucásica) tras aplicar los criterios diagnósticos del 2015, mostró cifras de prevalencia de 0,89 por 100 000 habitantes y de incidencia de 0,063 por 100 000 habitantes/año, acordes a las obtenidas en otros estudios poblacionales[9].

La edad media de aparición varía entre 32 y 45 años. El debut suele ser algo más precoz en pacientes de raza negra. Raro el debut pediátrico (menos del 5 % de los casos), en cambio el inicio tardío (definido en mayores de 50 años) puede suponer hasta el 25 % de los casos. Además, la proporción de pacientes seropositivos se incrementa con la edad. La mayoría de casos de NMOSD son esporádicos. Los muy escasos casos de pacientes con NMOSD familiar que se han reportado, no presentaban una presentación multigeneracional, por lo que el patrón de herencia que se ha sugerido sería complejo. En población caucásica, en comparación con controles sanos, la NMOSD se ha asociado a una mayor frecuencia del alelo DRB1*03 y DRB1*10[8].

La glicoproteína de mielina oligodendroctaria (MOG) es un componente minoritario de la vaina de mielina, que se expresa en la superficie más externa de la misma. Parece jugar un papel en el mantenimiento de la estructura de la vaina de mielina y la comunicación ente células[10]. La enfermedad por MOG afecta a individuos de cualquier rango etario, aunque es más frecuente en edad infantil (supone hasta el 40 % de los eventos desmielinizantes adquiridos en edad pediátrica). En adultos la edad media de aparición son los 36 años. Su incidencia se estima en 0,4-3,4 por millón de habitantes-año y la prevalencia en 20 por cada millón. No hay diferencias entre sexos[11]. Estas cifras probablemente aumenten con el tiempo debido al desarrollo de técnicas cada vez sensibles para su detección lo que permite clasifica a individuos con formas leves o atípicas. No se ha encontrado clara asociación con otras enfermedades autoinmunes[12].

3. ETIOPATOGENIA

La NMO es actualmente considerada como una astrocitopatia autoinmune, ya que los astrocitos parecen representar la principal diana de la enfermedad mientras que la enfermedad anti-MOG se engloba dentro de las oligodendropatías.

Las lesiones características de la NMO, muestran a nivel histopatológico, un extenso daño astrocitario con pérdida de glicoproteína fibrilar ácida (GFAP, marcador de daño astrocitario) y desmielinización tanto en sustancia gris como blanca, con infiltrado de macrófagos, granulocitos y eosinófilos además de un pronunciado depósito vasculocéntriculo de inmunoglobulinas y productos terminales del complemento[13]. Los anticuerpos IgG-AQP4 son producidos por plasmocitos y plasmoblastos en la periferia y penetran en el SNC a través de la transcitosis endotelial o en zonas de relativa permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). Los anticuerpos IgG-AQP4 se consideran patogénicos ya que la unión de IgG a la AQP4 en la superficie de los astrocitos induce una respuesta inflamatoria y reactiva que conduce al reclutamiento temprano de granulocitos, que amplifican la respuesta inmunitaria. La unión del IgG-AQP4 puede interferir con la función del canal de agua y conducir a la internalización y degradación de la AQP4 sin conllevar siempre la destrucción del astrocito (lesiones tempranas de NMO). Otros mecanismos descritos incluyen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (mediada principalmente por células NK) y citotoxicidad dependiente de complemento. La IgG-AQP4 conduce a la activación del complemento por la vía clásica. Un paso clave de esta vía es la escisión de C5 para producir C5b (que genera el complejo de ataque de membrana) y C5a que actúa de quimiotaxina. El complemento activado junto con IL-6 aumenta la permeabilidad de la BHE y es un quimioatrayente de eosinófilos y neutrófilos. Además, promueve la diferenciación de linfocitos TCD4 a células efectoras y de células B en plasmablastos. La desmielinización se produce como consecuencia de la lesión de los oligodendrocitos[14].

Por otra parte, hasta el 50 % de los pacientes NMOSD IgG-AQP4 presentan otros autoanticuerpos (ANA, Ac antiRo/SSA, anti-TPO etc.) y un tercio tiene otra enfermedad autoinmunitaria concomitante; entre las más frecuentes, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune o síndrome de Sjögren. Asimismo, un 5 % de las NMOSD IgG-AQP4 son paraneoplásicas, por lo que la búsqueda de una

neoplasia oculta debe llevarse a cabo en pacientes con factores de riesgo, especialmente en los que la NMO debuta a edades tardías[15].

La coexistencia de positividad para MOG y AQP4 en un mismo paciente es excepcional, lo cual sugiere que los mecanismos fisiopatogénicos de ambas enfermedades son diferentes. En modelos animales, se ha demostrado que los anticuerpos anti-MOG tienen un papel patogénico; sin embargo, en humanos el rol no queda tan claro. Se postula que el origen de la producción de anticuerpos anti-MOG se sintetizan en la periferia por parte de las células plasmáticas. Tras atravesar la BHE se produciría una cascada inflamatoria en la que se activarían células T-MOG específicas y macrófagos en el SNC conduciendo al daño de los oligodendrocitos[10]. Por otra parte, existen pocos estudios anatomopatológicos de pacientes con enfermedad anti-MOG. Los casos reportados muestran un patrón histopatológico similar al de pacientes con esclerosis múltiple, caracterizado por lesiones desmielinizantes con relativa preservación axonal y astrocitaria, acompañado de infiltrados inflamatorios perivasculares de células T (con predominio de CD4 en MOGAD), linfocitos B y macrófagos[16].

4. CLÍNICA

Las zonas anatómicas típicamente afectadas son el NO y la médula espinal, que pueden afectarse simultáneamente, o lo más frecuente, en diferentes brotes. Cursa típicamente en brotes (solo un 4 % de los pacientes presentan curso monofásico), con una frecuencia de aparición variable de meses a años (Tabla 1). Los pacientes seropositivos tienen mayor probabilidad de recurrir y con una mayor frecuencia[6].

No debemos olvidar que, al igual que la EM, el diagnóstico es de exclusión. Debemos prestar atención a algunas «banderas rojas» que nos alertarán para proceder a la búsqueda de un diagnóstico alternativo: inicio hiperagudo de los síntomas, o, por el contrario, curso crónico, coexistencia de otra entidad que pueda simular síntomas similares, presencia de alteraciones en la RM que orienten a otra etiología como lesiones que presenten un realce de gadolinio de manera persistente y durante más de 3 meses, así como la presencia de BOC en el líquido cefalorraquídeo[6].

Podemos distinguir seis síndromes clínicos característicos nucleares:

Tabla 1. Diferencias entre EM y NMOSD

EM	NMSD
Edad media inicio 29 años	Edad media inicio 39 años
Ratio M/V 2:1	Ratio M/V 9:1
LCR: BOC de IgG + (90 %)	LCR: pleocitosis con polimorfonucleares. BOC de IgG + (10 %)
RM con criterios de DIS Y DIT	RM cerebral lesiones NO típicas de EM, lesiones medulares >3 segmentos, afectación de quiasma óptico
Se desconoce la causa que la provoca; inmunidad celular (células T) y humoral	Causada por anticuerpos frente a AQP4 (inmunidad humoral)
Diana: mielina, antígeno desconocido	Diana: astrocito
La progresión de la enfermedad es una de las causas principales de la discapacidad	Brotes con importante discapacidad. La progresión de la enfermedad interbrote es excepcional; los brotes son los causantes
Terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras han demostrado alta eficacia en la prevención de los brotes	La instauración precoz de terapias inmunosupresoras ha demostrado eficacia

4.1 Neuritis óptica (NO)

El cuadro clínico característico consiste en una pérdida de agudeza visual severa (puede manifestarse en algunos casos como un defecto altitudinal) asociada a pérdida de la agudeza visual para el color (discromatopsia) y dolor con los movimientos oculares. Inicialmente puede ser difícil de distinguir de la NO típica de la EM (Tabla 2). Sin embargo, suele ser grave (agudeza visual (AV) inferior a 20/200), con frecuencia hay afectación bilateral y la recuperación visual suele ser peor que en la EM. Aunque hay casos de afectación simultánea de ambos NO, esta condición es mucho más frecuente en las enfermedades MOG. En la NMOSD lo más característico es que esta afectación bilateral sea secuencial. Las lesiones del nervio óptico son extensas (más de la mitad de la longitud total del nervio óptico), con afectación típica del quiasma. En las NO agudas, además de un realce con gadolinio en secuencias T1 se puede observar la hiperseñal del nervio óptico en secuencias T2 con supresión grasa[17]. La exploración oftalmológica puede ser normal, pero en algunos casos podrá evidenciarse elevación de la papila o cierto grado de edema en fase aguda. Con el paso del tiempo aparecerán signos de atrofia óptica global y palidez papilar. El examen de los campos visuales generalmente se caracteriza por un

escotoma central, aunque son posibles una hemianopsia bitemporal, escotoma paracentral y déficits altitudinales[18]. Estudios con tomografía de coherencia óptica (OCT) han descrito adelgazamiento severo de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) tras el evento agudo; además, este adelgazamiento aparece difusamente distribuido, especialmente en los cuadrantes superiores e inferiores. Se ha descrito la presencia de edema macular microcítico en NO por NMOSD de forma más frecuente que en EM, sin que se conozca su significado, pero podría utilizarse como dato diferenciador entre ambas entidades en casos dudosos[19]. La probabilidad de que el paciente quede con una pérdida de visión residual severa tras el episodio agudo es alta, debido al daño axonal profundo que se produce, con las correspondientes implicaciones en la calidad de vida de los pacientes[20].

4.2 Mielitis

La afectación medular característica es una mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE), que se extiende a lo largo de 3 o más segmentos vertebrales contiguos, aunque puede manifestarse también con cuadros de mielitis transversa convencionales. Clínicamente son cuadros graves, que cursan en forma de síndrome medular completo, con paraparesia/paraplejía o tetraparesia, nivel sensitivo simétrico y alteración esfinteriana (vesical y fecal). Radiológicamente se aprecia predominio por zonas centrales de la médula (afectación en el 70 % de los casos de la sustancia gris central medular). Además, en cortes coronales de secuencias T2 de RM, aparece una imagen característica en forma de hiperseñal por afectación de las astas anteriores denominada «ojos de búho o de serpiente» aunque no es patognomónica. En la fase crónica es frecuente ver una atrofia medular severa[6]. Esto supone una diferencia con la EM, donde la afectación medular tiende a ser de predominio cordonal posterior, sin afectación motora tan llamativa. Se ha descrito la aparición de espasmos tónicos paroxísticos en miembros inferiores y tronco de segundos de duración, repetitivos, dolorosos, con una frecuencia de aparición de entre 2 y 15 veces al día. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el curso de la NMOSD, incluso como síntomas de inicio. Estos espasmos se han relacionado con la desmielinización medular focal, si bien también se han descrito en pacientes con lesiones del pedúnculo cerebral contralateral, cápsula interna, tálamo y núcleo subtalámico. Responden a dosis bajas de fármacos antiepilépticos (carbamazepina, oxcarbazepina)[21]. La recuperación del cuadro, al igual que la NO, es escasa, con frecuente discapacidad secundaria derivada del episodio.

4.3 Afectación del área postrema

Cuadro clínico caracterizado por presencia de hipo incoercible y/o vómitos prolongados durante más de 72 horas. Su descripción en pacientes seropositivos para IgG-AQP4 sugirió el área postrema como diana lesional en la NMOSD y supuso una revolución, al ampliar el espectro clínico fuera de la médula y

Tabla 2. Diferencias entre NO-EM, NO-NMOSD y NO-MOGAD

	EM	NMOSD	MOG
Perdida de AV	• Leve-moderada • Discromatopsia • Dolor • DAPR	• Severa • Discromatopsia • Dolor • DPAR	• Moderada-severa • Discromatopsia • Dolor • DPAR
Recuperación	Buena	Escasa	Buena
Afectación anatómica del NO	Cintilla óptica. Lesión pequeña	Quiasma óptico. Lesión extensa	• Cintilla óptica. Afectación intraorbitaria. Lesión extensa • Captación Gd vaina del nervio óptico y grasa orbitaria
Fondo de ojo	Normal	Normal o leve edema	Papiledema
Lateralidad	Unilateral	Unilateral o bilateral secuencial	Bilateral simultánea
OCT	Pérdida de RNFL sector temporal	Pérdida de RNFL muy severa generalizada	Adelgazamiento peripapilar RNFL

del NO. Además, es uno de los cuadros más característicos, casi patognomónico. Se ha descrito como forma de debut hasta en el 17 % de los enfermos con NMOSD, y a lo largo de la evolución de la enfermedad, hasta en el 51 %[22]. Las imágenes de RM muestran la presencia de una lesión hiperintensa en secuencias T2/FLAIR en la zona dorsal del tronco del encéfalo y suelo del IV ventrículo que puede extenderse a los segmentos más superiores de la médula cervical[17], confirmado en estudios post mortem. El área postrema se ha postulado como portal para la entrada de anticuerpos circulantes en el interior del SNC, dado que los capilares de dicha localización son fenestrados (las células endoteliales no presentan *tight junctions* a diferencia de otras regiones cerebrales) y, por tanto, sin la capacidad de limitar la difusión de moléculas desde la sangre[23]. La aparición de síndrome emético e hipo intratable en un paciente con lesión medular cervical alta por NMOSD debe hacer sospechar la extensión de la lesión al bulbo, lo que puede originar un fallo respiratorio neurogénico y ser causa potencial de muerte (muy inusual en EM).

4.4 Afectación troncoencefálica aguda

Los síntomas troncoencefálicos son infrecuentes y consisten en ataxia, alteración oculomotora, pérdida auditiva, paresia facial, vértigo y neuralgia del trigémino[24]. Para que un síndrome agudo troncoencefálico sea considerado criterio diagnóstico de esta enfermedad, en ausencia de seropositividad IgG-AQP4, debe acompañarse de imágenes en RM características como las lesiones periependimarias en IV ventrículo de tronco y cerebelo[4].

4.5 Narcolepsia y/o afectación diencefálica

También se han descrito lesiones que afectan al hipotálamo, tálamo, diencéfalo y las superficies periependimarias adyacentes al III ventrículo (zonas con elevada expresión de acuaporina-4). Se han descrito casos de encefalopatía por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipotiroidismo y galactorrea y casos de narcolepsia con lesiones en RM típicas[25].

4.6 Afectación cerebral

Especialmente en niños, se han descrito síntomas cerebrales difusos, como alteración del nivel de conciencia, cambios conductuales severos, crisis epilépticas o hemiparesia, con presencia de lesiones en RM amplias, confluentes, unilaterales o bilaterales, en sustancia blanca subcortical o profunda. En la NMOSD también se han descrito lesiones extensas que afectan a la mitad o más de la longitud del cuerpo calloso que se muestran difusas, heterogéneas y edematosas, lesiones largas que afectan al tracto corticoespinal que pueden extenderse por cápsula interna y pedúnculo cerebral, así como lesiones cerebrales periependimarias. A menudo con presencia de captación de contraste en la RM[26].

4.7 NMOSD paraneoplásica

La causa paraneoplásica es infrecuente (3 %). Se asocia a determinados tumores, principalmente cáncer de pulmón no de células pequeñas, linfoma B y cáncer de mama. Son pacientes que presentan un inicio de la enfermedad a mayor edad (55 años de media), mayor proporción de hombres afectos que en la no paraneoplásica, y que frecuentemente presentaron como síntomas de inicio MTLE y náuseas/hipo incoercibles. El pronóstico de esta entidad depende fundamentalmente del pronóstico del cuadro tumoral y de su tratamiento[27].

4.8 Manifestaciones clínicas del MOGAD

La clínica puede ser muy heterogénea, aunque hay formas de presentación más frecuentes como la NO, la mielitis transversa y los cuadros de tipo encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), esta predominantemente en edad pediátrica. Hay algunas características diferenciadoras de la EM y la NMOSD: la NO típica de la enfermedad MOG tiene más tendencia a ser bilateral de manera simultánea y afectar de manera extensa el nervio óptico que se muestra hiperintenso en secuencias T2/FLAIR con imagen típica de perineuritis (captación de Gd a nivel de la vaina del nervio óptico). Es típico que en el examen del fondo de ojo de estos pacientes se encuentre una tumefacción del NO llamativa. Aunque en general los episodios son menos graves que en la NMOSD (recuperación de los brotes) a largo plazo y por la mayor tendencia a la recidiva suelen implicar un pronóstico visual más sombrío que en la EM, con afectación más severa en la OCT (adelgazamiento de la capa de fibras retinianas). En cuanto a la afectación medular, suelen ser extensas al igual que en la NMOSD pero también puede manifestarse

como una MT corta. Característica la afectación del cono medular[12]. No es infrecuente que se manifiesta en forma de NO y MT simultáneamente.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1 Neuroimagen

La RM resulta de especial utilidad, mostrando lesiones hasta en el 85 % de los pacientes a lo largo de su evolución. La RM orbitaria puede mostrar afectación extensa del nervio óptico pudiendo llegar a ocupar toda su longitud, con predominio de regiones posteriores y quiasma. La RM medular muestra típicamente MTLE. En cortes axiales, las lesiones suelen asentar sobre la zona central y localizarse más frecuentemente a nivel cérvico-torácico[28]. Las denominadas *bright spotty lesions* (BSL) medulares se caracterizan por una marcada hiperintensidad en secuencias T2 (mayor incluso que la que ocasiona el LCR), a menudo asociadas a focos hipointensos en secuencias T1 a nivel de la sustancia gris central. En combinación con las lesiones longitudinalmente extensas, las BSL pueden ayudar a diferenciar a pacientes con trastornos del espectro NMO de aquellos con EM[29]. A nivel cerebral destacan lesiones focales hiperintensas en secuencias T2/FLAIR en sustancia blanca cerebral o periependimarias rodeando al sistema ventricular, donde existe alta expresión de AQP4 que pueden extenderse a tálamo. Las lesiones supratentoriales pueden afectar a sustancia blanca, tracto corticoespinal o localizarse junto a los ventrículos laterales siguiendo la línea ependimaria. El 9-36 % presenta captación de contraste, que suele seguir un patrón parcheado mal delimitado o captación lineal de la superficie ependimaria ventricular[30]. En fases crónicas, las lesiones pueden desaparecer o evolucionar hacia atrofia o cavitación[31].

En la enfermedad anti-MOG la RM cerebral suele mostrar alteraciones en más del 50 % de los pacientes, independientemente de la forma de presentación. La RM cerebral puede mostrar lesiones hiperintensas en T2/FLAIR, extensas, mal delimitadas, afectando a sustancia blanca y gris, en especial en las presentaciones ADEM-*like* de inicio pediátrico. La mayor parte de la captación de gadolinio se muestra en forma de patrón sutil y mal delineado, *patchy cloud pattern*. Realces lineales y nodulares dispersos también se observan en las lesiones activas, y menos frecuentemente puede aparecer captación leptomeníngea[11]. Existen formas de encefalitis asociadas a crisis con hiperintensidad en T2 restringida a corteza cerebral (síndrome FLAMES). A diferencia de lo que ocurre en la EM, las lesiones hipointensas en T1 son infrecuentes. Se ha reportado mejoría de las lesiones tras el tratamiento e incluso su desaparición. Asimismo, hasta en el 10 % de los pacientes, la neuroimagen puede resultar normal al inicio. Durante los ataques de mielitis, la RM muestra lesiones medulares longitudinales extensas con afectación predominantemente central. Además, la alteración de señal en T2 suele restringirse a la sustancia gris formando una línea sagital que en cortes axiales se visualiza como el característico signo de la H. Se ha descrito afectación de cono, siendo bastante característica de la enfermedad MOG[32]. En las NO, la resonancia magnética orbitaria (idealmente secuencias de supresión grasa y T1 postcontraste) muestra una extensa hiperintensidad de T2 del nervio óptico que generalmente afecta a los segmentos anteriores, donde la inflamación y el realce de la vaina del nervio puede extenderse a la grasa orbital circundante en el 30 % de los pacientes. Por último, destacar que la aparición de lesiones radiológicas silentes es menos frecuente en la NMOSD y MOGAD que en la EM.

5.2 Líquido cefalorraquídeo

El estudio de LCR resulta útil para el diagnóstico diferencial con otras entidades. Tanto en la NMOSD IgG-AQP4 como en la enfermedad anti-MOG pueden observarse pequeñas elevaciones de proteínas (generalmente <50-100 mg/dl) y pleocitosis leve de predominio linfocítico. A diferencia de la EM, en estas patologías, no se suelen detectar bandas oligoclonales (<15-20 % de las ocasiones), lo cual resulta un dato diferenciador clave[20].

5.3 Detección de anticuerpos

El test de referencia para determinación de IgG-AQP4 en suero se basa en técnicas de CBA, que muestran una sensibilidad del 80 % y una especificidad de más del 99 %. Pueden obtenerse falsos negativos en caso de haber iniciado plasmaféresis o tratamiento inmunosupresor previamente.

Por su parte, la determinación de anticuerpos anti-MOG también debe realizarse en plasma, median-

te técnicas de CBA (preferiblemente *live cell-based assays* cuantificados por citometría o microscopia). Los métodos basados en células vivas son más específicos que los realizados sobre células fijadas (*fixed* CBA) que utilizan los kits comerciales. Si se realiza sobre células fijas se consideran claramente positivos títulos mayores o iguales a 1:100. Otras técnicas como el ELISA están desaconsejadas dada su baja especificidad y sensibilidad. La determinación aislada de anticuerpos anti-MOG en LCR muestra baja sensibilidad, sin embargo, puede considerarse en circunstancias seleccionadas para apoyar el diagnóstico de MOGAD en pacientes con IgG anti-MOG negativa en suero y cuadro clínico-radiológico altamente sugestivo. Cada vez más estudios sugieren la utilidad de determinar anticuerpos en LCR además de en suero. La positividad de IgG-MOG en suero y LCR es común y se asocia con una presentación clínica más grave. La positividad de IgG-MOG solo en LCR puede ocurrir en pacientes con un fenotipo sugestivo de MOGAD y se asocia con un peor pronóstico[10].

6. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A lo largo de los años se han propuesto diferentes criterios diagnósticos. Los primeros en formularse fueron los propuestos por Wingerchuk en 1999[33]. Incluían como requisito mínimo, que un paciente experimentara dos episodios clínicos cardinales, es decir, debía haber sufrido tanto una NO como una mielitis, sin síntomas o signos que implicaran otras estructuras del SNC. Con el fin de aumentar la especificidad del diagnóstico se incluían criterios de apoyo mayores y menores, como las características de los brotes (NO bilateral, gravedad del brote), las características de la RM y el perfil del LCR. Estos criterios presentaban limitaciones como, por ejemplo, que la afectación del SNC más allá del NO o de la médula espinal fuera incompatible con el diagnóstico de la enfermedad. En el año 2004 se produce un punto de inflexión tras el descubrimiento de los anticuerpos IgG-AQ4, y estableciéndose como marcador serológico característico de esta entidad[34] se reformulan los criterios diagnósticos en 2006 también propuestos por Wingerchuk. En estos, igualmente se consideraba como criterio imprescindible que el paciente hubiera presentado afectación de NO y/o médula, y además debía cumplir 2 de 3 criterios de apoyo: RM craneal inicial normal o que no cumpliera criterios para EM, lesión medular que abarcara al menos 3 segmentos vertebrales contiguos y seropositividad para IgG-AQP4; estos criterios revisados resultaron estar asociados a una mayor especificidad (83,3 % vs. 25 %) y a un mayor valor predictivo positivo y negativo, aunque con una sensibilidad levemente menor (87,5 % vs. 93,7 %)[36]. Sin embargo, pacientes con formas incompletas o de debut —mielitis transversa recurrente sin NO o NO recurrente sin mielitis, pero con anticuerpos positivos— quedaban excluidos con estos criterios. Así en 2007 se acuñó el término de espectro NMO (NMOSD) para hacer referencia precisamente a estas formas parciales o de inicio positivas para IgG-AQP4 pero que no cumplieran los criterios diagnósticos de 2006. Este espectro también incluía formas asociadas a otras enfermedades autoinmunes sistémicas así como la variante óptico-espinal de la EM descrita fundamentalmente en Asia[35]. De esta forma, durante un tiempo convivieron los términos NMO (pacientes que hubieran presentado NO y mielitis y 2/3 criterios de 2006) y NMOSD (pacientes con formas parciales que tuvieran IgG-AQP4 pero no llegaran a cumplir los criterios de 2006 por tratarse de una forma incompleta o presentar clínica diferente de nervio óptico y médula)[3]. Esta distinción finalizó cuando en 2015, un panel internacional de expertos formuló unos nuevos criterios (Tabla 3), actualmente vigentes, donde se aunaron los términos NMO y NMOSD en uno solo, NMOSD, y donde

Tabla 3. Criterios diagnósticos NMOSD

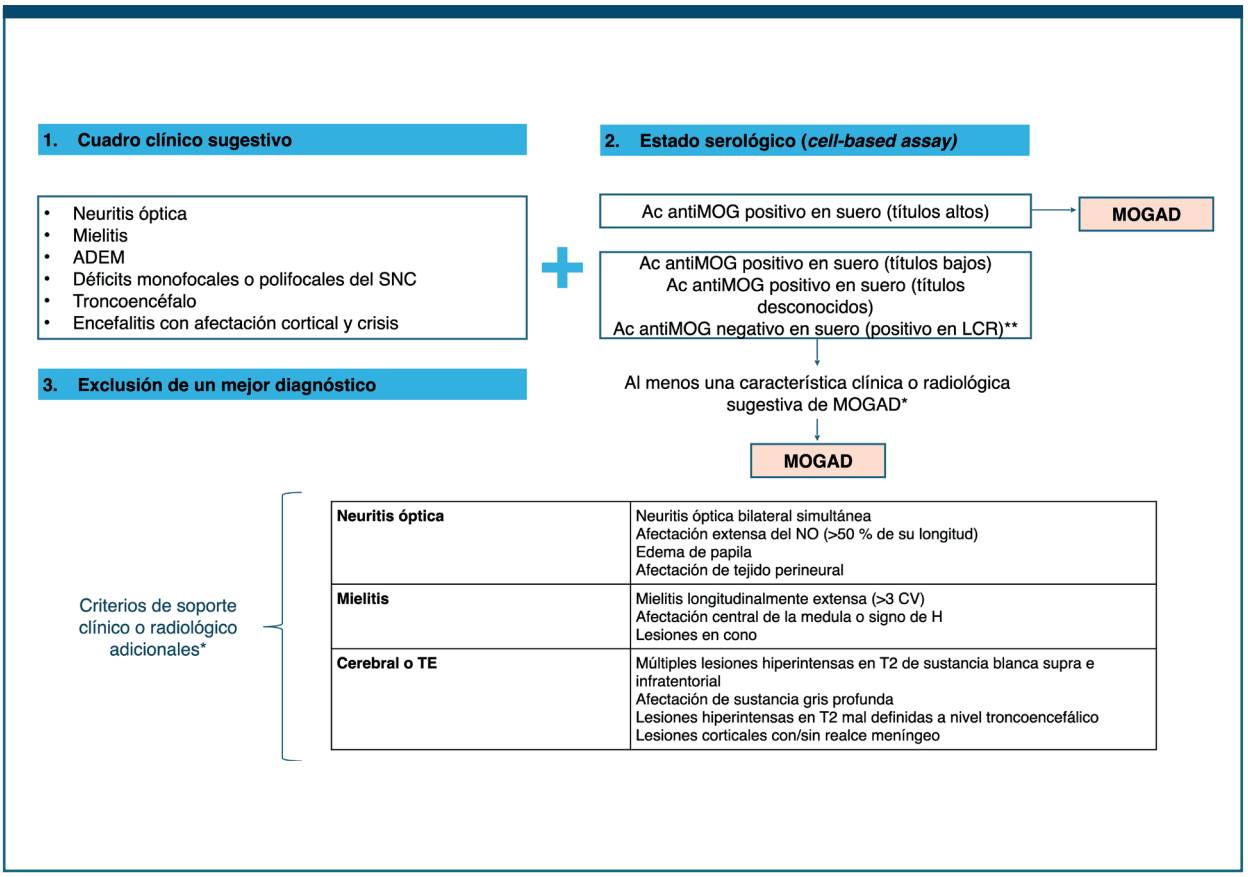
Pacientes con positividad para Anticuerpos AQP4-IgG
1) Al menos 1 caracteristica nuclear (neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa, sindrome cerebral con afectación de área postrema, síndrome diencefálico y RM característica)
2) Prueba positiva para AQP4-IgG usando el mejor método de detección posible. Se recomienda determinación con CBA (Cell based assay)
3) Excluir otros diagnósticos posibles
Pacientes seronegativos o con status desconocido de Ac AP4-IgG
1) Al menos 2 o más características clínicas nucleares (neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extensa, sindrome cerebral con afectación de área postrema, síndrome diencefálico y RM característica)
2) Que cumplan los siguientes requisitos adicionales: • Diseminación espacial (2 o más características clínicas diferentes, NO o MTLE recurrente) • Criterios de resonancia magnética compatibles MTLE >3 segmentos vertebrales • AQP4-IgG negativos o no disponibles
3) Excluir otros diagnósticos posibles

Adaptado de Wingerchuck *et al*.[4].

los criterios diagnósticos se separaron en función de la presencia/ausencia del anticuerpo IgG-AQP4, considerándose este el criterio fundamental para establecer el diagnóstico[4] y a partir del cual, se valora de forma más estricta las características clínicas en aquellos pacientes seronegativos. De acuerdo a estos criterios, aquellos pacientes seropositivos para IgG-AQP4, deben haber presentado al menos 1 episodio clínico de los considerados nucleares (una NO, una MTLE, un síndrome del área postrema, un síndrome clínico diencefálico, un síndrome tronco-encefálico agudo o un síndrome cerebral sintomático), para establecer el diagnóstico de NMOSD. Los criterios para diagnosticar pacientes NMOSD seronegativos o con serostatus desconocido son más exigentes, dado que se requiere que el paciente haya presentado al menos dos episodios nucleares con criterios de diseminación en el espacio, y que al menos 1 de los episodios sea una NO, una MTLE o un síndrome del área postrema. No solo basta con esto, sino que además en función de los episodios, deben cumplirse unas características de imagen adicionales[4]. Estos criterios son aplicables también a la NMOSD pediátrica (aunque las MTLE son entidades menos específicas de la NMOSD que en población adulta). La aplicación de los criterios 2015 ha supuesto un aumento de la sensibilidad diagnóstica respecto a los anteriores de 2006, pero una de las limitaciones es que no tienen en cuenta pacientes con IgG-MOG positivos. Otra particularidad de los actuales criterios diagnósticos, es que se considera condición imprescindible para establecer el diagnóstico, cualquier tipo de manifestación clínica, de manera que no se considera un hallazgo patológico la positividad de IgG-AQP4 o hallazgos radiológicos sugestivos, en individuos asintomáticos. Existen además algunas características clínicas atípicas que deben hacernos replantear el diagnóstico de una NMOSD como el curso progresivo de los síntomas, muy infrecuente en esta entidad[4].

Con respecto al MOGAD, los recientes criterios diagnósticos propuestos, hacen referencia en primer lugar a que deben determinarse IgG-MOG únicamente a aquellos pacientes con cuadros clínicos sugestivos y solo en aquellos pacientes con clínica cardinal y IgG-MOG positivos podrá establecerse el diagnóstico (Figura 1). Aquellos pacientes con títulos bajos

Figura 1. Criterios diagnósticos MOGAD



Modificado de Banwell *et al.*[11].

o seronegativos pero clínica muy sugestiva, deberán cumplir unas características clínicas y radiológicas específicas para poder hacer el diagnóstico. Siempre será un diagnóstico de exclusión. Debido a que solo pacientes seropositivos podrán tener el diagnóstico de MOGAD es importante seleccionar adecuadamente a los pacientes en los que se realiza la determinación de anticuerpos para potenciar el valor predictivo positivo del test. La única excepción está en pacientes en edad pediátrica, especialmente menores de 11 años en los que se recomienda su determinación en todos los pacientes con un evento desmielinizante adquirido, por la alta probabilidad de que se trate de una enfermedad por MOG[11].

7. PRONÓSTICO

El 85-90 % de los pacientes con NMO-AQP4 tienen un curso en brotes. Los ataques suelen alcanzar un pico de severidad en varios días, dejando con frecuencia déficits funcionales moderados-severos. Los brotes pueden ocurrir a lo largo de toda la enfermedad con un intervalo impredecible y sin variación estacional[36]. Entre un 10-22 % de los pacientes presentan discapacidad residual severa ya desde el primer ataque, un 20 % dentro de los dos primeros años y otro 20 % tras 10 años de evolución[37]. Los factores que se han asociado a un peor pronóstico en pacientes seropositivos IgG-AQP4 son: etnia no caucásica (4,3 veces más riesgo), mayor edad al inicio de la enfermedad (1,7 por cada 10 años) y mayor discapacidad residual tras primer brote. Los pacientes con NO al inicio presentan más riesgo de desarrollar ceguera. Retraso de más de 4 años en el inicio de inmunoterapia se asoció de forma independiente a alcanzar un EDSS superior a 6.0. El sexo femenino se ha asociado a mayor riesgo de presentar brotes, mientras que el uso precoz de tratamiento inmunosupresor reduce las probabilidades[38].

La enfermedad anti-MOG puede presentarse en forma de brotes recurrentes o puede tener un curso monofásico. El 70 % de los pacientes en edad pediátrica presentan un curso monofásico mientras que en adultos predomina el fenotipo en brotes. Se estima que en torno al 40 % de los adultos y 30 % de los niños presentan un segundo ataque en los 5 primeros años de enfermedad. En torno al 60 % de los adultos desarrollan déficits neurológicos permanentes y la mitad de los niños con MOGAD con afectación cerebral desarrollarán déficits cognitivos. La recuperación de los brotes de neuritis óptica suele ser más favorable que en la NMOSD-AQP4[10].

Numerosos estudios han identificado una correlación entre los títulos de anticuerpos AQP4 y la actividad de la enfermedad en NMOSD seropositivas. Sin embargo, en enfermedad anti-MOG esta relación no permite predecir de manera exacta la evolución. Hasta un 59 % de los pacientes en los que los títulos se mantienen positivos tienen mayor tendencia a recaer. Por el contrario, algunos pacientes que se mantienen de manera persistente seropositivos no sufren brote, y pacientes seronegativos pueden tener recurrencias clínicas de la enfermedad[39]. Las formas progresivas son infrecuentes tanto en NMOSD mediadas por AQP4 como en MOGAD, a diferencia de lo que ocurre en la esclerosis múltiple.

8. TRATAMIENTO

La consideración más importante es que, debido a las implicaciones pronósticas que tiene, es imprescindible un correcto diagnóstico diferencial (los tratamientos aprobados para la EM han demostrado empeorar la evolución de la NMOSD)[6].

8.1 Tratamiento del brote

Los brotes se tratan con altas dosis de corticoides, 1 g/día de metilprednisolona intravenosa durante 5 días, seguidos de pauta oral de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con descenso paulatino, manteniendo dosis bajas (10 mg a días alternos) durante 6-12 meses. Sin embargo, las recaídas son frecuentes. Si existe empeoramiento durante el tratamiento con corticoesteroides o ausencia de mejoría clínica, la alternativa es el recambio plasmático (PLEX) que ha demostrado ser eficaz en más del 50 % de los casos. Habitualmente se realizan entre 5-7 sesiones en 2 semanas. La mejoría tras la plasmaféresis se inicia en los primeros días. En casos graves, se debe considerar PLEX desde el inicio y de forma precoz, por mejores resultados de recuperación funcional[6]. Esto es lógico dada la patogenia de la enfermedad, con un mecanismo mediado principalmente por la inmunidad humoral. Durante la fase aguda de una recaída se deben tomar decisiones tempranas, aun sin un diagnóstico seguro, pero sin asumir riesgos innecesarios. Son predictores de buena respuesta la rapidez en el inicio de tratamiento, el sexo masculino y la conservación de los reflejos osteotendinosos.

8.2 Tratamiento de mantenimiento

La NMO puede tener un pronóstico funcional grave por lo que está indicado iniciar tratamiento de mantenimiento precozmente, cuyo objetivo fundamental será evitar recaídas (70 % de los pacientes seropositivos en el primer año). Esto nos ayudará a reducir la dosis de corticoides, e incluso llegar a suspenderlos. El tratamiento de mantenimiento está indicado tanto en pacientes seropositivos como seronegativos o con estatus indeterminado, siempre que se pueda establecer el diagnóstico. Las primeras propuestas de tratamiento surgieron de descripciones aisladas o estudios no controlados, por lo que no es posible establecer comparaciones ni conclusiones. El esquema de tratamiento clásico se basa en el uso de inmunosupresores (IMS) no específicos como azatioprina, micofenolato de mofetilo (MFM) o rituximab[35]. Su eficacia se ha demostrado a través de estudio observacionales retrospectivos, por lo que su uso no está autorizado de manera oficial en ficha técnica[35]. Habitualmente el inicio de estos tratamientos debe hacerse de forma concomitante al uso de prednisona oral, al menos durante unos meses, por el tiempo que tardan en comenzar su efecto. Tras 2 meses de tratamiento combinado, la prednisona oral se reduce lentamente hasta una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. La duración del tratamiento de mantenimiento no está estandarizada. El rituximab ha demostrado reducir significativamente la tasa de brotes y puede estabilizar el curso de la enfermedad. Es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al antígeno CD20 de la superficie de linfocitos B y por diversos mecanismos reduce su recuento en sangre periférica sin actuar sobre las células hematopoyéticas. Se recomienda mantenerlo de manera crónica con controles de seguridad para evitar efectos secundarios.

En los últimos años ha crecido el interés por el desarrollo de otras moléculas para combatir las recaídas. Se han llevado a cabo ensayos clínicos que han dado como resultados la aprobación de varios fármacos con indicación oficial para el tratamiento de la NMOSD en pacientes adultos seropositivos IgG-AQP4:

- **Eculizumab (Soliris®)**. Anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el factor C5 del complemento, evita activación de la cascada lítica C5b-C9 y la formación del complejo de ataque a la membrana. Demuestra reducción del riesgo de recaídas de hasta el 94 %. Se administra de forma intravenosa (dosis inicial de 900 mg semanales durante 4 semanas y posteriormente 1200 mg cada 2 semanas de mantenimiento). Su uso puede incrementar el riesgo de infección por *N. meningitidis*, por lo que se recomienda la vacunación previa.

- **Ravulizumab (Ultomiris®)**. Anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de NMOSD Ig-AQP4 positivas, que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad precursora del complejo de ataque a la membrana [MAC o C5b-9]) e impide la generación de C5b-9. Se recomienda dosis de carga intravenosa ajustada a peso (2400-3000 mg). A los 15 días se administrará la primera dosis de mantenimiento (3000-3600 mg) y posteriormente cada 8 semanas. Este fármaco también aumenta la susceptibilidad del paciente a las infecciones/sepsis meningocócicas (*Neisseria meningitidis*), por lo que se recomienda vacunación previa a su inicio.

- **Satralizumab (Enspryng®)**. Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de IL6 evitando la inflamación mediada por esta vía de señalización. Su administración es subcutánea con dosis de carga de 120 mg en la semana 0, 2 y 4, y dosis de mantenimiento de 120 mg cada 4 semanas. Debe hacerse despistaje previo de infección activa, hepatitis B y tuberculosis. Control de las cifras de neutrófilos y transaminasas durante el tratamiento.

- **Inebilizumab (Uplinza®)**. Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la proteína CD19 de linfocitos B que implica la supresión de esta estirpe celular (incluyendo a células pro-B pero sin afectar a células plasmáticas). La administración consiste en dosis semestrales de 300 mg tras una primera dosis de inducción de 600 mg en dos administraciones separadas 2 semanas. Se recomienda premedicación (antihistamínico, antipirético y glucocorticoides) para evitar la aparición de reacción infusional. Previo al inicio del tratamiento debe hacerse un despistaje de cualquier tipo de proceso infeccioso activo, así como de hepatitis B, C y tuberculosis.

Otras opciones terapéuticas que han mostrado eficacia en NMOSD son los fármacos bloqueantes del receptor de iL-6 como el tocilizumab, el uso periódico de inmunoglobulinas intravenosas e incluso

reporte de casos aislados de prevención de brotes tras trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Se recomienda que el tratamiento de este tipo de pacientes se lleve a cabo en unidades multidisciplinares especializadas, con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes.

En relación al tratamiento del MOGAD, los corticoides a dosis altas (1 g) son el tratamiento de elección de los brotes agudos, administrados durante 3-5 días. Para pacientes que no muestren mejoría clínica en las primeras 48-72 horas estaría indicado recambio plasmático o tratamiento combinado desde el inicio en casos graves. Es importante tener en consideración que la demora en iniciar el tratamiento sintomático es un factor pronóstico importante que determinara la recuperación de los pacientes. Debido a la alta tendencia a recidivar, se recomienda la continuación del tratamiento con una pauta de corticoide oral en desescalada que debe prolongarse al menos los primeros meses tras el evento agudo. Aunque hay consenso establecido, en los casos refractarios se plantearán terapias más agresivas como rituximab, ciclofosfamida o tocilizumab[12]. También se ha documentado el uso de AZA o MFM. En este sentido, parece que rituximab ha demostrado menos eficacia que en otras patologías como la NMOSD. Están en marcha ensayos clínicos en con nuevas dianas terapéuticas (rozanolixizumab o satralizumab).

9. CRION/RION

Este término (*chronic/relapsing inflammatory optic neuropathy*) emergente hace referencia a un síndrome caracterizado por episodios de NO inflamatoria que se repiten a lo largo del tiempo, con buena respuesta al tratamiento esteroideo. Esta entidad se describió por primera vez en 2003 por Kidd *et al.* La epidemiología se desconoce, debido a que se considera una entidad rara y probablemente infradiagnosticada. Predomina en mujeres, sin predominio racial. La edad media de aparición de la primera manifestación es 35 años[40]. Clínicamente se manifiesta en forma de episodios de NO con las características típicas que previamente se han descrito en el capítulo, con afectación uni o bilateral, con una rápida y excelente respuesta al tratamiento esteroideo, pero recurrencia e incluso dependencia al mismo, con reaparición de nuevos episodios en el contexto de la retirada de los corticoides. No existen criterios diagnósticos establecidos. Tampoco biomarcadores serológicos. Sin embargo, siempre debemos testar la presencia de IgG-AQP4 y MOG por las implicaciones pronósticas y terapéuticas. El estudio de líquido cefalorraquídeo suele ser normal, con ausencia de BOC. La RM cerebral u orbitaria muestra en la mayoría de los pacientes, hiperintensidad uni o bilateral del NO con o sin captación de gadolinio, siendo el resto del parénquima cerebral y medular completamente normal. En el tratamiento de los episodios agudos se recomienda el uso de metilprednisolona a dosis de 1 g al día durante 3-5 días, así como inmunoglobulinas iv o incluso PLEX en casos severos o de mala respuesta a los esteroides, seguido de una pauta de prednisona oral (1 mg/kg peso) con lento descenso posterior. Debido a que la recurrencia es frecuente en el contexto de la retirada o desescalada de los corticoides, debe valorarse el uso de IMS como azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo o rituximab para minimizar los efectos adversos que conlleva el uso continuado de corticoides, aunque no existen guías de manejo terapéutico[40]. Aunque la respuesta al tratamiento de cada episodio individual es buena, el pronóstico visual de estos pacientes se ensombrece con la recurrencia de los episodios, por el acúmulo progresivo de daño, que se refleja en la pérdida de fibras, tanto de la capa de fibras retiniana como ganglionar, que se observa en la tomografía de coherencia óptica (OCT). Existe con frecuencia solapamiento con NO que se encuadran dentro de otras entidades como NMO, MOG, EM y otras enfermedades sistémicas con afectación del nervio óptico como la sarcoidosis o vasculitis sistémicas, así como afecciones de origen puramente oftalmológico como la coriorretinitis serosa central[40]. No es infrecuente que aparezca como manifestación de una enfermedad asociada a IgG MOG, pero también en el contexto de IgGAQP4 o incluso como manifestación atípica de una EM[41].

BIBLIOGRAFÍA

1. Jarius S, Wildemann B. Devic's disease before Devic: On the contribution of Friedrich Albin Schanz (1863-1923). J Neurol Sci 2017;379:99-102. https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.044.
2. Lennon V, Wingerchuk D, Kryzer T, Pittock J, Lucchinetti C et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004; 365:2106-12.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. 2007.

4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. VIEWS & REVIEWS International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. 2015.
5. Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K, Collongues N, Chanson JB, Sanderson NSR, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. J Neuroinflammation 2015;12. https://doi.org/10.1186/s12974-015-0256-1.
6. Costello F. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2022.
7. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016;3. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000225.
8. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. Multiple Sclerosis Journal 2015;21:845-53. https://doi.org/10.1177/1352458515572406.
9. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufriu S, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. Multiple Sclerosis Journal 2018;24:1843-51. https://doi.org/10.1177/1352458517735191.
10. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Lancet Neurol 2021;20:762-72. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00218-0.
11. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol 2023;22:268-82. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00431-8.
12. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. Front Neurol 2022;13. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.885218.
13. Lucchinetti CF, Mandler RN, Mcgavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica HHS Public Access. vol. 125. 2002.
14. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders — from mechanisms to trials. Nat Rev Neurol 2021;17:759-73. https://doi.org/10.1038/s41582-021-00568-8.
15. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. New England Journal of Medicine 2022;387:631-9. https://doi.org/10.1056/nejmra1904655.
16. Mader S, Kümpfel T, Meinl E. Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG-IgG-associated diseases. Curr Opin Neurol 2020;33:362-71. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000813.
17. Mora Cuervo DL, Hansel G, Sato DK. Immunobiology of neuromyelitis optica spectrum disorders. Curr Opin Neurobiol 2022;76. https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102618.
18. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Banwell B, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. Multiple Sclerosis Journal 2015;21:678-88. https://doi.org/10.1177/1352458514567216.
19. Martínez-Lapiscina EH, Sepúlveda M, Torres-Torres R, Alba-Arbalat S, Llufriu S, Blanco Y, et al. Usefulness of optical coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders. Ther Adv Neurol Disord 2016;9:436-40. https://doi.org/10.1177/1756285616655264.
20. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci 2021;420. https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117225.
21. Usmani N, Bedi G, Lam BL, Sheremata WA. Association Between Paroxysmal Tonic Spasms and Neuromyelitis Optica. vol. 69. 2012.
22. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. 2012.
23. Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. Neurology. 2011 Apr 5;76(14):1229-37. doi: 10.1212/WNL.0b013e318214332c.
24. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: A multicenter study of 258 patients. Multiple Sclerosis Journal 2014;20:843-7. https://doi.org/10.1177/1352458513507822.
25. Kravljanac R, Martinovi V, Dujmovi I, Djuri M, Kuzmanovi M, Weinshenker BG, et al. Relapsing inappropriate antidiuretic hormone secretion in an

anti-aquaporin-4 antibody positive paediatric patient. Multiple Sclerosis 2014;20:1404-6. https://doi.org/10.1177/1352458514536254.
26. Jin Kim H, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al. VIEWS & REVIEWS MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder An international update. 2015.
27. Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D, Rojc B, Barón M, Hernández-Echebarría L, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. Multiple Sclerosis Journal 2018;24:1753-9. https://doi.org/10.1177/1352458517731914.
28. Dutra BG, Da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. Radiographics 2018;38:169-93. https://doi.org/10.1148/rg.2018170141.
29. Yonezu T, Ito S, Mori M, Ogawa Y, Makino T, Uzawa A, et al. Bright spotty lesions on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2014;20:331-7. https://doi.org/10.1177/1352458513495581.
30. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. n.d.
31. Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Fertl E, Hruby W, et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: A retrospective long-term MRI follow-up study. Eur Radiol 2009;19:2535-43. https://doi.org/10.1007/s00330-009-1425-3.
32. Salama S, Khan M, Levy M, Izbudak I. Radiological characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. Mult Scler Relat Disord 2019;29:15-22. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.021.
33. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). 1996.
34. Articles. n.d.
35. GuiaEsclerosis_2023web n.d.
36. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain 2012;135:1834-49. https://doi.org/10.1093/brain/aws109.
37. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France A multicenter study of 125 patients. 2010.
38. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. 2012.
39. De Seze J. MOG-antibody neuromyelitis optica spectrum disorder: Is it a separate disease? Brain 2017;140:3072-5. https://doi.org/10.1093/brain/awx292.
40. Mukharesh L, Douglas VP, Chwalisz BK. Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy (CRION). Curr Opin Ophthalmol 2021;32:521-6. https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000804.
41. Chwalisz BK. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Arq Neuropsiquiatr 2022;80:453-4. https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-E005.

CAPÍTULO 73

Otras enfermedades desmielinizantes y vasculitis

Javier Villacieros Álvarez
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Carolina Díaz Pérez
Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Álvaro Cobo Calvo
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

1. VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1.1 Introducción

La **vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC) o PACNS** (de sus siglas en inglés *primary angiitis of the central nervous system*) es un tipo infrecuente de vasculitis que afecta exclusivamente al SNC, a diferencia de las vasculitis sistémicas, en las que también se afectan otros órganos del SNC.

Se caracteriza por la inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos del cerebro, médula espinal y meninges[1]. En 1988 se caracterizó la enfermedad y se propusieron los primeros criterios diagnósticos, que aún no han sido validados, pero son ampliamente usados en práctica clínica hoy en día[2].

1.2 Epidemiología

La PACNS es una enfermedad rara, con una incidencia anual estimada de 2,4 casos por cada millón de personas al año. La edad media al diagnóstico es de 48 años, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida, incluyendo población pediátrica. Afecta por igual a hombres y mujeres[3-5].

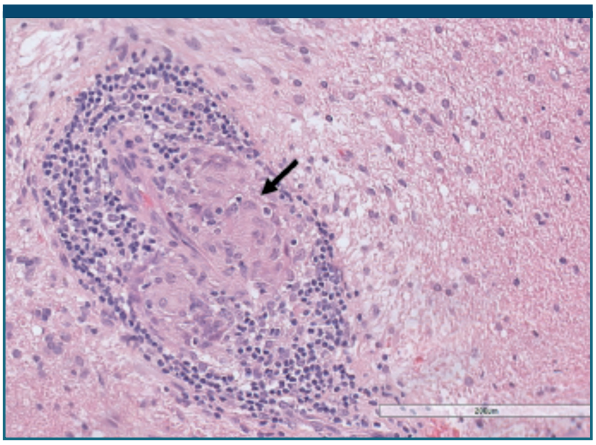
1.3 Fisiopatología

Aunque la etiopatogenia de esta enfermedad no se conoce completamente, se ha propuesto un **mecanismo inmunomediado**. La presencia de células T memoria en arterias de pequeño calibre en biopsias cerebrales sugiere una respuesta inmunitaria específica contra un antígeno presente en la pared de estos vasos. Se han propuesto los agentes infecciosos como un posible desencadenante de esta respuesta, debido a la conocida asociación entre algunas infecciones a nivel de SNC (por ejemplo, el virus de varicela zoster [VVZ]) con la vasculitis cerebral[5].

A nivel histológico se han descrito 3 patrones bien diferenciados: granulomatoso, linfocítico y necrotizante. El **patrón granulomatoso** es el más frecuente, y se caracteriza por la presencia de granulomas bien formados, células gigantes multinucleadas, y daño focal de la pared del vaso (Figura 1). En este tipo se detectan con frecuencia depósitos de beta-amiloide. El **patrón linfocítico** es el único presente en población pediátrica, y se asocia a un infiltrado vascular linfocítico junto a células plasmáticas. El **patrón necrotizante** es el menos frecuente y se caracteriza por una necrosis fibrinoide transmural indistinguible de la poliarteritis nodosa (PAN), afectando preferentemente a arterias de pequeño calibre.

Estos patrones parecen mantenerse a lo largo de la evolución de la enfermedad, por lo que no se

Figura 1. Patrón granulomatoso de PACNS



La imagen muestra inflamación transmural con inflamación adventicial prominente mononuclear y granulomatosa (flecha) (H&E, aumento de 200X). Extraído de Gianno *et al*., 2024, DOI 10.32074/1591-951X-987. © Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica, Divisione Italiana della International Academy of Pathology, 2024.

consideran distintos estadios sino diferentes tipos histológicos de la enfermedad. Ninguna característica clínica o radiológica se ha asociado de forma distintiva con estos patrones específicos[6,7].

1.4 Clínica

La presentación clínica puede ser aguda, aunque lo más frecuente es que se produzca de forma **insidiosa y progresiva**. Esta última presentación suele estar asociada a vasculitis de pequeño vaso y suele conllevar un mayor retraso diagnóstico. Los síntomas pueden ser muy variados e inespecíficos[1,4,5,8]:

- **Cefalea**. Síntoma más frecuente (50-60 %). Suele ser subaguda-crónica, siendo muy infrecuente la cefalea en trueno, diferenciándolo de otras entidades como el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR).

- **Alteración cognitiva/encefalopatía**. Suele tener una presentación insidiosa y es un síntoma frecuente sobre todo en vasculitis de pequeño vaso. Es raro encontrar alteración brusca del nivel de consciencia o coma.

- **Focalidad neurológica**. La mayoría de los pacientes presenta focalidad, aunque es raro encontrarlo de forma aislada. Es frecuente la aparición de **ictus isquémicos** (40 %) y **ataques isquémicos transitorios** (25 %), siendo más rara la presencia de hemorragia intracraneal (<10 %). Es más frecuente en vasculitis de mediano-gran vaso.

- **Crisis epilépticas**. Se presentan en menos del 20 % de los casos, siendo más frecuente en vasculitis de pequeño vaso y en casos con lesiones pseudotumorales.

- **Mielopatía**. Puede haber compromiso medular en el 5 % de los pacientes, pero es excepcional que ocurra como síntoma aislado.

- **Síntomas sistémicos** (fiebre, artralgias, astenia, pérdida de peso, etc.). Ocurren en menos del 10 %, al contrario que en las vasculitis secundarias en las que son síntomas predominantes.

1.5 Pruebas complementarias

1) **Analítica sanguínea**. En la mayoría de casos no se encuentran alteraciones relevantes en reactantes de fase aguda (VSG, PCR) u otros parámetros. Es útil para descartar otros diagnósticos alternativos (sobre todo vasculitis sistémica).

2) **Líquido cefalorraquídeo (LCR)**. En el 50 % encontramos pleocitosis leve-moderada de predominio mononuclear, siendo más elevado (hasta el 70 %) en los casos de vasculitis de pequeño vaso. Puede existir hiperproteinorraquia, y las bandas oligoclonales pueden ser positivas. El análisis del LCR es importante también para descartar otros diagnósticos, sobre todo infecciones o tumores[3,5].

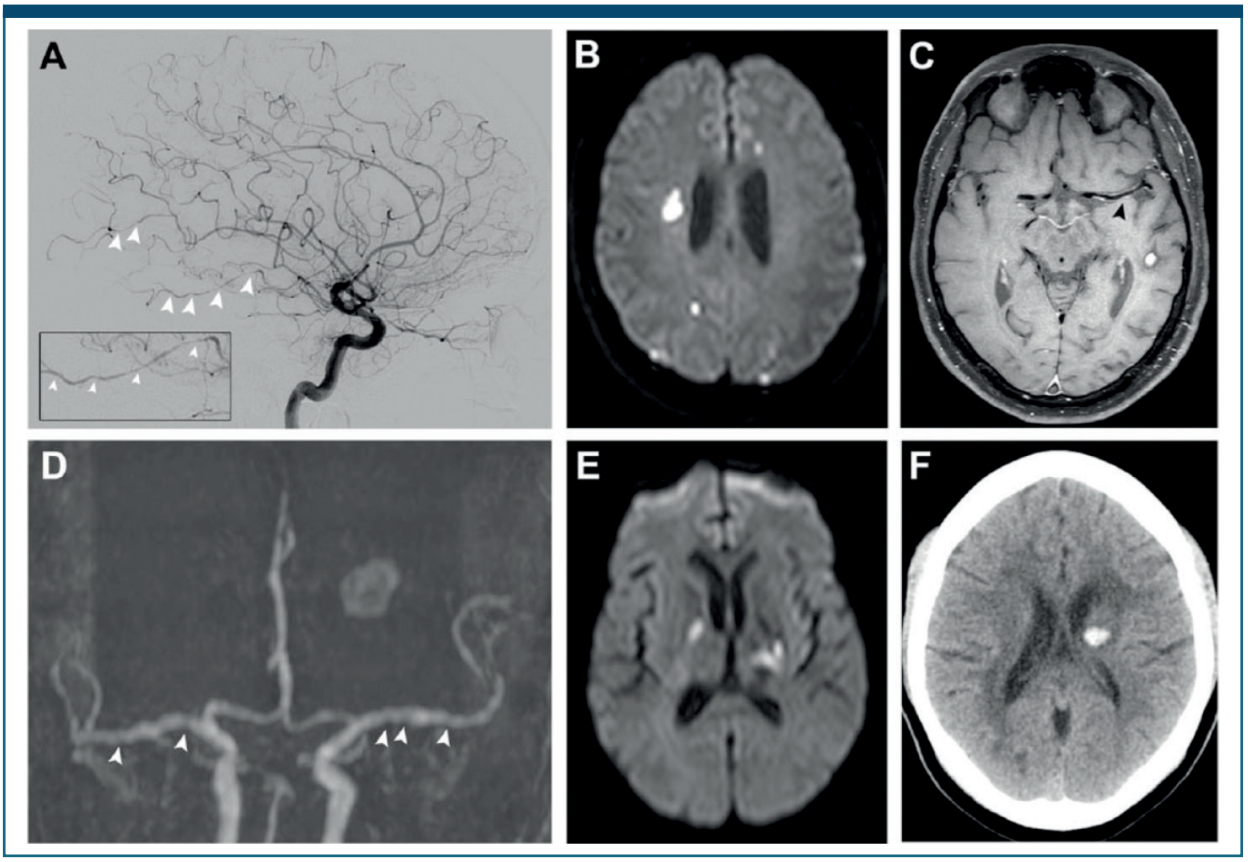
3) **Resonancia magnética (RM) cerebral y angiorresonancia (angio-RM) cerebral**. La RM cerebral es la técnica más sensible, ya que detecta lesiones en más del 90 % de los casos, pero los hallazgos suelen ser inespecíficos. Los hallazgos más frecuentes son las **lesiones isquémicas múltiples bihemisféricas**, algunas con componente hemorrágico. Puede encontrarse hemorragia subaracnoidea en surcos cerebrales en el 25 % de los pacientes. La presencia de lesiones isquémicas en un solo territorio es infrecuente. Pueden afectar al córtex y/o regiones subcorticales. En un 30 % se observa **captación leptomeníngea**. A veces se identifican lesiones de sustancia blanca extensas, pudiendo presentar captación de contraste, e incluso se extienden de forma difusa y simétrica pudiendo

simular leucodistrofias. Estas lesiones de sustancia blanca son más frecuentes en vasculitis de pequeño vaso con angiografía negativa[4,9,10]. La **angio-RM** puede demostrar segmentos arteriales con estenosis y dilataciones alternos, aunque puede sobreestimar el grado de estenosis e infradetectar estenosis en ramas distales y circulación posterior. La RM 3T con contraste permite visualizar la pared del vaso y distinguir entre vasculitis y otras causas de vasculopatía intracraneal[11]. En la Figura 2 se representan algunos de los hallazgos radiológicos descritos.

4) **Angiografía cerebral**. Aunque su uso se realice de forma rutinaria para el apoyo diagnóstico de la PACNS, se debe restringir a casos con alta sospecha de vasculitis de mediano-gran calibre, casos con biopsia negativa y/o angio-RM normal. Hay que tener en cuenta que la especificidad de esta técnica es baja (30 %) y la sensibilidad muestra gran variación (40-90 %) entre distintos estudios. Los hallazgos típicos de esta enfermedad son áreas de estenosis arterial alternando con zonas de calibre normal o dilataciones (**patrón «en collar de cuentas»**) u oclusiones arteriales múltiples en ausencia de ateroesclerosis (Figura 2). Cabe resaltar que un resultado normal en esta prueba no excluye el diagnóstico de PACNS. El principal diagnóstico diferencial es el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR), que puede presentar hallazgos similares[12].

5) **Biopsia cerebral**. El examen histológico sigue siendo el ***gold-standard*** para el diagnóstico de esta entidad. Es importante destacar que la obtención de **corteza y sustancia blanca subcortical**, así como **leptomeninge** aumenta la rentabilidad de esta prueba. Aun así, la tasa de falsos negativos puede ser de hasta el 50 %, con una sensibilidad global del 53-63 %. Las biopsias

Figura 2. Hallazgos radiológicos en PACNS



A) Estrechamiento segmentario multifocal de las arterias intracraneales en la angiografía cerebral. B) Múltiples lesiones en DWI en diferentes territorios vasculares. C) Realce concéntrico del segmento M1 de la arteria cerebral media izquierda en la resonancia magnética *black blood*. D) Aspecto de "«collar de cuentas» en los vasos en la angiografía por TOF-RM. E) Infartos bilaterales de tamaño variable (afectando diferentes territorios vasculares y en diferentes tiempos de evolución. F) Hemorragia intracerebral.
Extraído de Beuker *et al.*, 2018, https://doi.org/10.1177/1756286418785071. © The Author(s), 2018.

abiertas tienen una tasa de resultados positivos más alta que las estereotácticas. La afectación puede ser parcheada, por lo que un resultado normal no descarta la enfermedad. De forma general, los hallazgos histológicos consisten en **inflamación vascular transmural** en parénquima y/o meninges. Los distintos patrones histológicos se han descrito previamente en el apartado correspondiente. La biopsia cerebral, además de apoyar el diagnóstico, sirve para descartar otras etiologías como las infecciones y los tumores[5,6].

1.6 Diagnóstico

La PACNS representa un importante reto diagnóstico debido a la heterogeneidad clínica e inespecificidad de las pruebas complementarias. En **1988 Calabrese y Malek** propusieron unos criterios **diagnósticos²** que, aunque aún no han sido validados, son ampliamente usados en práctica clínica e investigación. Los criterios son tres y deben cumplirse todos:

1) Historia o hallazgos clínicos de un **déficit neurológico focal o difuso** de origen incierto tras una evaluación inicial.

2) Hallazgos sugestivos de vasculitis en **angiografía o biopsia del SNC**.

3) Ausencia de evidencia de **vasculitis sistémicas u otras enfermedades** que puedan presentar mismos hallazgos angiográficos o histológicos.

Estos criterios también se usan en población pediátrica con una ligera adaptación (se incluyen manifestaciones psiquiátricas en el primer criterio).

Debido a la baja sensibilidad y especificidad de la angiografía, Birnbaum y Hellman propusieron en 2009 unos criterios alternativos[13]: **vasculitis definida** en aquellos casos con hallazgos sugestivos de PACNS en la histología, y **vasculitis probable** en aquellos casos sin confirmación histológica, pero con hallazgos sugestivos en angiografía cerebral, RM cerebral y LCR. Es importante destacar que la PACNS siempre debe ser un diagnóstico de exclusión.

1.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad puede ser amplio, y es importante descartar otras enfermedades que puedan manifestarse de forma parecida (Tabla 1).

La enfermedad que más frecuentemente puede plantear dudas es el **síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)** (Tabla 2). Suele afectar a mujeres y se suele identificar un factor desencadenante (fármacos vasoactivos, posparto, hipertensión arterial). Suele presentarse como **cefalea en trueno** recurrente, a veces asociando crisis epilépticas o focalidad neurológica. La RM cerebral suele ser normal, aunque con más frecuencia que en PACNS se puede detectar hemorragia lobar, subaracnoidea o edema reversible. La angiografía muestra **vasoconstricción cerebral** que revierte con nimodipino intraarterial y de forma espontánea en 12 semanas de media[14].

Otro grupo de enfermedades que es importante descartar es el de las vasculitis secundarias[1,5]:

- **Infecciosas**: bacterianas como la sífilis o la tuberculosis; víricas como el virus de Epstein-Barr o VVZ; fúngicas como el *Aspergillus* y la *Candida*.
- **Reumáticas y autoinflamatorias**: granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, etc.
- **Otras vasculopatías**: enfermedad de Moya-Moya, displasia fibromuscular, vasculopatía por radiación, etc.

1.8 Tratamiento y pronóstico

La PACNS inicialmente era considerada una enfermedad fatal, pero en los últimos años la supervivencia y pronóstico funcional han mejorado debido a un diagnóstico más precoz y mejor tratamiento. En tres series recientemente publicadas se describe una **mortalidad del 6-17 %** y la mediana de Rankin modificada fue menor de 3[3,15,16]. Las recomendaciones de abordaje terapéutico se basan en estudios retrospectivos, ya que no existen ensayos aleatorizados. El **tratamiento de inducción** más utilizado son los **megabolos de corticoides intravenosos (metilprednisolona 1 g iv/24h durante 5 días) mensuales o prednisona oral 1 mg/kg peso/día**, a menudo asociado a ciclofosfamida **intravenosa (750 mg/m²/mes)**. Debido al riesgo de recurrencias, tras **4-6 meses** de tratamiento de inducción los pacientes suelen recibir tratamiento de mantenimiento con **predni-**

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria del SNC

Grupos etiológicos	Entidades	Claves diagnósticas
Otras vasculitis	• Arteritis de células gigantes • Arteritis de Takayasu • Panarteritis nodosa • Vasculitis asociadas a ANCA • Enfermedad de Kawasaki • Enfermedades sistémicas autoinmunes (sarcoidosis, Behçet, Sjögren, etc.)	• Afectación de otros órganos • Aumento de reactantes de fase aguda, autoanticuerpos, etc.
Vasculopatías no inflamatorias	• Ateroesclerosis • Genéticas (CADASIL, CARASIL, MELAS, COL4A1, COL4A2) • Displasia fibromuscular • Enfermedad Moya-Moya • Síndrome de Sneddon	• Factores de riesgo vascular • Antecedentes familiares • Imágenes radiológicas
Vasculopatías infecciosas	• Víricas: VVZ, VEB, VIH, SARS CoV-2 • Bacterianas: tuberculosis, sífilis • Fúngicas: *Candida, Aspergillus*	• Fiebre u otros síntomas infecciosos • Inmunodepresión • Serologías, PCR
Enfermedades desmielinizantes	• MOGAD • ADEM • NMOSD • EM	• Ausencia de estenosis vascular en angiografía • Curso crónico/recurrente • Anticuerpos: anti-MOG, anti-AQP4
Otras enfermedades inmunomediadas	• Síndrome de Susac • CLIPPERS • Astrocitopatía anti-GFAP • Encefalopatías autoinmunes	• Imágenes radiológicas típicas • Anticuerpos: anti-GFAP, anti-GABA(a), anti-NM-DAR, etc.
Neoplasias	• Linfoma primario SNC • Linfoma intravascular • Gliomatosis cerebri • Metástasis	• Síndrome constitucional • Citología LCR • Biopsia
Otros	• Enfermedades metabólicas: Fabry • Angeitis asociada a beta-amiloide (ABRA)	• Antecedentes familiares • Test genético • Microsangrados • Ausencia de estenosis en angiografía

ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos de neurtrófilos; CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; CARASIL: arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; MELAS: miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus; VVZ: virus varicela zoster; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; MOGAD: enfermedad asociada a MOG; ADEM: encefalomielitis aguda diseminada; NMOSD: enfermedad espectro de la neuromielitis óptica; EM: esclerosis múltiple; CLIPPERS: inflamación crónica limfocítica con realce perivascular pontino y respuesta a esteroides; SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo. Adaptado de Birnbaum y Hellmann, 2009; Berlit y Kraemer, 2013.

sona oral y un segundo inmunosupresor como **azatioprina, micofenolato o rituximab durante 2-3 años**. La terapia de inducción suele ser efectiva y resuelve los síntomas en el 85 % de los casos (siempre que no sean producidos por isquemia establecida). No existe evidencia clara de si los corticoides intravenosos son más efectivos que los orales o de si la combinación de ciclofosfamida y corticoides es más eficaz que los corticoides en monoterapia. En el **26-59 %** de los casos existen **recurrencias**, y se suelen tratar incrementando la dosis de corticoides, añadiendo ciclofosfamida intravenosa o cambiando a otro fármaco, sobre todo rituximab. Según series retrospectivas, los pacientes que reciben terapia inmunosupresora de mantenimiento logran remisión a largo plazo sin discapacidad significativa en el 75 % de los casos. La presencia de afectación de grandes vasos e infartos múltiples ensombrece el

pronóstico, al contrario que los casos de vasculitis de pequeño vaso (angiografía negativa y biopsia positiva) con captación leptomeníngea, que suelen responder de forma favorable a los corticoides y presentar buen pronóstico a largo plazo[15-18].

1.9 Resumen/puntos clave

- La vasculitis primaria del SNC (PACNS) es una enfermedad rara que se caracteriza por la inflamación de los vasos sanguíneos a nivel del SNC, pudiendo dar una amplia variedad de síntomas (cefalea, focalidad neurológica, encefalopatía, trastorno cognitivo, crisis epilépticas, etc.).
- Su diagnóstico se apoya en la presencia de estenosis arterial alternante en la angiografía cerebral y/o en la presencia de inflamación vascular transmural en la histología de biopsia de SNC.
- Es primordial excluir otros diagnósticos alternativos, sobre todo el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y las vasculitis secundarias (infecciosas, reumatológicas, etc.).
- Se recomienda como tratamiento de inducción los corticoides orales o intravenosos junto a ciclofosfamida intravenosa mensual durante 4-6 meses, y posteriormente un tratamiento de mantenimiento con corticoides orales y un segundo inmunosupresor (azatioprina, micofenolato o rituximab).
- El pronóstico ha mejorado en los últimos años, aunque sigue presentando una tasa elevada de mortalidad (6-17 %), y en aproximadamente la mitad de los casos existen recurrencias.

2. VASCULITIS ASOCIADA A DEPÓSITOS DE BETA-AMILOIDE

2.1 Introducción

En 1985 se describieron los primeros casos de síntomas neurológicos o deterioro cognitivo subagudo con hallazgos en la autopsia de vasculitis granulomatosa y necrotizante en los vasos de pequeño calibre leptomeníngeos e intracorticales, asociados a depósitos de beta-amiloide. Desde entonces, unos 200 casos han sido descritos bajo distintas denominaciones, entre otras **vasculitis asociadas a depósitos de beta-amiloide o ABRA** (del inglés *amyloid beta-related angiitis*)[8,19].

2.2 Epidemiología

Afecta por igual a ambos sexos y es más frecuente a partir de los 65 años. En Japón la prevalencia ha sido estimada en 0,13 por 100 000 habitantes[20].

2.3 Fisiopatología

Aunque se desconoce el mecanismo etiológico exacto de esta patología se ha propuesto un origen autoinmune contra la proteína **beta-amiloide insoluble** depositada en arterias leptomeníngeas y cerebrales[19].

2.4 Clínica

El inicio suele ser **agudo o subagudo** y la gran mayoría (>70 %) se presenta con **deterioro cognitivo rápidamente progresivo**, confusión, alteración conductual y alucinaciones, así como **focalidad neurológica**. Un 30 % asocia cefalea o crisis epilépticas[21].

2.5 Pruebas complementarias

El diagnóstico de esta enfermedad se sustenta en los hallazgos radiológicos e histológicos:

1) **RM cerebral**: se observan lesiones focales o multifocales hiperintensas en T2 o FLAIR en la sustancia blanca que se extienden de forma asimétrica en regiones subcorticales, de predominio en lóbulos frontal y temporal. Pueden asociar leve realce leptomeníngeo o parenquimatoso, y en ocasiones tener efecto masa. No existe restricción a la difusión, lo que indica que estas lesiones corresponden a edema vasogénico. En secuencias de susceptibilidad magnética se identifican múltiples microhemorragias corticales y/o subcorticales y en ocasiones hemorragias lobares[19,22,23]. En la Figura 3 se representan los hallazgos radiológicos típicos.

2) **LCR**: encontramos pleocitosis leve en el 44 % e hiperproteinorraquia en el 71 %, y las bandas oligoclonales están ausentes[19,21]. Es importante de cara a descartar otros diagnósticos como infecciones o neoplasias.

3) **Estudio histológico**: es la prueba confirmatoria. Se identifican hallazgos de vasculitis o infiltrados

inflamatorios perivasculares en localizaciones donde existe depósito de beta-amiloide en la pared vascular de arterias leptomeníngeas o parenquimatosas[19].

2.6 Diagnóstico

Aunque el diagnóstico solo pueda confirmarse mediante estudio histológico, existen unos criterios de probable ABRA (Tabla 2). Esto puede permitir instaurar tratamiento sin esperar a un diagnóstico histológico.

2.7 Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial por presentación clínica y radiológica es la **vasculitis primaria del SNC**. Se diferencia de esta sobre todo por la ausencia de alteraciones en angio-RM o arteriografía cerebral.

Otros diagnósticos a excluir son: neoplasias (sobre todo linfoma), infecciones, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), neurosarcoidosis y encefalomielitis aguda diseminada.

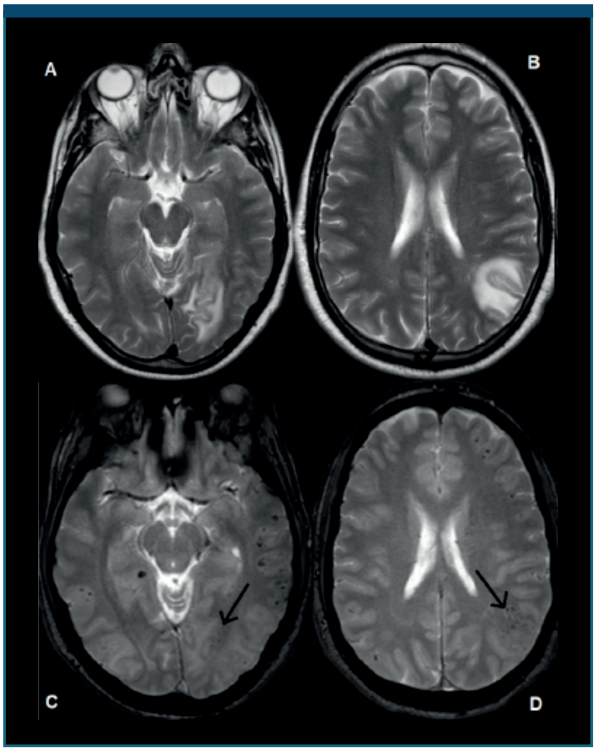
2.8 Tratamiento y pronóstico

Aunque no hay estudios aleatorizados, se recomienda tratamiento con corticoides, pudiendo asociar otros inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato. La respuesta suele ocurrir en pocos días-semanas, pero en el 25 % ocurren recurrencias al reducir o suspender el tratamiento[21].

2.9 Resumen/puntos clave

- La vasculitis asociada a depósitos de beta-amiloide o ABRA es una entidad infrecuente en la que se presupone un origen autoinmune contra la proteína amiloide depositada en los vasos cerebrales.
- Es más frecuente a partir de los 65 años y debuta de forma aguda-subaguda con deterioro cognitivo, alteraciones conductuales y focalidad neurológica.
- El diagnóstico se basa en la presentación clínica y radiológica, destacando la presencia de lesiones hiperintensas en T2/FLAIR extensas y micro/

Figura 3. Hallazgos radiológicos en ABRA



Imágenes axiales en T2 (A, B) e imagen ponderada en T2 (C, D). Se observan en A y B múltiples lesiones asimétricas de la sustancia blanca con edema; no se identifican áreas de sangrado. En secuencias ponderadas en T2 (C, D), se detectan microhemorragias (flechas). Imagen extraída de Gianno *et al*., 2024, DOI 10.32074/1591-951X-987. © Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica, Divisione Italiana della International Academy of Pathology, 2024.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico probable de vasculitis asociada a depósitos de beta-amiloide[24]

1) Edad mayor o igual a 40 años
2) Presencia de 1 o más de las siguientes características clínicas: • Cefalea • Alteración de la consciencia • Cambio conductual • Signos neurológicos focales y crisis epilépticas
3) RM con lesiones unifocales o multifocales hiperintensas en T2/FLAIR asimétricas afectando sustancia blanca y extendiéndose por regiones subcorticales
4) Presencia de 1 o más de los siguientes: • Lesiones hemorrágicas córtico-subcorticales • Macrohemorragias cerebrales • Microhemorragias cerebrales • Siderosis cortical superficial
5) Ausencia de neoplasias, infecciones u otras causas alternativas

RM: resonancia magnética; FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery.*

macrohemorragias córtico-subcorticales. Para el diagnóstico de confirmación se requiere de estudio histológico.

- El tratamiento se basa en corticoides +/- otros inmunosupresores, con buena respuesta general pero recurrencias en el 25 % de los casos.

3. ASTROCITOPATÍA ASOCIADA A ANTI-GFAP

3.1 Introducción

La astrocitopatía asociada a anticuerpos contra la proteína GFAP (*glial fibrillary acid protein*) es una entidad controvertida debido a que no se ha demostrado patogenicidad de estos anticuerpos ni está claro que la diana principal sea el astrocito[8].

Fue recientemente descrita tras detectar anticuerpos con reactividad contra los atrocitos en estudios de inmunohistoquímica (Figura 4) en pacientes con cuadros de meningoencefalitis subaguda[25].

3.2 Epidemiología

En la serie más larga publicada hasta la fecha la edad media fue de 44 años (rango 8-103) y afecta por igual a hombres y mujeres[26]. No existen estudios que establezcan la incidencia de esta enfermedad.

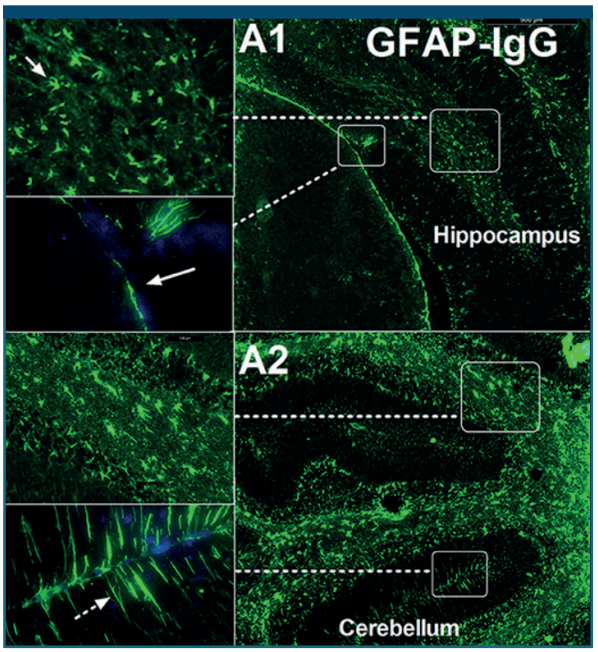
3.3 Fisiopatología

Se ha postulado que estos anticuerpos podrían ser un epifenómeno secundario a la lesión astrocitaria producida por células T citotóxicas, ya que la proteína GFAP es intracelular y por tanto no está expuesta directamente a estos anticuerpos[27].

3.4 Clínica

La inmensa mayoría de los casos publicados (81 %) cursa con **meningoencefalitis, encefalomielitis, o mielitis o meningitis aislada**. El curso suele ser **subagudo**. Un hallazgo característico en estos pacientes es la presencia de **edema de papila**, que no parece relacionarse con neuritis óptica. La presencia de anti-GFAP exclusivamente en suero se ha descrito en casos con fenotipos diferentes (miastenia, epilepsia, parkinsonismo, demencia, etc.).

Figura 4. Patrón de inmunofluorescencia de anti-GFAP



A1) La IgG está unida a los podocitos en la pía (flecha) y al cuerpo del astrocito en el hipocampo. A2) Patrón de inmunofluorescencia en las diferentes capas del cerebelo: 1) La IgG está unida al cuerpo del astrocito en distintas capas, especialmente en la sustancia blanca (flecha). 2) Se detecta en las capas moleculares con un patrón radial de Bergmann (flecha). Imagen extraída de Shan *et al.*, 2018, https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02802. © 2018 Shan, Long and Qiu.

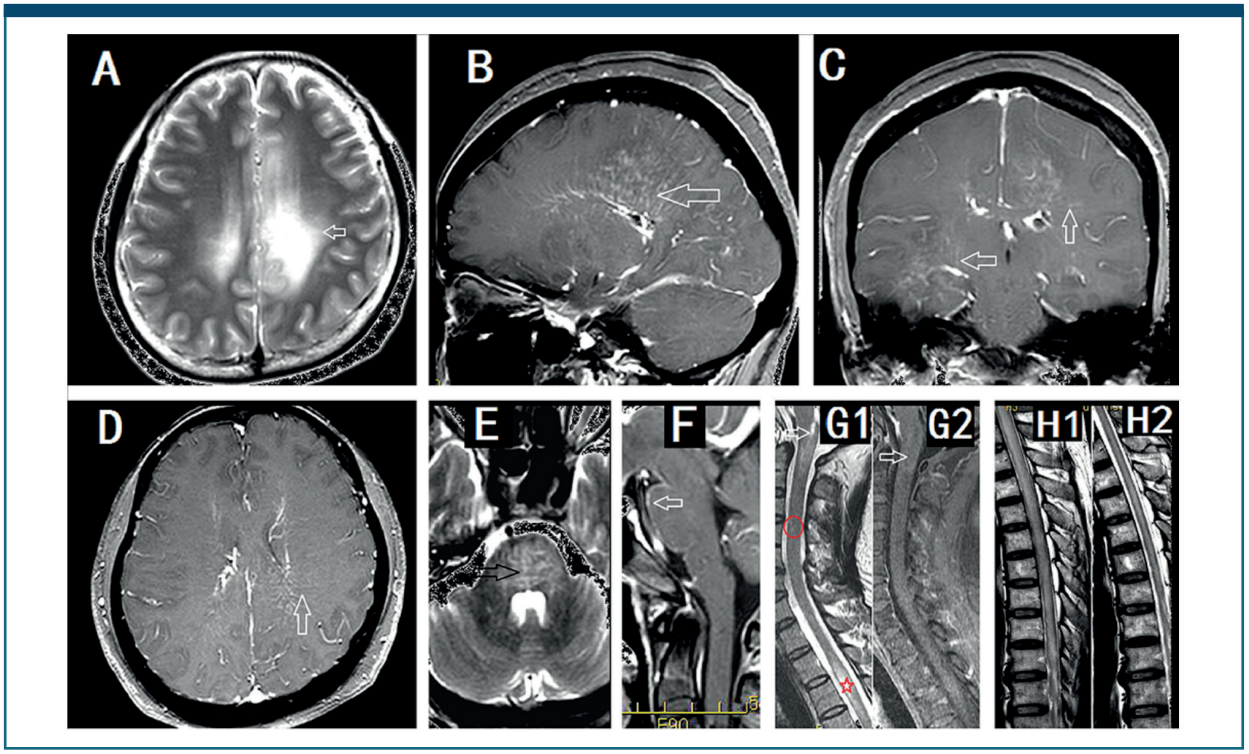
Un 21 % de los pacientes presentaba enfermedades autoinmunes coexistentes, y en un 37 % se detectaban otros anticuerpos antineuronales como anti-NMDAR o anti-AQP4 (siendo en este caso el fenotipo característico de estos últimos). Un 34 % presentaba neoplasia, correspondiendo la gran mayoría a teratomas ováricos asociados a encefalitis anti-NMDAR[26].

3.5 Pruebas complementarias

El diagnóstico se apoya en las pruebas de neuroimagen y el estudio de LCR:

1) **RM cerebral**: la mayoría presenta lesiones hiperintensas en T2/FLAIR sobre todo a nivel periventricular. Lo más característico es la presencia de **captación de gadolinio lineal perpendicular a los ventrículos laterales**, aunque en las últimas series publicadas no es tan frecuente ni tampoco específico de esta enfermedad[8,26] (Figura 5).

Figura 5. Hallazgos de imagen en pacientes con astrocitopatía anti-GFAP



A) Imágenes de RM que muestran áreas de hiperintensidad extensas en la sustancia blanca periventricular (flecha). B) Sección sagital que evidencia realce lineal perivascular radial con gadolinio en la sustancia blanca perpendicular al ventrículo (flecha). C, D) Sección coronal (C) y transversal (D) con realce en forma de vaso (flechas). E) Alteración de señal en el puente del tronco encefálico (flecha negra). F) Realce leptomeningeo (flecha blanca). G1) Lesión cervical que se extiende hasta el área postrema del bulbo raquídeo (flecha), alteración de señal difusa a nivel cervical (área roja redondeada) y lesión longitudinalmente extensa a nivel dorsal (marcador en forma de estrella). G2) Leve realce en el bulbo raquídeo (flecha). H1) Lesiones longitudinales extensas en toda la médula espinal. H2) Resolución radiológica rápida tras el tratamiento. Figura extraída de Shan *et al.*, 2018, https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02802. © 2018 Shan, Long and Qiu.

2) **RM medular**: las lesiones suelen ser **longitudinalmente extensas** y asociar captación de gadolinio con distintos patrones[8,26].

3) **LCR**: más del 80 % va a presentar **pleocitosis moderada** (mediana de 78-225 cels/ul) e hiperproteinorraquia, y en un 54 % presencia de BOC. Los **anti-GFAP** se encuentran preferentemente en LCR, e incluso en el 55 % no se detectan en suero[26,28].

3.6 Diagnóstico

Para poder realizar el diagnóstico es imprescindible testar los **anti-GFAP en LCR**, debido a la alta sensibilidad y especificidad, en cuadros de meningoencefalitis o encefalomielitis de causa incierta. Si únicamente se detectan en suero se debería dudar de este diagnóstico. No existen criterios diagnósticos definidos en la actualidad.

3.7 Diagnóstico diferencial

Las principales entidades que entran en el diagnóstico diferencial son: meningoencefalitis infecciosas, neoplasias primarias o carcinomatosis, vasculitis primaria del sistema nervioso central, neurosarcoidosis y enfermedades desmielinizantes (sobre todo neuromielitis óptica y MOGAD).

3.8 Tratamiento y pronóstico

La gran mayoría de pacientes responde de forma excepcional y rápida al tratamiento con corticoides a altas dosis, no precisando más tratamiento la mayoría de ellos. Sin embargo, hasta un 20-50 % puede presentar recurrencias, sobre todo al bajar o suspender corticoides. Se recomienda en estos casos mantener prednisona oral y otro inmunosupresor (azatioprina, micofenolato, etc.) durante meses[26,28]. En la serie con más pacientes en seguimiento (mediana de 14

meses) se describe un excelente pronóstico (escala Rankin modificada de 0-2 en el 90 % de los casos)[28].

3.9 Resumen/puntos clave

- La astrocitopatía asociada a anti-GFAP es una entidad recientemente descrita, que cursa con meningoencefalomielitis o formas limitadas de la misma, y se asocia a anticuerpos anti-GFAP.
- La presencia de anti-GFAP en LCR, así como resultados paraclínicos (pleocitosis moderada-grave, lesiones hiperintensas y captación lineal perivascular) son claves en el diagnóstico.
- Puede existir autoinmunidad coexistente o neoplasias subyacentes.
- La mayoría responden de forma excepcional a lo corticoides, pero algunos recurren y es preciso un tratamiento de mantenimiento.

4. SÍNDROME DE SUSAC

4.1 Introducción

El síndrome de Susac (SSu) es una patología muy rara, de etiología que se postula inmunomediada hacia células endoteliales del cerebro, la retina y el oído. Está infradiagnosticada, y el retraso en su diagnóstico e inicio de tratamiento puede ocasionar secuelas irreversibles en los pacientes[29].

4.2 Epidemiología

Se estima una prevalencia en torno a 0,14/100 000 habitantes. Afecta sobre todo a mujeres (3,5:1 ♀:♂), con una edad media de inicio sobre los 28 años[29,30].

4.3 Fisiopatología

Los hallazgos neuropatológicos sugieren una **microangiopatía inflamatoria**. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos se adhieren a los vasos sanguíneos de pequeño calibre y producen inflamación y daño endotelial, que ocasiona oclusión de la microvasculatura con microinfartos en cerebro, retina y cóclea. Se han detectado **anticuerpos anti-células endoteliales** en el suero del 25 % de pacientes con SS, pero todavía no ha podido demostrarse si su papel en la enfermedad es patogénico o si representan un epifenómeno[29,31].

4.4 Clínica

El SSu se caracteriza por una **triada clínica** prácticamente patognomónica consistente en cuadros recurrentes de **encefalopatía, afectación visual** por oclusión de ramas de la arteria central de la retina e **hipoacusia neurosensorial**. Esta triada está presente al inicio solo en 10-15 % de pacientes, aunque el 80 % de los pacientes sin tratamiento acabará desarrollándola en los siguientes años[30,32].

La forma de presentación clínica más frecuente es la neurológica (hasta dos tercios de los pacientes), siendo la **cefalea** el síntoma más prevalente. Hasta el 80 % padece una cefalea inespecífica o de perfil migrañoso, que puede preceder en varios meses al resto de los síntomas. En torno al 75 % de pacientes desarrolla una **encefalopatía** subaguda, de gravedad variable (desde déficits atencionales-ejecutivos hasta cuadros confusionales severos con alteraciones conductuales y síntomas psiquiátricos). La progresión a coma, las crisis epilépticas o la presencia de focalidad neurológica son muy raras[29,30,32,33].

La afectación visual se produce por oclusión de múltiples ramas de la arteria central de la retina de forma bilateral. Estas oclusiones son una de las principales claves diagnósticas y están presentes en casi todos los pacientes, pero solo un 50 % de ellos tiene clínica visual asociada. Cuando están presentes, los síntomas consisten en una pérdida visual indolora mono o binocular, con defectos altitudinales o escotoma centelleante, que pueden ser transitorios o permanentes[29,32,33].

La hipoacusia neurosensorial suele ser unilateral y brusca por isquemia coclear. Sin embargo, puede presentarse con afectación bilateral (habitualmente de instauración sucesiva), progresar a cofosis completa o asociar datos de hipofunción vestibular como tinnitus o vértigo. La hipoacusia suele ser irreversible[29,32,33].

El curso clínico puede ser monofásico, recurrente-remitente o crónico continuo. Lo más habitual es una fase inicial de actividad de la enfermedad, de 1-2 años de duración, con un posible periodo de estabilidad posterior y recurrencia de brotes sin tratamiento. La sordera irreversible es la principal secuela a largo plazo del SSu, seguida de la afecta-

ción cognitiva, que puede llegar a ser moderada y de predominio disejecutivo[29,33].

4.5 Pruebas complementarias

La resonancia magnética (RM) cerebral muestra lesiones pequeñas y redondeadas en la sustancia blanca supratentorial en secuencias T2 y T2-FLAIR de todos los pacientes con afectación del sistema nervioso central. El **cuerpo calloso** está afectado en la mayoría de pacientes, con múltiples lesiones visibles en secuencias T2/FLAIR **«en bolas de nieve» (*snowball*)** en su zona central, muy específicas del SSu. Pueden evolucionar a «agujeros negros» en la misma localización de forma crónica. Se objetiva realce leptomeníngeo hasta en el 50 % de pacientes con SSu activo. En la etapa precoz del curso del SSu, pueden verse en la RM lesiones isquémicas que restringen en secuencias de difusión (DWI) tanto en sustancia blanca como en sustancia gris profunda. En la Figura 6 se muestran lesiones características.

La punción lumbar muestra proteinorraquia leve en el 80 % y pleocitosis linfocítica en el 50 % de personas con SSu, aunque el líquido cefalorraquídeo (LCR) podría ser normal. Es infrecuente la presencia de bandas oligoclonales en LCR.

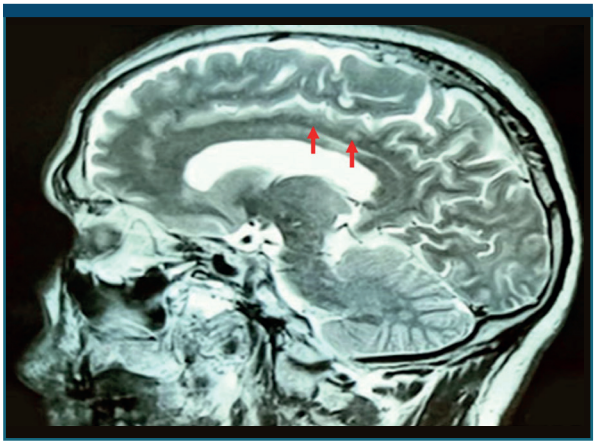
El fondo de ojo muestra múltiples y habitualmente bilaterales oclusiones de ramas de la arteria central de la retina. La **angiografía de fluoresceína (AGF) de la retina** es la herramienta diagnóstica que mejor demuestra estas oclusiones, que son el hallazgo oftalmológico más característico de la enfermedad. Además, permite objetivar hiperfluorescencia segmentaria de paredes arteriolares que, asociado a las oclusiones previamente descritas, son patognomónicas del SSu. Estos datos característicos en AGF se muestran en la Figura 7. La tomografía de coherencia óptica (OCT) puede apoyar estos hallazgos.

El **audiograma** muestra pérdida auditiva de predominio en frecuencias medias-bajas, pero en casos graves podría presentar afectación pantonal.

4.6 Diagnóstico

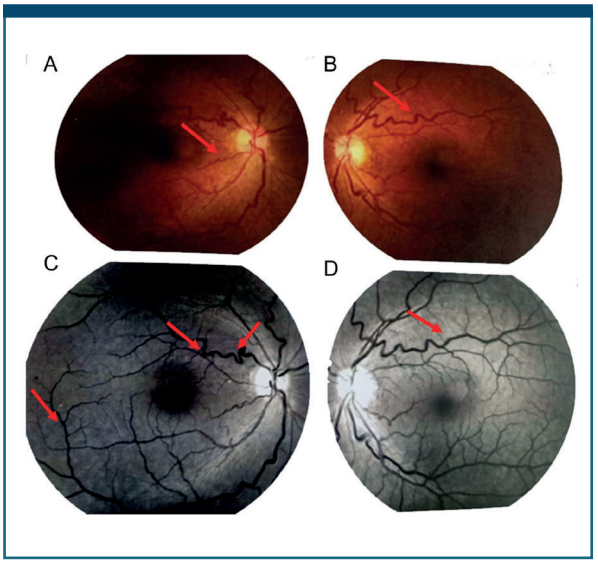
El diagnóstico se basa en la demostración de afectación cerebral, visual y auditiva con características típicas. Debe realizarse AGF y audiograma en todos los pacientes en quienes se sospeche SSu. Dado que la triada clínica completa no está presente en muchos pacientes, es importante repetir las pruebas diagnósticas a lo largo del tiempo si no se llega al diagnóstico, y como forma de monitorización de la enfermedad. Existen unos criterios diagnósticos para el síndrome de Susac, propuestos por el Consorcio Europeo de Susac (EuSaC), todavía pendientes de validar de forma prospectiva[29,32-34].

Figura 6. Hallazgos de afectación de sistema nervioso central en resonancia magnética cerebral en el síndrome de Susac



Lesiones «en bola de nieve» en cuerpo calloso (flechas) en secuencia T2 sagital. Figura extraída de Mansour M *et al*., 2022. https://doi.org/10.53480/emerg-neurol.5410. © 2022, The Author(s).

Figura 7. Hallazgos de afectación retiniana en el síndrome de Susac



Oclusiones isquémicas en ramas arteriales retinianas (flechas), en fondo de ojo (A-B) y angiografía de fluoresceína (C-D). Figura extraída de Mansour M *et al*., 2022. https://doi.org/10.53480/emerg-neurol.5410. © 2022, The Author(s).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del síndrome de Susac

Diagnóstico diferencial sindrómico +/- pruebas complementarias y prevalencia	Patologías a descartar
Más frecuente	• Esclerosis múltiple
Triada clínica: afectación de sistema nervioso central alteración visual + pérdida auditiva	• Síndrome de Cogan • Vogt-Koyanagi-Harada • Enfermedad de Behçet • Sarcoidosis • Síndrome antifosfolípido • Lupus eritematoso sistémico
Encefalopatía subaguda con lesiones en sustancia blanca	• Encefalitis infecciosa • Encefalitis autoinmune • Vasculitis del sistema nervioso central • Leucoencefalopatías genéticas tipo CADASIL • Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM) • Linfoma de sistema nervioso central

Adaptado de Marrodan M *et al*. BRAIN 2022. doi: 10.1093/brain/awab476; Pereira S *et al*. Neuroophthalmology 2020. doi:10.1080/01658107.2020.1748062; David C *et al*. Autoimmunity Reviews. 2022 doi:10.1016/j.autrev.2022.103097

4.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más habitual es con la **esclerosis múltiple (EM)** por la prevalencia, clínica y tipo de lesiones de sistema nervioso central. La encefalopatía, la pérdida auditiva, las lesiones «en bolas de nieve» y el realce leptomeníngeo son infrecuentes en la EM. Por el contrario, en el Ssu es infrecuente la afectación medular y las BOC suelen ser negativas[29]. La síntesis de diagnósticos diferenciales se recoge en la Tabla 3.

4.8 Tratamiento y pronóstico

El tratamiento es empírico basado en los casos descritos y las recomendaciones de expertos, sin existir ensayos clínicos aleatorizados. La terapia de primera línea son los **corticoides a dosis altas** (pulsos de metilprednisolona intravenosa) seguidos de una pauta descendente lenta de corticoides orales, de al menos un año de duración habitualmente. En casos refractarios o con actividad persistente se plantean ciclos de **inmunoglobulinas o terapias inmunosupresoras de mantenimiento** (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab). Con frecuencia se utilizan tratamientos antiagregantes como terapia adyuvante, aunque la evidencia es escasa. Las secuelas auditivas pueden requerir del uso de dispositivos de audición o implantes cocleares hasta en un 50 % de pacientes. Se recomienda seguimiento clínico, radiológico y mediante audiograma y AGF de los pacientes a largo plazo[29,32,34].

5. CLIPPERS

5.1 Introducción

La **inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino respondedora a corticoides, o CLIPPERS** (*chronic lymphocytic inflamattion with pontine perivascular enhancement responsive to steroids*) es una patología del sistema nervioso central descrita por primera vez en 2010[35]. Se trata de una entidad muy rara, con unos cien casos reportados hasta la fecha. Pese a que tiene un patrón clínico-radiológico-patológico y de respuesta a tratamiento característico, la ausencia de biomarcadores definitivos, el solapamiento/similitud en la presentación con otras patologías y la necesidad de más estudios que permitan precisar sus características hace que siga siendo un diagnóstico de exclusión[36,37].

5.2 Epidemiología

Se ha descrito con más frecuencia en varones (3:1), con una edad media de 46 años al inicio.

5.3 Fisiopatología

La patogénesis no está clara. Si el CLIPPERS se trata de una verdadera enfermedad o más bien de un síndrome o forma de presentación de otras patologías es una duda aún no resuelta. Se han descrito muchos «imitadores» del cuadro clínico, y aproximadamente un tercio de pacientes inicialmente diagnosticados

de CLIPPERS con la evolución acabaron diagnosticándose de una entidad alternativa. También se ha postulado que el CLIPPERS pueda ser un estado «pre-linfomatoso» o paraneoplásico, con cierta frecuencia de asociación con neoplasias malignas y sobre todo hematológicas, incluyendo linfomas del sistema nervioso central. Los hallazgos inflamatorios en biopsia cerebral y la respuesta a inmunoterapia apoyan la etiología **inflamatoria** de esta entidad[36-39].

5.4 Clínica

La **clínica troncoencefálica** de curso subagudo es la forma típica de presentación, que puede acompañarse de síntomas cerebelosos y con menos frecuencia de mielopatía o afectación cognitiva. Lo más frecuente es la ataxia, seguido de diplopía y disartria. La mejoría clínica llamativa con corticoides es una de las características fundamentales del cuadro. También es típico el empeoramiento clínico tras la suspensión o reducción de corticoides, en forma de brotes o exacerbación de síntomas previos[35-39].

5.5 Pruebas complementarias

La resonancia cerebral muestra un realce de gadolinio punteado y curvilíneo centrado en la protuberancia («**en sal y pimienta**») y en el cerebelo, y es el hallazgo más característico del síndrome de CLIPPERS. Las lesiones suelen ser pequeñas y simétricas. Pueden extenderse hacia los hemisferios cerebrales y la médula espinal, pero en menor cuantía. La respuesta radiológica a corticoides con resolución de las lesiones captantes pocas semanas después de iniciar el tratamiento es otra de las claves diagnósticas. El empeoramiento radiológico durante la terapia con corticoides, la escasa respuesta a los mismos, el cambio en el patrón radiológico durante el tratamiento o la afectación de un área diferente a la descrita durante el seguimiento por RM debe hacernos considerar etiologías alternativas[35-39].

No existen marcadores de laboratorio específicos para el diagnóstico. Se recomienda hacer un despistaje de laboratorio amplio para descartar otras patologías infecciosas, inflamatorias o tumorales, incluyendo anticuerpos antiacuoporina-4, anti-MOG o anti-GFAP. En algunos pacientes hay datos leves de inflamación de LCR, pero no son alteraciones específicas. El estudio con punción lumbar es necesario fundamentalmente para excluir otras entidades.

El síndrome de CLIPPERS tiene una neuropatología característica, pero no es patognomónica ni específica. Los hallazgos patológicos de los pacientes en quienes se ha realizado biopsia o autopsia cerebral muestran inflamación densa perivascular linfocítica con infiltración difusa del parénquima cerebral (sustancia blanca/gris) y predominancia de linfocitos CD3+ y CD20+. En la literatura, la biopsia cerebral se recomienda sobre todo en pacientes con rasgos atípicos o evolución no característica, y fundamentalmente para descartar patología tumoral. Es importante recordar que el tratamiento concomitante con corticoides puede alterar los resultados de la biopsia[36-39]. Puede ser necesario completar con estudios sistémicos de imagen ante sospecha de origen neo/paraneoplásico.

5.6 Diagnóstico

El estudio ha de ir orientado hacia un diagnóstico diferencial amplio, y más que detectar características «típicas» del CLIPPERS, la clave es tener en cuenta todas aquellas características atípicas o «banderas rojas» que puedan hacer sospechar una entidad alternativa. El diagnóstico definitivo de CLIPPERS requiere el cumplimiento de todos los criterios clínicos, radiológicos y neuropatológicos propuestos en 2017 (Tobin *et al*.). El diagnóstico sería probable en caso de que se cumplan los criterios clínico-radiológicos, pero no los neuropatológicos[38,39].

5.7 Diagnóstico diferencial

Como se ha descrito, la realización de un diagnóstico diferencial amplio con un estudio completo, pormenorizado y orientado es el punto clave en la presentación del síndrome de CLIPPERS. El seguimiento y replanteamiento del diagnóstico en la evolución es imprescindible para confirmar el diagnóstico de CLIPPERS o demostrar causas alternativas. Los principales cuadros «imitadores» de síndrome de CLIPPERS descritos en la literatura se muestran en la Tabla 4.

5.8 Tratamiento y pronóstico

Los **corticoides** son la piedra angular del tratamiento, y de hecho la respuesta, sensibilidad y dependencia a los mismos son algunas de las características fundamentales del CLIPPERS. Se suele recomendar una pauta de inicio de metilpredniso-

Tabla 4. Diagnóstico diferencial del CLIPPERS

Grupos etiológicos	Entidades
Tumores del sistema nervioso central	• Linfoma sistémico de células T • Linfoma de Hodgkin • Linfoma de SNC • Glioma
Infecciones	• Infección crónica por hepatitis B • Sífilis con afectación de SNC (neurolúes) • Enfermedad de Whipple • Tuberculosis
Enfermedades desmielinizantes y otra patología autoinmune del SNC	• Esclerosis múltiple • Patología relacionada con Ac anti-MOG (MOGAD) • TENMO • Astrocitopatía autoinmune GFAP • Vasculitis primaria del SNC
Enfermedades autoinmunes sistémicas con afectación de SNC	• Síndrome de Sjögren • Enfermedad de Behçet • Síndrome paraneoplásico
Enfermedades granulomatosas	• Granulomatosis linfomatoide del SNC • Linfohisticitiosis hemofagocítica familiar • Histiocitosis • Sarcoidosis

SNC: sistema nervioso central; MOGAD: patología relacionada con los anticuerpos frente a la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG); TENMO: trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.
Adaptado de Al-Chalabi M *et al*. Mult Scler Relat Disord 2022 doi: 10.1016/j.msard.2022.104112; Axelerad AD *et al*. Exp Ther Med 2021 doi: 10.3892/etm.2021.10625; Taieb G *et al*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019 doi: 10.1136/jnnp-2018-318957.

lona 1 gramo intravenoso durante 5 días, seguido después de una pauta prolongada de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg. Muchos pacientes requerirán **tratamiento crónico inmunosupresor** con ahorradores de corticoides (metotrexato, azatioprina). El mejor tratamiento y la duración del mismo se desconoce dada la baja prevalencia de la enfermedad, pero se recomienda mantener al menos hasta que se resuelva la captación de contraste de las lesiones radiológicas. La falta de respuesta de corticoides o la recaída clínica pese a una dosis suficiente (habitualmente considerada como ≥20 mg/día según lo descrito en la literatura) ha de hacer sospechar otros diagnósticos alternativos del CLIPPERS. Es necesario hacer seguimiento clínico y radiológico incluso una vez suspendido el tratamiento inmunosupresor para descartar recurrencias[37-41].

6. DESMIELINIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR FÁRMACOS INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

6.1 Introducción

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (**anti-TNF alfa**) son un grupo de fármacos inmunosupresores utilizados en diversas patologías autoinmunes, sobre todo refractarias a otros tratamientos (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, etc.). Existen cinco anti-TNF alfa comercializados en la actualidad (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab). Pese a ser considerados relativamente seguros, se han descrito efectos adversos graves, incluyendo desmielinización del sistema nervioso central y periférico[42].

6.2 Epidemiología

En la literatura hay descritos en torno a 120 casos de desmielinización del sistema nervioso central asociados al uso de anti-TNF alfa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos eventos desmielinizantes pueden ser silentes, por lo que la prevalencia real es desconocida[42,43].

6.3 Fisiopatología

El funcionamiento del TFN alfa en el sistema nervioso central y por extensión de los fármacos anti-TNF alfa no se comprende completamente. En dos ensayos clínicos en esclerosis múltiple con fármacos anti-TNF alfa (infliximab y lenercept) se demostró un incremento de la actividad clínico-radiológica de la enfermedad en los pacientes, sugiriendo un **efecto perjudicial** de los anti-TNF sobre la **esclerosis múltiple**. Por otro lado, la descripción de múltiples casos en la literatura de eventos desmielinizantes del SNC en contexto de uso de anti-TFN alfa apoya una asociación causal. Se han propuesto diversas teorías sobre el mecanismo fisiopatogénico, pero ninguna definitiva. Se postula, por ejemplo, que los antecedentes personales o familiares de otras patologías autoinmunes puedan predisponer a su desarrollo, o que los anti-TNF alfa desenmascaren una entidad desmielinizante que existía pero estaba silente[42-44].

6.4 Clínica

En pacientes sin patología autoinmune del sistema nervioso central previa conocida, se han descrito casos de neuritis óptica, mielitis aguda transversa, lesiones tumefactivas, episodios desmielinizantes aislados e incluso diagnóstico de esclerosis múltiple confirmada. A lo largo del seguimiento, pacientes que inicialmente no cumplían criterios de esclerosis múltiple han sido diagnosticados después[42].

6.5 Pruebas complementarias, diagnóstico y diagnóstico diferencial

A los pacientes tratados con anti-TNF alfa que desarrollen síntomas neurológicos de cualquier tipo debe realizárseles una exploración neurológica exhaustiva y completar estudio de neuroimagen (preferiblemente con RM) para descartar complicaciones del tratamiento inmunosupresor (por ejemplo, infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva) y llegar a un diagnóstico certero. Podrían detectarse lesiones en RM en pacientes asintomáticos, lo que exigiría un diagnóstico más exhaustivo para determinar la cronología de las mismas o la presencia de dichas alteraciones radiológicas previo al uso de anti-TNF[42,43].

6.6 Tratamiento y pronóstico

Una vez se ha desarrollado el evento desmielinizante, se recomienda la **suspensión** del tratamiento anti-TNF alfa. No existen recomendaciones sistematizadas sobre el abordaje terapéutico posterior. Habitualmente se usan **corticoides** en fase aguda, y el tratamiento subsecuente depende del diagnóstico (esclerosis múltiple vs. eventos monofásicos desmielinizantes) y la evolución. En pacientes con antecedentes personales o familiares de esclerosis múltiple u otra patología desmielinizante del SNC (o sospecha de la misma), las guías recomiendan evitar el uso de anti-TNF alfa por riesgo de empeoramiento de la enfermedad[42].

7. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El síndrome de Susac está originado probablemente por una microangiopatía inflamatoria. Produce una triada clínica patognomónica con episodios de encefalopatía subaguda (con lesiones en sustancia blanca en RM, muy específicas en el cuerpo calloso en «bolas de nieve»), oclusiones de ramas de arteria central de la retina (múltiples y bilaterales, siendo clave la angiografía de fluoresceína para el diagnóstico) e hipoacusia neurosensorial con afectación de frecuencias medias-bajas en la audiometría.

- El CLIPPERS cursa con una inflamación linfocítica crónica en la protuberancia y el cerebelo, con un realce perivascular «en sal y pimienta» típico en neuroimagen. Produce un cuadro clínico de fosa posterior (sobre todo ataxia), con respuesta clínico-radiológica a corticoides, y dependencia a los mismos. Es un diagnóstico de exclusión que requiere realizar un diagnóstico diferencial amplio.

- Los fármacos anti-TNF alfa pueden producir eventos desmielinizantes del sistema nervioso central, recomendándose su suspensión si esto sucede. Debe evitarse el uso de anti-TNF alfa en pacientes con historia personal o familiar de esclerosis múltiple o patología desmielinizante del SNC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. Pract Neurol 2020;20:109-114.
2. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system: report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. Medicine (Baltimore) 1988;67:20-39.
3. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol 2007;62:442-451.
4. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e738.
5. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. Lancet 2012;380:767-777.
6. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. Am J Surg Pathol 2009;33:35-43.
7. Giannini C, et al. "Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms." Acta neuropathologica vol. 123,6 (2012): 759-72. doi:10.1007/s00401-012-0973-9

8. Dalmau J, Graus F. (2022). CNS Syndromes at the Frontier of Autoimmune Encephalitis. In Autoimmune Encephalitis and Related Disorders of the Nervous System (pp. 476-502). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/9781108696722.019
9. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, et al. Primary angiitis of the central nervous system: magnetic resonance imaging spectrum of parenchymal, meningeal, and vascular lesions at baseline. Stroke 2017;48:1248-1255.
10. Schuster S, Bachmann H, Thom V, et al. Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:749-755.
11. Mossa-Basha M, Hwang WD, De Havenon A, et al. Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes. Stroke 2015;46:1567-1573.
12. Kadkhodayan Y, et al. "Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography." Radiology vol. 233,3 (2004): 878-82. doi:10.1148/radiol.2333031621
13. Birnbaum J, Hellmann DB. "Primary angiitis of the central nervous system." Archives of neurology vol. 66,6 (2009): 704-9. doi:10.1001/archneurol.2009.76
14. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. Ann Neurol 2016;79:882-894.
15. Hajj-Ali RA, Saygin D, Ray E, et al. Long-term outcomes of patients with primary angiitis of the central nervous system. Clin Exp Rheumatol 2019;37(Suppl. 117):45-51.
16. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, et al. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) 2014;66:1315-1326.
17. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, et al. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) 2015;67:1637-1645.
18. Schuster S, Ozga AK, Stellmann JP, et al. Relapse rates and long-term outcome in primary angiitis of the central nervous system. J Neurol 2019;266:1481-1489.
19. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. Brain 2005;128:500-515.
20. Sakai K, Ueda M, Fukushima W, et al. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. Eur J Neurol 2019;26:1487-1493.
21. Danve A, Grafe M, Deodhar A. Amyloid beta-related angiitis: a case report and comprehensive review of literature of 94 cases. Semin Arthritis Rheumat 2014;44:86-92.
22. Salvarani C, Morris JM, Giannini C, et al. Imaging findings of cerebral amyloid angiopathy, abeta-related angiitis (ABRA), and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a single-institution 25-year experience. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3613.
23. Martucci M, et al. "Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome." Neuroradiology vol. 56,4 (2014): 283-9. doi:10.1007/s00234-014-1330-6
24. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. JAMA Neurol 2016;73:197-202.
25. Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. JAMA Neurol 2016;73:1297-1307.
26. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. Ann Neurol 2017;81:298-309.
27. Huang J, et al. "Detection and significance of glial fibrillary acidic protein antibody in autoimmune astocytopathy and related diseases." Annals of translational medicine vol. 11,7 (2023): 288. doi:10.21037/atm-19-330
28. Gravier-Dumonceau A, Ameli R, Rogemond V, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity: A French Cohort Study. Neurology. 2022;98(6):e653-e668. doi:10.1212/WNL.0000000000013087
29. Marrodan M, Fiol MP, Correale J. Susac syndrome: challenges in the diagnosis and treatment. BRAIN 2022: 145; 858-871. DOI: 10.1093/brain/awab476
30. Seifert-Held T, Langner-Wegscheider BJ, Komposch M, et al. Susac's syndrome: clinical course and epidemiology in a central European population. International Journal of Neuroscience 2017;127:776-80. DOI: 10.1080/00207454.2016.1254631
31. Hardy TA, O'Brien B, Gerbis N, et al. Brain histopathology in three cases of Susac's syndrome: implications for lesion pathogenesis and treatment. JNNP 2015;86:582-4.
32. Pereira S, et al. Susac's Syndrome: an updated review. Neuroophthalmology 2020;44(6):355-360. doi:10.1080/01658107.2020.1748062
33. David C, et al. Susac syndrome: a scoping review. Autoimmunity Reviews. 2022;21(6):103097. doi:10.1016/j.autrev.2022.103097

34. Kleffner I, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1287-1295. doi:10.1136/jnnp-2016-314295
35. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Ameele J, De Herdt V, McKeon A, Fealey RD, Weinshenker BG, Aksamit AJ, et al: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). Brain 133: 2626-2634, 2010. DOI: 10.1093/brain/awq164. PMID:20639547
36. Al-Chalabi M, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of CLIPPERS: A comprehensive systematic review of 140 patients from 100 studies. Mult Scler Relat Disord. 2022 Dec;68:104112. doi: 10.1016/j.msard.2022.104112. Epub 2022 Aug 18. PMID: 36029706.
37. Axelerad AD, et al. CLIPPERS, chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: A challenge in neurological practice, clinical landmarks (Review). Exp Ther Med. 2021 Oct;22(4):1191. doi: 10.3892/etm.2021.10625. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34475981; PMCID: PMC8406757.
38. Tobin WO, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). Brain. 2017 Sep 1;140(9):2415-2425. doi: 10.1093/brain/awx200. PMID: 29050399.
39. Taieb G, et al. CLIPPERS and its mimics: evaluation of new criteria for the diagnosis of CLIPPERS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Sep;90(9):1027-1038. doi: 10.1136/jnnp-2018-318957. PMID: 31072955.
40. Taieb G, et al. Therapeutic Approaches in CLIPPERS. Curr Treat Options Neurol. 2017;19:17. DOI 10.1007/s11940-017-0455-4
41. Zalewski N, Tobin O. CLIPPERS. Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17:65. DOI 10.1007/s11910-017-0773-7
42. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. Curr Neurol Neurosci Rep (2017) 17: 36. DOI 10.1007/s11910-017-0742-1
43. Rimkus CM, et al. Drug-related demyelinating syndromes: understanding risk factors, pathophysiological mechanisms and magnetic resonance imaging findings.
44. Andreadou E. Demyelinating disease following anti-TNF-α treatment: a causal or coincidental association? Report of Four cases and review of the literature. Case Rep Neurol Med. 2013;671935. DOI: 10.1155/2013/671935

BLOQUE XIII

Patologías neurológicas

Trastornos del movimiento

Coordinador

Álvaro Sánchez Ferro
Coordinador del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

CAPÍTULO 74

Enfermedad de Parkinson esporádica

David Campo Caballero
Servicio de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián.

Elisabet Mondragón Rezola
Servicio de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián.

Ana Vinagre Aragón
Servicio de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome parkinsoniano se define por la agrupación de al menos dos de los siguientes signos o síntomas: bradicinesia, temblor de reposo, rigidez, trastorno postural y/o trastorno de la marcha. La enfermedad de Parkinson (EP) es la causa más frecuente de síndrome parkinsoniano. Se describe por primera vez en 1817 por James Parkinson en *An Essay on the shaking palsy* donde se recogen gran parte de los síntomas cardinales de la enfermedad como el temblor, la bradicinesia y la inestabilidad postural[1]. Cincuenta años más tarde, Jean-Martin Charcot es quien relaciona por primera vez la rigidez con la EP[2]. Hoy en día sabemos que se trata de una enfermedad neurodegenerativa, de curso crónico y progresivo, y con afectación multisistémica y que se caracteriza tanto por síntomas de naturaleza motora como síntomas no motores (SNM).

En las últimas décadas se ha logrado un enorme progreso en la comprensión de la neuropatología de la EP, así como de los mecanismos moleculares y neurofisiológicos subyacentes a la enfermedad y sus síntomas. Sin embargo, la causa de la EP sigue siendo desconocida considerándose en la actualidad que no existe una causa única sino que son múltiples los factores que intervienen en su desarrollo: factores genéticos, ambientales y epigenéticos. La mayoría de los casos de EP son esporádicos, aunque un 5-10 % es de origen genético, lo que se denomina EP monogénica o familiar. La EP monogénica se produce por mutaciones en genes que intervienen en diferentes procesos celulares. La caracterización funcional de estos genes nos ha permitido comprender una serie de mecanismos celulares básicos que juegan un papel también en la forma esporádica de la EP. Entre estos mecanismos celulares se encuentran los relacionados con defectos en el plegamiento, agregación y fosforilación de la α-sinucleína (α syn), anomalías en el tráfico vesicular intracelular, neuroinflamación y estrés oxidativo derivado de la disfunción mitocondrial[3].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia tras la enfermedad de Alzheimer. La frecuencia reportada varía dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados. La incidencia estimada es de 5 a 35/100 000/año[4]. La prevalencia aumenta de forma significativa con la edad siendo en la población general en torno a un 0,3 % mientras que en mayores de 80 años es del 3 %[5]. La EP es una enfermedad rara en adultos jóvenes. Lo habitual es que debute en adultos de mediana a edad, en torno a la 5ª o 6ª década. En cuanto a género, la enfermedad es dos veces más común en hombres que en mujeres en la mayoría de las poblaciones[6,7], aunque en algunas poblaciones no se observan diferencias o incluso es más frecuente en el género femenino[8]. La mortalidad no aumenta en la primera década después del inicio de la enfermedad, pero sí aumenta posteriormente duplicándose en comparación con la población general[9]. En España existen, al menos, unas 150 000 personas

afectadas por EP, una cifra que se triplicará dentro de 30 años por el aumento de la esperanza de vida y por los avances diagnósticos y terapéuticos que ha experimentado esta enfermedad.

3. FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista anatomopatológico la EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN) pars compacta del mesencéfalo, así como por la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas en ciertas neuronas en diferentes áreas cerebrales, denominadas cuerpos de Lewy (CL)[10,11]. Los CL están formados por agregados insolubles de la proteína α syn anormalmente plegada. Aunque ninguno de estos hallazgos es específico de esta enfermedad por separado, el hallazgo concomitante de ambos resulta esencial para el diagnóstico definitivo de la EP[12,13].

La alteración fundamental se produce en los ganglios basales (GGBB), una agrupación de núcleos subcorticales que proyectan hacia áreas corticales con el tálamo como estación intermedia, siendo su función principal el control ejecutivo de nuestras acciones, tanto a nivel motor, cognitivo como emocional. Dentro de los GGBB se distinguen el núcleo estriado, el núcleo subtalámico (STN), el globo pálido interno (GPi), el globo pálido externo (GPe) y la SN.

La degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SN, que constituye el principal productor de dopamina en el cerebro, produce una denervación dopaminérgica de las eferencias de esa estructura hacia el núcleo estriado, la denominada degeneración nigroestriatal, que va a dar lugar a las principales manifestaciones de la enfermedad.

El modelo clásico de la estructura funcional de los GGBB divide el circuito motor fundamentalmente en dos vías: la vía directa o «facilitadora» del movimiento y la vía indirecta o «inhibidora». El circuito consiste en proyecciones que van desde la corteza hasta dendritas de neuronas espinosas de tamaño medio (NEM) del estriado. El GPi y la SN pars reticulata son los núcleos principales de salida de los GGBB y proyectan hacia el troncoencéfalo y el tálamo ventrolateral. Las proyecciones estriatales a estos núcleos de salida se dividen en las anteriormente mencionadas vías directa e indirecta. La vía directa es una conexión monosináptica entre las NEM que expresan receptores de dopamina D1 y neuronas gabaérgicas en el GPi y SN pars reticulata. La vía indirecta se origina en las NEM que expresan receptores D2, que proyectan al GPe y alcanzan el GPi a través del STN. Existe una vía hiperdirecta con conectividad glutamatérgica directa desde la corteza motora al STN. A través de estas vías, el tono dopaminérgico estriatal regula la actividad gabaérgica de salida de los GGBB. El parkinsonismo se asocia a cambios en estos circuitos: la actividad de la vía directa mediada por D1 se ve reducida, mientras que la actividad de la vía indirecta mediada por D2 aumenta. La falta de dopamina se traduce por lo tanto en una hiperactividad (incremento de la tasa de descarga) del NST y del complejo GPi/SN pars reticulata y en consecuencia en una inhibición tálamo-cortical (Figura 1).

4. CLÍNICA

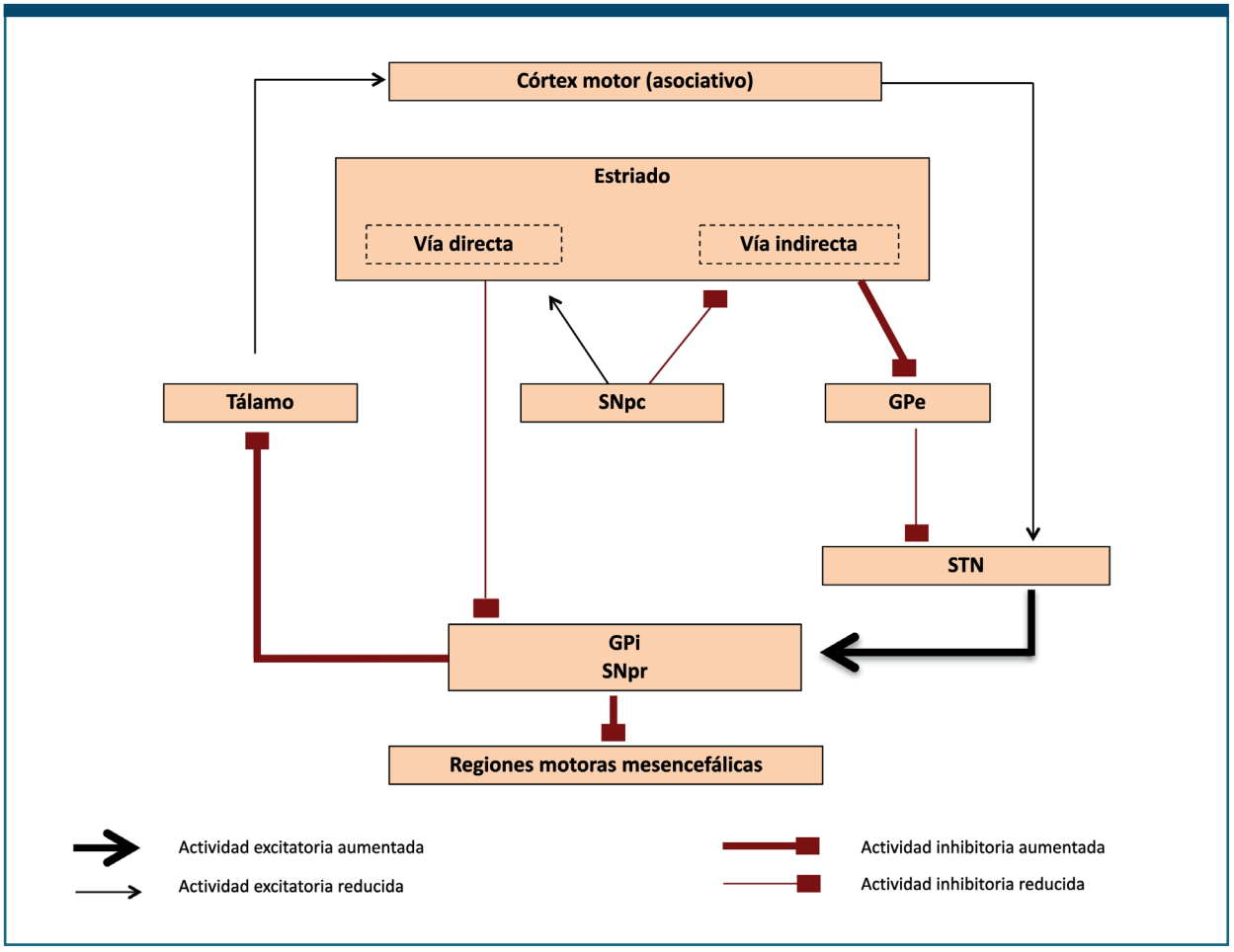
4.1 Síntomas motores

La EP se caracteriza por la presencia de bradicinesia y al menos uno de los dos siguientes signos o síntomas: rigidez y temblor de reposo. El inicio de los síntomas suele ser unilateral en una extremidad con posterior progresión al mismo hemicuerpo y posteriormente al otro hemicuerpo. Sin embargo, la asimetría suele persistir a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.

La bradicinesia se caracteriza por el enlentecimiento y por una disminución de la amplitud del movimiento. Los pacientes tienen dificultades para planificar, iniciar y ejecutar el movimiento y para la realización de tareas sucesivas y simultáneas. Otras manifestaciones de la bradicinesia son la disminución de los movimientos espontáneos o gestos, la pérdida de expresión facial o hipomimia, la reducción de la frecuencia de parpadeo y la disminución de braceo al caminar. El habla también se ve afectada siendo característica la hipofonía y la disprosodia definiéndose esta última como una alteración en el ritmo, la cadencia y la entonación de las palabras.

El temblor de reposo es un temblor a una frecuencia de 4-6 Hz que predomina en la región distal de las extremidades. Lo más frecuente es que aparezca en una extremidad superior, pero puede aparecer en mandíbula, extremidades inferiores, labios y barbilla. Es raro que afecte a la región cefálica y a la voz. Se trata de un temblor en prono-supinación, que desaparece durante la acción y durante el

Figura 1. Modelo clásico de la estructura funcional de los ganglios basales



GPi: globo pálido interno; GPe: globo pálido externo; SNpc: sustancia negra pars compacta; SNpr: sustancia negra pars reticulata; STN: núcleo subtalámico.

sueño. Algunos pacientes asocian temblor postural, que suele ser más prominente e incapacitante que el temblor de reposo. El temblor postural puede aparecer tras un periodo de latencia al mantener una postura, lo que se conoce como temblor reemergente. Conviene mencionar que no todos los pacientes con EP tienen temblor.

La rigidez es el aumento de resistencia en toda la amplitud del movimiento pasivo de una extremidad. Puede aparecer en región proximal (hombros y cuello) y distal (tobillos, muñecas). Típicamente la rigidez aumenta con maniobras de activación contralaterales (maniobra de Froment). Cuando los pacientes asocian temblor de reposo se puede objetivar el fenómeno de rueda dentada. Muchas veces la rigidez asocia dolor, de hecho, una de las manifestaciones iniciales de la enfermedad es en forma de hombro doloroso. Con frecuencia la rigidez con el tiempo da lugar a deformidades articulares.

La inestabilidad postural, las deformidades posturales y el trastorno de la marcha son típicos de la enfermedad, pero suelen aparecer en estadios más avanzados.

La inestabilidad postural se produce por la pérdida de reflejos posturales. Existen además otros factores contribuyentes como la hipotensión ortostática, derivada de la disfunción autonómica característica de la enfermedad, los cambios sensoriales asociados a la edad y el miedo a las caídas. Al intentar levantarse de una silla, los pacientes con EP suelen ser lentos y con frecuencia necesitan más de un intento para lograrlo.

La marcha se caracteriza por una base de sustentación estrecha; la altura y distancia de pasos está disminuida, es frecuente el arrastre de uno o ambos pies y la disminución de braceo (asimétrico). En etapas avanzadas de la EP, los trastornos de la marcha

se vuelven más complejos y comienzan a representar un determinante importante de discapacidad y calidad de vida[14].

El congelamiento de la marcha o *freezing* se define como una incapacidad brusca y transitoria para moverse. Esto puede incluir vacilación al comenzar a caminar o una incapacidad repentina para mover los pies durante situaciones específicas como, por ejemplo, girar o caminar por un pasaje estrecho, cruzar calles concurridas o acercarse a un destino. El *freezing* se asocia con consecuencias sociales y clínicas sustanciales para los pacientes y es una causa común de caídas.

La festinación es uno de los rasgos más característicos de la marcha de la EP. Conforme avanza la enfermedad debido a la alteración postural el tronco tiende a estar en anteflexión, con ambas extremidades inferiores discretamente flexionadas por la rodilla y las extremidades superiores en semiflexión en el codo. El centro de gravedad avanza por delante de su posición habitual, los pasos son muy cortos y rápidos, sin llegar a lograr equilibrar la verticalidad del centro gravitatorio, por lo que el desequilibrio tiende a ser cada vez mayor y, al no ser capaces de alargar el paso, el intento de compensación se lleva a cabo con una especie de trote o precipitación hacia delante, cada vez más rápido que puede llegar a conducir a la caída.

4.2 Síntomas no motores

Además de los síntomas motores, la enfermedad se caracteriza por una constelación de signos y SNM que pueden llegar a ser tan incapacitantes o más que los síntomas motores (Tabla 1). Dentro de los SNM destacan los derivados de la disfunción autonómica, los trastornos de sueño, las manifestaciones neuropsiquiátricas y los síntomas sensitivos. Algunos de estos síntomas, como la hiposmia, la depresión, la ansiedad, el trastorno de conducta del sueño REM (TCSR) o el estreñimiento pueden preceder a las manifestaciones motoras en años e incluso en décadas.

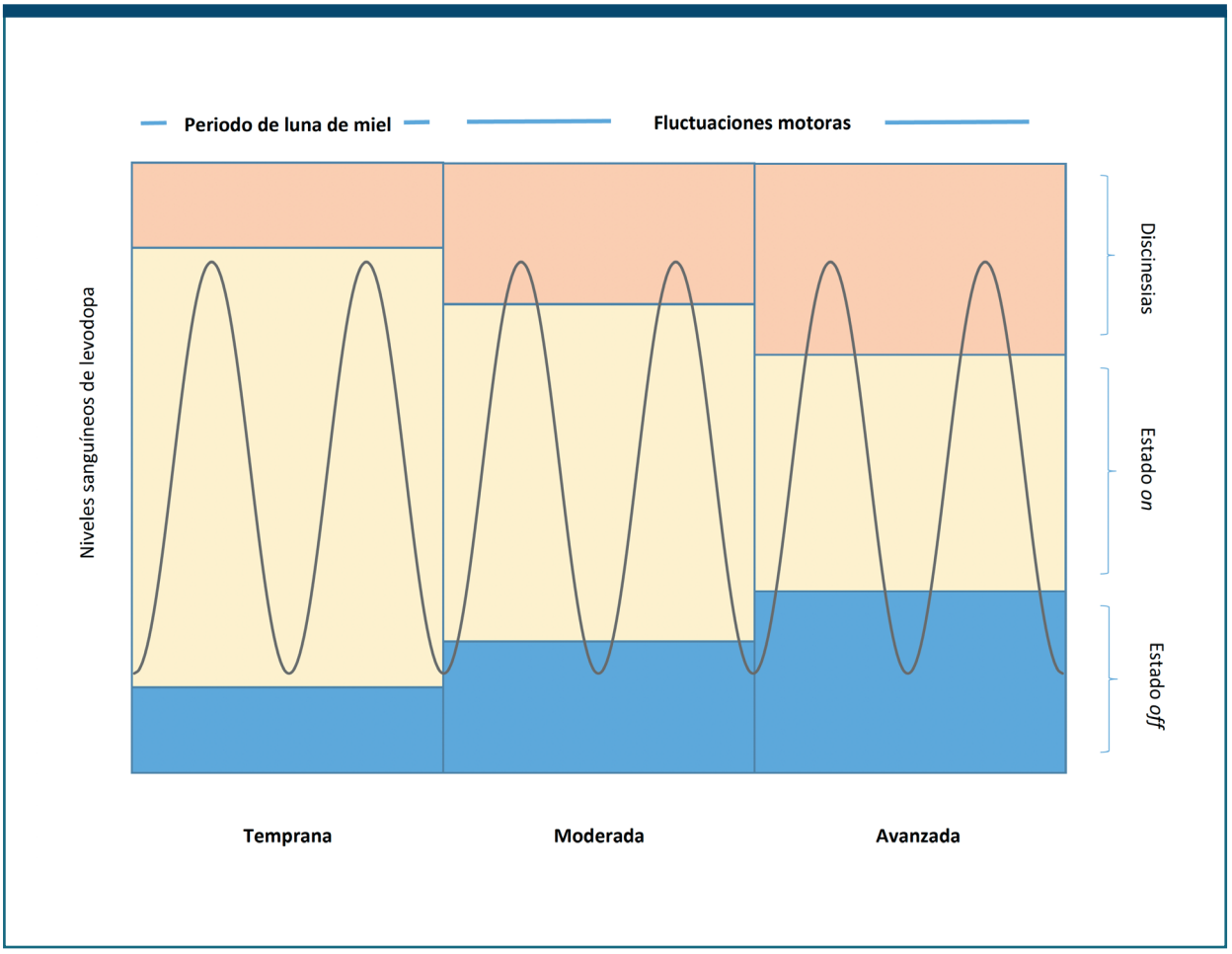
4.3 Complicaciones motoras: fluctuaciones y discinesias (Figura 2)

Como se explicará en el apartado de tratamiento de este capítulo, no existe tratamiento modificador del curso de la enfermedad, pero sí existe tratamiento sintomático de la misma cuyo objetivo fundamental es la restitución de los niveles de dopamina perdidos, siendo la levodopa, precursor de dopamina, el principal fármaco utilizado por ser el más eficaz. Durante los primeros años de evolución de la enfermedad la respuesta al tratamiento dopaminérgico es buena y los pacientes suelen permanecer estables, con buen control sintomático y buena calidad de vida. Es lo que se conoce como periodo de luna de miel. Con la progresión de la EP los pacientes experimentan una pérdida progresiva de la eficacia sintomática del tratamiento dopaminérgico y la aparición de las denominadas complicaciones motoras: fluctuaciones motoras y discinesias. Las fluctuaciones motoras se definen como la presencia de variaciones, poca duración del beneficio, falta de respuesta adecuada, y en ocasiones respuesta clínica impredecible a la toma de una dosis de levodopa. El paciente presenta periodos con menor beneficio farmacológico a las dosis de levodopa y reaparición de los síntomas parkinsonianos, que son los denominados períodos *off*. Estos se suelen alternar con fases de mejoría de los síntomas después de la administración de una dosis de levodopa, descritos como estado *on*. En el estado *on* los pacientes pueden presentar movimientos coreicos orofaciales, cervicales y en los miembros denominados discinesias de pico de dosis. La aparición de estas coincide con el pico plasmático de levodopa y con el máximo efecto de la medicación. Existe otro tipo de discinesias, menos comunes, denominadas discinesias bifásicas y discinesias de dosis baja.

Tabla 1. Síntomas no motores de la EP

Trastornos de sueño Somnolencia diurna excesiva, insomnio, trastorno de conducta del sueño REM, síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de las piernas
Manifestaciones disautónomicas Hipersalivación/sialorrea, gastroparesia, estreñimiento, disfunción vesical (urgencia, incontinencia), disfunción sexual, disfunción de la termorregulación (hipo o hiperhidrosis), hipotensión ortostática, hipertensión supina, hipotensión postprandial, disfunción pupilar
Síntomas sensitivos Dolor, hiposmia, trastornos visuales (visión borrosa, diplopia, alteración en la visión de los colores)
Manifestaciones neuropsiquiátricas Depresión, ansiedad, apatía, deterioro cognitivo, demencia, alucinaciones, psicosis, trastornos impulsivos y compulsivos
Otros Fatiga, pérdida de peso

Figura 2. Complicaciones motoras: fluctuaciones motoras y discinesias



Adaptado de You H., *et al*. Molecular basis of dopamin replacement therapy and its side effects in Parkinson's disease. Cell Tissue Res 2018 Jul;373(1):111-135.

Las discinesias bifásicas se presentan en forma de movimientos coreicos o balísticos en miembros inferiores y aparecen cuando se inicia el efecto de la medicación y cuando termina. Pueden acompañarse de síntomas vegetativos. Las discinesias de dosis baja aparecen durante el periodo *off* y *wearing-off*, son predominantemente distónicas y tienden a afectar piernas y pies y pueden ser dolorosas. La forma más frecuente es la que se presenta por la mañana antes de la primera dosis de levodopa (distonía precoz matutina o *early morning dystonia*).

5. DIAGNÓSTICO

En la actualidad, el diagnóstico en vida de la EP se basa en criterios clínicos, aunque en casos puntuales podemos apoyarlo en pruebas complementarias. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se obtiene mediante el estudio anatomopatológico post mortem. Los estudios sobre correlación clínico-patológica han permitido confirmar una certeza diagnóstica de entre el 75 y el 95 % de pacientes diagnosticados de EP en vida[3,15].

Por lo que, con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico en vida de estos pacientes, se han desarrollado una serie de criterios diagnósticos validados y aceptados a nivel internacional:

- Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)[16] (Tabla 2).

- Criterios diagnósticos para la EP de la International Movement Disorder Society (MDS-PD *Criteria*)[17]. Cada vez más utilizados en práctica clínica por ser reproducibles y aplicables por clínicos menos expertos (Figura 3).

Tabla 2. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido UKPDSBB

Paso 1: Diagnóstico de parkinsonismo
• Bradicinesia y al menos uno de los siguientes: • Rigidez muscular • Temblor de reposo de 4-6 Hz • Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva
Paso 2: Características que tienden a excluir la enfermedad de Parkinson como causa de parkinsonismo
• Antecedentes de ictus repetidos con progresión lenta de características parkinsonianas • Antecedentes de TCE repetidos • Antecedentes de encefalitis definida • Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas • >1 familiar afectado • Remisión sostenida • Características estrictamente unilaterales después de 3 años • Parálisis supranuclear de la mirada • Signos cerebelosos • Disfunción autonómica precoz • Demencia grave precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias • Signo de Babinski • Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en TC craneal • Ausencia de respuesta a dosis altas de levodopa (excluyendo malabsorción) • Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)
Paso 3: Características que soportan un diagnóstico de enfermedad de Parkinson (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)
• Inicio unilateral • Temblor de reposo presente • Curso progresivo • Inicio asimétrico • Excelente respuesta (70-100 %) a levodopa • Corea grave inducida por levodopa • Respuesta a levodopa mantenida 25 años • Curso clínico de ≥10 años • Hiposmia • Alucinaciones visuales

Adaptado de Douglas J, *et al*. Archives of Neurology Arch Neurol.1999;56:33-39.

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias en la práctica clínica quedan reservadas para casos puntuales, pudiendo resultar de utilidad para:

1) Apoyar el diagnóstico de EP en casos inciertos o dudosos.

2) Distinguir la EP de otras entidades con las que pueden compartir similitudes (temblor esencial, TE, y parkinsonismos secundarios o atípicos).

Entre las pruebas complementarias más utilizadas en práctica clínica encontramos las siguientes:

- **Pruebas de olfacción** (*Brief Smell Identification Test, University of Pennsylvania Smell Identification Test* o *San Diego Odor Identification Test*): alterado muy frecuentemente en EP y demencia por cuerpos de Lewy (DCL); mucho menos frecuente en parálisis supranucelar progresiva (PSP), atrofia multisistema (AMS), degeneración corticobasal (DCB); normal en el parkinsonismo vascular y farmacológico.

- **Neuroimagen estructural**

  - **RM o TC craneal**: útil principalmente para descartar lesiones estructurales que puedan ser la causa del parkinsonismo. Menos utilizada para: a) visualizar la existencia de depósitos de hierro en la SN (secuencia T2 en RM) y b) diferenciar alteraciones específicas de los parkinsonismos atípicos (muy específicos, pero poco sensibles).

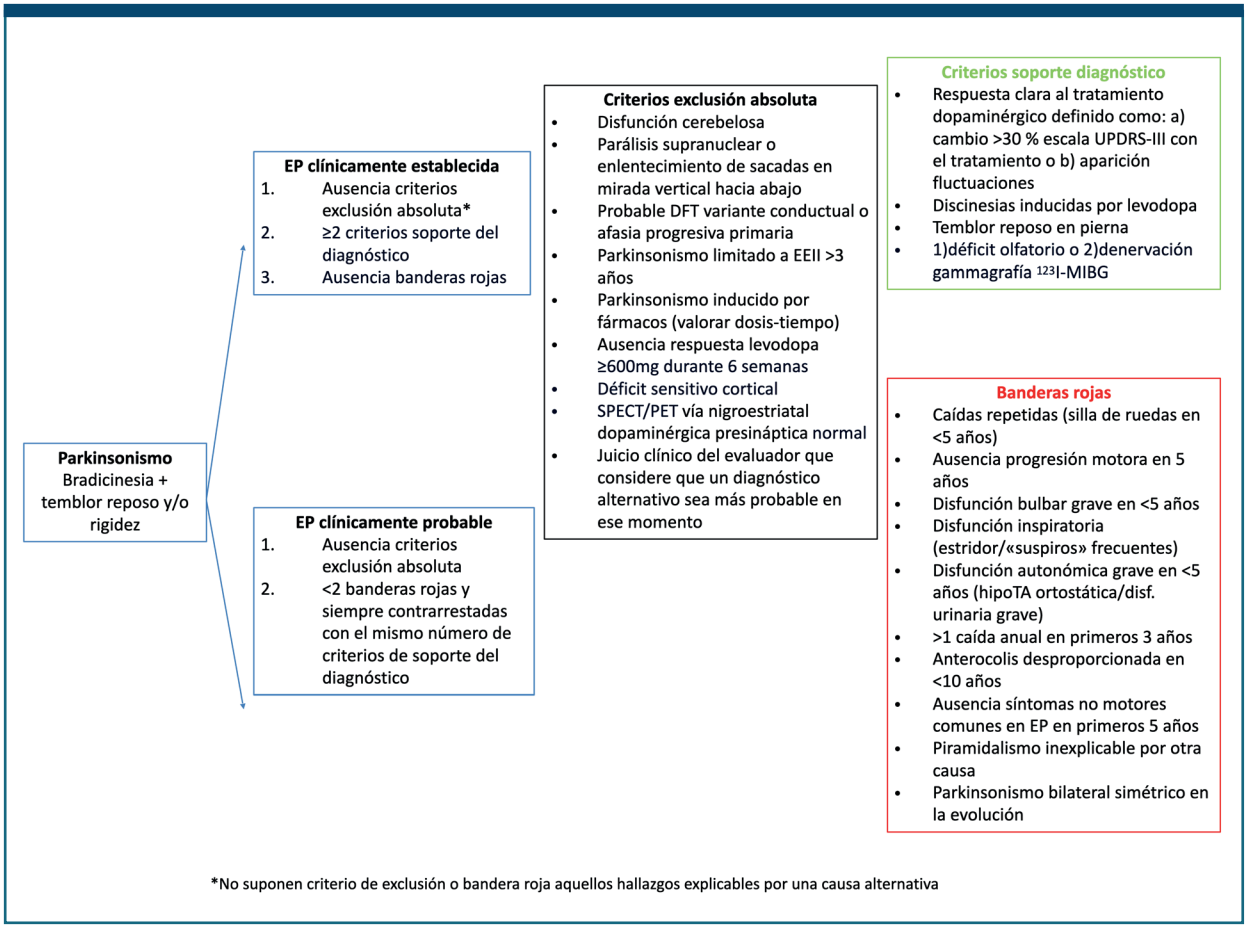
  - **Neurosonografía**: poco utilizada. Hiperecogenicidad de la SN pars compacta en EP de forma unilateral o bilateral asimétrica; menos frecuente en parkinsonismos atípicos (AMS, PSP); normal en TE y parkinsonismo vascular.

3) Neuroimagen funcional (medicina nuclear)[17]:

- **SPECT (tomografía por emisión de fotón único) con 123I-FP-CIT (DaTSCAN®) (muy utilizada) y PET (tomografía por emisión de positrones) con 18F-DOPA de la vía nigroestriatal dopaminérgica**: disminución de la captación del estriado por alteración de la vía nigroestriatal dopaminérgica presináptica en EP y parkinsonismos atípicos (no es útil para diferenciarlo); normal en sanos, TE y parkinsonismo farmacológico o funcional (Figura 4).

- **PET 18FDG de la actividad neuronal estriatal y cortical**: actividad neuronal encefálica normal en EP; disminuida en parkinsonismos atípicos (con patrones específicos para cada entidad) y especialmente en la AMS.

Figura 3. Criterios diagnósticos para la EP de la International Movement Disorder Society (2015)



- **Gammagrafía cardíaca con 123I-MIBG**: captación disminuida desde fases precoces indicando disfunción simpática postganglionar miocárdica en EP y DCL; normal en sanos y en otros parkinsonismos (AMS, PSP, DCB, vascular y farmacológico).

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

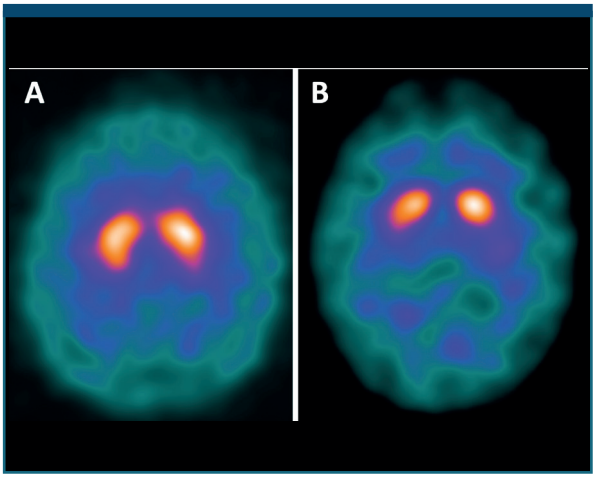
7.1 Parkinsonismos atípicos

Se tratan con más detalle en otro capítulo de este manual. La respuesta a levodopa es uno de los criterios clínicos que permite diagnosticar la EP, pero los parkinsonismos atípicos ocasionalmente muestran una respuesta parcial en fases iniciales. La AMS es una sinucleinopatía y puede asociar TCSR. Se diagnostica erróneamente como EP si predominan los síntomas parkinsonianos asimétricos inicialmente, y si la disautonomía no es prominente. Puede haber respuesta parcial a levodopa, e incluso aparición de discinesias precoces. La PSP es una taupatía que puede debutar con temblor, bradicinesia asimétrica y con respuesta inicial a levodopa pero suele distinguirse de la EP por los signos axiales y la alteración supranuclear de la mirada en el curso evolutivo. La DCB, que también es una taupatía, muestra una marcada asimetría junto con mioclonías, apraxia o síndrome del miembro alienígena en el curso evolutivo. La progresión en los parkinsonismos atípicos es más rápida que en la EP[31].

7.2 Demencia por cuerpos de Lewy

Se trata de una sinucleinopatía, con deterioro cognitivo acompañado de síntomas parkinsonianos y alucinaciones visuales, fluctuaciones cognitivas, TCSR y síntomas disautonómicos. La dificultad diagnóstica tiene lugar cuando los síntomas motores son previos al deterioro cognitivo. Se ha establecido el criterio temporal arbitrario de un año en la aparición de los síntomas cognitivos si el inicio es motor, para diferenciarlo de la enfermedad de Parkinson con demencia. El DaTSCAN® es patológico[31].

Figura 4



(A) Patrón normal de SPECT con 123 I-FP-CIT: captación simétrica de núcleos caudados y putámenes. (B) Patrón patológico asimétrico de SPECT con 123 I-FP-CIT: hipocaptación del putamen izquierdo y captación normal de ambos caudados y putamen derecho. Corresponde a un paciente con EP unilateral izquierdo.

7.3 Temblor esencial

La EP puede confundirse con el TE cuando este tiene un componente de reposo añadido al temblor postural. La mejor manera de objetivar el temblor de reposo en manos es mientras el paciente camina o con el paciente en decúbito supino y los brazos apoyados en la camilla. En el TE puede apreciarse rigidez en rueda dentada con la maniobra de Froment, pero no bradicinesia. Con frecuencia en el caso de que se asocie temblor postural al temblor de reposo en la EP, el temblor es reemergente como se ha explicado anteriormente. En casos difíciles, puede orientar a TE la presencia de temblor cefálico y de voz, la mejoría con el consumo de bajas cantidades de alcohol y la presencia de antecedentes familiares. En ocasiones, la EP aparece sobre un TE de años de evolución. El DaTSCAN® permite distinguir entre ambas entidades.

7.4 Parkinsonismo farmacológico

La segunda causa más frecuente de síndrome parkinsoniano después de la EP es el parkinsonismo inducido por fármacos. Habitualmente se desencadena por fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos postsinápticos, especialmente los D2: neurolépticos típicos y la mayoría de atípicos, antivertiginosos como sulpiride, procinéticos como metoclopramida y clebopride, e inhibidores de la recaptación de dopamina (tetrabenazina). Los neurolépticos que menos se asocian con síntomas extrapiramidales son clozapina y quetiapina. También se ha relacionado con otro tipo de fármacos como los calcio-antagonistas (flunarizina), antiarrítmicos (amiodarona), antiepilépticos (valproato) y litio[32]. Aunque los síntomas suelen ser simétricos, a menudo acompañados de discinesia tardía (típicamente orolingual), puede ser difícil diferenciarlo de la EP. Se debe intentar retirar el fármaco responsable: si se trata de un neuroléptico, valorar sustituirlo por clozapina o quetiapina. Si no hay mejoría a los seis meses de la retirada, ha de valorarse la posibilidad de una EP desenmascarada por el fármaco, para lo cual es útil realizar un DaTSCAN®. En el caso de tratarse de un parkinsonismo farmacológico no habrá hipocaptación en el DaTSCAN®.

7.5 Parkinsonismo vascular

Entidad de diagnóstico controvertido. Se trata de un parkinsonismo secundario a infartos cerebrales estratégicos en los GGBB o bilaterales afectando a las vías estriato-pálido-tálamo-corticales. Se describe como un parkinsonismo de «la mitad inferior del cuerpo», ya que la bradicinesia afecta principalmente a las extremidades inferiores, produciendo un trastorno de la marcha con paso acortado y ampliación de base. Ocasionalmente puede haber una marcada hipocaptación dopaminérgica unilateral en DaTSCAN®. Es más frecuente encontrar signos parkinsonianos sutiles por la coexistencia de otros síntomas de encefalopatía vascular en pacientes de edad avanzada, que un parkinsonismo puro secundario a un infarto estratégico.

7.6 Hidrocefalia a presión normal de origen idiopático

La hidrocefalia a presión normal de origen idiopático (HPNi) es también una entidad controvertida. La tríada clásica consiste en un trastorno de la marcha, deterioro cognitivo de predominio disejecutivo y disfunción urinaria en grado variable (desde la urgencia miccional hasta la incontinencia urinaria continua), de aparición habitual tras los 60 años. Se describe como un parkinsonismo de la «mitad inferior del cuerpo» porque predomina la bradicinesia en extremidades inferiores, produciendo una marcha con paso acortado y base ampliada. No suele

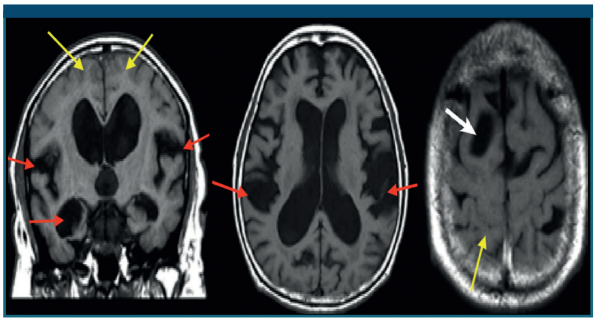
Tabla 3. Diagnóstico diferencial

	EP	DCLw	AMS	PSP	DCB	Farmacológico	HPNi	Vascular	Funcional
Proteína	Sinucleína	Sinucleína	Sinucleína	Tau	Tau	-	-	-	-
TCSR	+	+	+ Estridor	-	-	-	-	-	-
Disautonomía	+	+	+++	-	-	-	-	-	-
Asimetría	+	-/+	-/+ inicial	+++	-	-	-	-/+	-
Respuesta a levodopa	+++	+	+/- inicial discinesias	-	-	-	-	-	-
DaTSCAN	+ Asimétrico	+	+	+	+	-	+/-	-/+ Asimétrico	-
Otros	-	Deterioro cognitivo inicial	Signos cerebelosos o piramidales	Inestabilidad postural, caídas Alteración supranuclear de la mirada	Apraxia Mioclonías *Alien limb*	Discinesia tardía Acatisia	*Lower body*	*Lower body*	Debut súbito Fluctuaciones

AMS: atrofia multisistema; DCL: demencia por cuerpos de Lewy; EP: enfermedad de Parkinson; HPNi: hidrocefalia a presión normal idiopática; PSP: parálisis supranuclear progresiva; TCSR: trastorno de conducta del sueño REM.

haber respuesta a levodopa. La RM craneal es la prueba de imagen de elección. Las características radiológicas más típicas se conocen como DESH (*disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus*) e incluyen la ventriculomegalia (índice de Evans ≥0,3) junto con otros cambios morfológicos (Figura 5). Además, pueden observarse otros datos como el ángulo del cuerpo calloso <90°, agrandamiento vertical de los ventrículos laterales o la hiperseñal en T2 y FLAIR de la sustancia blanca periventricular. En aquellos pacientes cuyo fenotipo clínico y radiológico es sugestivo se suele realizar una punción lumbar evacuadora (TAP test). Una mejoría de la marcha objetivada a las pocas horas del procedimiento apoya fuertemente el diagnóstico, pero la ausencia de mejoría no nos permite descartarlo. Si hay respuesta clínica a la PL, el tratamiento es quirúrgico con la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal. El DaTSCAN® puede ser patológico, lo que podría traducir una alteración del estriado secundaria a la hidrocefalia, y normalizarse tras la colocación del *shunt*[18-21].

Figura 5



Estrechamiento de los espacios subaracnoideos cercanos al vértice de la convexidad parietal y la línea media (flecha amarilla). Dilataciones aisladas ovaladas de surcos en la convexidad cerca de grandes arterias superficiales (flecha blanca). Dilatación de las cisuras de Silvio y los surcos parahipocampales (flecha roja). Adaptado de M. Nakajima *et al.* Neurol Med Chir (Tokyo) 61 (2021).

7.7 Parkinsonismo funcional

Suele debutar de forma súbita, con gran impacto funcional desde el inicio, y presentar fluctuaciones espontáneas en la evolución. Debemos buscar los signos positivos (distracción y supresión) que caracterizan a los trastornos neurológicos funcionales. El temblor suele ocurrir tanto en reposo como en la postura y acción, sin el fenómeno de reemergencia característico del temblor postural de la EP, es cambiante en dirección y localización y, a diferencia de la EP, disminuye con la distracción. Hay una resistencia al movimiento pasivo sin el fenómeno de rueda dentada. La lentitud en los movimientos repetitivos carece de decremento en la amplitud o velocidad. Frecuentemente se asocian los signos característicos de los trastornos funcionales de la marcha o el habla.

El solapamiento funcional es la coexistencia de un trastorno neurológico funcional con otra enfermedad subyacente. Es frecuente en la EP y el diagnóstico clínico puede ser difícil cuando los síntomas se solapan con los de una EP inicial no diagnosticada, debiendo recurrir al DaTSCAN®.

8. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la actualidad no existe tratamiento modificador del curso de la enfermedad. Sí existe tratamiento sintomático, tanto para los síntomas motores como para los SNM.

8.1 Tratamiento no farmacológico

El ejercicio físico y la fisioterapia han demostrado su beneficio en la EP. Se han estudiado diversas modalidades: ejercicio de fuerza, aeróbico, estiramientos, o taichí, sin que haya evidencia suficiente para recomendar un tipo de ejercicio concreto.

8.2 Tratamiento farmacológico de los síntomas motores (Figura 6)

No existe ningún fármaco que haya demostrado un efecto neuroprotector, es decir que modifique el curso de la enfermedad. Se dispone actualmente de múltiples fármacos dopaminérgicos: levodopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa B (iMAO-B), e inhibidores de la catecolamin-O-metiltransferasa (iCOMT), que, solos o en distintas combinaciones, proporcionan alivio sintomático a lo largo de la enfermedad. El tratamiento debe elegirse de forma individualizada dependiendo de las características y preferencias del paciente, e iniciarse cuando exista afectación funcional.

EP inicial

La levodopa, precursor de la dopamina, es el fármaco con mayor efecto sintomático en los síntomas motores exceptuando el temblor, que puede no responder. Se administra siempre junto con un inhibidor de la descarboxilasa (carbiodopa o benserazida), para disminuir su conversión periférica a dopamina. Se recomienda el inicio gradual y el mantenimiento de la dosis mínima eficaz dado que las dosis elevadas favorecen la aparición de complicaciones motoras. El efecto secundario más frecuente es la aparición de náuseas. Se puede evitar administrando el fármaco tras las ingestas, y administrando previamente domperidona. Otros efectos secundarios dopaminérgicos son la somnolencia, hipotensión o la aparición de psicosis o alucinaciones visuales en pacientes con deterioro cognitivo.

Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos tienen indicación en monoterapia o como terapia adyuvante a levodopa. Se dispone de tres: pramipexol, ropinirol, ambos por vía oral y disponibles en liberación inmediata o retardada, y rotigotina, por vía transdérmica. No hay un agonista con mayor eficacia demostrada que los demás. Pueden producir edemas en las extremidades inferiores y efectos secundarios dopaminérgicos con mayor probabilidad que la levodopa: hipotensión ortostática, somnolencia, alucinaciones o psicosis, por lo que deben utilizarse con precaución o evitarse en pacientes de edad avanzada. Producen un efecto secundario conductual, con mayor frecuencia en pacientes jóvenes con EP de larga duración: el trastorno de control de impulsos (ludopatía, hipersexualidad, etc.) cuya posibilidad debe advertirse al prescribir el fármaco y que puede obligar a su retirada. El síndrome de desregulación dopaminérgica consiste en el consumo repetido de mayores dosis de fármaco que la prescrita y que genera cuadros de manía o psicosis. Los agonistas dopaminérgicos deben suspenderse de forma gradual para evitar el síndrome de deprivación dopaminérgica.

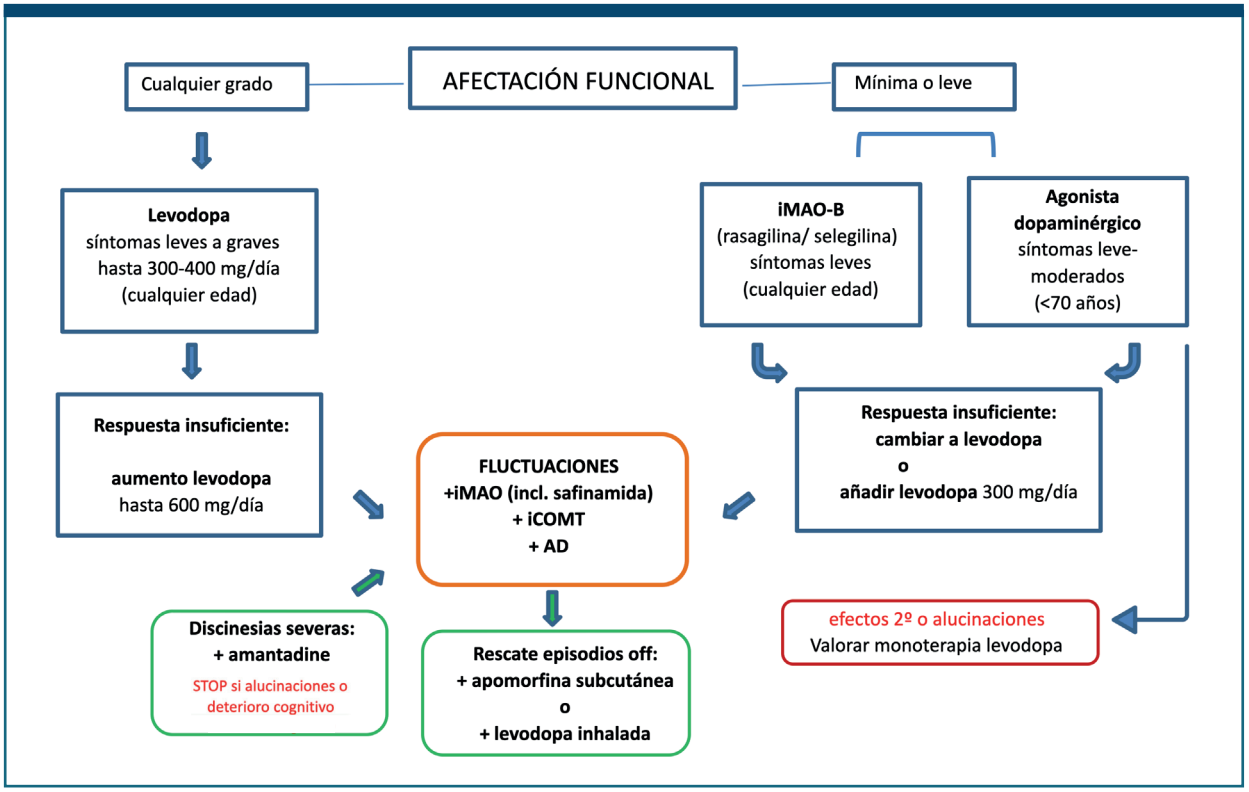
Los iMAO-B reducen el catabolismo de la dopamina aumentando su disponibilidad en el sistema nervioso central. La rasagilina y selegilina son inhibidores irreversibles, con indicación en monoterapia y un efecto sintomático discreto, pudiendo administrarse en la EP *de novo* con leve afectación funcional.

Los anticolinérgicos, especialmente el trihexifenidilo, aunque carente de evidencia científica, se utiliza para tratar el temblor en la EP, pero se recomienda limitar su uso a pacientes jóvenes dados los posibles efectos secundarios cognitivos[22-24].

- **EP con fluctuaciones motoras**

  Cuando aparecen las fluctuaciones motoras y discinesias en el curso de la enfermedad, el objetivo es mantener una estimulación dopaminérgica más continua, empleando distintas combinaciones de fármacos dopaminérgicos.

Figura 6. Tratamiento farmacológico de los síntomas motores de la EP



Adaptado de Kulisevsky J. Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms: update and recommendations from an expert. Rev Neurol. 2022 Oct 31;75(s04):S1-S10.

Las fluctuaciones motoras más comunes son el *wearing off* o deterioro de fin de dosis, que puede cursar con distonía *off*, a menudo matutina. En este escenario puede añadirse un fármaco adyuvante a la levodopa y acortar el intervalo entre dosis aumentando el número de dosis de levodopa. En ocasiones es preciso disminuir la dosis de cada toma si aparecen discinesias de pico de dosis. Existe una formulación de levodopa de liberación retardada ampliamente utilizada para tratar la acinesia nocturna.

Los IMAO-B como la rasagilina y la safinamida se utilizan como terapia coadyuvante a levodopa para reducir las fluctuaciones motoras. La safinamida, a diferencia de rasagilina, es un inhibidor reversible de la MAO-B que posee además un efecto modulador del glutamato. Ambos se administran en dosis única y en general son bien tolerados.

Los iCOMT aumentan la biodisponibilidad de la levodopa. La tolcapona apenas se usa por su potencial hepatotoxicidad. Entacapona se utiliza en una formulación junto con levodopa-carbidopa (Stalevo®). Debe advertirse al paciente que da una coloración anaranjada a la orina y que puede producir diarrea. Opicapona se administra una sola vez al día, una hora después de la última dosis de levodopa, y puede obligar a reducir la dosis de levodopa por el riesgo de discinesias.

La amantadina es un fármaco no dopaminérgico, con efecto antiglutamatérgico entre otros, y útil en la reducción de las discinesias cuando estas son incapacitantes. Puede producir edemas y está contraindicado en pacientes con deterioro cognitivo.

Para el tratamiento de rescate de los episodios de *off* existen tratamientos dopaminérgicos de acción rápida. La apomorfina es un potente agonista dopaminérgico, similar en magnitud de efecto a la levodopa, de vida media muy corta. Se utiliza en inyección subcutánea autoadministrada en los episodios de *off* súbitos. Su uso puede estar limitado por los efectos secundarios dopaminérgicos. Otra opción de reciente comercialización es la levodopa inhalada, con un efecto rápido y cuya duración es algo mayor que la apomorfina subcutánea. Su principal efecto secundario es la tos[24-26].

- **Terapias de segunda línea**

  Cuando no se consigue un adecuado control sintomático de las complicaciones motoras a pesar de optimizar el tratamiento farmacológico, se puede optar por terapias de infusión continua o bien tratamiento quirúrgico[27]. Los síntomas axiales que no responden a levodopa (inestabilidad postural, trastorno del habla o la deglución o *freezing* en *on*), tampoco responden a estas terapias. Una excepción es el temblor, que sí responde al tratamiento quirúrgico. Están contraindicadas en casos de demencia, pero pueden considerarse, especialmente las terapias de infusión continua, en casos de deterioro cognitivo leve o moderado.

  Dentro de las terapias de infusión continua existen las terapias de infusión vía subcutánea (apomorfina y Duodopa SP) y vía intraduodenal (Duodopa y Lecigon).

  La apomorfina en perfusión subcutánea se administra generalmente durante las horas de vigilia. La titulación ha de hacerse de forma lenta para evitar efectos secundarios, siendo los más frecuentes los dopaminérgicos (nauseas, vómitos, alucinaciones, delirio...) y los nódulos subcutáneas en el lugar de la inyección.

  La Duodopa SP (foslevodopa/foscarbidopa) es una perfusión de 24 horas al día de forma continua, lo que puede ayudar a controlar mejor los síntomas nocturnos y de primera hora de la mañana.

  La infusión continua intraduodenal de Duodopa y Lecigon (levodopa/carbidopa monohidrato/entacapona) se realiza a través de una gastrostomia percutánea. Los efectos secundarios mas comunes son los derivados de la gastrostomía, en general leves.

  La estimulación cerebral profunda se realiza por medio de una cirugía invasiva que requiere de la implantación de electrodos en los GGBB por medio de cirugía estereotáctica, y la conexión a un generador subcutáneo colocado bajo la clavícula, que envía impulsos eléctricos de alta frecuencia a los estimuladores cuando se conecta la batería. Se limita a pacientes por debajo de 70 años de edad. Las dianas habituales son el STN y el GPi, con la posibilidad de estimulación bilateral. El STN se asocia con mayor reducción de medicación dopaminérgica y es la diana más utilizada. El GPi parece conseguir una mayor reducción de las discinesias. Los efectos secundarios graves, como la hemorragia cerebral o infección de los electrodos, son infrecuentes. Existen actualmente baterías recargables que alargan la vida de la batería a 10-15 años evitando la necesidad de cambiarla cada 3-5 años. Los efectos secundarios atribuibles a la estimulación como parestesias o disartria, en general son leves y ceden modificando los parámetros de la estimulación. En casos de temblor refractario al tratamiento dopaminérgico se puede realizar estimulación cerebral profunda unilateral del núcleo ventral intermedio (VIM) del tálamo.

  Recientemente se ha aprobado una técnica lesional mínimamente invasiva: HIFU, (ultrasonidos de alta intensidad guiada por RM) en el VIM unilateral para el tratamiento del temblor asociado a EP. En EE. UU. está aprobada también en el GPi para el tratamiento de las complicaciones motoras. Se están investigando actualmente otras dianas como el STN o tracto palidotalámico, y la ablación bilateral[28].

8.3 Tratamiento farmacológico de los síntomas no motores

Algunos síntomas no motores, como el dolor o la ansiedad, pueden aparecer asociados o no a síntomas motores en los períodos *off*, en cuyo caso responderán al ajuste de tratamiento dopaminérgico. Sin embargo, en muchos de los síntomas no motores, intervienen mecanismos no dopaminérgicos.

Se emplea la inyección de toxina botulínica en las glándulas salivares para la sialorrea. Si existe hipotensión ortostática, además de las medidas generales habituales debemos retirar fármacos con efecto hipotensor, y si no es suficiente, debemos introducir midodrina (agonista alfa adrenérgico) o fludrocortisona, vigilando la hipertensión supina. Si la hipotensión es postprandial deberán evitarse las ingestas copiosas, especialmente ricas en carbohidratos[29].

Cuando existe insomnio debe valorarse la acinesia nocturna, que puede responder a levodopa de liberación retardada, y añadir hipnóticos si es necesario. En el TCSR se utiliza melatonina y/o clonazepam si requiere tratamiento farmacológico. Para la somnolencia diurna excesiva debemos valorar reducir la medicación dopaminérgica o

medicación sedante si hay polifarmacia, y excluir otras causas de somnolencia, tras lo cual se puede añadir modafinilo.

En el tratamiento del estreñimiento se siguen las recomendaciones habituales en población general. El macrogol tiene evidencia en el tratamiento del estreñimiento asociado a EP. De forma similar, para el tratamiento de síntomas urinarios se emplean los fármacos urológicos habituales, y si no hay respuesta, la inyección de toxina botulínica intravesical. En la disfunción eréctil se utilizan los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo), vigilando la posible aparición o empeoramiento de hipotensión ortostática[29].

Los síntomas depresivos parecen mejorar con el agonista dopaminérgico pramipexol. Si debe añadirse un antidepresivo se elegirá de forma individualizada. En el manejo de la psicosis debe disminuirse la medicación dopaminérgica (agonistas, IMAO, ICOMT antes que la levodopa) y el amantadine. Los antipsicóticos de elección son la quetiapina o la clozapina, evitando el resto de antipsicóticos típicos o atípicos por sus efectos secundarios extrapiramidales. La clozapina obliga a controles repetidos de hemograma por su riesgo de agranulocitosis. Las alucinaciones visuales se tratan solo si producen un malestar significativo en el paciente o cuidadores.

La rivastigmina es el único inhibidor de la acetilcolilnesterasa con indicación en el tratamiento de la demencia asociada a la EP.

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- La causa más frecuente de síndrome parkinsoniano es la EP, seguida del parkinsonismo inducido por fármacos.
- La EP se caracteriza por bradicinesia y al menos uno de los siguientes: temblor de reposo y/o rigidez; de inicio unilateral, con posterior progresión a hemicuerpo contralateral pero la asimetría suele persistir a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.
- La inestabilidad postural, deformidades posturales y trastorno de la marcha son característicos de la EP, pero aparecen en fases avanzadas de la enfermedad.
- Además de los síntomas motores la EP se caracteriza por SNM que pueden llegar a ser tan invalidantes o más que los síntomas motores.
- El diagnóstico en vida de la EP se basa en criterios clínicos mientras que el diagnóstico definitivo se obtiene mediante el estudio anatomopatológico post mortem.
- Desde el punto de vista anatomopatológico la EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la SN así como por la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas de α syn denominadas CL.
- Las pruebas complementarias en la práctica clínica quedan reservadas para casos puntuales, pudiendo resultar de utilidad para apoyar el diagnóstico de EP en casos inciertos o dudosos y distinguir la EP de otras entidades con las que pueden compartir similitudes (TE y parkinsonismos secundarios o atípicos).
- En el diagnóstico diferencial de la EP se incluyen los parkinsonismos atípicos, la DCL, el parkinsonismo farmacológico, el TE, el parkinsonismo vascular, la HPNi y el parkinsonismo funcional.
- No existe tratamiento modificador del curso de la enfermedad pero sí existe tratamiento sintomático tanto de los síntomas motores como de los SNM.
- La levodopa es el fármaco sintomático antiparkinsoniano más eficaz disponible para la EP.
- Los agonistas no ergóticos, pramipexol, ropinirol y rotigotina son eficaces en la EP inicial en monoterapia y en la EP avanzada asociados a levodopa.
- Los agonistas, incluyendo pramipexol, ropinirol y rotigotina, se asocian a trastorno de control de impulsos; es necesario avisar a los pacientes de este potencial efecto secundario.
- No hay un fármaco de primera elección para el tratamiento de la EP inicial. No se justifica retrasar el inicio de los fármacos dopaminérgicos. No existe una justificación teórica de evitar la levodopa. Cualquiera de los grupos de IMAO-B, los agonistas dopaminérgicos y la levodopa pueden estar indicados.

- Cuando aparecen las fluctuaciones motoras y discinesias, el objetivo es mantener una estimulación dopaminérgica más continua, empleando distintas combinaciones de levodopa, agonistas dopaminérgicos, iMAO-B e I-COMT.

- Cuando no se consigue un adecuado control sintomático de las complicaciones motoras a pesar de optimizar el tratamiento farmacológico, se puede optar por terapias de infusión continua o bien tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkinson J. Definition, history, illustrative cases. An, prec essay on shaking palsy. Londres: Whittingham and Rowland; 1817.
2. Charcot JM. Lecture VII: On slow compression of the spinal cord. Lectures on the diseases of the nervous system. Londres: New Sydenham Society; 1881.
3. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers 2017; Mar 23;3:17013.
4. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov. Disord 2003;18:19-31.
5. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov. Disord 2014;29:1583-1590.
6. Van Den Eeden SK, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. Am. J. Epidemiol 2003;157:1015-1022.
7. Baldereschi M. et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology 2000;55:1358-1363.
8. Kusumi M, Nakashima K, Harada H, Nakayama H, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Yonago City, Japan: comparison with a study carried out 12 years ago. Neuroepidemiology 1996;15:201.207.
9. Pinter B. et al. Mortality in Parkinson's disease:a 38-year follow-up study. Mov. Disord 2015;30:266-269.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. Adv Neurol 1993;60:595-599.
11. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol. 1999; 56(1):33-39.
12. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol 2009; Dec;8(12):1150-7.
13. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, et al. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. Acta Neuropathol 2011; Aug;122(2):187-204.
14. Nonnekes J, Goselink RJM, Ruzicka E, et al. Neurological disorders of gait, balance and posture: a sign-based approach. Nat Rev Neurol 2018;14(3):183-189.
15. Hughes AJ, et al., «Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases», Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1992; 55, n.o 3: 181-84.
16. Gelb DJ, Oliver e, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease Archives of Neurology 1999; 56, n.o 1:33-39.
17. Postuma RB, et al., MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria, Movement Disorders 2015; 30,12:1591-1601.
18. Arbizu J, et al., «Neuroimagen funcional en el diagnóstico de pacientes con síndrome parkinsoniano: actualización y recomendaciones para el uso clínico», Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 2014; 33,4:215-26.
19. Nakajima M, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus, Neurologia Medico-Chirurgica 2021; 61,2:63-97.
20. Bluett B, et al., Clinical Features of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Critical Review of Objective Findings, Movement Disorders Clinical Practice 2023; 10,1:9-16.
21. Mostile G, Fasano A, Zappia M. Parkinsonism in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Is It Time for Defining a Clinical Tetrad?, Neurological Sciences 2022; 43,9:5201-5.
22. Todisco M, et al., Clinical Outcome and Striatal Dopaminergic Function After Shunt Surgery in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, Neurology 2021; 96,23:e2861-73.
23. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et al. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of theAmerican Academy of Neurology. Neurology 2002;58:11-17.
24. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and Movement Disorder Society. Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. Mov Disord. 2018 Aug;33(8):1248-1266.
25. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Jul.
26. Fon EA, Schlossmacher M, Suchowersky O, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. CMAJ. 2019 Sep 9;191(36).

27. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et tal. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Oct;21(10):1133-44.
28. Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ, Del Alamo M, Eisenberg HM, Fishman PS. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. Mov Disord. 2019 Sep;34(9):1243-1251.
29. Sauerbier A, Cova I, Rosa-Grilo M, et al. Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. Int Rev Neurobiol. 2017;132:361-379.
30. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021 May;20(5):385-397.
31. López Pardo P. Parkinsonismo inducido por fármacos [Drug-induced Parkinsonism]. Rev Esp Geriatr Gerontol 2019; May-Jun;54(3):181-183.

CAPÍTULO 75

Parkinsonismos atípicos

Yaroslau Compta Hirnyj
Neurólogo, unidad de Parkinson y trastornos del movimiento, Hospital Clínic de Barcelona.

Ana Cámara Lorenzo
Enfermera de práctica avanzada de la unidad de Parkinson y trastornos del movimiento, Hospital Clínic de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN: NOCIONES GENERALES EN PARKINSONISMOS ATÍPICOS

Los parkinsonismos atípicos son una categoría de parkinsonismos neurodegenerativos que comparten ciertas características que los diferencian de la enfermedad de Parkinson (EP). Clásicamente incluyen a la demencia con cuerpos de Lewy (DCLw), la atrofia multisistémica (AMS), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la degeneración corticobasal (DCB), previamente conocidas como parkinsonismos plus[1]. Las características principales de los parkinsonismos atípicos son:

- Parkinsonismo con nula o escasa y breve respuesta a levodopa por la afectación de la vía nigroestriada a nivel tanto pre como postsináptico.
- Síntomas y/o signos clínicos adicionales que o bien no se dan o bien lo hacen tardíamente en la EP.
- En algunos casos alteraciones radiológicas singulares.
- Ser enfermedades minoritarias (a excepción de la DCLw; véase adelante).

Los avances en el conocimiento clínico y molecular tanto de la EP como de los parkinsonismos atípicos hacen que hoy en día las fronteras que los delinean sean más borrosas.

Así, a nivel clínico, parte de los pacientes con diferentes parkinsonismos atípicos puede tener respuesta notable a la levodopa, en ocasiones sostenida e incluso con fluctuaciones motoras (FMs) (por ejemplo, AMS y PSP). Además, algunas alteraciones clínicas son compartidas entre algunos parkinsonismos atípicos y la EP, como la disautonomía en la AMS y la DCLw, y las alucinaciones y delirios en la DCLw. Las alteraciones radiológicas específicas tienen baja sensibilidad, con lo que su ausencia no diferencia la EP de los parkinsonismos atípicos. Por último, la DCLw no sería estrictamente una enfermedad minoritaria (segunda causa de demencia degenerativa después de la enfermedad de Alzheimer y parte del espectro de la EP que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente).

En el ámbito molecular[1], el descubrimiento de los depósitos de alfa-sinucleína y de tau, y la diferenciación de la presencia de estos agregados a nivel neuronal y/o glial, ha llevado a clasificar la EP y los parkinsonismos atípicos según la proteína depositada y el tipo de depósito o de célula más afectada. Así, según la proteína de depósito la EP, la DCLw y la AMS se clasifican juntas como sinucleinopatías, siendo la EP y la DCLw de tipo neuronal con patología Lewy y la AMS de predominio glial. Por su parte, tanto la PSP y la DCB son taupatías de 4 repeticiones neurono-gliales.

No obstante, y por las características mencionadas, esta diferenciación entre EPI y parkinsonismos atípicos sigue teniendo cierta utilidad clínica desde un punto de vista práctico.

En la Tabla 1 y las Figuras 1, 2 y 3 se resumen el diagnóstico diferencial, los signos característicos

Tabla 1

	EP	EA	SCA	DFT	Creutzfeldt-Jakob	Varios: Whipple, NPC, IgLON5
DCLw	X	X			X	
	*Mismo espectro clínico-patológico *Norma de 1 año = arbitraria	*EA más amnésica, DCLw más no-amnésica *Utilidad de biomarcadores de amiloide-β y t en LCR o por PET, así como de DaTSCAN®			*En casos de demencia rápidamente progresiva	
AMS	X		X			
	*En casos de AMS-P presináptica con buena y sostenida respuesta a levodopa a veces incluso con FMs		*En casos de AMS-C *Valorar estudio genético de SCA			
PSP	X			X		X
	*En casos de PSP-P con buena y sostenida respuesta a levodopa a veces incluso con FM			*En casos con PSP-SL / afasia no fluente o PSP-F / variante conductual		*Habitualmente presentan otros signos clínicos *Valorar PCR de Whipple en LCR, genética de NPC, estudios de auto-anticuerpos
DCB	X	X		X	X	
	*En casos con temblor y distonía muy asimétricas pero cierta respuesta a levodopa	*EA se puede presentar como SCB *Utilidad de biomarcadores de amiloide-β y t en LCR o por PET, así como de DaTSCAN®		*En casos con afasia no fluente o variante conductual	*En casos de demencia rápidamente progresiva	

de la RM y las lesiones neuropatológicas de los parkinsonismos atípicos, respectivamente.

2. DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Esta entidad se aborda también en los capítulos 64 (*Demencia frontotemporal y demencia con cuerpos de Lewy*) y 74 (*Enfermedad de Parkinson esporádica*), por lo que aquí la tratamos en forma resumida.

Clásicamente se ha considerado la DCLw un parkinsonismo atípico por la presencia de:

- Parkinsonismo rígido-acinético simétrico desde el inicio.
- Demencia con alucinaciones, delirios y fluctuaciones cognitivas previas a o durante el primer año del parkinsonismo.
- Hipersensibilidad a neurolépticos (empeoramiento motor con estos fármacos)[2].

No obstante, con la revisión de los criterios diagnósticos clásicos de la EP del banco de cerebros del Reino Unido[3] por parte de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS)[4], la demencia se ha dejado de considerar un criterio de exclusión del diagnóstico de EP.

Además, la DCLw comparte las características clínicas (motoras, neuropsiquiátricas y disautonómicas) y la

Figura 1

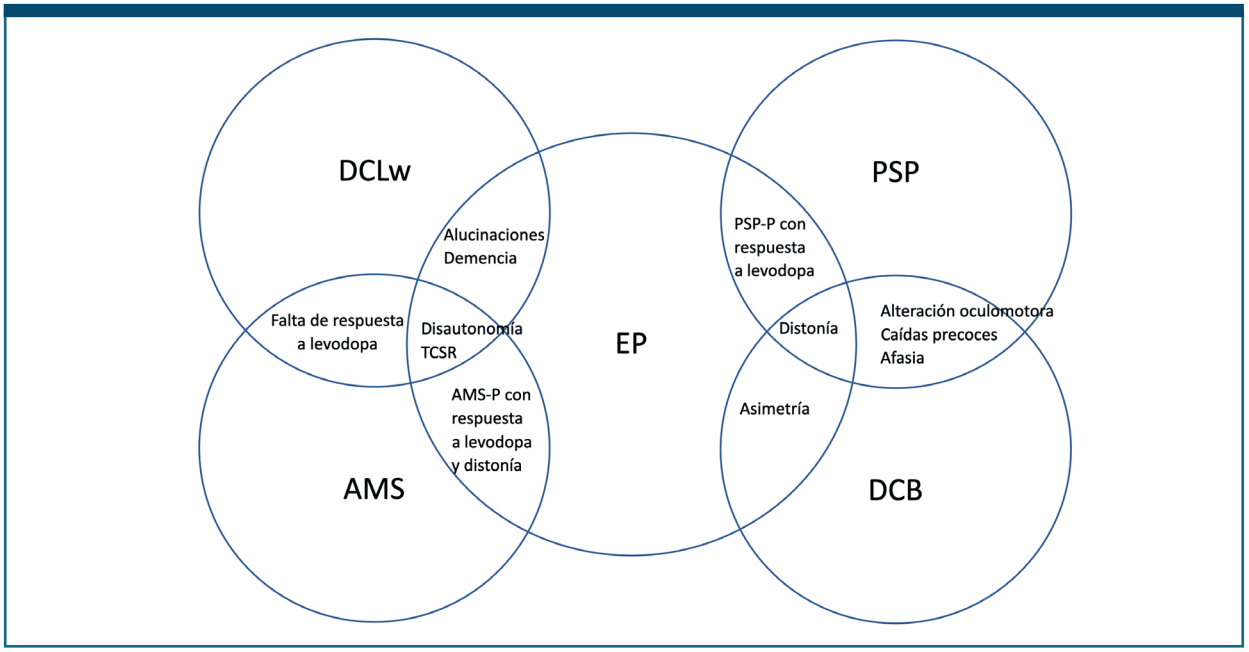
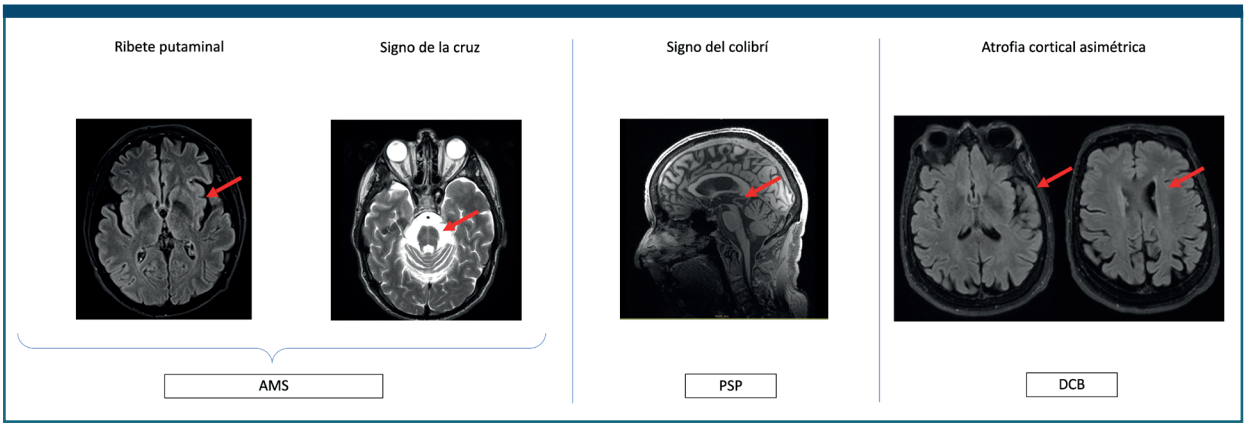
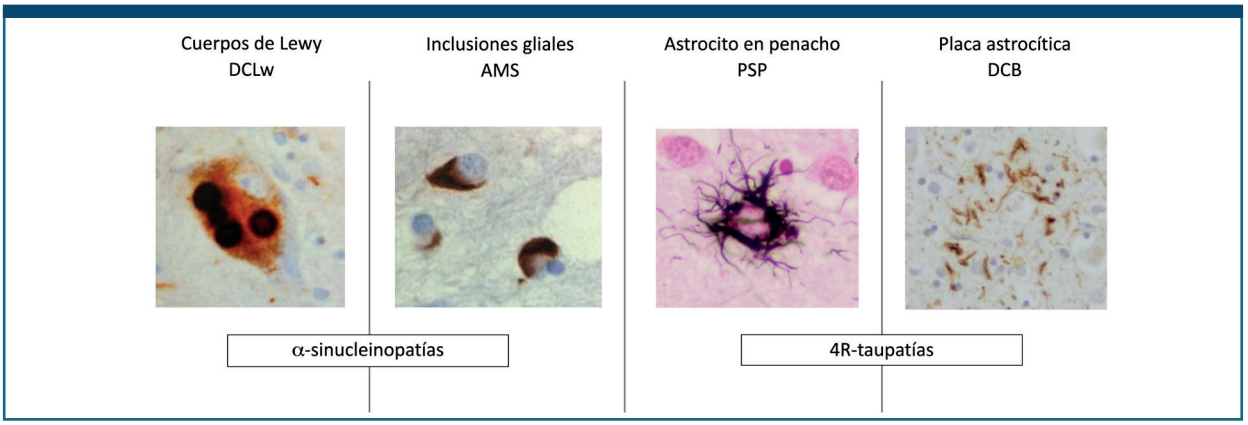


Figura 2



Imágenes de RM de pacientes seguidos en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínic de Barcelona.

Figura 3



Microfotografías a partir de respectivas inmunohistoquímicas en tejido cerebral post mortem de pacientes con DCLw, AMS, PSP y DCB, cortesía de la doctora Ellen Gelpí, Banco de Tejidos Neurológicos del IDIBAPS, Barcelona.

neuropatología (sinucleinopatía en forma de cuerpos y neuritas de Lewy en tronco del encéfalo, sistema límbico y corteza con grados variables de copatología, fundamentalmente de tipo Alzheimer) con la EP.

Por último, la norma del año (que indica que se trata de una DCLw si la demencia precede o siguen en el primer año al parkinsonismo, y de una EP en caso contrario) es totalmente arbitraria.

Eso hace que muchos autores consideremos a la DCLw como parte del mismo espectro clínico-patológico junto a la EP más que como un parkinsonismo atípico, y en este sentido los mencionados criterios diagnósticos de la MDS consideran la DCLw[4] como una variante fenotípica de la EP.

Por todo ello, en este capítulo nos centramos en la AMS, la PSP y la DCB.

3. AMS

La AMS es una enfermedad neurodegenerativa minoritaria del grupo de los parkinsonismos atípicos, si bien en sentido estricto solo una de sus dos variantes es parkinsoniana (AMS-p), siendo la otra cerebelosa (AMS-c; véase adelante).

El concepto fue empleado por primera vez en 1969 por Graham y Oppenheimer[5], y se ha convertido en el paraguas de los antiguos síndromes de Shy-Drager[6], degeneración estriatonígrica (DEN) y atrofia olivopontocerebelosa (OPCA), representando el espectro completo que va desde la disautonomía al parkinsonismo y el síndrome cerebeloso.

Los conceptos de DEN y OPCA se siguen empleando en el diagnóstico neuropatológico, donde en general DEN se corresponde con la clínica tipo AMS-P y la OPCA con la AMS-C, aunque en toda AMS suelen verse ambos tipos de afectación.

3.1 Epidemiología

Los estudios epidemiológicos en AMS al ser una enfermedad rara escasean. En un estudio llevado a cabo en Italia se encontró una incidencia de 0,6 casos por 100 000 personas al año, siendo la ratio de prevalencia de 4 a 5 casos por 100 000 habitantes[7]. Se ha señalado que la AMS-P es predominante en Europa y Norteamérica y la variante cerebelosa (AMS-C) en la población japonesa[8], si bien hay datos inconsistentes en la literatura.

3.2 Fisiopatología

La AMS es una sinucleinopatía, y se caracteriza por el depósito de esta proteína en oligondedrocitos y en menor medida en neuronas. Estos cambios generan desmielinización en la sustancia blanca y degeneración en los ganglios basales, núcleos del tronco del encéfalo, cerebelo y en las regiones motoras de la corteza. Se especula que la acumulación citoplasmática de la proteína p25α (una proteína asociada a la mielina) precede a la acumulación de α-sinucleína en los oligodendrocitos[9].

En cuanto a los factores ambientales en la AMS, del mismo modo que en la EP, se han descrito la exposición ambiental a pesticidas como factor de riesgo y el consumo de tabaco como factor protector, si bien de forma paradójica el consumo de tabaco y de alcohol podrían ser factores de riesgo para la AMS de inicio temprano[9].

Como factores de riesgo genético se han descrito casos familiares en poblaciones japonesas relacionadas con un déficit de COQ2 (vía de síntesis de la coenzima Q10), y aunque esta asociación no se ha replicado en población europea se han mostrado niveles reducidos de coenzima Q10 en LCR de pacientes europeos con AMS[10-12].

Estudios epidemiológicos y en animales han destacado los roles de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo así como la neuroinflamación como factores de riesgo desencadenantes o exacerbando la patología de la AMS[9,13].

3.3 Clínica

Los síntomas clínicos determinan la variante:

- AMS variante parkinsoniana (AMS-P) donde predominan síntomas motores similares a la EP como la rigidez y temblor. En la fase inicial la AMS-P por tanto se confunde fácilmente con la EP y hasta un 10 % de los pacientes con diagnóstico clínico de EP tienen un diagnóstico neuropatológico de AMS.

- AMS variante cerebelosa (AMS-C) caracterizada

por ataxia, desequilibrio y descoordinación en los movimientos.

Los casos con larga supervivencia se han asociado con la aparición tardía de disautonomía. Todas ellas presentan disautonomía que es obligatoria para el diagnóstico. La disautonomía aislada puede ser una forma de presentación de AMS, pero en las series clínico-patológicas publicadas, el fallo autonómico puro (FAP) ha evolucionado mayoritariamente a largo plazo a EP o DCLw con patología Lewy subyacente[15].

Otros síntomas que aparecen a lo largo de la evolución de la enfermedad son:

- Síntomas motores: disfagia, disartria, sialorrea, distonía craneal con postura típica en anterocolis, hiperhidrosis y disfunción eréctil, estridor por parálisis de las cuerdas vocales[9].

- Síntomas no motores: depresión, dolor, trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR). Aunque recientemente ha habido interés por la alteración cognitiva en la AMS esta es por lo general leve y de tipo disejecutivo sin cumplir criterios de demencia.

3.4 Pruebas complementarias

Sirven para excluir otras causas y pueden apoyar el diagnóstico[9]:

- RM cerebral

  - Atrofia del putamen, del pedúnculo cerebeloso medio y del cerebelo.

  - El ribete putaminal (hiperintensidad lateral del putamen en secuencias T2 asociada a AMS-P pero presente también en la AMS-C).

  - El signo de la cruz en la protuberancia en secuencias T2 [puede no observarse en fases iniciales y también puede hallarse a veces en ataxias espinocerebelosas (SCA)].

  - La acumulación de hierro en el putamen posterior es otro signo asociado a la AMS.

- Imagen PET o SPECT dopaminérgica pre-sináptica muestran una hipocaptación en la AMS pero no permite diferenciar de EP.

- Imagen SPECT dopaminérgica post-sináptica para receptor D2 (IBZM) muestra hipocaptación en la MSA a diferencia de la EP, aunque con insuficiente sensibilidad y especificidad.

- SPECT miocardiaco con ^{123}I-MIBG muestra inervación simpática normal en la AMS y denervación en la EP, DLB y FAP.

- Otros biomarcadores: la determinación de α-sinucleína en LCR mediante ensayo de amplificación de semilla (*seed amplification assay*) como el RT-QuITC (*real-time quaking-induced conversion*) empieza a estar disponible de forma rutinaria en algunos centros, con mayor sensibilidad para la EP que la AMS, si bien estudios recientes están describiendo 2 tipos de curvas de amplificación diferentes para EP y AMS con sensibilidad mejorada para la segunda entidad. Otra herramienta en investigación para detectar patología por a-sinucleína en EP y AMS es el PET (tomografía de emisión de positrones), pero aún es puramente experimental[16-18].

3.5 Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico clínico es de sospecha y la única forma actualmente de confirmarlo definitivamente es la demostración de pérdida neuronal e inclusiones gliales de α-sinucleína en ganglios basales, tronco del encéfalo y cerebelo.

La última revisión de los criterios diagnósticos de la AMS de 2022[19] determina como criterios comunes para las dos variantes que sea una enfermedad esporádica y progresiva de inicio a partir de los 30 años de edad.

1) AMS clínicamente establecida

- Disautonomía definida como residuo postmiccional mayor o igual a 100 ml, urgencia miccional, y clínica de hipotensión ortostática (variación de ≥20/10 mmHg tras 3 min en bipedestación).

- Y uno de estos dos criterios: parkinsonismo con falta de respuesta al tratamiento dopaminérgico y/o síndrome cerebeloso caracterizado por al menos dos síntomas: marcha atáxica, ataxia de las extremidades, disartria cerebelosa o síntomas oculares.

2) AMS clínicamente probable

Se caracteriza por al menos 2 criterios de los siguientes:

- **Disfunción autonómica** definida como (al menos uno es requerido):
  - Dificultades de micción con volumen residual postmicción urinario, incontinencia urinaria de urgencia inexplicable.
  - Hipotensión ortostática neurógena (variación ≥20/10 mmHg de presión arterial en los 10 minutos posteriores al paso a bipedestación).
- **Parkinsonismo**
- **Síndrome cerebeloso** (al menos uno: ataxia de la marcha, extremidad atáxica, disartria cerebelosa o características oculomotoras).

Las características clínicas que apoyan el diagnóstico son:

- **Motoras**: progresión rápida, inestabilidad postural, deterioro grave del habla y disfagia dentro de los 3 años del inicio motor, distonía craneocervical en ausencia de discinesia de las extremidades, signo de Babinski, temblor postural mioclónico espasmódico o cinético y deformidades posturales.
- **No motoras**: estridor, suspiros inspiratorios, manos y pies fríos, disfunción eréctil.
- **Los criterios de exclusión son**: criterios de demencia, signos radiológicos compatibles con otros trastornos del movimiento, alteración de los movimientos oculares verticales.

3) Además se ha creado la categoría de AMS posible prodrómica

Inicio esporádico antes de los 30 años y al menos uno de los siguientes: TCSR demostrado videopolisomnográficamente + los criterios disautonómicos de AMS probable pero únicamente signos parkinsonianos o cerebelosos leves.

El equipo sanitario debe informar sobre el pronóstico a la persona afecta y su cuidador de referencia. En general en la AMS como en los otros parkinsonismos atípicos se producen limitaciones funcionales importantes en los 5 primeros años y la supervivencia es inferior a los 10 años, aunque hay casos con supervivencia prolongada. Con esta información cada paciente tiene la opción de planificar sus cuidados de cara a la enfermedad avanzada, incluyendo las opciones de tratamiento agresivo como la colocación o no de gastrostomía o traqueostomía, así como la posibilidad de elaborar testamento vital y acogerse al derecho legal a la eutanasia.

3.6 Diagnóstico diferencial

En la AMS-P el diagnóstico diferencial principal y más difícil es con la EP, mientras que la AMS-C debe diferenciarse de otras enfermedades cerebelosas como las SCA. En todos estos casos la alteración de la imagen dopaminérgica presináptica no es de ayuda ya que está alterada siempre en la EP y puede estarlo tanto en la AMS-C como en una gran variedad de SCA. Por el contrario la imagen de inervación adrenérgica cardíaca (MIBG) puede ayudar a diferenciar entre EP (hipocaptación por denervación) y AMS (captación habitualmente conservada).

En casos de curso más rápido o subagudo pueden considerarse en el diagnóstico diferencial entidades autoinmunes paraneoplásicas o no. Así por ejemplo en casos con parasomnia, trastorno de la marcha y estridor laríngeo puede considerarse la enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5, mientras que ante un cuadro cerebeloso rápidamente progresivo pueden considerarse el síndrome anti-Yo (asociado a cánceres ginecológicos) o una enfermedad priónica. Los estudios de anticuerpos o de proteína priónica y otras pruebas complementarias como la RM o la EEG y el estudio de LCR en el caso de sospecha de prionopatía pueden ayudar.

3.7 Pronóstico

El pronóstico clásico de la AMS como otros parkinsonismos atípicos se ha situado en torno a los 5-10 años de supervivencia con gran incapacidad en los primeros 5 años. La disautonomía es uno de los condicionantes de peor pronóstico y a la inversa, su aparición tardía se ha asociado a mayor supervivencia[14].

3.8 Tratamiento

No existe un tratamiento específico por lo que en la actualidad el tratamiento está orientado a tratar los síntomas.

- **Levodopa**: el parkinsonismo puede mejorar con el tratamiento con levodopa: entre un 30-70 % de las personas con AMS tienen respuesta al tratamiento dopaminérgico. Los tratamientos con agonistas dopaminérgicos pueden ser efectivos pero pueden empeorar la hipotensión ortostática. Algunos de estos pacientes pueden presentar fluctuaciones motoras y discinesias como en la EP.

- **Amantadina**: puede ayudar a mejorar el parkinsonismo y las discinesias orofaciales (50 %), características en los pacientes con AMS tratados con levodopa.

- **Anticolinérgicos**: se emplean poco hoy en día en nuestro entorno; pueden emplearse en el manejo de la distonía pero también pueden empeorar los síntomas urinarios.

- **Terapias avanzadas**: otras estrategias antiparkinsonianas para las fluctuaciones motoras como las infusiones continuas de apomorfina y levodopa o la estimulación cerebral profunda aunque se han informado como beneficiosas en casos anecdóticos no están oficialmente indicadas en AMS ni se pueden aconsejar en general por mal balance de riesgo y beneficio.

- **Tratamiento de la ataxia**: puede beneficiarse de los tratamientos como propanolol, baclofeno, amantadina, gabapentina o aminopirida. No obstante pueden empeorar la clínica disautonómica, o en el caso de gabapentina empeorar el desequilibrio.

- **Terapias complementarias**: hay poca evidencia sobre los efectos de la fisioterapia pero puede ayudar a preservar aspectos motores como la amplitud de paso, balanceo o bloqueo de la marcha[20].

- **Hábitos de vida**: se aconseja dieta equilibrada rica en antioxidantes y fibra, al estilo de la dieta mediterránea, así como actividad física adecuada al estadio de la enfermedad.

- **Manejo de la disfagia en fases iniciales**: puede mejorar con logopedia, recomendaciones dietéticas como la adecuación de texturas o uso de espesantes. A medida que evoluciona la enfermedad empeora la deglución y el riesgo de infecciones respiratorias secundarias a broncoaspiración por lo que se debe considerar la colocación de gastrostomía.

- **Manejo de la sialorrea**: la sialorrea es otro factor de riesgo para infecciones respiratorias, pudiendo mejorar con la infiltración de toxina botulínica en glándulas parótidas o gotas de atropina sublingual. No obstante, también puede mejorar con técnicas no farmacológicas como la deglución o el cierre bucal conscientes. La fisioterapia respiratoria puede ayudar en el manejo de las secreciones y reducir el riesgo de aspiración.

- **Tratamiento de la hipotensión ortostática**: se basa en recomendaciones no farmacológicas como el incremento de líquidos hasta 2 litros al día, bebidas gaseosas, comer de manera fraccionada y evitar comidas copiosas ricas en carbohidratos, evitar lugares calurosos, cambios posturales de forma progresiva y uso de medias elásticas. El tratamiento farmacológico consiste en suspender tratamientos antihipertensivos y valorar el riesgo-beneficio tratamientos que nos ayudan al control de los síntomas motores y que pueden estar agravando la hipotensión. Es frecuente el uso de tratamientos farmacológicos como la fludocortisona (0,1 mg/mañana) o midrodina (de 2,5 a 5 mg/8h).

- **Tratamiento de la disfunción urinaria**: es crucial la educación sanitaria en hábitos higiénicos-dietéticos recomendaciones como evitar líquidos 3-4 horas antes de acostarse, tener un horario de micción y mantener una correcta higiene genital y la educación sanitaria en el sondaje intermitente-permanente para el tratamiento del vaciado incompleto de la vejiga es importante para disminuir el riesgo de infecciones urinarias. El tratamiento farmacológico se basa en solifenacina, trospium y mirabegrón.

- **Tratamiento de la disfunción eréctil**: puede beneficiarse de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como sildenafil e inyecciones intracavernosas de papaverina o prostaglandina E, pero con riesgo de empeorar la hipotensión ortostática.

- **Manejo de estreñimiento**: se basa en recomendaciones dietéticas que también nos ayudan a mejorar la hipotensión ortostática (hidratación, movilización). Es necesario el uso de laxantes osmóticos e incluso uso de enemas y técnicas manuales de desimpactación fecal.

- **Los trastornos del sueño**: el TCSR se puede manejar con clonazepam pero este puede empeorar el trastorno del equilibrio, siendo una alternativa la melatonina. Por su parte las apneas y el estridor nocturno inicialmente se pueden tratar con CPAP. En casos con estridor diurno grave puede ser necesaria la traqueostomía.

- **Planificación del cuidado hasta el final de la vida**: requiere el trabajo conjunto desde fases iniciales del diagnóstico con psicología y trabajo social, así como la coordinación entre niveles asistenciales (hospitalario, primaria, sociosanitario) y en fases avanzadas con las unidades de curas paliativas.

4. PSP

La PSP es una enfermedad neurodegenerativa del grupo de los parkinsonismos atípicos aunque su expresión clínica es muy heterogénea y la dificultad en el diagnóstico diferencial se puede dar con otras entidades además de la EP, si bien el cuadro clásico (richardsoniano, véase más adelante) tiene características muy singulares como la parálisis de la mirada vertical, la rigidez axial, las caídas hacia atrás, la disfagia y trastorno cognitivo-conductual de tipo frontal. Desde el punto de vista neuropatológico como se ha dicho en la introducción es una 4R-taupatía junto a la DCB con la cual constituye un espectro clínico-patológico, compartiendo fenotipos clínicos y parte de las lesiones neuropatológicas. Si por la clínica y la genética (ver adelante) la PSP está relacionada con la EP, por su condición de taupatía lo está con la enfermedad de Alzheimer, aunque ésta no es una 4R-taupatía sino una mezcla de 3R+4R taupatía[20].

4.1 Epidemiología

La PSP es una enfermedad neurodegenerativa minoritaria y esporádica. Aunque se dispone de pocos estudios epidemiológicos bien diseñados, las cifras de incidencia publicadas varían entre 0,3 y 1,1 casos nuevos por 100 000 habitantes y año aumentando a 5,3 por 100 000 personas a partir de los 55 años de edad, con una prevalencia que oscila entre 1,3 y 4,9 casos por cada 100 000 personas[21]. En principio se distribuye globalmente, pero se han identificado algunos acúmulos de casos, por ejemplo en las Antillas Francesas, y concretamente en la isla de Guadalupe, donde en 1999 Caparros-Lefebvre documentó entre los 420 000 habitantes de la isla 87 casos con parkinsonismo, de los cuales solo 22 cumplían criterios de EP mientras que 31 eran PSP clínicamente, una proporción marcadamente inversa a lo habitual[23]. Se ha sugerido una asociación de este acúmulo de casos con el consumo de frutas de la familia *Annonaceae* como la *Annona muricata* (guanábana, parecida a la chirimoya). En otros estudios también se ha hallado mayor frecuencia de parkinsonismo atípico entre población india y afroamericana en Reino Unido con mayor consumo de este tipo de fruta[24]. Otro acúmulo geográfico se ha dado en el norte de Francia (Wattrelos, Leers) con una incidencia 12 veces mayor a lo esperable, especulándose una relación con la exposición a arsénico y cromo[25].

4.2 Fisiopatología y anatomía patológica

La etiología y la fisiopatología de la PSP son desconocidas, pero los mecanismos que se postula que conducen a la PSP se pueden enfocar como enfermedad neurodegenerativa, como parkinsonismo y como taupatía:

- Como enfermedad neurodegenerativa, rasgos comunes a otras entidades son el potencial papel de la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial y la deficiencia del sistema ubicuitina-proteosoma que se ha implicado en la posible incapacidad de eliminar proteínas anómalas[20]. En los últimos años ha aumentado el interés en el relativamente recién descrito sistema glinfático en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, siendo aún escasos los estudios en PSP[26].

- Como parkinsonismo, la alteración del circuito de los ganglios basales y el déficit dopaminérgico se diferencian del Parkinson y se asemejan a los otros parkinsonismos atípicos por ser pre y post-sináptico. Además, hay mayor alteración del tectum del mesencéfalo y del núcleo caudado que se correlacionan con la característica alteración oculomotora y conductual de la PSP.

- Como taupatía, el plegamiento anómalo y depósito de la proteína tau en la PSP se diferencia del Alzheimer porque genera acúmulos no solo neuronales sino también gliales, y porque estos en vez de una mezcla de isoformas de 3 y 4 repeticiones contienen isoforma de 4 repeticiones (por *splicing* alternativo del exón 10 del gen MAPT del cromosoma 17) de la proteína. Los acúmulos neuronales también se diferencian de la degeneración neurofibrilar de tipo ovillo de la enfermedad de Alzheimer, al tratarse de una degeneración neurofibrilar de tipo globoso. Por su parte, las lesiones gliales características son los cuerpos espirales de los oligodendrocitos (que son comunes a la PSP y la DCB) y los astrocitos en penacho, donde el depósito de tau es citoplasmático perinuclear, a diferencia de las placas astrocíticas de la DCB, que afectan a las prolongaciones de los astrocitos. Además, en la PSP se observa degeneración grumosa en la capa de Purkinje del cerebelo. Todas estas lesiones, aunque no libres de la habitual controversia sobre si son tóxicas directamente o un reflejo del intento de las células por protegerse de proteínas patogénicas, se interpretan como indicativas de daño neuronal y glial por alteración de la función de la proteína tau, sin estar bien establecido aún si ello se debe a un exceso o a un defecto funcional. Al ser una proteinopatía por tau, se ha estudiado mucho su gen codificante (*MAPT*, cromosoma 17) y genes relacionados. Ello permite concluir que la PSP es una enfermedad esporádica, sin genética mendeliana. Los casos por mutación de la *MAPT* acostumbran a tener rasgos clínicos mixtos, con elementos de PSP pero también de otras enfermedades como demencia frontotemporal y ELA. En los casos esporádicos se ha encontrado un ligamiento con el haplotipo H1 de la *MAPT*. Varios estudios de GWAS han identificado polimorfismos de varios genes asociados con el riesgo de PSP. De modo interesante, mutaciones del gen *LRRK2*, causa de EP monogénica de penetrancia variable, pueden cursar ocasionalmente con clínica y neuropatología tipo PSP y se ha detectado que polimorfismos de *LRRK2* se asocian con la supervivencia en la PSP[20,27].

4.3 Clínica y criterios de diagnóstico clínico

La PSP fue descrita hace casi 60 años por Steele, Richardson y Olszewsky al documentar clínica y patológicamente una serie de casos con parálisis vertical de la mirada, distonía axial, disfagia, desequilibrio grave con caídas hacia atrás y demencia de tipo frontal[28]. A partir de ahí se reconoció ampliamente como una nueva entidad nosológica con el nombre que acuñaron: PSP. En base a ese cuadro clínico se propusieron varios criterios diagnósticos siempre girando alrededor de la oftalmoparesia supranuclear de la mirada vertical inferior (limitación de la excursión de los movimientos oculares sacádicos verticales inferiores, con preservación del seguimiento ocular y los reflejos oculocefálicos) y las caídas hacia atrás. No fue hasta las décadas de los 90 del siglo pasado y la primera del presente en que se reconoció a través de diferentes descripciones clínico-patológicas que en muchos casos la PSP se presenta con cuadros diferentes, lo que llevó a denominar el cuadro clásico como fenotipo richardsoniano y a las otras variantes como no-richardsonianas. En 2017, la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento publicó una revisión de los criterios diagnósticos incorporando por primera vez combinaciones de alteraciones en 4 dominios para definir los fenotipos richardsoniano y no-richardsonianos con la adición de pistas clínicas y paraclínicas además de la creación de un nuevo grado de certeza diagnóstica para identificar casos iniciales[29].

- **Dominios**

  - O (dominio ocular): O1 (parálisis de la mirada, más específico, menos sensible), O2 (enlentecimiento de las sacadas), O3 (ondas cuadráticas o apraxia de apertura ocular, más sensibles, menos específicas).

  - P (dominio postural): P1 (caídas no provocadas en los 3 primeros años), P2 (tendencia a caer en el *pull-test* en los 3 primeros años), P3 (más de 2 pasos atrás en el *pull-test* en los 3 primeros años).

  - A (dominio acinético-parkinsoniano): A1 (congelación progresiva de la marcha), A2 (parkinsonismo rígido-acinético simétrico sin respuesta a levodopa), A3 (parkinsonismo tremórico asimétrico con respuesta a levodopa).

  - C (dominio cognitivo-conductual): C1 (apraxia del habla o afasia no fluente), C2 (apatía o bradifrenia o síndrome disejecutivo o desinhibición), C3 (síndrome corticobasal).

- **Fenotipos**
  - Richardsoniano (PSP-RS): presentación clásica.
  - Parkinsoniano (PSP-P): predominio de parkinsonismo A2 o A3 con alguna alteración oculomotora.
  - De congelación de la marcha (PSP-PGF): presentación A1 con alguna alteración oculomotora.
  - De habla-lenguaje (PSP-SL): presentación C1 con alguna alteración oculomotora.
  - Frontal (PSP-F): presentación C2 con alguna alteración oculomotora.
  - Corticobasal (PSP-CBS): presentación C3 con alguna alteración oculomotora.
  - De predominio de inestabilidad postural (PSP-PI): alteración P1 o P2 aislada.
  - Oculomotora (OM): alteración O2 u O3 aislada.
- **Pistas clínicas y paraclínicas**
  - Clínicas: resistencia a levodopa, disartria espástica/explosiva, disfagia, fotofobia.
  - Paraclínicas: atrofia (RM) o hipometabolismo (PET/SPECT) de mesencéfalo; degeneración nigrostriatal post-sináptica.
- **Grados de certeza**
  - Sugestiva: menor especificidad, potencial detección de casos iniciales.
  - Posible: sensibilidad y especificidad balanceadas.
  - Probable: máximo grado de especificidad en vida.
  - Definida: confirmación neuropatológica.

Además, hay signos y fenotipos clínicos no recogidos en estos criterios diagnósticos por falta de estudios, pero empleados comúnmente en la práctica clínica:

- **Signos no incluidos**: *round-the-houses*, déficit de convergencia ocular, «bradicinesia rápida», signo del cohete.
- **Fenotipos no incluidos**: cerebeloso y de motoneurona.

4.4 Pruebas complementarias

Como en todo parkinsonismo hay exploraciones básicas para descartar otras causas, como estudio analítico con perfil tiroideo o vitamínico o una neuroimagen básica (TC o RM) para descartar lesiones vasculares en ganglios basales o hidrocefalia.

Realizada esta aproximación de estudio de otras posibles causas NO disponemos de biomarcadores específicos del diagnóstico, debiendo recordar en este apartado:

- **Los signos de RM de PSP son de especificidad limitada y son poco sensibles**: Signo del colibrí, hiperintensidad o atrofia de pedúnculos cerebelosos superiores.
- **El estudio de la vía dopaminérgica**
  - Pre-sináptica (SPECT con ^{123}I-ioflupano o DaTSCAN®): no permite discriminar entre PSP y EP y los otros parkinsonismos atípicos pues todos están alterados.
  - Post-sináptica (SPECT con IBZM o PET con raclopride): alterada en parkinsonismos atípicos y normal en EP, pero con especificidad limitada.
- **Biomarcadores de taupatía**
  - En LCR: estudios de tau total y tau fosforilada por ELISA a diferencia de la enfermedad de Alzheimer no muestran niveles elevados; los ensayos de amplificación de semilla (*seed amplification assays*) como el RT-QuIC (*real time quaking-induced conversion*) para tau de 4 repeticiones son aún experimentales y por tanto no disponibles en la clínica rutinaria.
  - Mediante PET: existen trazadores de primera y de segunda generación, ampliamente estudiados en la enfermedad de Alzheimer, pero también ya en la PSP. Los trazadores de primera generación (como ^{19}F-AV-1451 o flortaucipir) han mostrado problemas de especificidad en cuanto a diana (unión a la MAO-B o la melanina) y patología (estudios con casos con sospecha clínica de AMS con captación).

Los de segunda generación (como el PI2620) están mostrando resultados más prometedores. Se debe estudiar más si el patrón de captación puede diferenciar Alzheimer (captación más cortical) de PSP (captación más en GGBB) o incluso entre variantes de PSP (PSP-RS más captación en GGBB, variantes corticales como PSP-F, PSP-SL o PSP-CBS más captación frontal). En todo caso, y como los biomarcadores de tau en LCR son experimentales, y aún no están disponibles en la rutina clínica.

- **Biomarcadores pronósticos**: Hay gran interés actualmente en la determinación de la concentración de neurofilamento de cadena ligera no solo en LCR mediante ELISA sino también en sangre periférica mediante SIMOA. Muchos estudios han mostrado tanto en PSP como en otros parkinsonismos atípicos y otras enfermedades neurodegenerativas agresivas como la ELA niveles elevados. Se están empleando estos biomarcadores como variable exploratoria en ensayos clínicos, pero aún no están disponibles en la práctica clínica.

4.5 Diagnósticos diferenciales[29]

Los diferentes fenotipos nos recuerdan las enfermedades con las que hay que establecer el diagnóstico diferencial. Así, a los ya mencionados parkinsonismo vascular e hidrocefalia, hay que considerar siempre la EP, la demencia frontal, la afasia no fluente, y la DCB.

Ante historia familiar y clínica parkinsoniana, en especial en personas del norte de África, se puede considerar hacer un estudio de mutaciones del gen LRRK2.

Si hay clínica atáxica puede surgir la duda con la AMSc, pero también con la enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

La reciente descripción de la enfermedad por anticuerpos anti-IgLON5 con casos con alteración supranuclear de la mirada ha añadido esta entidad al diagnóstico diferencial de la PSP, pero en general la presencia de parasomnia REM-noREM, corea, estridor o disautonomía configuran un cuadro clínico diferente al de la PSP. En el mismo ámbito de las enfermedades neuroinmunes, alguna condición rara como la encefalitis anti-MA2 asociada a cáncer de testículo o de células pequeñas de pulmón puede ocasionalmente remedar a la PSP, pero el curso subagudo y alteraciones inflamatorias en la RM y el LCR pueden ser pistas de ayuda. La enfermedad de Whipple es otro raro diagnóstico diferencial cuya importancia radica en que al ser una infección bacteriana es potencialmente curable con antibioterapia. Se puede distinguir fácilmente si presenta la clásica miorritmia oculomasticatoria y se puede confirmar con PCR de *Tropheryma whipplei* en LCR.

4.6 Pronóstico

Tradicionalmente, y partiendo de la descripción clásica y de los estudios longitudinales de la historia natural de la enfermedad focalizados en la presentación richardsoniana (PSP-RS), se ha considerado una enfermedad mayoritariamente de pronóstico ominoso con gran discapacidad (silla de ruedas, disfagia grave) en los primeros 5 años de evolución y supervivencia inferior a los 10 años. No obstante, la identificación de los fenotipos no-richardsonianos ha demostrado que desde un punto de vista pronóstico la PSP tampoco es tan homogénea. Así, los fenotipos «subcorticales» como la PSP-P y la PSP-PGF pueden tardar cerca de los 10 años o más a desarrollar signos richardsonianos y presentar clínica invalidante, alcanzando supervivencias entorno a los 15 años o incluso más. Los fenotipos «corticales» (PSP-F, PSP-SL, PSP-CBS) se asemejarían más a la PSP-RS[30].

Toda esto refuerza la importancia del diagnóstico de fenotipo para información pronóstica del paciente y sus familiares. Debe crearse un vínculo de confianza para explicar la progresión y las complicaciones de la enfermedad para aconsejar y orientar a las personas afectadas en la toma de decisiones de cara a la enfermedad avanzada. Eso incluye el deseo de recibir determinados tratamientos o intervenciones, como la colocación de gastrostomía. La coordinación entre niveles asistenciales (hospitalario, primaria y sociosanitario) es crucial y también debe tener en cuenta la derivación a unidades de cuidados paliativos. En nuestro país existe además la posibilidad de elaborar un testamento vital y, desde 2021, de acogerse al derecho a la eutanasia.

4.7 Tratamiento

El tratamiento de la PSP es, como en los demás parkinsonismos atípicos, meramente sintomático, ya

que no disponemos de fármacos, intervenciones u otras estrategias que se hayan mostrado eficaces para modificar el curso progresivo de la enfermedad en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Actualmente hay ensayos clínicos en marcha con moléculas dirigidas a diferentes dianas (fundamentalmente pero no exclusivamente la proteína tau, mediante inmunoterapia u otras aproximaciones como oligonucleótidos antisentido).

El tratamiento sintomático a su vez se puede dividir en farmacológico y no farmacológico.

- **Tratamiento no farmacológico**

  - Hábitos de vida: mantener la actividad física en la medida de lo posible, con prudencia con el riesgo de caídas, y realizar una dieta equilibrada, rica en fibra y antioxidantes, al estilo de la dieta mediterránea, son recomendaciones comunes con otros parkinsonismos atípicos y la propia EP.

  - La fisioterapia y la logopedia inciden sobre los síntomas más invalidantes como la alteración motora en general y en particular la de la marcha y el equilibrio, junto a la alteración del habla y de la deglución. Aunque la evidencia científica acerca de la utilidad de estas intervenciones en diferentes modalidades es mejorable, de forma empírica y pragmática parece recomendable ofrecer estas terapias a las personas con PSP.

  - Espesantes, agua gelificada, gastrostomía: son diferentes herramientas para fases diferentes de la disfagia que deben ser valoradas por los diferentes profesionales (logopeda, dietista, enfermería, neurólogo, endoscopista) con el paciente.

  - Lágrimas artificiales, parche ocular, lentes con prisma: la oftalmoparesia de la PSP a menudo es únicamente un hallazgo exploratorio que ayuda al diagnóstico, pero en ocasiones cursa con blefarospasmo o diplopía que se pueden beneficiar de una valoración oftalmológica y de estrategias asequibles.

  - Apoyo psicológico: puede asistir en la fase de adaptación al diagnóstico y la información sobre el pronóstico.

  - Terapia ocupacional y adecuación de espacios: sobre todo en domicilio, evitar obstáculos, superficies deslizantes o que faciliten los tropiezos o caídas (alfombras), asas para levantarse de la cama, acondicionar los aseos y duchas, etc.

  - Trabajo social: orientación en las vías de solicitud y acceso a ayudas sociales, incapacidad, transporte, etc.

  - Consulta y curas enfermeras; educación terapéutica: la información e instrucción sobre hidratación oral y cutánea, manejo de secreciones, de la incontinencia e infecciones urinarias, del estreñimiento.

- **Tratamiento farmacológico y quirúrgico**

  - Levodopa: de los agentes dopaminérgicos es el preferido, puede observarse una respuesta en torno al 40 %, habitualmente pero no siempre transitoria de entre meses y unos pocos años. En el fenotipo PSP-P puede ser prolongada e incluso acompañarse de fluctuaciones motoras y discinesias. Se suele iniciar con 100 mg (con el correspondiente inhibidor de la dopa decarboxilasa) 3 veces al día, titulándose al alza según beneficio y tolerancia. Por el contrario, en ocasiones puede empeorar los síntomas, incluso el temblor, o causar o acentuar alteraciones conductuales (desinhibición). Los agonistas dopaminérgicos e inhibidores enzimáticos (IMAO-B o ICOMT) en general no se aconsejan por presentar un peor balance riesgo-beneficio.

  - Amantadina: este fármaco con acción dual dopaminérgica y antiglutamatérgica puede ser beneficioso sobre la alteración de la marcha incluyendo la congelación de la marcha. Se debe tener cautela con los efectos adversos a nivel conductual y periférico (*livedo reticularis*). Se suele empezar con 100 mg por la mañana, aumentando a 100 mg a mediodía y pudiéndose reforzar a 200 mg por toma.

  - Anticolinesterásicos: algunos ensayos clínicos han sugerido utilidad de fármacos como donepezilo y rivastigmina sobre la alteración de la marcha incluyendo la congelación en la EP y otros parkinsonismos, pero es una indicación no aprobada.

- Toxina botulínica: la distonía es frecuente en la PSP a nivel axial (retrocolis), palpebral (blefarospasmo, apraxia de apertura ocular) y puede beneficiarse de la infiltración de toxina botulínica, que también puede aliviar la sialorrea, molesta *per se*, y que además puede en casos con disfagia causar aspiración bronquial.

- Antidepresivos, ansiolíticos y neurolépticos: se pueden emplear para la ansiedad, depresión e irritabilidad o desinhibición, ya sean intrínsecas a la afectación frontal o reactivas al diagnóstico. Es aconsejable evitar los fármacos que tengan un efecto sedante ante la posibilidad de empeorar el desequilibrio y aumentar el riesgo de caídas.

5. DCB

La DCB es probablemente dentro de los parkinsonismos atípicos el más desconocido e infrecuente. Descrita en 1968[31], junto a la PSP es una 4R-taupatía neurono-glial. Igual que la PSP se ha relacionado históricamente con su forma clásica, la richardsoniana, la DCB lo hace con su presentación original, el síndrome corticobasal (SCB), aunque como la PSP puede presentarse con otros fenotipos clínicos, a la vez que el SCB neuropatológicamente no siempre se corresponde con una DCB[20].

5.1 Epidemiología

La prevalencia es de alrededor de 4,9-7,3 casos por cada 100 000 habitantes con una incidencia anual en torno a 0,02 casos por 100 000 personas en base a estudios en poblaciones del este de Europa y Asia[30]. Se inicia entre la 5ª y la 7ª década de la vida sin diferencias en la afectación por sexos.

5.2 Fisiopatología y anatomía patológica

Como la PSP la DCB es una enfermedad esporádica, aunque también se ha asociado al haplotipo H1 del gen de la *MAPT*. Se han implicado mecanismos comunes como la inflamación, estrés oxidativo y de forma importante la alteración del sistema de proteólisis y concretamente el acúmulo anormal de proteína tau de 4 repeticiones en neuronas en forma de degeneración neurofibrilar, pero también en células gliales, con los cuerpos espirales de los oligodendrocitos compartidas con la PSP, y las placas astrocíticas que la diferencian de los astrocitos en penacho de la PSP. Además, son clásicas las neuronas balonizadas. Las lesiones abundan en zonas corticales, ganglios basales y tronco del encéfalo. Es destacable la afectación de la sustancia blanca subcortical.

5.3 Clínica y criterios clínicos de diagnóstico

La DCB se puede presentar como:

- **SCB**: cuadro asimétrico consistente en elementos ganglionares o extrapiramidales como parkinsonismo, distonía, temblor, y corticales, como apraxia, agrafestesia, astereognosia, mioclonías, miembro ajeno. La levitación del brazo no se considera por sí sola como miembro ajeno y por tanto en ausencia de otros elementos corticales no permite diagnosticar un SCB. Es la forma más frecuente de presentación de la DCB, en torno al 50 % de los casos. Por el contrario, solo entre un cuarto y un tercio de los SCB tienen una neuropatología subyacente de DCB, siendo los casos restantes debidos a PSP y enfermedad de Alzheimer, con una proporción mucho menor de otros diagnósticos (Creutzfeldt-Jakob, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis disinmunes).

- **Síndrome de Richardson**: puede ser clínicamente indistinguible de la PSP-RS, incluyendo la alteración oculomotora vertical, que en el SCB clásicamente se da más en el plano horizontal y con carácter más apráxico (aumento de latencia pero posterior velocidad y excursión conservada).

- **Síndrome frontal conductual**: con el espectro completo desde la apatía a la desinhibición.

- **Afasia progresiva no fluente**: clínicamente diferente a la demencia semántica asociada a patología por TDP-43 y a la afasia logopénica por Alzheimer, esta forma de afasia suele asociar una taupatía subyacente, ya sea PSP o DCB.

Para el diagnóstico se requiere la presencia de uno de estos de fenotipos en presentación esporádica y en ausencia de clínica o hallazgos en las exploraciones complementarias que sugieran un diagnóstico alternativo[33].

En resumen, así como los síndromes richardsoniano, frontal conductual y de afasia progresiva no fluente resultan imposibles de diagnosticar clínicamente e *in vivo* como DCB a no ser que aparezcan claros elementos clínicos de SCB, en un caso de parkinsonismo con sospecha inicial de EP la persistencia de la afectación asimétrica con mucha rigidez, distonía y la adición de mioclonías y fenómenos corticales son la pista para sospechar una DCB en un contexto de parkinsonismo junto a algunos elementos de biomarcadores detallados en la siguiente sección.

5.4 Pruebas complementarias

La RM puede ayudar a diferenciar la DCB de la PSP ya que la atrofia cortical asimétrica orienta a la primera y la atrofia mesencefálica a la segunda, si bien la sensibilidad y especificidad de estos hallazgos es incompleta.

Los biomarcadores de tau, ya comentados antes, tanto en LCR como mediante PET, son aún experimentales y es posible que sean útiles para diferenciar a ambas taupatías (PSP y DCB) de otras enfermedades (EP, DCLw, MSA, incluso Alzheimer), pero no para distinguir entre PSP y DCB. La combinación de biomarcadores de Alzheimer en LCR o mediante PET con SPECT de transportador de dopamina ayuda a apoyar la sospecha clínica de SCB secundario a Alzheimer versus SCB secundario a taupatía (ya sea PSP o DCB). Así, un perfil de LCR con beta-amiloide reducida y tau total y/o fosforilada aumentada con un SPECT de transportador de dopamina normal puede sugerir Alzheimer subyacente, mientras que la combinación opuesta sería más propia de taupatía primaria tipo DCB.

5.5 Pronóstico

Es malo con clínica invalidante en los primeros años y supervivencia habitualmente inferior a los 10 años. La disfagia con desnutrición e infecciones respiratorias de repetición por aspiración, la incontinencia urinaria con riesgo de sepsis urinarias o el tromboembolismo pulmonar por inmovilidad son causas de muerte.

5.6 Diagnósticos diferenciales

Son básicamente los comentados en relación a la neuropatología subyacente al SCB: la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal asociada a TDP-43, la taupatía de 3 repeticiones (enfermedad de Pick), la propia PSP, y más raramente y habitualmente con rasgos clínicos atípicos o patocronia diferente (habitualmente más rápida y subaguda) encefalitis autoinmunes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, etc.

5.7 Tratamiento

Puede haber respuesta a la levodopa o la amantadina pero en menor proporción e intensidad que en la AMS o la PSP. La toxina botulínica puede ser de ayuda con la importante sintomatología distónica habitualmente hemicorporal del SCB asociado a la DCB. La fisioterapia en general y la logopedia en las formas afásicas en particular pueden ser de ayuda en fases iniciales, pero pierden relevancia cuando la inmovilidad es máxima y la disartria progresa a anartria. Algunos pacientes pueden presentar crisis epilépticas que pueden requerir de tratamiento farmacológico preventivo. Fármacos como el levetiracetam pueden ser interesantes en estos casos y ante la presencia de mioclonías. Se debe valorar individualmente y de forma ideal con anticipación y de acuerdo a las preferencias del paciente el manejo en fases terminales, incluyendo las opciones de colocar o no gastrostomía de aporte o de limitar terapias agresivas, acogerse a programas de curas paliativas, e incluso en la actualidad y ante su legalización la opción de la eutanasia.

6. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- Los parkinsonismos atípicos presentan en general mala respuesta al tratamiento y pronóstico funcional y vital pobre. No obstante, algunos fenotipos tienen un comportamiento más benigno.
- En la AMS existen variantes parkinsoniana y cerebelosa, con disautonomía como rasgo universal, y lesiones gliales por α-sinuncleína.
- En la PSP y la DCB hay múltiples fenotipos solapados entre ellos y constituyen por tanto un mismo espectro clínico-patológico de 4R-taupatía.
- Los tratamientos en todos estos parkinsonismos son sintomáticos, con terapias no-farmacológicas como la logopedia y la fisioterapia y

farmacológicas como los agentes antiparkinsonianos, toxina botulínica, y otros.
- Se debe informar de estos tratamientos y el pronóstico y planificar los cuidados en fases avanzadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. Neurol Clin. 2015;33(1):39-56. doi:10.1016/J.NCL.2014.09.012.
2. Mckeith IG, Sci M, Boeve BF, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium. Published online 2017.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ, Society Brain Bank D, WClN IPJ J Hughes S E Daniel L Kilford A J Lees LA. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
5. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1969;32:28-34. doi:10.1136/jnnp.32.1.28
6. Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. Arch Neurol. 1960;2(5):511-527. doi:10.1001/ARCHNEUR.1960.03840110025004
7. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, et al. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. Neurol Sci. 2001;22(1):97-99. doi:10.1007/S100720170064
8. Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, et al. Multiple system atrophy in Hokkaido, Japan: a prospective registry study of natural history and symptom assessment scales followed for 5 years. BMJ Open. 2021;11:45100. doi:10.1136/bmjopen-2020-045100
9. Poewe W, Stankovic I, Halliday G, et al. Multiple system atrophy. Nat Rev Dis Prim. 2022;8(1). doi:10.1038/S41572-022-00382-6
10. Collaboration. M-SAR. Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy The Multiple-System Atrophy Research Collaboration A bs tr ac t. Published online 2013. doi:10.1056/NEJMoa1212115
11. Sharma M, Wenning G KREM-SASG (EMSA-S. Mutant COQ2 in Multiple-System Atrophy. N Engl J Med. 2014;371(1):80-83. doi:10.1056/nejmc1311763
12. Compta Y, Giraldo DM, Muñoz E, et al. Cerebrospinal fluid levels of coenzyme Q10 are reduced in multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2018;46:16-23. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2017.10.010
13. Compta Y, Dias SP, Giraldo DM, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in multiple system atrophy: A cross-sectional Catalan MSA registry study. Park Relat Disord. 2019;65:3-12. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2019.05.040
14. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: A diagnostic catch. Mov Disord. 2012;27(9):1186-1190. doi:10.1002/MDS.25115
15. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. Neurology. 2004;63(6):1093-1095. doi:10.1212/01.WNL.0000138500.73671.DC
16. Chelban V, Nikram E, Perez-Soriano A, et al. Neurofilament light levels predict clinical progression and death in multiple system atrophy. Brain. 2022;145(12):4398-4408. doi:10.1093/BRAIN/AWAC253
17. Compta Y, Painous C, Soto M, et al. Combined CSF α-SYN RT-QuIC, CSF NFL and midbrain-pons planimetry in degenerative parkinsonisms: From bedside to bench, and back again. Parkinsonism Relat Disord. 2022;99:33-41. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2022.05.006
18. Ma Y, Farris CM, Weber S, Schade S, Nguyen H, Pérez-Soriano A, Giraldo DM, Fernández M, Soto M, Cámara A, Painous C, Muñoz E, Valldeoriola F, Martí MJ, Clarimon J, Kallunki P, Ma TC, Alcalay RN, Gomes BF, Blennow K, Zetterberg H, Constantinescu J, Mengel D, Kadam V, Parchi P, Brockmann K, Tropea TF, Siderowf A, Synofzik M, Kang UJ, Compta Y, Svenningsson P, Mollenhauer B, Concha-Marambio L. Sensitivity and specificity of a seed amplification assay for diagnosis of multiple system atrophy: a multicentre cohort study. Lancet Neurol. 2024 Dec;23(12):1225-1237. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00395-8
19. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2022;37(6):2022. doi:10.1002/mds.29005
20. Stamelou M, Respondek G, Giagkou N, Whitwell JL, Kovacs GG, Höglinger GU. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. Nat Rev Neurol. 2021;17(10):601-620. doi:10.1038/S41582-021-00541-5
21. Raccagni C, Goebel G, Gaßner H, Granata R, Ndayisaba JP, Seebacher B, Schoenherr G, Mitterhuber

J, Hendriks P, Kaindlstorfer C, Eschlboeck S, Fanciulli A, Krismer F, Seppi K, Poewe W, Bloem BR, Klucken J, Wenning GK. Physiotherapy improves motor function in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy: A prospective trial. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Oct;67:60-65. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.09.026.

22. Vanacore N, Bonifati V, Colosimo C, et al. Epidemiology of progressive supranuclear palsy. Neurol Sci. 2001;22(1):101-103. doi:10.1007/s100720170065
23. Caparros-Lefebvre D, Elbaz A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: A case-control study. Lancet. 1999;354(9175):281-286. doi:10.1016/S0140-6736(98)10166-6
24. Lannuzel A, Höglinger GU, Verhaeghe S, et al. Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? Brain. 2007;130(Pt 3):816-827. doi:10.1093/BRAIN/AWL347
25. Caparros-Lefebvre D, Golbe LI, Deramecourt V, et al. A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France. Published online 2015.
26. Geriatr Cogn Disord D. Correlation between the regional brain volume and glymphatic system activity in progressive supranuclear palsy. Published online 2023. doi:10.1159/000530075
27. Jabbari E, Koga S, Valentino RR, et al. Genetic determinants of survival in progressive supranuclear palsy: a genome-wide association study. Lancet Neurol. 2021;20(2):107-116. doi:10.1016/S1474-4422(20)30394-X
28. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol. 1964;10(4):333-359. doi:10.1001/ARCHNEUR.1964.00460160003001
29. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017;32(6):853-864. doi:10.1002/MDS.26987
30. Guasp M, Molina-Porcel L, Painous C, et al. Association of PSP phenotypes with survival: A brain-bank study. Parkinsonism Relat Disord. 2021;84:77-81. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2021.01.015
31. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol. 1968;18(1):20-33. doi:10.1001/ARCHNEUR.1968.00470310034003
32. Winter Y, Bezdolnyy Y, Katunina E, et al. Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study. Mov Disord. 2010;25(3):349-356. doi:10.1002/MDS.22966
33. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013;80(5):496-503. doi:10.1212/WNL.0B013E31827F0FD1

CAPÍTULO 76

Trastornos del movimiento hipercinéticos

Paula Pérez Torre
Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

José López-Sendón Moreno
Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Los trastornos del movimiento hipercinéticos incluyen una variedad de condiciones que se caracterizan por movimientos involuntarios excesivos o anormales. Estos trastornos son muy heterogéneos y abarcan desde tics y estereotipias hasta corea o distonía. Ello hace que sea de suma importancia su correcta caracterización, que permita posteriormente guiar el estudio diagnóstico y el tratamiento. Pueden ser de origen genético o adquirido, y suelen requerir un enfoque multidisciplinario. Los tratamientos son diversos e incluyen opciones que van desde la farmacoterapia hasta tratamientos invasivos como la neuromodulación, con resultados variables.

1. TEMBLOR

1.1 Introducción

El temblor en un movimiento involuntario, rítmico y oscilatorio de una parte del cuerpo. Es el resultado de la contracción de músculos agonistas y antagonistas, desencadenado por un patrón de señal originado en un oscilador del sistema nervioso central[1].

1.2 Clínica

Es esencial determinar las condiciones de activación del temblor. El temblor de reposo ocurre en una parte del cuerpo no voluntariamente activada. Puede requerir que esa parte del cuerpo esté apoyada para anular la acción de la gravedad. El temblor de acción ocurre cuando hay contracción muscular voluntaria, bien manteniendo una acción contra gravedad (temblor postural y temblor ortostático) o durante el movimiento voluntario (temblor cinético). A su vez el temblor cinético se subdivide en cinético simple, temblor intencional y temblor acción-específico (como el temblor de la escritura). El temblor isométrico se produce durante una contracción muscular contra un objeto rígido estacionario.

Otras características importantes para definir el temblor son la historia clínica (edad de inicio, historia familiar, evolución temporal y exposición a drogas o tóxicos) y otras características del temblor como la distribución anatómica, las condiciones de activación y la frecuencia y la identificación de síntomas o signos asociados. El temblor se clasifica en función de sus características clínicas y de su etiología.

1.3 Etiología

Puede ser genética, adquirida o idiopática. Incluyendo el temblor esencial (TE), enfermedades degenerativas (enfermedad de Parkinson), genéticas (enfermedad de Wilson), metabólicas (enfermedad tiroidea, paratiroidea, hepática, hipoglucemia), inducido por fármacos (neurolépticos, litio, broncodilatadores, adrenalina, esteroides, valproato, amiodarona, hormona tiroidea), drogas (cocaína, alcohol) y tóxicos (metales pesados) y trastornos

funcionales. Una vez analizadas las características del temblor es importante identificar el síndrome tremórico con el objetivo de establecer la etiología y el tratamiento.

Un determinado síndrome tremórico puede estar producido por distintas causas, así como una misma causa producir diferentes síndromes (Tabla 1).

1.4 Temblor esencial

1.4.1 Epidemiología

El temblor esencial es considerado uno de los trastornos neurológicos más frecuentes con una prevalencia del 4,6 % en personas mayores de 65 años[2]. Es la causa más frecuente de temblor en los adultos. Es lentamente progresivo y puede llegar a ser discapacitante.

El SE TE define en función de los siguientes criterios clínicos:

1) Síndrome tremórico aislado con temblor bilateral de acción en ambos miembros superiores.

2) De al menos 3 años de duración.

3) Con o sin temblor en otras localizaciones (por ejemplo: cabeza, voz o miembros inferiores).

4) Ausencia de otros signos neurológicos como distonía, ataxia o parkinsonismo.

Aunque característicamente los pacientes pueden tener antecedentes familiares y mejorar con el alcohol, estas características clínicas no son lo suficientemente consistentes como para estar incluidas en la definición de TE.

El TE plus se define como un temblor con las características de TE y signos neurológicos asociados de significado incierto como: alteración en la marcha en tándem, posturas distónicas cuestionables, fallos mnésicos y otros signos neurológicos leves de significado incierto que no se consideran suficientes como para hacer un diagnóstico adicional sindrómico[3].

Criterios de exclusión para temblor esencial y temblor esencial plus:

1) Temblor focal aislado (cabeza, voz).

2) Temblor ortostático con una frecuencia >12 Hz.

3) Temblores acción y posición específicos.

4) Inicio brusco y progresión escalonada.

1.4.2 Otros síndromes tremóricos

- **Síndromes tremóricos aislados**: el temblor aislado segmentario postural o cinético suele afectar a las extremidades superiores, pero también a la cabeza, la voz, la lengua y la cara. En algunos casos pueden cumplir criterios de TE. Dentro de esta categoría estaría también el temblor fisiológico exacerbado.

- **Temblor focal aislado**: temblor de voz aislado, temblor cefálico aislado o temblor palatino. El temblor palatino puede ser esencial (etiología desconocida) o sintomático (acompañado de clic auricular) y suele ser secundario a lesiones en la vía dentato-olivar. El temblor de acción específico y de posición específico entran dentro de esta categoría (ej. temblor de escritura o con instrumentos de música).

- **Temblor ortostático**: el síntoma principal es el temblor durante la bipedestación. El temblor ortostático primario se define como un síndrome tremórico aislado que requiere diagnóstico electrofisiológico (13-18 Hz). El temblor ortostático asociado a otros signos neurológicos tiene una frecuencia menor (pseudo temblor ortostático o temblor ortostático lento).

- **Síndromes tremóricos con signos adicionales prominentes**: temblor distónico, temblor con parkinsonismo, temblor intencional (secundario a lesiones en la vía cerebelo-talámica) y temblor de Holmes (con temblor de reposo, postural e intencional, que emerge de contracturas musculares rítmicas proximales y distales de baja frecuencia <5 Hz, generalmente por lesiones del núcleo rojo mesencefálico). La miorritmia es un movimiento rítmico de músculos craneales o de las extremidades durante la acción o en reposo con frecuencia de 1-4 Hz.

- **Temblor funcional (psicogénico)**: se caracteriza por la distractibilidad, adaptación de frecuencia o coactivación de músculos antagonistas.

Tabla 1. Clasificación del temblor según su patrón de activación (1.1) y causas etiológicas (1.2)

Tabla 1.1

Temblor de reposo	• Temblor de reposo aislado • Temblor de reposo asociado a déficit dopaminérgico
Temblor de acción	• Postural • Cinético (cinético simple/intencional/tarea-específico) • Temblor isométrico

Tabla 1.2

Enfermedades degenerativas	**Enfermedades infecciosas e inflamatorias**
• Parkinsonismos: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistema, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva • Enfermedades determinadas genéticamente: que causan parkisonismo predominantemente, demencia frontal con parkinsonismo, distonía predominantemente • Neuroferritinopatías • Ataxias espinocerebelosas • Genes que causan enfermedad de FAHR • Genes que causan neuropatías periféricas que producen temblor • Enfermedad de Wilson • Distonía/parkinsonismo ligado al X/Lubag • Síndrome de Lesch-Nyhan • Síndrome de temblor-ataxia ligado al X-frágil • Atrofia muscular espinal	• Enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple). • Encefalitis letárgica y panencefalitis eslerosante subaguda • VIH • Enfermedad por anticuerpos antineuronales • Enfermedades infecciosas e inflamatorias • Tuberculosis, sífilis, sarampión, tifus, neuroborreliosis • Encefalitis bacteriana o vírica
Aneuploidías cromosómicas	**Trastornos endocrinos y metabólicos**
• XYY, XXY (Klinefelter), y síndromes XXYY	• Hipertiroidismo • Insuficiencia hepática o nefrótica
Trastornos mitocondriales	**Neuropatías y atrofias musculares espinales**
• Síndrome de Leigh • Mutaciones mitocondriales de la gamma polimerasa	• Síndrome de Kennedy • Síndrome de Guillain-Barré • Neuropatías inducidas por gammapatías
Toxinas	**Fármacos**
• Mercurio • Plomo • Manganeso • Arsénico • Cianuro, DDT, CO • Naftaleno • Tolueno • Lindano	• Anticonvulsivantes: valproato, carbamacepina, fenitoína • Tetrabenazina, antidepresivos, simpaticomiméticos, broncodilatadores, agonistas beta-2 • Litio • Neurolépticos, metoclopramida • Amiodarona • Hormonas tiroideas • Quimioterápicos: vincristina, cisplatino, paclitaxel, doxorubicina, arabinosido de citosina, ofosfamida, tracrolimus, 5-fluouracilo, metotrexato • Deprivación de alcohol y otras drogas
Otras:	
• Neoplasias cerebrales • Daño cerebral adquirido: traumatismo craneoencefálico, cirugía, daño eléctrico • Vascular: isquemia, hemorragia, malformaciones arterio-venosas • Ansiedad y estrés • Cansancio • Trauma de tejidos periféricos	

Adaptado de Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2018;33(1):75-87.

1.5 Tratamiento

Algunas formas de temblor no tienen tratamiento farmacológico específico. Para los síndromes tremorígenos combinados el tratamiento principal debe ser el de la enfermedad de base.

1.6 Temblor de reposo

El temblor de reposo asociado a la enfermedad de Parkinson u otros parkinsonismos se debe tratar cuando la enfermedad de base con medicación antiparkinsoniana como levodopa, agonistas dopaminérgicos, amantadina, anticolinérgicos. La estimulación cerebral profunda puede ser una opción para algunos pacientes con temblor refractario.

1.7 Temblor esencial

El TE puede ser tratado farmacológicamente con beneficio sintomático parcial. No hay tratamiento modificador del curso de la enfermedad. El tratamiento debe ser propuesto cuando el temblor produce discapacidad. El propranolol (un bloqueante beta-adrenérgico no selectivo) y la primidona (un antiepiléptico) son los tratamientos de primera elección y tienen una eficacia similar. Tanto el propranolol como la primidona pueden reducir la amplitud del temblor en un 50 % aproximadamente[4]. El propranolol sería de primera elección en la mayoría de los casos por su perfil de efectos secundarios e interacción farmacológica. La primidona no se usa habitualmente como primera opción salvo en casos de contraindicación al propranolol[5].

- **Propranolol**

  Es el betabloqueante mejor estudiado en TE. La dosis habitual de inicio es de 60 u 80 mg dividido en 2-4 veces al día. Se puede aumentar semanalmente hasta un máximo de 320 mg al día. Dosis aisladas de 10-20 mg de propranolol se pueden usar anticipatoriamente para mejorar el temblor en situaciones tales como compromisos sociales.

  Los efectos secundarios incluyen mareo, fatiga, impotencia, bradicardia. Además, está contraindicado relativamente en casos de bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca descompensada, asma y DM tipo 1.

  La eficacia de propranolol está avalada por al menos 12 estudios bien diseñados. La magnitud del temblor mejoró un 50 % y las escalas también mejoraron un 50 % aproximadamente.

- **Primidona**

  Es un antiepiléptico que se metaboliza a fenobarbital y feniletilmalonamida. El mecanismo de acción para el ET es desconocido. Se usa menos que el propranolol, pero tiene una eficacia similar y es una alternativa razonable como agente de primera línea para el ET.

  Es un potente inductor enzimático hepático, lo que se debe de tener en cuenta a la hora de verificar las interacciones farmacológicas. Se debe iniciar con una dosis baja (25 mg) por la noche. Se debe aumentar cuidadosamente durante varias semanas acomodando la pauta a la tolerancia y la respuesta terapéutica. La sedación es el factor limitante habitualmente. Se considera que si no ha habido eficacia con una dosis de 250 mg se debe suspender. La dosis máxima es de 500 mg por la noche.

  Los efectos secundarios pueden ser mayores al inicio del tratamiento y consisten en sedación, mareo, cansancio, depresión, náuseas, vómitos, ataxia, inestabilidad, confusión, vértigo y reacción tóxica aguda. Los efectos secundarios pueden aparecer hasta en un 36 % de los pacientes.

  Terapias de segunda línea incluyen la combinación de propranolol y primidona (o el cambio de una a otra), o añadir un fármaco de segunda línea como la gabapentina, el topiramato o una benzodiacepina. Otros antiepilépticos no han demostrado eficacia (incluyendo levetiracetam, fenobarbital, zonisamida y pregabalina). La toxina botulínica puede ser efectiva para el temblor de voz y cabeza y en casos seleccionados para temblor en extremidades superiores.

- **Tratamientos quirúrgicos**

  Entre un 25-55 % de los pacientes con temblor esencial tienen temblor refractario al tratamiento farmacológico. Tradicionalmente la estimulación cerebral profunda del núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM) o la talamotomía por radiofrecuencia se han considerado alter-

nativas para el temblor esencial refractario. Actualmente los ultrasonidos de alta intensidad con (HIFU) guiados con resonancia magnética son una alternativa no invasiva, eficaz y segura.

2. DISTONÍA

2.1 Introducción

La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por una contracción muscular sostenida o intermitente que produce movimientos y/o posturas anormales y frecuentemente repetitivas. Los movimientos distónicos tienen típicamente un patrón, son torsionantes y pueden ser tremóricos. Frecuentemente se inicia o empeora con la acción voluntaria y se asocia con activación muscular contigua por desbordamiento (*overflow*)[6].

2.2 Etiología

La fisiopatología de la distonía no es del todo conocida e implica una compleja interacción entre los ganglios basales, la corteza cerebral y el cerebelo. Se ha observado un desequilibrio en la actividad de ciertos neurotransmisores como la dopamina y la acetilcolina, lo que contribuye a la hiperactividad de algunos circuitos neuronales y a la alteración en la modulación del tono muscular. Además, factores genéticos y ambientales pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la misma. Estos mecanismos fisiopatológicos pueden variar según el tipo específico de distonía, lo que complica su comprensión y tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de distonía

Distonía de origen genético
• Autosómico dominante (DYT1, DYT5, DYT6, DYT11, distonía parkinsonismo de inicio rápido, DRPLA, enfermedad de Huntington) • Autosómico recesiva: enfermedad de Wilson, PKAN, PLAN, PARK2, trastornos metabólicos • Ligada al X: Lubag, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Mohr-Tranebjaerg • Herencia mitocondrial. Síndrome de Leigh, atrofia óptica de Leber
Distonía adquirida
Daño perinatal: parálisis cerebral infantil • Infección: encefalitis vírica, encefalitis letárgica, VIH, otras (tuberculosis, sífilis...) • Farmacológica: levodopa y agonistas dopaminérgicos, neurolépticos, anticonvulsivantes... • Tóxica: manganeso, cobalto, metanol, disulfiram... • Vascular: isquemia, hemorragia, malformación arterio-venosa, aneurismas • Tumoral: paraneoplásica, tumor cerebral • Daño cerebral: traumatismo craneal, lesiones neuroquirúrgicas... • Psicogénica (funcional)
Distonía idiopática (causa desconocida)
• Esporádica • Familiar

2.3 Clínica

La distonía está causada por la co-contracción de músculos agonistas y antagonistas; pudiendo ser percibida por el paciente o en algunos casos detectada mediante la ayuda de pruebas neurofisiológicas como el electromiograma. Está típicamente influida por las acciones voluntarias (movimiento o posturas voluntarias). El *overflow* es un fenómeno común en la distonía que consiste en la contracción involuntaria de músculos distintos al movimiento distónico primario y que ocurre en el pico de los movimientos distónicos. Las maniobras de alivio, trucos sensitivos o gestos antagonistas son movimientos voluntarios que corrigen la postura anormal y alivian el movimiento distónico. Generalmente son movimientos sencillos («gestos») que afectan al territorio de la distonía sin una oposición forzada.

Determinadas condiciones que producen movimientos y posturas anormales no se asocian con la fenomenología específica de la distonía, pero pueden simularla. Estos fenómenos también se llaman pseudodistonías, y tienen su origen en una causa que es diferente a la de las distonías (Tabla 3).

Las distintas formas de clasificación de la distonía han ido cambiando con el tiempo: en los últimos trabajos de consenso de expertos se ha sugerido su agrupación en torno a varios ejes: en base a su distribución corporal, edad de inicio, el patrón temporal, la coexistencia de otros trastornos del movimiento y otras manifestaciones neurológicas. El establecimiento de un síndrome distónico nos ayuda a aproximarnos al diagnóstico etiológico y el tratamiento.

- En función de la **distribución corporal** podemos clasificar la distonía en:

Tabla 3. Pseudodistonías. (Imitadores de distonía)

• Tics (distónicos)
• Escoliosis
• Inclinación de la cabeza (vestibulopatía, parálisis del n. troclear)
• Subluxación atlanto-axoidea y de hombro
• Malformación de Arnold-Chiari
• Masa de partes blandas en el cuello
• Torticolis muscular congénita
• Síndrome de Klilppel-Feil
• Síndrome de Satoyoshi
• Contractura de Dupuytren
• Dedo en gatillo
• Causas neuromusculares (síndrome de Isaac, etc.)
• Contracturas (hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalosis)
• Causas ortopédicas y reumáticas
• Síndrome de Sandifer
• Desaferentización (pseudoatetosis)

Adaptado de Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863-73.

- Distonía focal: afecta a una sola parte del cuerpo.
- Distonía segmentaria: afecta a partes del cuerpo contiguas.
- Distonía multifocal: se afectan dos o más partes del cuerpo no contiguas.
- Hemidistonia: afecta a la mitad del cuerpo.
- Distonía generalizada: afecta de forma global a extremidades y región cefálica.

• En base a la **edad de inicio**

- Infancia temprana (nacimiento a 2 años)
- Infancia (3-12 años)
- Adolescencia (13-20 años)
- Adultez temprana (21-40 años)
- Adultez tardía (>40 años)

• En base al **patrón temporal**

- Estática
- Progresiva

A la hora de clasificar los **síndromes distónicos** podríamos distinguir entre dos grandes entidades:

• **Distonía aislada** (cuya manifestación es distonía +/- temblor distónico):

- **Distonía generalizada idiopática**: la distonía de inicio en la infancia puede progresar y generalizarse. Estos casos pueden ser familiares o esporádicos y en ocasiones estar genéticamente definidos. La distonía asociada con el DYT1 es la más conocida. Tiene un patrón de herencia AD y una penetrancia del 30 %.

- **Distonía segmentaria o focal** aislada de inicio de la edad adulta: la distonía cervical, el blefaroespasmo y la distonía del escribiente son las formas más comunes. Estos síndromes suelen iniciarse después de los 50 años y son generalmente esporádicos sin una causa identificable.

• **Distonía compleja** (distonía + otro síntoma como parkinsonismo, ataxia... etc.):

- **Distonía parkinsonismo**: muchos trastornos combinan ambos síntomas tales como la distonía con respuesta a levodopa (DRD o DYT5), la enfermedad de Wilson, el parkinsonismo asociado a mutaciones de parkina, PINK1 y DJ-1 (PARK2, 6 y 7), la distonía-parkinsonismo ligada al X/Lubag (DYT3), la distonía parkinsonismo de inicio rápido (DYT12) y la neurodegeneración con acúmulo cerebral de hierro (NBIA, PANK2 y neurodegeneración asociada a PLA2G6, neuroferritinopatía) y otros.

- **Distonía mioclónica**. Este término se aplica cuando movimientos distónicos rápidos pueden parecer sacudidas bruscas similares a las mioclonías. Los pacientes con distonía mioclónica (DYT11) presentan una combinación de distonía y mioclonías, que entra dentro del espectro del «mioclonus esencial».

- **Distonía asociada** a otras manifestaciones neurológicas como corea, ataxia, etc.

2.4 Tratamiento de la distonía

En primer lugar, había que considerar el tratamiento etiológico específico en determinados casos (ej. distonía con respuesta a levodopa o enfermedad de Wilson).

El tratamiento sintomático se basa en tres opciones que pueden ser complementarias: el tratamiento farmacológico, la infiltración de toxina botulínica y la estimulación cerebral profunda.

Farmacológico: la prueba con levodopa debe considerarse dada la excelente respuesta (mantenida y sin complicaciones motoras) dentro de los pacientes

con distonía con respuesta a levodopa. Los fármacos anticolinérgicos como el biperideno y el trihexifenidilo pueden mejorar la distonía, pero asocian efectos adversos característicos de este grupo de fármacos. La tetrabenazina puede ser efectiva dentro de determinados casos de distonía. Las benzodiacepinas y el baclofeno pueden producir un beneficio adicional.

La toxina botulínica es el tratamiento de elección para la distonía focal y segmentaria.

El tratamiento quirúrgico con estimulación cerebral profunda (generalmente del núcleo pálido interno bilateral) está indicada en distonía refractaria y es particularmente efectivo en la distonía generalizada idiopática.

3. TICS Y SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

3.1 Definición

Los tics son movimientos repentinos, rápidos, estereotipados, no rítmicos e involuntarios que involucran grupos musculares específicos.

3.2 Epidemiología

Son frecuentes en la infancia, alrededor de un 10-28 % de los niños puede tener tics transitorios que se solucionan llegada la edad de la adolescencia[7]. Son más frecuentes en varones que en mujeres, con una proporción de 3 a 1. En general se acepta la existencia de una base genética compleja. En el caso del síndrome de Tourette (ST), estudios familiares y de gemelos han demostrado que el componente hereditario puede llegar a ser importante. El hecho de tener un familiar de primer grado con ST confiere un riesgo entre 10 y 100 veces superior al de la población general para desarrollarlo.

3.3 Fisiopatología

El mecanismo exacto es incierto, pero se postula una «hiperinervación dopaminérgica» y una alteración en los circuitos corticoestriado-talamocorticales en la que existe una alteración de los mecanismos inhibitorios a nivel de los circuitos implicados en el control motor en ganglios basales. Además, alteraciones en la corteza somatosensitiva primaria y secundaria estarían implicadas en la generación de las sensaciones conocidas como «urgencia premonitoria»[8].

3.4 Clínica

Principales características clínicas:

- **Inicio en infancia**. En general, un tercio de los tics pueden desaparecer al llegar a la adolescencia, un tercio mejora significativamente y el otro tercio persisten toda la vida. Aquellos que se presentan *de novo* en la edad adulta son raros, y nos deben hacer descartar como primera posibilidad que se trate de tics secundarios (neurolépticos, neuroacantocitosis, E. Huntington...). En este caso lo más frecuente es que se acompañen de otros síntomas neurológicos.

- **Urgencia premonitoria**. Está presente en más del 80-90 % de los pacientes. Se trata de una sensación vaga, difícilmente localizable, que se alivia con la realización del tic.

- **Supresibilidad temporal**. Los tics suelen ser suprimibles durante un período de tiempo variable, desde minutos a horas, y luego frecuentemente se sigue de una «explosión» o un incremento del número de tics. Es por ello que los tics están influenciados por situaciones externas, pudiendo aumentar con el estrés o la ansiedad.

- **Distribución corporal**. Tienen característicamente una distribución rostro-caudal, empezando normalmente en la cara, cuello y se extienden caudalmente.

- **Fenómenos de coprolalia, copropraxia, ecolalia**. Los fenómenos de imitación o ecofenómenos, forman parte del normal desarrollo de hasta los 2-3 años. Posteriormente van disminuyendo en frecuencia, persistiendo aún en adultos en contextos emocionales concretos. Su presencia excesiva y fuera de contexto resulta frecuente en algunos trastornos neuropsiquiátricos, con especial relevancia en el **síndrome de Tourette***.

- **Síndrome de Tourette**: fue descrito por Georges Gilles de la Tourette en 1885. Es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por el desarrollo de tics motores y fónicos persistentes y cambiantes en el tiempo. La edad media de inicio son los 7 años (4 a 8 años). Los tics motores suelen pre-

ceder a los fónicos. La coprolalia es un síntoma característico del ST, si bien se presenta solo en aproximadamente el 10 % de los pacientes. Los tics pueden cambiar a lo largo del tiempo, con lo que un tic suele ser reemplazado por otro y pueden fluctuar en intensidad. Casi todos los pacientes con ST sufren comorbilidades neuropsiquiátricas (Tabla 4).

3.5 Clasificación

Según el DSM-IV TR se mencionan 3 trastornos en los que los tics son la manifestación principal: los trastornos crónicos de tics motores o vocales, el trastorno de tics transitorios y el síndrome de Tourette.

Los tics se pueden clasificar en:

1) Tics simples: movimientos que involucran un solo grupo muscular o sonidos abruptos.

2) Tics complejos: patrones de movimientos o sonidos secuenciados y coordinados que involucran varios grupos musculares.

Según el tipo de acción realizada, a su vez se clasifican en:

1) Vocales o fónicos

2) Motores

3.6 Pruebas complementarias

Necesarias si sospechamos alguna causa secundaria. Generalmente se solicitará una prueba de imagen (preferiblemente resonancia magnética cerebral) y una analítica de sangre más o menos amplia según datos obtenidos de anamnesis y exploración clínica (cobre, ceruloplasmina, frotis...). En algún caso se procederá a la realización de estudios genéticos en función de la sospecha (por ejemplo, para despistaje de enfermedad de Huntington).

Tabla 4. Criterios diagnósticos DSM-V para el síndrome de Tourette

Criterios diagnósticos DSM-5 para el síndrome de Tourette
1) Múltiples tics motores (≥2) y ≥1 tic fónico, presentes en algún momento de la enfermedad, pero no necesariamente de manera concurrente
2) La frecuencia de los tics puede ir aumentando o disminuyendo (*waxing and waning*), pero deben persistir durante más de 1 año desde el inicio del primer tic
3) Inicio anterior a los 18 años
4) Los tics no pueden ser atribuibles los efectos fisiológicos de algún tipo de sustancia (p.ej.: cocaína), ni a otra condición médica (Huntington, encefalitis postvírica, etc.)

3.7 Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con otros trastornos del movimiento que puedan cursar con movimientos de tipo repetitivo y breve[9]:

- **Corea/balismo**

  Son movimientos irregulares, sin propósito, cambiantes, arrítmicos, no sostenidos. Los tics pueden interpretarse con cierta frecuencia como corea, es importante preguntar siempre por la presencia de sensación premonitoria y alivio tras la realización del movimiento. En el balismo se presentan movimientos de gran amplitud, generalmente de carácter violento y de predominio proximal en las extremidades.

- **Estereotipias**

  Se trata de movimientos uniformes, repetitivos, ritualistas, no acompañados de sensaciones previas que induzcan a realizarlos, coordinados y presentes durante periodos prolongados de tiempo.

- **Distonía**

  Contracción mantenida que provoca posturas anómalas, más continuada, y que puede cursar con espasmos dolorosos. En este caso destacar las diferencias con el blefaroespasmo, caracterizado por contracciones involuntarias, repetitivas y no reprimibles de los músculos alrededor del ojo, lo que resulta en parpadeo incontrolable, cierre intermitente o constante del párpado e irritación ocular.

- **Mioclonías**

  Se diferencian de los tics por su rapidez, por la incapacidad de suprimirlas y por la ausencia de impulso premonitorio.

3.8 Tratamiento

Siempre debemos plantear un abordaje multi disciplinar. Se debe tener en cuenta el contexto, generalmente escolar, que precisan de una intervención por parte del profesor o psicólogo para adecuar las exigencias académicas y sociales a las posibilidades del niño en cada momento, así como medidas de entrenamiento de los padres. Muchos pacientes presentan trastornos asociados de tipo obsesivo-compulsivo o déficit de atención-hiperactividad... etc., y estos problemas conductuales pueden llegar a ser incluso más incapacitantes que los propios tics[10].

A la hora de plantearnos el inicio farmacológico hay que valorar si los tics son realmente disruptivos en el día a día y no han respondido adecuadamente a la terapia psico-conductual, dado que la mayoría de los fármacos que empleamos más frecuentemente presentan un perfil de efectos adversos no desdeñable.

4. ATETOSIS, BALISMO Y COREA (ENFERMEDAD DE HUNTINGTON)

4.1 Atetosis

La atetosis es un movimiento torsionante, lento, continuo e involuntario que evita el mantenimiento de una postura estable. La atetosis generalmente afecta distalmente a las extremidades (manos o pies) más que proximalmente y también puede afectar a la cara, cuello y tronco. Se distingue de la distonía por la falta de posturas mantenidas y del corea por falta de fragmentos de movimiento identificables, además de que suelen ser movimientos típicamente más lentos y menos bruscos. El término atetosis se ha usado en el pasado para nombrar una forma particular de parálisis cerebral (parálisis cerebral discinética). En los adultos, la atetosis puede ser secundaria a denervación sensitiva lo que también se denomina «pseudoatetosis».

4.2 Balismo

La palabra procede del griego y significa «lanzar». Se refiere a movimientos involuntarios que son proximales y de gran amplitud (en contraste con los movimientos distales, de baja amplitud más típicos del corea) que dan impresión de pegar patadas o arrojar algo con el brazo. Clásicamente se ha asociado el balismo con la lesión del núcleo subtalámico o de sus conexiones. No obstante, hoy sabemos que también puede deberse a lesiones corticales, talámicas o estriatales. El balismo suele ser unilateral (hemibalismo) y aunque puede estar presente en reposo, es más prominente con la acción. Los fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson como la levodopa o los agonistas dopaminérgicos pueden producir discinesias en forma de movimientos balísticos de gran amplitud.

4.3 Corea

El corea es un trastorno del movimiento hipercinético caracterizado por movimientos involuntarios breves, aleatorios e irregulares que transmiten una sensación de inquietud al observador. Puede estar producida por enfermedades neurodegenerativas, por daño de estructuras cerebrales, asociado a enfermedades autoinmunes, alteraciones metabólicas y determinados fármacos y hormonas.

4.4 Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es la causa más frecuente de corea hereditario. Esta producida por una expansión de trinucleótidos CAG en el gen de la huntingtina (*HTT*), también conocido como el gen de la EH o IT15 y tiene transmisión autosómico dominante. La huntingtina mutada contiene un tracto expandido de glutamina, que está localizado en el extremo amino-terminal[11].

4.5 Epidemiología

La EH afecta a 4-8 por 100 000 habitantes. Hay comunidades con mayor prevalencia por efecto fundador y zonas con menor prevalencia (sudeste asiático y población afroamericana).

4.6 Fisiopatología

- **Anticipación y patrón de transmisión**: la expansión del número de repeticiones CAG entre generaciones produce una edad de inicio más temprana y un fenotipo más grave, fenómeno que se conoce como «anticipación».

- **El número de repeticiones CAG en el gen de la *huntingtina* determina la enfermedad**. <35 re-

peticiones: no EH, 36-39 repeticiones: penetrancia incompleta; >39 CAG penetrancia completa.

- **Un número mayor de repeticiones** se asocia a una edad de inicio más temprana. La variante juvenil suele heredarse del padre por un mayor riesgo de amplificación durante la espermatogénesis (respecto a la ovogénesis).

- **Ganancia de función tóxica**: se piensa que la expansión de repeticiones CAG produce una ganancia de función tóxica de la proteína.

- **Expansiones somáticas**: existe evidencia de que el número de repeticiones aumenta a lo largo de la vida, principalmente en determinados tejidos y estructuras neuronales como el estriado.

4.7 Neuropatología

La patología característica de la enfermedad de Huntington es difusa, con marcada atrofia del neoestriado que puede ser mayor en el caudado que en el putamen.

4.8 Pruebas complementarias

El estudio genético de la enfermedad de Huntington está ampliamente disponible. La neuroimagen suele mostrar atrofia del núcleo caudado.

4.9 Clínica

Generalmente la edad comienza en las etapas medias de la vida, con síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos, progresando durante dos décadas. El trastorno motor puede dividirse en dos componentes. El primero son los movimientos involuntarios. El corea es común en los pacientes adultos y menos en los juveniles. Comienza pronto con el curso de la enfermedad y puede mejorar en las etapas finales, cuando predominan el parkinsonismo, la rigidez y la distonía. El segundo componente motor es la alteración de los movimientos voluntarios como la falta de coordinación y la bradicinesia. Este tipo de alteración en más prominente en la enfermedad de inicio temprano, particularmente en la variante juvenil (condicionada por expansiones de CAG más largas). Otros trastornos motores incluyen alteración en los movimientos oculares, el habla, la impersistencia motora y la marcha.

El trastorno cognitivo puede comenzar de forma sutil años antes de que el trastorno motor sea claro, con una progresión gradual. Los síntomas son característicos de patología estriato-subcortical siendo habituales los problemas de atención, planificación, reconocimiento de emociones y la inflexibilidad mental. Además, la falta de reconocimiento del déficit y la desinhibición pueden acompañar a los problemas cognitivos.

Los trastornos neuropsiquiátricos no son tan consistentes como el trastorno motor y cognitivo. La depresión es muy común (hasta un 50 %) así como la irritabilidad. La apatía es progresiva y puede ser particularmente discapacitante y refractaria. Menos frecuentes son los síntomas psicóticos, pero pueden requerir tratamiento psiquiátrico agudo.

4.10 Tratamiento

No hay tratamientos modificadores del curso de la enfermedad disponibles por el momento.

- **Síntomas neurológicos**

  El corea es un síntoma característico pero pueden ser parte menor de la discapacidad en la EH. Si se requiere tratamiento se puede usar tetrabenazina o bloqueantes dopaminérgicos en función de otros síntomas presentes. La amantadina puede mejorar ocasionalmente los síntomas.

- **Síntomas psiquiátricos**

  Los inhibidores de recaptación de serotonina son útiles para la irritabilidad y la depresión. Los antipsicóticos atípicos para la perseverancia, ideación obsesiva y la irritabilidad.

- **Otros tratamientos**

  Vigilar la pérdida de peso (característica de la EH) y tratar con dieta hipercalórica y suplementación nutricional. Discutir opciones de cuidados finales. El consejo genético a la hora de realizar la prueba genética en sujetos asintomáticos con riesgo de heredar la enfermedad debe realizarse en el marco de una atención especializada.

Aportar información sobre las opciones reproductivas en portadores asintomáticos (Tabla 5).

5. ESTEREOTIPIAS, ACATISIA Y DISCINESIAS TARDÍAS

5.1 Estereotipias

Las estereotipias son movimientos, posturas o vocalizaciones repetitivas o ritualizadas sin un fin determinado. Se define como un movimiento involuntario, coordinado, no propositivo, rítmico y que se realiza de una forma idéntica en cada repetición. Dos características básicas para su identificación son que puede suprimirse con la distracción y que no impide la realización de una actividad motora. Según los criterios DSM-IV deben estar presentes un mínimo de 4 semanas y deben causar una interferencia en la actividad diaria del individuo o ser autolesivas.

Las estereotipias se deben dividir en primarias (o fisiológicas) y secundarias (o patológicas). Se definen como estereotipias primarias aquellas que ocurren en niños con un desarrollo psicomotor normal. Por estereotipias secundarias se producen en pacientes con trastornos neurológicos asociados, como retraso mental, trastorno del espectro autista o déficit neurosensoriales.

- **Acatisia**

  La acatisia es una sensación interna de intranquilidad y necesidad de movimiento. Puede variar desde pequeños movimientos como cambios de posición, tamborileo con los dedos o necesidad de andar o correr. La causa más frecuente de la acatisia es el uso de bloqueantes del receptor de dopamina y síndrome tardío por su uso. También se ha asociado al uso de ISRS, antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos.

- **Discinesias tardías**

  La distonía tardía y la discinesia tardías son síndromes clínicos que se solapan secundarios a la exposición crónica a bloqueantes dopaminérgicos. En el caso de las discinesias tardías los movimientos característicos son los movimientos coreiformes alrededor de la cara y la mandíbula, resultando en chasquido de labios y movimientos linguales de torsión. La disciniesia tardía es más frecuente en pacientes ancianos mientras que la distonía tardía es más frecuente en jóvenes.

Tabla 5. Causas de corea y enfermedades que pueden cursar con corea

Corea genético
• Enfermedad de Huntington • Enfermedad de Huntington *like* 1,2, 3 y 4 • SCA17 • Neuroacantocitosis • Síndrome de McLeod • Corea hereditaria benigna • Atrofia dentro-rubro palidoluisiana (DRPLA) • Ataxia telangiectasia • Enfermedad de Wilson • Neuroferritinopatías
Corea metabólico
• Hiperglucemia no cetósica • Hipertiroidismo • Hiponatremia • Degeneración hepatocerebral adquirida • Otros: hipoglucemia, insuficiencia renal, dieta cetogénica, acidosis
Corea autoinmune
• Corea de Sydenham • Lupus eritematoso sistémico • Síndrome de anticuerpos antifosfolípido • Síndromes paraneoplásicos: (anti Hu, antiCRMP5)
Corea vascular
• Isquemia, hemorragia, vasculopatías, policitemia vera
Corea farmacológico
• Levodopa (discinesias inducidas por levodopa) • Agonistas dopaminérgicos • Neurolépticos • Litio • Antiepilépticos: lamotrigina, ácido valproico • Captopril • Metadona, cocaína, anfetamina, metilfenidato • Anticonceptivos orales • Fluoxetina, paroxetina, imipramina • Alcohol • Anticolinérgicos
Otras causas
• Embarazo • VIH • Toxoplasmosis • Sífilis • Borreliosis • Hipoxia • Creutzfeldt-Jakob • Post-circulación extracorpórea

Adaptación del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN (GETM-SEN) (Consenso Nacional sobre el Síndrome de Tourette 2020).

La fisiopatología es desconocida, pero parece estar relacionada con una hipersensibilidad del receptor causada por un bloqueo crónico del mismo.

El tratamiento preventivo es la mejor opción, priorizando el uso de bloqueantes dopaminérgicos atípicos cuando sea posible y durante el menor tiempo necesario. El tratamiento de primera línea son los anticolinérgicos como el trihexifenidilo. También se puede utilizar benzodiacepinas, baclofeno o tetrabenazina. La toxina botulínica se puede plantear en casos seleccionados. La estimulación cerebral profunda puede ser una opción para la distonía tardía. Paradójicamente, la reintroducción de bloqueantes dopaminérgicos puede mejorar los síntomas en discinesia tardías refractaria.

6. MIOCLONÍAS

6.1 Introducción

Las mioclonías son sacudidas musculares bruscas que pueden ser diferenciadas de otros trastornos del movimiento hipercinéticos por su brevedad, simplicidad y porque a diferencia de los tics no pueden ser suprimidos voluntariamente. Pueden originarse en diversas partes del sistema nervioso (cortical, subcortical, espinal, periférico). Normalmente se diferencian aquellas mioclonías que se producen por una contracción muscular de breve duración (mioclonías positivas), de las que se producen por una interrupción brusca de actividad muscular transitoria (mioclonías negativas). Ambas pueden coexistir en el mismo paciente y afectar a los mismos grupos musculares. El número de patologías que pueden producir o cursar con mioclonías es muy amplio por lo que se han empleado diferentes formas de clasificación[12].

6.2 Clínica

Pueden clasificarse por:

- **Distribución corporal**
  - Focales, solo afectan un músculo o parte de él.
  - Segmentarias, afectando a segmentos musculares adyacentes.
  - Multifocales, en diversas zonas musculares.
  - Generalizadas, implican a la mayoría de músculos.
- **Origen neurofisiológico**
  - Corticales: descarga anormal en corteza somatomotora aunque la lesión que las produce puede no estar en la corteza. Multifocales o generalizadas. Área craneofacial y miembros superiores a nivel distal. Estimulosensitivas. Descargas EMG habitualmente <50 ms.
  - Subcorticales: de acción o espontáneas. No suelen ser estimulosensitivas. La actividad anormal se sitúa entre la corteza y la médula. Descargas EMG >100 ms.
  - Espinales/propioespinales: contracciones síncronas de musculatura axial. Espontáneas o inducidas por la acción.
  - Periféricas: como consecuencia de una lesión del SNP que produce descargas hiperactivas. Ejemplo, espasmo hemifacial.
- **Factores desencadenantes**

  Espontáneas o reflejas (aparecen ante determinados estímulos táctiles, visuales o auditivos).
- **Actividad en la que se produce**
  - Reposo.
  - Posturales (ortostáticas).
  - Acción: se desencadenan con determinados actos voluntarios.
- **Etiológicamente**
  - Fisiológicas: ocurren en personas sanas y no tienen trascendencia patológica. Son por ejemplo las mioclonías de transición sueño-vigilia (*hypnic kerks*), el hipo o aquellas que se producen en contexto de cansancio o consumo excesivo de tabaco o café.
  - Esenciales: las mioclonías son el síntoma principal, sin curso degenerativo o progre-

sivo, aunque pueden ser incapacitantes. Entidad que suele ser benigna, se ha descrito en ocasiones componente hereditario.

- **Distonía mioclónica**

  La distonía es leve y afecta principalmente a cuello/miembros superiores. El inicio es temprano, en la primera o segunda década de la vida. Se hereda de forma autosómico dominante. Existe una respuesta al alcohol. Las mutaciones más frecuentes son las que afectan al gen épsilon-sarcoglicano (SGCE, DYT11), aunque también se han descrito otros (RELN, CACNA1B, TH).

- **Mioclonus palatino**

  En algunos pacientes en considerado esencial cuando no se objetiva lesión estructural a nivel de tronco/cerebelo (que es la causa más frecuente). Pueden ocurrir contracciones de los músculos estapedius y tensor timpani que producen tinnitus.

- **Epilepsias mioclónicas**

  Hace referencia a las mioclonías que ocurren en el contexto de epilepsia. Existen muchos tipos de epilepsia que pueden cursar con mioclonías. Algunas son benignas, no degenerativas, como la epilepsia mioclónica juvenil, las ausencias mioclónicas y las mioclonías palpebrales con ausencias de la infancia. Otras más graves y su curso más complejo, como los espasmos infantiles del síndrome de West, el Lennoux-Gastaut o el síndrome de Dravet. Los diferentes tipos de mioclonías pueden mostrar una fisiología cortical o cortical-subcortical.

- **Mioclonías sintomáticas o secundarias**

  Existen numerosas entidades en las que podemos objetivar mioclonías (Tabla 1). Las encefalopatías metabólicas por fallo renal, hepático, glucémico, hidroelectrolítico, tiroideo, acidosis, alcalosis y déficit de vitaminas pueden producir mioclonías. Después de la fase aguda, en encefalopatías anóxicas puede aparecer el **síndrome de Lance-Adams** que incluye mioclonías de acción o reflejas que ceden con el reposo y que pueden llegar a ser invalidantes.

- **Ataxias mioclónicas**

  Incluyen entidades que tienen como síntomas predominantes la afectación cerebelosa y las mioclonías. Destacan el síndrome de Unverricht-Lundborg, la sialidosis, trastornos mitocondriales, degeneraciones espinocerebelosas (ataxia de Friedreich o ataxia telangiectasia, así como la atrofia dentatorubro-palidoluisiana (DRPLA) (Tabla 6).

6.3 Pruebas complementarias

Los estudios neurofisiológicos pueden ser de utilidad a la hora de clasificar (positivas o negativas) y determinar el origen de las mioclonías (cortical, subcortical...)[13].

- **Electromiograma**

  Las mioclonías se caracterizan electrofisiológicamente por una descarga de corta duración (<50 ms). Aquellas de origen postanóxico tienen una duración superior (50-120 ms), y las mioclonías espinales suelen tener una duración aún superior (>120 ms). El EMG de superficie puede ayudar a determinar la distribución y los músculos involucrados.

Tabla 6. Entidades que cursan con mioclonías

Mioclonías fisiológicas	• Hipo • Mioclonías hipnagógicas
Causas hereditarias	• Distonía mioclónica • Temblor cortical familiar • Mioclonías con epilepsia • Epilepsia mioclónica progresiva con/sin ataxia (Lafora, Unverricht-Lundborg, etc.)
Causas adquiridas	• Enfermedades neurodegenerativas [Parkinsonismos atípicos (PSP,AMS,DCB), demencias (ECJ,EA,DFT,DCL)] • Infeccioso/autoinmune (encefalitis. LMP. Síndrome opsoclonus-mioclonus) • Trastornos metabólicos (alteraciones iónicas) • Fármacos y tóxicos (levodopa, antidepresivos, antibióticos, antiarrítimicos, contrastes, opioides... etc.) • Lesiones focales [troncoencéfalo (hiperekplexia). Mioclonus palatino por afectación del triángulo de Guillain Mollaret. Espasmo hemifacial]

- **Electroencefalograma y técnica de promediación retrógrada**

  En pacientes con mioclonías corticales el electroencefalograma puede ser normal. Sin embargo, cuando se promedia la actividad EEG que precede la sacudida mioclónica, con el fin de eliminar la actividad EEG basal y aislar los potenciales relacionados en el tiempo con la mioclonía, se registra siempre un potencial que precede la sacudida mioclónica en un tiempo compatible con una transmisión de la descarga por la vía piramidal. Se registra simultáneamente la actividad mioclónica muscular en el EMG y la actividad EEG, se marcan todas las salvas mioclónicas en el EMG y se efectúa una promediación de la actividad EEG teniendo en cuenta dichas marcas. El mioclono epiléptico consiste en la presencia de brotes EMG y descargas EEG punta, polipunta o punta-onda.

- **Potenciales evocados somatosensoriales**

  Se emplean para registrar los potenciales eléctricos que se generan en las fibras gruesas de la vía somatosensorial ante estímulos externos. Los PES gigantes son atribuibles a un aumento patológico de los componentes fisiológicos de los PES por hiperexcitabilidad de la corteza somatosensitiva y se observan en pacientes con mioclonías corticales.

6.4 Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con otros trastornos del movimiento hipercinéticos como los tics (que presentaran urgencia premonitoria y pueden ser inhibidos durante un corto periodo de tiempo de forma voluntaria al contrario que las mioclonías) o el corea (movimientos más continuados y de mayor amplitud). El diagnóstico diferencial con el temblor en ocasiones puede ser más complicado, siendo el temblor más regular, a veces pueden coexistir ambas entidades en forma de lo que conocemos como «temblor mioclónico», y podremos obtener el diagnóstico mediante electromiografía.

6.5 Tratamiento

En el caso de las mioclonías secundarias debe tratarse la causa. Además, entre los fármacos tradicionalmente empleados para tratar las mioclonías destacan clonazepam, ácido valproico, levetiracetam y piracetam. Últimamente se han añadido también zonisamida, oxibato de sodio y brivaracetam. Hay algunos fármacos que pueden empeorar las mioclonías corticales, sobre todo los antiepilépticos, como fenitoína, carbamacepina y derivados, lamotrigina, gabapentina y pregabalina. La infiltración de toxina botulínica puede ser de utilidad en mioclonías focales (espasmo hemifacial, temblor palatino), periféricas y espinales[14,15].

7. ESPASMO HEMIFACIAL

Se define como una contracción unilateral, involuntaria, intermitente y clónica irregular, que puede aumentar periódicamente en frecuencia e intensidad hasta convertirse en contracciones tónicas mantenidas de segundos o minutos de duración y que afecta a los músculos inervados por el nervio facial homolateral, incluyendo el platisma. Se considera una mioclonía segmentaria.

7.1 Epidemiología

Su prevalencia se estima en 9,8/100 000 habitantes. La edad media de inicio del cuadro suele estar en torno a la 4ª-6ª década de la vida. Es más prevalente en mujeres con una ratio de 3:1.

7.2 Etiología

Lo más habitual es que se produzca como consecuencia de una compresión del nervio facial en su zona de salida, por un vaso anómalo[16]. Existen otras causas secundarias menos frecuentes como tumores de fosa posterior, lesiones isquémicas de la protuberancia o esclerosis múltiple[17,18].

7.3 Diagnóstico y pruebas complementarias

El diagnóstico es principalmente clínico. Suele comenzar afectando al orbicular y posteriormente al resto de musculatura inervada por el nervio facial. Las contracciones pueden ocurrir de forma ocasional al principio, pero después se vuelven casi constantes. La resonancia magnética (RM) es esencial para diferenciar las formas primarias de las secundarias. El diagnóstico diferencial se hará con los

tics, la distonía oromandibular o las crisis parciales motoras entre otros[19].

7.4 Tratamiento

El tratamiento de primera elección son las infiltraciones locales de toxina botulínica, con una respuesta excelente en alrededor del 80-85 % de los pacientes[20]. El tratamiento médico puede ser beneficioso en algunos casos y estaría indicado en casos de no disponibilidad o contraindicación de tratamiento con toxina botulínica. Se han empleado fármacos como el clonazepam, la carbamazepina, el baclofeno y la gabapentina, con eficacia variable. La microcirugía descompresiva podría ser una alternativa en el caso de compresiones vasculares. Si el espasmo hemifacial es secundario a una lesión de fosa posterior, como por ejemplo un meningioma, se aplicará el tratamiento correspondiente a dicha lesión.

8. SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS (SPI)

8.1 Introducción y epidemiología

La prevalencia se sitúa alrededor de un 5-10 % entre la población general adulta. Puede tener un impacto muy negativo en la calidad de cuando afecta a la calidad del sueño[21].

8.2 Fisiopatología

Está relacionada con una alteración del sistema dopaminérgico, aunque diferente a la existente por ejemplo en la enfermedad de Parkinson, ya que en el SPI la medicación normalmente se emplea a dosis inferiores y no suele producir ni fluctuaciones ni discinesias. También está implicado el metabolismo del hierro, con disminución de los niveles de ferritina y una reducción de los depósitos de hierro a nivel intracraneal mediante distintas técnicas de imagen avanzada.

8.3 Clínica

El diagnóstico de SPI es principalmente clínico. Se ve definido por los siguientes criterios (criterios esenciales, deben estar todos presentes):

1) Sensación de necesidad/urgencia de mover las extremidades.

2) Empeoramiento con el reposo/sueño.

3) Mejora con la actividad/movimiento de forma total o parcial.

4) Empeoramiento/aparición por la tarde-noche.

Existen algunos criterios de apoyo (opcionales):

- Existencia de antecedentes familiares.
- Respuesta al tratamiento dopaminérgico.
- Asociación con movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño o la vigilia.

La forma en la que el paciente describe la sensación percibida puede ser variable, lo que dificulta su reconocimiento (inquietud, calambres, nerviosismo..., etc.). Siempre es desagradable pero no necesariamente es dolorosa. En algunas ocasiones el dolor neuropático y el síndrome de piernas inquietas pueden coexistir. Los síntomas suelen empeorar con la edad. Lo más frecuente es que los síntomas afecten sobre todo a la parte del miembro inferior comprendida entre tobillo y rodilla[22].

Se define como **fenómeno de augmentación o aumento** a la aparición de los síntomas de SPI de forma más temprana al horario habitual (dos horas o más) y/o a la extensión a miembros superiores. Puede aparecer tras un tiempo de tratamiento con fármacos dopaminérgicos y es importante identificarlo dado que puede empeorar si se aumenta la dosis del fármaco en cuestión. Estaría indicado en este caso el cambio de fármaco dopaminérgico o usar otra clase de fármacos.

8.4 Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Como prueba complementaria resulta de utilidad la realización de una analítica con perfil de hierro (hierro sérico, ferritina, transferrina), así como medición de función renal. Aunque no se requieren más estudios de rutina, en algunos casos puede estar justificada la realización de un electroneurograma/electromiograma para valorar la presencia de neuropatía, si es que se sospecha que el paciente pueda presentarla por la exploración o la historia clínica. La polisomnografía podría solicitarse en el caso de que se sospechen otros trastornos del sueño asociados[23].

8.5 Etiología

- **SPI PRIMARIO**: el SPI puede ocurrir como un fenómeno primario, a veces puede haber casos familiares con una herencia autosómica dominante y un inicio en la adolescencia. Algunos estudios con genoma han encontrado ciertas variantes genéticas (6 variantes según distintos estudios), incluyendo *MEIS1* Y *BTBD9*, que podrían estar relacionadas con el metabolismo del hierro y el SPI.

- **SPI SECUNDARIO**: las causas secundarias incluyen el embarazo, la deficiencia de hierro, enfermedad de Parkinson, hipertiroidismo, esclerosis múltiple o lesiones medulares. A veces también podemos encontrar neuropatías de diversa índole asociadas a SPI (por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal o diabetes).

8.6 Tratamiento

El tratamiento del síndrome de piernas inquietas secundario debe estar dirigido a la causa que lo produce, por ejemplo, administrando hierro cuando se evidencia una disminución de los depósitos en sangre. Existen una serie de medidas no farmacológicas como evitar el consumo de tóxicos como el alcohol y el tabaco, así como el consumo de café en exceso, mantener horarios de sueño regulares, practicar ejercicio físico de forma regular (evitando las 2-3 horas previas a irse a dormir), baños con agua caliente o fría, masaje y técnicas de relajación pueden ser de ayuda en casos leves. En caso de precisar tratamiento farmacológico los agonistas dopaminérgicos son de primera elección (Tabla 7). Se recomienda empezar con dosis bajas, administradas una vez al día, al momento de acostarse. Entre los tratamientos no dopaminérgicos eficaces en el SPI, destacan los siguientes: clonazepam, gabapentina, algunos opiáceos, carbamazepina... etc. Los antidepresivos tricíclicos pueden empeorar el cuadro[24].

Tabla 7. Tratamientos del síndrome de piernas inquietas según las guías europeas de 2012 (la dosis puede variar ocasionalmente)

Tratamiento a corto plazo del SPI	• Agonistas dopaminérgicos: pramipexol (0,125-1,5 mg), ropinirol (0,25-4 mg), rotigotina (1-4 mg) • Antiepilépticos (gabapentina 300-1200 mg, pregabalina 50-75 mg)
Tratamiento a largo plazo del SPI	• Rotigotina (1-4 mg) es considerada efectiva • Gabapentina (300-1200 mg) es probablemente efectiva • Ropinirol (0,25-4 mg), pramipexol (0,125-1,5) son posiblemente efectivos • Cabergolina es efectiva pero no se usa por efectos secundarios • Clonacepam (0,25-2 mg), triazolam (0,125-0,5 mg), zolpidem (5-20 mg)
Otros tratamientos con menor evidencia	• Levodopa 50-200 mg al acostarse. Clonacepam (0,25-2 mg), triazolam (0,125-0,5 mg), zolpidem (5-20 mg), codeína (30-180 mg), dexpropoxifeno (100-600 mg), tramadol (50-300 mg), oxcarbacepina (300-3600 mg)

9. PUNTOS CLAVE

- Los trastornos del movimiento hipercinéticos se caracterizan por un exceso de actividad motora involuntaria y se clasifican por su fenomenología clínica.

- La clave diagnóstica está en conocer la fenomenología de cada hipercinesia para establecer un síndrome clínico reconocible.

- Dentro de los cinco tipos de trastornos hipercinéticos (temblor, tics, corea, distonía y mioclonías) se elige el que se ajuste mejor al paciente como síntoma guía.

- El síndrome clínico está determinado por la combinación específica del trastorno hipercinético dominante, la presencia de otros trastornos del movimiento y anormalidades neurológicas y no-neurológicas.

- El reconocimiento de un patrón específico puede ser suficiente para establecer un diagnóstico directo que conduzca a un tratamiento específico. En otros casos sirve de guía para establecer pruebas diagnósticas de forma eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2018;33(1):75-87.

2. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. Mov Disord. 1998 Jan;13(1):5-10.
3. Peng J, Li N, Li J, Duan L, Chen C, Zeng Y, Xi J, Jiang Y, Peng R. Reclassification of patients with tremor syndrome and comparisons of essential tremor and essential tremor-plus patients. J Neurol. 2022 Jul;269(7):3653-3662. doi: 10.1007/s00415-022-10985-4. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35094153.
4. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2005 Jun 28;64(12):2008-20.
5. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan E-K, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. Mov Disord. 2019 Jul;34(7):950-8.
6. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013 Jun 15;28(7):863-73.
7. Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, Alabiso J, Mathews CA, Ben-Shlomo Y. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2015 Feb;30(2):221-8.
8. Eapen V, Lees AJ, Lakke JPWF, Trimble MR, Robertson MM. Adult-onset tic disorders. Mov Disord. 2002 Jul;17(4):735-40.
9. Jankovic J. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. Neurol Clin. 1997 May;15(2):267-75.
10. Jankovic J, Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. Mov Disord. 2011 May;26(6):1149-56.
11. Ross C a, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. Nat Rev Neurol. 2014;10(4):204-16.
12. Caviness JN. Myoclonus. Continuum (Minneap Minn). 2019 Aug;25(4):1055-80.
13. Beudel M, Zutt R, Meppelink AM, Little S, Elting JW, Stelten BML, et al. Improving neurophysiological biomarkers for functional myoclonic movements. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Jun;51:3-8.
14. Dijk JM, Tijssen MAJ. Management of patients with myoclonus: available therapies and the need for an evidence-based approach. Lancet Neurol. 2010 Oct;9(10):1028-36.
15. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62.
16. Arantes M, Garcia R, Pereira JR, Costa M. [Hemifacial spasms and vertebral dolichoectasias]. Rev Neurol. 47(9):468-70.
17. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Rovira A, Molina C, Grivé E, Codina A, et al. [Vertebrobasilar abnormalities in patients with hemifacial spasm: MR-angiography findings]. Rev Neurol. 29(8):700-3.
18. Han I-B, Chang JH, Chang JW, Huh R, Chung SS. Unusual causes and presentations of hemifacial spasm. Neurosurgery. 2009 Jul;65(1):130-7; discussion 137.
19. Tan E-K, Chan LL. Clinico-radiologic correlation in unilateral and bilateral hemifacial spasm. J Neurol Sci. 2004 Jul 15;222(1-2):59-64.
20. Pérez-Saldaña MT, Parkhutik V, Boscá-Blasco ME, Claramonte B, Burguera-Hernández JA. [Hemifacial spasm: over 10 years of treatment with botulinum toxin]. Rev Neurol. 45(10):582-6.
21. Llaneza-González MA, Abella-Corral J, Aldrey-Vázquez JM, Aneiros-Díaz A, Macías-Arribi M, Santos-García D. [Restless legs syndrome]. Rev Neurol. 2009 Jan 23;48 Suppl 1:S33-6.
22. Castaño-Cárcamo M, Escobar-Cordoba F, Rey de Castro J. [Restless Legs Syndrome : A Threat to the quality of life]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2014;71(4):183-91.
23. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. Neurologist. 2007 Sep;13(5):294-301.
24. Lesage S, Hening WA. The restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: a review of management. Semin Neurol. 2004 Sep;24(3):249-59.

CAPÍTULO 77

Trastornos del movimiento funcionales

Daniel Macías García
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid.

Víctor Gómez Mayordomo
Unidad de Trastornos del Movimiento y Trastornos Neurológicos Funcionales, Departamento de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos neurológicos funcionales (TNF), antes llamados conversivos o psicógenos, son un conjunto de trastornos derivados de una alteración en el funcionamiento del sistema nervioso, sin que exista necesariamente una lesión estructural en este. Durante los últimos 20 años ha habido un cambio en el paradigma científico de estos trastornos, con la generación de abundante literatura científica que ha definido sus bases fisiopatológicas, clínica y semiología y abordajes terapéuticos. En este capítulo, se pretende dar una visión general de los TNF que se manifiestan con una alteración del movimiento, para residentes y neurólogos interesados en aprender sobre esta creciente área de la neurología.

Las primeras descripciones de los TNF pueden datar del 2000 a. C. en Mesopotamia, una cultura que desconocía incluso la función del cerebro, achacando dichos síntomas a fenómenos sobrenaturales o divinos[1]. El papiro egipcio Kahun (1900 a. C.) hace referencia a síntomas funcionales a los que atribuye su causa a una disfunción uterina, pero no es hasta la medicina griega cuando se introduce el término de «histeria» (*ὑστέρα*, útero), describiendo los síntomas provocados por un «útero errante». En la Edad Media, los síntomas funcionales nuevamente se relacionaron con brujería y fenómenos sobrenaturales[2].

En el siglo XIX, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot, de la Escuela de Neurología de la Salpêtrière de París, presentó un gran interés por la histeria y realizó una labor ímproba de descripción de su semiología. Estos signos exploratorios siguen siendo los más utilizados en la actualidad. Charcot veía la histeria como una enfermedad neurológica que cursaba con síntomas de lesión cerebral orgánica sin patología detectable, y que por tanto podía obedecer a una «lesión dinámica»[3]. Sus discípulos Joseph Babinski y Pierre Janet establecieron la relación que tenían estos síntomas físicos con factores emocionales subconscientes y la capacidad de la sugestión/persuasión para modular los síntomas.

El neurólogo austriaco Sigmund Freud estableció una relación entre los síntomas histéricos y los eventos traumáticos[4]. En algunos individuos, la evocación de dichas vivencias asociada a reacción emocional consecuente, podía resolver los síntomas. Estableció por tanto el término «conversión» para describir las manifestaciones físicas impulsadas por conflictos emocionales internos, y el término «disociación» para referirse a una alteración de la consciencia derivada de estos síntomas emocionales. Estos términos evolucionaron hasta los diagnósticos de «trastorno conversivo» y «trastorno disociativo», si bien se solapan/coexisten frecuentemente.

Desde entonces, la disciplina del cerebro y de la mente se fragmentó en dos especialidades: la neurología y la psiquiatría. Los pacientes con síntomas funcionales, hasta entonces valorados por un único médico, comenzaron a tener dos potenciales especialistas, siendo la comunidad psicoanalítica la que más los acogió. Desde los años 90, con los avances en neurociencia la neurología y psiquiatría han vuelto a converger para dar una visión holística a estos trastornos. Históricamente han recibido múltiples nombres: histeria, conversión, disociación, medica-

mente inexplicados o psicógenos. El término actual más aceptado es el de «trastorno neurológico funcional», que expresa de forma objetiva los mecanismos de la enfermedad (existencia de una disfunción del sistema nervioso sin que exista una lesión estructural en este)[5]. Además, las nuevas ediciones del DMS-5[6] y CIE-11[7] también usan esta terminología dentro del área de enfermedades neurológicas.

2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOSANITARIO

Los TNF tienen una incidencia de 4-12 por 100 000 habitantes-año, con una prevalencia de 50 por cada 100 000 habitantes[8]. Los síntomas funcionales son la segunda causa más frecuente por la que un paciente acude a una consulta de neurología, implicando hasta el 16 % de las consultas[9]. Los TNF más frecuentes son las crisis funcionales o disociativas, las cuales suponen el 10 % de pacientes vistos en consultas de epilepsia y hasta un 20-40 % en unidades de videoEEG[10]. Los segundos más frecuentes son los trastornos del movimiento funcional (TMF), que engloban un 3-10 % de pacientes vistos en unidades de trastornos del movimiento[11,12]. En orden decreciente de prevalencia, los fenotipos más frecuentes son fenotipo mixto (23 %), temblor (22 %), debilidad (18 %), distonía (12 %), trastornos de la marcha (8 %), mioclonías (5 %), parkinsonismo (2 %) y trastornos faciales (1 %)[13]. Los terceros en frecuencia son los trastornos cognitivos funcionales, que pueden llegar a suponer hasta un 30 % de pacientes en las unidades de trastornos cognitivos[14]. Los TNF afectan más a mujeres (60-70 %), salvo algunos fenotipos como el parkinsonismo o mioclonías funcionales, que no presentan predisposición de sexo[15].

En cuanto a la discapacidad, los pacientes con TNF presentan los mismos niveles que otras patologías neurológicas, con mayor tasa de ansiedad o depresión comórbida, lo que provoca una mayor discapacidad global y mayor riesgo de subsidios económicos por discapacidad[16]. La incidencia de los TNF ocurre en edad media laboral (40 años), lo que aumenta enormemente los costes por pérdida de productividad. Además, sin un correcto diagnóstico y tratamiento, la evolución pronóstica es ominosa, pues la mitad de los pacientes se encuentra igual o peor a largo plazo[17].

Desde el punto de vista económico sanitario, existe un incremento del gasto de los recursos sanitarios por parte de los pacientes con TNF, aumentando por tanto gastos directos e indirectos. Estos pacientes cambian continuamente de médico por insatisfacción con la consulta y solicitan múltiples segundas opiniones, sometiéndose numerosas veces a las mismas pruebas complementarias[18]. El mayor estudio de costes sobre TNF se realizó en EE. UU. en el periodo de 2008-2017, demostrando que el gasto en costes estatales podía asemejarse o incluso superar enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia refractaria o esclerosis múltiple[19].

3. ETIOLOGÍA: MODELO BIOPSICOSOCIAL

La concepción y fisiopatología de los TNF ha evolucionado enormemente en los últimos 30 años[20]. Se ha abandonado la antigua concepción de la exclusiva influencia de factores emocionales (trastorno conversivo), siendo reemplazada por un modelo etiológico más complejo (Figura 1). La DSM-5 establece que los síntomas emocionales/psicológicos no siempre deben estar presentes para el desarrollo de un TNF. Los estresores psicológicos son factores de riesgo que confieren vulnerabilidad a padecer estos trastornos, pero su presencia no es ni necesaria ni suficiente.

Todo esto lleva a que el TNF sea ahora reconocido como una enfermedad compleja en el modelo biopsicosocial, con factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores. Estos factores pueden ser biológicos, psicológicos o sociales, y la combinación de estos factores es única para cada paciente. Ninguno de estos factores es causal en sí mismo, pero su presencia aumenta el riesgo de desarrollar TNF.

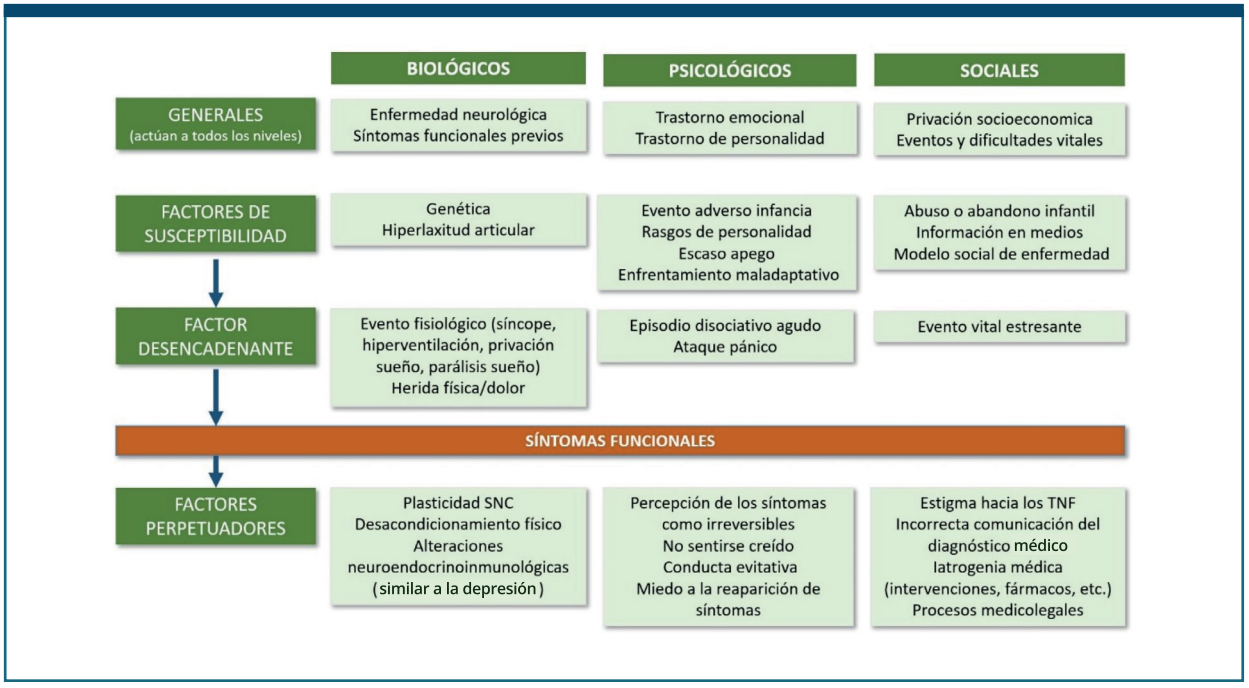
4. FISIOPATOLOGÍA

Los TMF son un trastorno complejo que involucra diversos procesos neurales. Si bien su fisiopatología no es del todo conocida, en los últimos años ha existido un avance espectacular en los mecanismos que subyacen a estos trastornos[21]. Los procesos neurales que se muestran alterados en los TMF incluyen:

- **Atención**. En los TMF existe un sesgo atencional hacia el síntoma, con dificultad para cambiar el foco. Esto conduce a un aumento de la autovigilancia y errores predictivos.

- **Sensación de agencia**. Se define como la sensación de que el movimiento pertenece a uno mismo, y es un proceso integrado en la unión temporoparietal derecha. Se ha demostrado

Figura 1. Modelo biopsicosocial



Adaptado con permiso de Stone J[1].

una disfunción en esta área en pacientes con TMF, por lo que existe una percepción del movimiento como involuntario, con un *locus* de control externo[22].

- **Interocepción**. Es la capacidad para percibir e interpretar sensaciones corporales internas en niveles conscientes e inconscientes. Los pacientes con TNF presentan errores interoceptivos, que conllevan una interpretación anormal de señales fisiológicas. Por ejemplo, se ha demostrado que estos pacientes tienen una disminución en la precisión para percibir el latido cardíaco[23].

- **Procesamiento emocional**. Se ha objetivado un aumento de la reactividad emocional, activación y evitación, exacerbación de los síntomas en situaciones psicológicamente peligrosas (p. ej., pánico o vergüenza), déficit en la conciencia emocional y en la categorización de emociones (alexitimia) y la activación patológica de las respuestas de defensa autonómicas aprendidas/innatas.

- **Inferencia perceptiva y procesamiento predictivo**. La inferencia es la capacidad de generar creencias en base a información sobre eventos o manifestaciones corporales internas y externas. Las inferencias perceptivas están muy influenciadas por las expectativas y el contexto (y por tanto vulnerables a la sugestión). En los TMF se desarrollan inferencias perceptivas incorrectas, que conllevan a un procesamiento predictivo anómalo.

Existen numerosos estudios de neuroimagen funcional que apoyan dichos fenómenos, con evidencia de disfunción de circuitos límbico, sensorimotores, atencionales y cerebelosos[24].

5. CLÍNICA

En este apartado nos centraremos en la caracterización clínica de los TNF que tienen una manifestación con trastorno del movimiento (TMF). El diagnóstico de los TMF se basa en la exploración clínica y la caracterización fenotípica del paciente. Por un lado, el cambio de paradigma con la DMS-5 ya comentado, hizo que diversos autores plantearan la necesidad de basar el diagnóstico en la identificación de signos/síntomas clínicos positivos. Estos son datos obtenidos en la exploración de un paciente con trastorno del movimiento, que son **incongruentes** con la semiología de los diversos fenotipos (temblor, distonía, mioclonías...) e **inconsistentes** durante el examen físico[25]. Es importante recalcar que estos signos positivos no son patognomónicos por sí mismos y siempre hay que ponerlos en contexto con la historia clínica/anamnesis del paciente.

De manera similar a como orientaremos cualquier paciente, intentaremos identificar el síntoma/signo guía y plantear un diagnóstico sindrómico a partir de este[26]. A continuación, definiremos los puntos que pueden ayudarnos a sospechar e identificar los principales fenotipos de TMF. El fenotipo mixto puede ser el más frecuente por lo que estos pacientes pueden presentar conjuntamente características de varios de los fenotipos que describiremos a continuación.

5.1 Temblor funcional

Considerado el TMF más frecuente, sospecharemos este ante un temblor donde se aprecia una gran variabilidad en frecuencia y amplitud, si bien el cambio en esta última no debe hacernos diagnosticar directamente esta etiología (por ejemplo, los temblores distónicos pueden ser tarea-específicos o peso-dependientes y se podrá ver un cambio en amplitud, aunque no en frecuencia). El diagnóstico de temblor funcional se basa en la presencia durante el examen físico de las siguientes características (Tabla 1).

Estas características clínicas pueden explorarse en la misma consulta mediante evaluación del temblor en reposo, con posturas y durante la acción, así como solicitando al paciente que realice maniobras como movimientos alternantes rítmicos o complejos con otra extremidad y/o movimientos balísticos precisos. En ocasiones otras maniobras exploratorias que requieran atención, como la exploración de movimientos sacádicos oculares por ejemplo, puede servirnos para evidenciar estas características en el temblor. En otras ocasiones, el cambio de distribución topográfica del temblor puede apreciarse si es inmovilizada por el examinador la extremidad que presenta temblor, apareciendo este en otra región corporal que no presentaba movimiento previamente. Todo ello permitirá identificar clínicamente gran parte de los temblores funcionales de manera precisa, aunque algunos casos más complejos o controvertidos pueden llegar a requerir el uso de electromiografía de superficie para su confirmación.

5.2 Distonía funcional

Este fenotipo de TMF supone uno de los mayores retos diagnósticos, ya que algunas de las características de determinadas distonías orgánicas (componente móvil de los movimientos distónicos o el carácter tarea-específico de algunos tipos de distonías) puede guiarnos a sospechar un origen funcional exclusivamente por encontrarnos ante un cuadro raro o «abigarrado» y no por datos incongruentes/inconsistentes. La distonía funcional ha sido descrita como un fenotipo TMF con una menor incidencia que el temblor, pero es posible que se trate del cuadro de TMF más grave en cuanto a su repercusión clínica y comorbilidad. Su diagnóstico se basa en las siguientes características clínicas[27]: a) un inicio rápido o abrupto; b) la adquisición de posturas fijas en reposo; y c) resistencia variable a la manipulación pasiva, distractibilidad y/o ausencia de la postura al no ser observado el paciente. El inicio agudo o brusco de posturas fijas es la única pista clínica (no basada en la exploración) que puede orientarnos a este diagnóstico. Otro elemento que puede servir de ayuda para orientarnos al diagnóstico será la existencia de alguno de estos 4 patrones clínicos asociados a distonía funcional:

- **Distonía facial funcional**: típicamente incluye una contracción tónica y mantenida de la hemicara inferior (incluyendo platisma) pudiendo asociar desviación ipsilateral del labio inferior y la mandíbula[28]. En hasta un 25 % de los casos pueden asociar espasmos dolorosos, siendo el inicio abrupto en hasta un 80 %.

- **Distonía cervical funcional con postura fija** en reposo característicamente presentando un patrón de laterocollis, elevación del hombro ipsilateral junto a depresión del hombro contralateral. La postura fija y la desviación (depresión) del hombro contralateral pueden servir de pistas semiológicas.

- **Distonía fija de miembro superior** con patrón típico de flexión forzada del carpo y de los dedos (afectando del 3er-5º dedo principalmente, y preservando el pulgar e índice). Este patrón nos ayuda a diferenciarla de la distonía braquial aislada idiopática o secundaria a lesión vascular. Además, son pistas semiológicas el ya mencionado carácter fijo y el inicio agudo, con una instauración rápida de la discapacidad.

- **Distonía fija de miembro inferior** (patrón de flexión plantar e inversión fija del pie en reposo): es la forma más frecuente de distonía funcional de inicio en edad adulta y uno de los TNF con peor pronóstico y más refractario. Un porcentaje de estos pacientes puede desarrollar secunda-

Tabla 1. Criterios clínicos de diagnóstico de temblor funcional[25,26]

Fenómeno de acoplamiento o supresión	Implica un cambio en la frecuencia original del temblor (por ejemplo, 5 o 6 hertzios) por la frecuencia de los movimientos realizados con otra extremidad por el paciente, a petición del examinador. Este fenómeno puede llegar a manifestarse con la **supresión** completa del temblor durante la realización de los ejercicios solicitados (por ejemplo, movimientos alternantes con la mano contralateral a una frecuencia determinada) o con la adquisición de la misma frecuencia a la que el paciente realiza con otra extremidad los movimientos rítmicos solicitados (**acoplamiento**)
Distractibilidad	Atenuación o variación (llegando incluso a la supresión del temblor) al solicitar al paciente que realice tareas que requieran de su atención (cálculo mental, conversación, entre otras)
Coactivación tónica de la musculatura al inicio del temblor	La coactivación consiste en la contracción simultánea de musculatura agonista-antagonista en el miembro afecto por el temblor, al inicio de este movimiento. Para evidenciar esta, puede ser necesario una evaluación neurofisiológica
Cese o pausa del temblor durante movimientos balísticos	La realización de movimientos balísticos precisos con el miembro contralateral evidenciará en el temblor funcional una breve pausa o una reducción sustancial en la amplitud coincidiendo con el movimiento brusco o balístico solicitado al paciente
Variabilidad de frecuencia, eje y distribución del temblor durante la exploración	Variación de la frecuencia (cambio de frecuencias altas a bajas durante entrevista clínica), de eje (de prono-supinación a flexo-extensión), y de distribución topográfica (por ejemplo, objetivar una migración del temblor de las manos al cuello o al tronco) en ocasiones durante la propia entrevista o ante maniobras de sugestión

Adaptado de Espay *et al*.[25,26].

riamente problemas ortopédicos y signos disautonómicos debidos al desuso e inmovilidad del miembro afecto[29].

La asociación de un antecedente traumático, dolor o del síndrome de dolor regional complejo son criterios que pueden apoyar el diagnóstico, pero no son ni necesarios ni suficientes para el diagnóstico[30,31].

Como hemos recalcado antes, el diagnóstico clínico puede ser difícil y la aparición abrupta de posturas fijas desde su inicio deben ser los principales síntomas que nos hagan sospechar esta etiología.

5.3 Mioclonías funcionales

Las mioclonías son un movimiento involuntario rápido y simple. Las mioclonías funcionales deben sospecharse si el movimiento es más complejo. Las mioclonías funcionales e caracterizan por tener una duración superior (>250 milisegundos) a cualquier mioclonía de origen orgánico. Las mioclonías de origen funcional pueden ser espontáneas, inducidas por la acción, o reflejas. Estas últimas se diferencian de las mioclonías reflejas orgánicas y síndromes de sobresalto exagerado porque presentan una latencia entre el estímulo y la mioclonía más prolongada, pudiendo ser de gran ayuda en este punto la evaluación neurofisiológica.

Por tanto, el principal criterio para el diagnóstico de mioclonía funcional es la variabilidad en la duración y/o distribución del movimiento anómalo o de su latencia (en el caso de las mioclonías estimulosensitivas). A su vez, podremos observar la presencia de los fenómenos ya descritos de acoplamiento, supresión y distractibilidad.

El criterio diagnóstico basado en la duración y latencia es muy útil a nivel práctico, pero requiere de una experiencia clínica en semiología, o bien apoyarse en el registro neurofisiológico. Es en este fenotipo donde la evaluación neurofisiológica cobra por tanto un mayor peso. Un registro neurofisiológico de mioclonías debería incluir: evaluación de la longitud de la mioclonía por electromiografía, evaluación de musculatura agonista-antagonista implicada en el movimiento, correlación EEG-EMG del movimiento; y, para mioclonías reflejas, evaluación de las latencias de respuesta (en origen funcional siempre más de 100 ms y variables)[32]. Otro elemento de apoyo que aporta la neurofisiología es el registro EEG de corteza motora/premotora (mediante *back-averaging*) y EMG durante varios segundos antes del movimiento. Ello permitirá evidenciar en algunos pacientes la presencia de un potencial cortical premotor (también llamado *Bereitschaftspotential* o BP). Este consiste en la evidencia de una fase negativa lentamente ascendente en

la actividad EEG durante 1 o 2 segundos antes de la actividad electromiográfica del movimiento. Ello traduce que la corteza premotora, incluyendo el área motora suplementaria, se encuentra implicada en la preparación del movimiento. Esta técnica tiene la limitación de que requiere registrar una cantidad suficiente de episodios (alta frecuencia de los mismos) pero con una separación suficiente como para obtener un registro EEG entre episodios (carácter paroxístico).

5.4 Tics funcionales

Los tics funcionales son parte del amplio espectro de los TMF según se recoge en la clasificación actualizada de fenotipos TMF[25]. El diagnóstico de tics funcionales puede llegar a ser un verdadero reto ya que algunas de las características semiológicas que usamos para identificar los TMF (como un inicio agudo, distractibilidad, entre otros) pueden ser también características clínicas de los trastornos primarios de tics como el síndrome de Gilles de la Tourette. Para ayudar en ello, los autores plantean que su diagnóstico se base en: la ausencia del carácter estereotipado de los movimientos (propia de trastornos primarios de tics); así como en la interferencia de tics motores o fónicos con la acción voluntaria o el lenguaje (*blocking tics*). La ausencia de sensación premonitoria o urgencia previa al tic y la ausencia de control voluntario sobre el movimiento (características clásicas ambas del tic en trastornos primarios) se plantean como criterios de apoyo, pero no necesarios.

Para ayudar en este diagnóstico diferencial, basándose en series de casos se propusieron una serie de características clínicas que podían ser sugestivas de tic funcionales[33]. Algunas de estas características podían ser: el inicio en la edad adulta; ausencia de la distribución rostrocaudal de los tics (típica de los trastornos primarios de tics); presencia de *blocking* tics; la ausencia de sensación premonitoria y de la habilidad de supresión parcial de tics; ausencia de antecedentes familiares de tics y la coexistencia de otro TMF; entre otras.

Un inicio abrupto a edad adulta, así como el desarrollo de una marcada intensidad (tics motores/fónicos complejos frecuentes frente a una ausencia de tics simples) en un corto período de tiempo nos debe orientar a este diagnóstico. Esto se opone al curso propio de los trastornos primarios de tics: inicio en edad pediátrica, un predominio inicial de tics simples y un curso fluctuante (*waxing and waning*) durante años. Dentro de la comorbilidad psiquiátrica descrita en los pacientes con tics funcionales predominan los trastornos de ansiedad y depresión, siendo lo más frecuentemente asociado en trastornos primarios de tics el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Aunque clásicamente descritos como un fenotipo infrecuente dentro de los TMF, distintos grupos de autores han descrito la necesidad de realizar una correcta diferenciación de este fenotipo de TMF y los trastornos primarios de tics[33,34]. Ello ha cobrado más importancia tras el aumento de descripción de cuadros *tic-like* de inicio abrupto en contexto de la pandemia mundial ocasionada por la infección COVID-19. El impacto social de la pandemia y su repercusión en medios de comunicación y redes sociales se planteó como una de las posibles causas de este aumento de incidencia de tics funcionales en pacientes adolescentes y adultos jóvenes[35-38]. En este contexto, se ha promovido la creación de unos criterios internacionales para el diagnóstico de tics funcionales por parte de un consenso internacional de expertos en trastornos primarios de tics[39]. Proponen la existencia de 3 criterios diagnósticos mayores, y dos criterios menores; siendo necesaria la presencia de los 3 primeros para el diagnóstico de tic funcional definitivo y de dos criterios mayores y al menos uno menor para un diagnóstico de tic funcional probable (Tabla 2).

5.5 Trastorno de la marcha funcional

El diagnóstico de un trastorno de la marcha funcional se basa en la presencia de dos criterios: a) presencia de alguno de signos positivos descritos para la marcha (flexión de rodilla brusca, arrastre de pierna pléjica en bloque…) que describiremos en el siguiente apartado, y b) lentitud o esfuerzo exagerados y/o mantenimiento del equilibrio a pesar de adquirir posturas no económicas. Este tipo de TMF puede asociar con frecuencia a otros TNF como debilidad, distonía o temblor funcional.

5.6 Parkinsonismo funcional

El parkinsonismo funcional es un TMF infrecuente, que además de poder asociar un temblor y trastorno de la marcha funcional, presenta una lentitud

marcada en la exploración de tareas manuales. Esta es desproporcionada con la realización de actividades manuales rutinarias apreciadas en la consulta (descalzarse, desabotonarse una camisa, entre otras). Esta lentitud es asociada con frecuencia a una gran sensación de esfuerzo reportada por el paciente para la realización de tareas, así como la aparición temprana de una gran fatiga ante cualquier esfuerzo. Otra característica típica es la resistencia variable a la movilidad pasiva de extremidades sin apreciarse datos de espasticidad, rigidez en tubo de plomo ni en rueda dentada. Las pruebas de imagen nuclear para estudiar la vía nigroestriatal nos ayudarán en el diagnóstico, al ser estas normales; si bien hemos de recordar que existen parkinsonismos de otra etiología distinta a la funcional donde estas pruebas también pueden ser normales por lo que no puede ser nuestro único criterio diagnóstico.

5.7 Debilidad o paresia funcional

La paresia funcional, de inicio agudo o brusco, puede ser uno de los TNF motores más frecuentes en área de urgencias. Puede ser la manifestación completa del trastorno neurológico o una manifestación sobreañadida funcional a otro trastorno neurológico (ictus, crisis comicial o crisis de migraña, entre otros). Ello hace aún más importante la necesidad de diagnosticar la debilidad funcional en base a hallazgos o signos positivos en la exploración para evitar en la medida de lo posible la iatrogenia en estos pacientes. Buenos ejemplos de signos útiles en consulta pueden ser el signo de Hoover, la caída en bloque y sin pronación del miembro superior en la maniobra de Barré invertido, el signo del esternocleidomastoideo o la ausencia del otro signo de Babinski en un espasmo hemifacial atípico. La especificidad de estos signos es elevada, aunque su sensibilidad puede ser muy baja. Sin embargo, la concordancia inter-observador en términos generales es buena o excelente[40], lo cual permite una aplicabilidad más transversal que otros criterios diagnósticos ya comentados.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico «en positivo» de los TNF, así como la existencia de opciones terapéuticas para estos pacientes ha contribuido a la desmitificación de estos trastornos neurológicos. Como ya indicamos, la DSM-5 modificó la aproximación diagnóstica para los TNF. Se abandona la idea de un diagnóstico de exclusión basado en la normalidad de pruebas complementarias o en el carácter bizarro o extravagante de la sintomatología observada. Por el contrario, el diagnóstico se basa en un diagnóstico positivo realizado tras objetivar síntomas neurológicos incongruentes con las manifestaciones neurológicas de lesiones estructurales del sistema nervioso e inconsistentes durante la exploración física. A continuación, expondremos el valor de la exploración neurológica y de los hallazgos semiológicos en el diagnóstico de los TMF (Tabla 3)[40].

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico clínico de tics funcionales propuestos por la Sociedad Europea para el Estudio del Síndrome de Tourette (ESSTS)

Criterios mayores
1) **Edad de inicio** de síntomas 12 años o mayor
2) **Inicio abrupto y rápida progresión** (horas a días, teniendo un pico de severidad en semanas o incluso pocos meses). Paciente y familiares pueden identificar con frecuencia la fecha exacta o un evento/situación asociada al inicio, con una progresión lineal desde entonces
3) **Fenomenología**. Presentar al menos 4 de 9 de los siguientes datos fenomenológicos:
a) Múltiples movimientos similares a tics (*tic-like*) o vocalizaciones, predominando los complejos frente a los tics simples
b) El mismo movimiento/tic es realizado de manera variable y no estereotipado
c) Tics funcionales motores incluyen movimientos complejos que implican brazos y movimientos de cabeza (golpearse el pecho, la cabeza, a otras personas, entre otros); además pueden ser contexto-dependientes; y tener un componente violento/balístico, que pueda conducir a autolesión del paciente u otros
d) Ausencia del patrón de progresión típico rostrocaudal en su inicio y primeras manifestaciones
e) Vocalizaciones incluyen varias palabras y frases, contexto-dependiente y/u ofensivas
f) Los comportamientos tipo tic tienen referencias o influencias populares/culturales del entorno social del paciente (amigos, familiares, escuela)
g) Grandes variaciones de frecuencia e intensidad de síntomas durante el curso de un mismo día (alternan períodos 100 % libres de síntomas y horas de síntomas graves en contextos específicos)
h) Los comportamientos tipo tic cambian rápidamente, con un inicio constante de nuevos tics/movimientos cada día o pocos días
i) Se aprecia un incremento de tics/comportamientos tipo tics durante la exploración física del paciente
Criterios menores
1) **Comorbilidad psiquiátrica**. Existe un predominio de síntomas ansioso y/o depresivos precediendo inicio de tics (con frecuencia sin diagnosticar ni tratar), conductas autolesivas, ideación suicida, eventos vitales estresantes y dificultad en relaciones sociales
2) **Antecedente o existencia de otro trastorno neurológico funcional** (crisis o paresias funcionales…) o síntomas somatomorfos (dolor abdominal funcional, entre otros)

Adaptado de Pringsheim *et al*.[39].

6.1 Valor de la exploración clínica en los trastornos del movimiento funcionales

El diagnóstico positivo al que anteriormente nos referimos se basa en apreciar durante la anamnesis y la exploración, síntomas y/o signos incongruentes e inconsistentes con aquella semiología neurológica producida por una alteración estructural o degenerativa del sistema nervioso. En general, se promueve un diagnóstico realizado por un especialista en neurología y basado en la presencia (diagnóstico positivo) de hallazgos inconsistentes e incongruentes en la historia y examen físico, en vez de un diagnóstico puramente de exclusión. La incongruencia de un trastorno del movimiento significa que este no se presenta ni progresa de acuerdo al espectro fenotípico de los trastornos del movimiento «orgánicos» (cambio de frecuencia en un temblor, adquisición de posturas fijas en distonías o trastornos de la marcha, o signos positivos que describiremos a continuación). La inconsistencia del trastorno del movimiento se refiere a que este puede variar en el tiempo, cambiar o suprimirse por la realización de otras tareas complejas que requieran atención,o generar una incapacidad desproporcionada para la consecución de objetivos o tareas.

Dentro de los signos positivos de la exploración clínica que son fundamentales a la hora del diagnóstico de pacientes con TMF, destacan la distractibilidad y la variabilidad del movimiento anómalo. Estos signos clínicos han demostrado su capacidad de discriminación en series de pacientes con estereotipias y temblor funcional (Tabla 3), entre otros fenotipos de TMF. Como hemos descrito, se basan en el cambio de las características del movimiento anómalo observado (frecuencia, amplitud, eje corporal de distribución, entre otros) con otras maniobras. Otros signos positivos de gran importancia, son los asociados a los trastornos de la marcha y debilidad corporal. Destacan la expresión «exagerada» del esfuerzo necesario para realizar la marcha junto a una cautela excesiva durante esta (tras evidenciarse una fuerza, sensibilidad y coordinación conservadas). Ello llevará en ocasiones al paciente a adquirir posturas no económicas desde un punto de vista de la fisiología del aparato locomotor; e inverosímiles en pacientes con imposibilidad para la marcha por trastornos motores, sensitivos y/o cerebelosos. A su vez, determinados patrones como el arrastre en bloque de una pierna pléjica o la flexión brusca de rodilla, han evidenciado tener una notable especificidad para orientar al diagnóstico de TMF por sí mismos (Tabla 3). Dentro de la evaluación de la fuerza ante la sospecha de un TNF motor, signos como el signo de Hoover, la caída del miembro superior sin pronación en la maniobra de Barré invertido, el signo del esternocleidomastoideo o las características atípicas de un espasmo hemifacial han demostrado ser signos fiables que orienten a un TMF.

Todos estos signos (Tabla 3), se caracterizan por tener una sensibilidad baja-moderada pero una alta especificidad. Es decir, la presencia de estos signos en la exploración confiere un gran apoyo a la sospecha clínica del TMF. Sin embargo, no debemos olvidar que ninguno de estos signos es patognomónico y que el diagnóstico de TMF debe basarse en el conjunto de una historia clínica y exploración compatibles. Además, es necesario resaltar que los síntomas neurológicos funcionales pueden presentarse en conjunción con un trastorno neurológico orgánico, existiendo en algunos pacientes lo que se denomina el componente neurológico funcional sobreañadido al trastorno orgánico. Este componente asociado o sobreañadido puede en ocasiones ser incluso el principal causante de la valoración en urgencias o en consultas ambulatorias. La atención de cada uno de estos componentes va a requerir de un abordaje terapéutico específico y distinto, y es por ello que debemos saber identificar adecuadamente ambos.

6.2 Criterios diagnósticos de los trastornos del movimiento funcionales

A lo largo de los años, se han planteado diversos criterios para tratar de definir el diagnóstico de un TMF. Aunque actualmente nos basamos en un diagnóstico positivo en vez de como un diagnóstico de exclusión, hay que reconocer el gran esfuerzo y valor que supusieron cada uno de los anteriores criterios diagnósticos en su intento de definir estos trastornos. Los primeros criterios diagnósticos fueron los propuestos por Fahn y Williams, y se basaban en la clasificación de todos los TMF en categorías de «clínicamente definitivo», «clínicamente probable» y «clínicamente posible»[41]. Estos criterios ya colocaban en un lugar principal la presencia de incongruencia o inconsistencia en el trastorno del movimiento. Sin embargo, requerían la presencia de otros elementos (somatizaciones, comorbilidad psiquiátrica evidente, entre otros) para establecer un diagnóstico de TMF. Según la presencia completa o parcial de estos apartados, se podía determinar como definitivo, probable o posible. Posteriormente, Gupta y Lang, introducen como novedad en su definición los denominados criterios definitivos

Tabla 3. Principales signos clínicos positivos empleados en el diagnóstico de trastornos neurológicos motores funcionales[5,6]

Signo clínico	Breve descripción	Sensibilidad	Especificidad	Concordancia inter-observador
Distractibilidad/ variabilidad del temblor	Distractibilidad: pausa o cambio en frecuencia del temblor durante movimientos balísticos contralaterales o durante otra tarea motora/cognitiva	94 %	92 %	-
	Aumento de amplitud con peso: sujeción de un peso (500 g aproximadamente) en la muñeca y se aprecia cambio en frecuencia y amplitud	22 %	92 %	
	Acoplamiento (*entrainment*): se pide al paciente que imite el *tapping* con una mano y se observa el cambio de frecuencia del temblor	91 %	91 %	
	Presencia de al menos 2 de los 3 hallazgos descritos al explorar pacientes con temblor	100 %	93 %	
Comportamiento expresivo exagerado	Expresión o manifestación de un esfuerzo desproporcionado para realizar una tarea durante la exploración	55 %	95 %	K 0,5 (moderada)
Arrastre de pierna parética (*monoplegic leg or foot dragging*)	La pierna parética es arrastrada «en bloque» como un objeto inanimado a lo largo del suelo, sin haberse objetivado espasticidad ni alteración de reflejos	9 %	100 %	K 0,4-0,7 (moderada a buena)
Flexión de rodilla brusca (*sudden knee buckling*)	Flexión de rodilla, brusca y paroxística, usualmente con cada paso de la marcha	21 %	95 %	K 0,5 (moderada)
Enlentecimiento excesivo	Desproporcionada lentitud en la marcha (lentitud en el paso, desproporcionada ante la ausencia de bradicinesia en la exploración apendicular)	32 %	94 %	K 0,5 (moderada)
Marcha cautelosa y con postura no económica	Desproporcionada cautela y duda durante la marcha (en contraste con el fuerza y sensibilidad conservadas e intactas y ausencia dismetrías) Mantenimiento de posturas durante la marcha que requieren buen balance y fuerza conservada como la flexión mantenida de ambas rodillas	37-21 %	100 %	K 0,5-0,7 (moderada-buena)
Debilidad fluctuante en miembro superior/inferior (*give way weakness*)	Cuando se explora la fuerza por grupos contra resistencia, se aprecia una fuerza normal inicialmente con pérdida brusca de resistencia por el paciente	67 %	97 %	K 0,6 (buena)
Caída sin pronación de miembro superior	Partiendo de la maniobra de Barré invertido (brazos estirados al frente con palmas hacia arriba y ojos cerrados durante 10 s) apreciaremos una caída del miembro sin apreciar pronación (típico hallazgo de paresias por daño/lesión de la vía piramidal)	78 %	96 %	K 0,78 (buena)
Co-contracción	Contracción de musculatura antagonista (por ejemplo, tríceps) durante la exploración de fuerza del músculo agonista (bíceps)	17-30 %	100 %	K 0,77 (buena)
Espasmo hemifacial tónico prolongado y/o bilateral	Ausencia del «otro signo de Babinski»: este signo consiste en la elevación de ceja ipsilateral al espasmo. En el espasmo funcional hay una ausencia de este signo o la elevación contralateral	70 %	100 %	-
	Contracción tónica de la hemicara de manera prolongada (>3 segundos)	87 %	97 %	-
	La aparición de espasmo hemifacial bilateral, alternante o síncrono	40 %	97 %	-
	Afectación aislada de cara inferior, sin afectar al músculo orbicular de los ojos	33 %	97 %	-
	Contracción de labio inferior +/- contracción ipsilateral de platisma	47 %	100 %	-
Test del esternocleidomastoideo	Debilidad de la cabeza al girar (explorar frente a la oposición del examinador) esta hacia el lado de la hemiparesia funcional (esternocleidomastoideo tiene inervación bilateral)	53 %	93 %	K 0,83 (excelente)
Signo de Hoover	Se solicita al paciente que flexione la cadera sana contra resistencia y se aprecia la fuerza en la extensión de cadera de la pierna parética funcional. Debe ser comparado con la extensión voluntaria de la cadera parética funcional del paciente, explorada anteriormente. Si la fuerza involuntaria es mayor que la voluntaria, el signo es positivo	61 %	99,5 %	-

basados en técnicas de neurofisiología. Además, proponen abandonar la idea de las categorías definitivo, probable y posible[42]. Para ello, proponen mantener la categoría de TMF clínicamente establecido (basándose en la inconsistencia e incongruencias fenomenológicas) pudiendo estar el trastorno del movimiento asociado o no a otros elementos (patología psiquiátrica, evento desencadenante...). La principal crítica al empleo de los términos probable y posible para definir grados de certeza en el diagnóstico de un TMF, es que se basan en la coexistencia de una serie de otros hallazgos (dolor, fatiga, comorbilidad psiquiátrica, somatizaciones...) independientes de las características del trastorno neurológico. Ello podría generar la clasificación como TMF probable o posible de algún trastorno neurológico orgánico en sujetos que manifestaran alguna de estas comorbilidades.

Todos estos criterios resultaron de gran utilidad para el avance en la clasificación de estos pacientes, permitiendo el inicio de una investigación clínica y de la fisiopatología de los TMF. Sin embargo, eran criterios que se aplicaban al global de los TMF indistintamente de su manifestación clínica (temblor, mioclonía, distonía, trastorno de la marcha, paresia, etc.) pudiendo en ocasiones generar imprecisiones diagnósticas. Por ejemplo, el tipo de incongruencia o inconsistencia clínica observada en pacientes con distonía, temblor o debilidad funcional puede diferir de unos pacientes a otros, pudiendo presentar diversos signos positivos en función del fenotipo. Además, el empleo de técnicas neurofisiológicas como criterios de apoyo al diagnóstico puede ser de gran utilidad en algún fenotipo concreto (como temblor o mioclonías funcionales) pero de escasa utilidad en el diagnóstico de paresia, distonía o trastornos de la marcha funcionales.

Por todo ello, Espay y Lang proponen unos nuevos criterios diagnósticos para TMF clínicamente definitivos ya descritos específicos por fenotipo, con criterios de apoyo y posibles criterios de laboratorio definitivos para el diagnóstico[1].

7. TRATAMIENTO

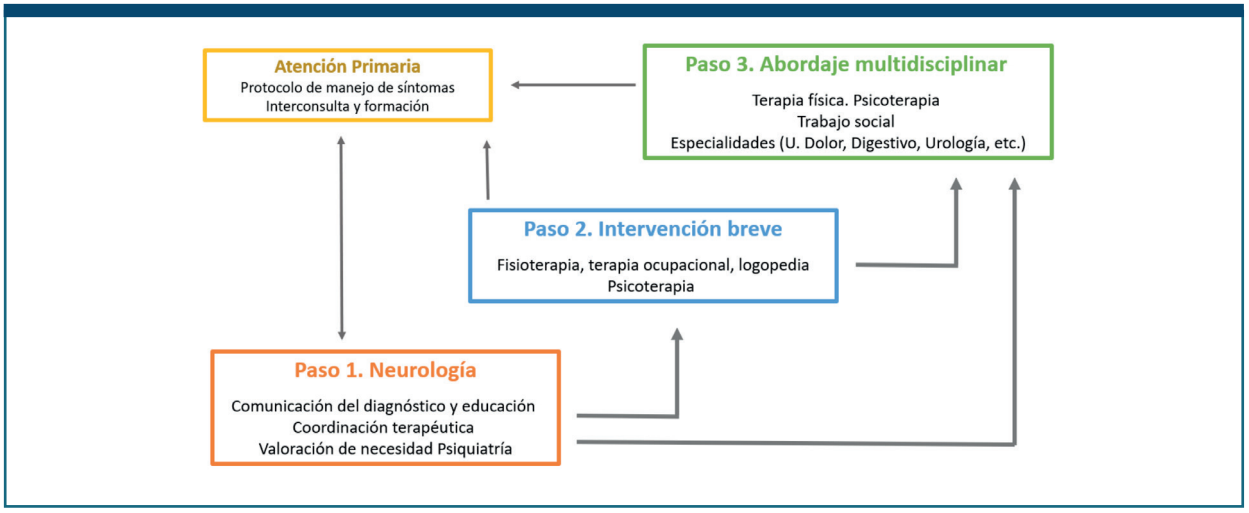
El tratamiento de los TNF requiere un abordaje individualizado. Se postula un modelo escalonado basado en gravedad y complejidad de los síntomas para mejorar la optimización de recursos sanitarios (Figura 2)[43].

El primer paso consiste en la realización de un buen diagnóstico por parte de neurología, así como una correcta comunicación de este. Esta es la base para un tratamiento exitoso. El segundo paso es una terapia breve diseñada para pacientes que no presenten grandes comorbilidades. El tercer paso es un abordaje más complejo transdisciplinar para pacientes refractarios a la terapia breve o bien de alta complejidad desde el inicio.

Hay una evidencia creciente sobre el beneficio de aplicación de abordaje multidisciplinar (integrando fisioterapia orientada y psicoterapia con abordaje cognitivo-conductual) en los trastornos del movimiento funcional[44], así como del beneficio del diagnóstico positivo y psicoterapia (cognitivo-conductual) para crisis disociativas[26,45,46]. Un ensayo clínico multicéntrico ha demostrado que tanto un abordaje con fisioterapia convencional como especializada para TMF ha demostrado un beneficio en aspectos motores de la calidad de vida de los pacientes con TNF motores en un seguimiento de un año. Sin embargo, la fisioterapia especializada ha demostrado tener una mayor beneficio en la percepción de mejoría de los pacientes y en aspectos de salud mental. Es un abordaje fisioterápico que puede diferir con respecto al empleado para otras patologías motoras (como, por ejemplo, el abordaje de una paresia por lesiones de la vía piramidal o por lesiones del sistema nervioso periférico) por lo que es importante explicarlo al paciente para evitar creencias inadecuadas sobre la terapia y coordinarse con el equipo de rehabilitación-fisioterapia. Existen algunos documentos de consenso sobre los principios de fisioterapia y terapia ocupacional en el abordaje de TNF[45,46]. Sin embargo, un documento que puede facilitar la comprensión y la introducción a este abordaje son los capítulos sobre diagnóstico y fisioterapia del *Manual de Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los Trastornos del Movimiento Funcionales* realizado por el Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN (https://getm.sen.es/noticias/130-manual-de-recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-los-trastornos-del-movimiento-funcionales). Su acceso fácil y libre nos facilita una buena herramienta de formación en español para otros profesionales sanitarios que colaboren con nosotros, como por ejemplo especialistas de salud mental, rehabilitación y/o fisioterapia.

El cribado de comorbilidades será fundamental en el tratamiento de los TNF. De manera similar a otras

Figura 2. Modelo escalonado de manejo de pacientes con trastornos neurológicos funcionales



Adaptado de Taing *et al*.[43].

patologías neurológicas, es frecuente la coexistencia de patología psiquiátrica y esta deberá abordarse de manera adecuada e indicándole al paciente por qué se hace esta derivación. No se aconseja derivar a salud mental directamente tras el diagnóstico sin explicar al paciente el motivo de esta consulta, ya que puede generar rechazo al diagnóstico y en algunos pacientes incluso efecto negativo en su sintomatología y pronóstico del TNF. Por una parte, existe un porcentaje no desdeñable de pacientes con TNF que no exhiben comorbilidad psiquiátrica o esta no es de una intensidad relevante. En este caso, la derivación directa que hemos comentado puede dificultar la comprensión adecuada del diagnóstico por parte del paciente, siendo con frecuencia referidos de nuevo por equipos de salud mental manifestando dudas sobre el diagnóstico y acrecentando la incertidumbre del paciente. Todo ello, como hemos descrito, dificulta la comprensión del paciente y puede tener efecto negativo sobre el pronóstico de recuperación. Un grupo de pacientes va a presentar comorbilidad psiquiátrica previa al inicio del TNF o puede expresar la existencia de sintomatología psiquiátrica (por ejemplo, depresión o crisis de ansiedad) en consultas posteriores a la primera, donde hemos emitido el diagnóstico de TNF. En el primer caso, es importante intentar coordinarse con el equipo de salud mental que ya tiene una relación diagnóstica-terapéutica con el paciente. Esto puede facilitar el abordaje de la comorbilidad y la comprensión de la sintomatología neurológica por parte del equipo de salud mental, evitando duplicidad de consultas y posible iatrogenia. En el caso de evidente comorbilidad psiquiátrica en la anamnesis no abordada previamente, es importante explicar al paciente que la existencia de esta sintomatología psiquiátrica debe afrontarse de manera coordinada con un equipo de salud mental para favorecer la mejoría global del paciente. Debemos explicar la frecuente coexistencia de patología neurológica y psiquiátrica, pudiendo apoyarnos en herramientas escritas en papel o en formato digital (ver punto 11 del siguiente apartado) para desmitificar el abordaje por salud mental, explicar la necesidad de un seguimiento conjunto y vencer reticencias de algunos pacientes a ello. Estas provienen frecuentemente de experiencias negativas en el abordaje por separado de ambas especialidades, de ahí la importancia de un abordaje coordinado neurología-salud mental. Por último, si existe una sintomatología psiquiátrica con una intensidad marcada y no controlada (por ejemplo, síntomas depresivos mayores, ideación suicida, entre otros), es importante una atención preferente por el equipo de salud mental responsable para abordar primero esta sintomatología y, posteriormente, replantear el abordaje del TNF. En estos casos, también es importante explicar el plan terapéutico al paciente ya que su comprensión e implicación es fundamental para la mejoría global de su sintomatología.

Otras comorbilidades frecuentes que es importante al menos tener en cuenta a la hora de **seleccionar** el mejor abordaje terapéutico para un paciente son el dolor crónico y la fatiga. El predominio de esta sintomatología, por ejemplo, puede dificultar el abordaje de la sintomatología motora del TNF mediante fisioterapia y limitar mucho el potencial

de mejoría. Desde el punto de vista de neurología, es importante hacer educación en medidas no farmacológicas para mejorar esta sintomatología crónica (promover incluir ejercicio físico de intensidad adaptada en la rutina diaria, educación en el dolor, entre otros).

8. COMUNICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

La correcta comunicación del diagnóstico puede ser terapéutica en sí misma. En ocasiones, la correcta comprensión del trastorno puede llegar a resolver los síntomas en un porcentaje bajo de pacientes, sin la necesidad de ninguna otra intervención[45].

Los neurólogos deben entrenarse en realizar una explicación correcta del diagnóstico, puesto que las habilidades de comunicación en este campo no son innatas y al principio pueden suponer dificultades. En ocasiones, esto exige práctica constante. Aun así, nuestra recomendación es que estas pautas no deberían ser distintas a la práctica que se realiza con otras enfermedades neurológicas. Aquí ofrecemos unas recomendaciones generales para realizar una «explicación terapéutica»:

1) **Explica lo que «sí» tienen**. Se debe comenzar transmitiendo un diagnóstico en positivo, como hacemos con otras enfermedades. Se recomienda evitar comenzar explicando al inicio todos los diagnósticos que el paciente «no» tiene.

2) **Destaca el mecanismo, no la causa**. Los pacientes suelen preguntar «¿por qué él/ella?». En este momento es importante recalcar que desconocemos la causa concreta de su TMF (como en la mayoría de las enfermedades neurológicas). Es mejor explicar el mecanismo patogénico, explicando el modelo biopsicosocial (vulnerabilidad, desencadenantes, perpetuadores).

3) **Establece una relación holística de todos los síntomas**. Durante la anamnesis inicial, es muy útil realizar una lista de todos los síntomas que presenta el paciente, incluido dolor, sueño, cognición, digestivos, etc. Los pacientes con TMF suelen tener otros trastornos funcionales comórbidos, por lo que entender que todos ellos comparten mecanismos similares es muy útil para ellos (en vez de tener múltiples enfermedades no relacionadas).

4) **Explica cómo se realiza el diagnóstico**. Es muy útil mostrar los signos positivos que justifican el diagnóstico. Lejos de suponer una desconfianza, los pacientes entienden dichos signos, lo que ayuda a ganar confianza en el diagnóstico y establece un inicio para diseñar estrategias físicas en la terapia posterior.

5) **Recalca que es un trastorno frecuente**. Muchos pacientes han sido vistos por múltiples especialistas y no han recibido ningún diagnóstico, por lo que tienen la concepción de que son «un misterio médico». Enfatizar que es un trastorno frecuente y facilitar el contacto con asociaciones de pacientes para su apoyo.

6) **Enfatiza que son trastornos involuntarios**. Algunos pacientes pueden pensar que están generando ellos mismos los síntomas o se los inventan. El TMF debe tomarse en serio, validar la autenticidad de los síntomas y recalcar que es un trastorno real con una base neurocientífica legítima.

7) **Enfatiza que son potencialmente reversibles**. El paciente debe saber que, al no existir una lesión estructural en el cerebro, existe potencial de mejoría o incluso reversibilidad.

8) **Insiste en el rol activo de la persona en el tratamiento**. No hay curas garantizadas. El paciente debe saber que, si bien son trastornos involuntarios, debe tener un rol activo para el programa de reentrenamiento. Al no ser una terapia pasiva y depender del individuo, no existen curas garantizadas.

9) **Explica finalmente lo que «no» tienen**. Muchos pacientes vienen con dudas diagnósticas sobre otras enfermedades. Es importante preguntar por ellas y explicar por qué no tiene un diagnóstico de esas enfermedades.

10) **Las metáforas o expresiones pueden ser útiles**. Se puede explicar que los TMF/TNF son un trastorno del software y no del hardware del cerebro; o bien que los síntomas son programas motores anormales aprendidos por el cerebro (y que se pueden desaprender).

11) **Aportar información escrita y web**. Los pacientes deben ser dirigidos a fuentes fiables de información. El sitio web más conocido es FND

Guide (www.neurosymptoms.org), que reúne información de síntomas, comorbilidades, tratamiento y casos personales de pacientes.

9. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- Los trastornos neurológicos funcionales son una patología neurológica frecuente que requiere la atención y diagnóstico por parte del profesional de neurología.
- El diagnóstico de los trastornos neurológicos funcionales no precisa necesariamente de la coexistencia de comorbilidad psiquiátrica, antecedente estresante/traumático y/o inicio agudo.
- El diagnóstico de los trastornos del movimiento funcional se basa en la conjunción de la historia clínica y la exploración clínica, con la presencia de signos positivos en esta que demuestren la incongruencia e inconsistencia del movimiento.
- Los signos positivos de la exploración son elementos diagnósticos con una elevada especificidad, pero nunca patognomónicos por sí mismos, por lo que deberemos ponerlos en contexto con la historia clínica del paciente.
- El especialista en neurología es fundamental en el tratamiento de estos pacientes, siendo fundamental la comunicación del diagnóstico y la explicación de este al paciente, ya que puede tener un efecto terapéutico en algunos de ellos.
- Los pacientes con trastornos del movimiento funcional pueden beneficiarse de un abordaje multidisciplinar que integre un diagnóstico por parte de neurología, terapia psicológica y fisioterapia especializada.
- En aquellos pacientes con comorbilidad psiquiátrica asociada deberá tratarse esta de manera conjunta con los equipos de salud mental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trimble M, Reynolds EH. A brief history of hysteria: From the ancient to the modern. Handb Clin Neurol. 2016;139:3-10.
2. Raynor G, Baslet G. A historical review of functional neurological disorder and comparison to contemporary models. Epilepsy Behav Rep. 2021;16:100489.
3. Goetz CG. Charcot, hysteria, and simulated disorders. Handb Clin Neurol. 2016;139:11-23.
4. Bogousslavsky J, Dieguez S. Sigmund Freud and hysteria: the etiology of psychoanalysis? Front Neurol Neurosci. 2014;35:109-25.
5. Stone J, Wojcik W, Durrance D, et al. What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The "number needed to offend." BMJ. 2002;325:1449-1450.
6. American Psychiatric Association – APA (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. Ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
7. World Health Organization's (2019). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.; OCD-11).
8. Carson A, Lehn A. Epidemiology. Handb Clin Neurol 2016;139:47-60. [PubMed: 27719864].
9. Stone J, Carson A, Duncan R, et al. Who is referred to neurology clinics? The diagnoses made in 3781 new patients. Clin Neurol Neurosurg. 2010;112(9):747-751.
10. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav EB. 2015;46:60-65.
11. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;59:406-12.
12. Park JE. Clinical Characteristics of Functional Movement Disorders: A Clinic-based Study. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018;8:504.
13. Lidstone SC, Costa-Parke M, Robinson EJ, Ercoli T, Stone J; FMD GAP Study Group. Functional movement disorder gender, age and phenotype study: a systematic review and individual patient meta-analysis of 4905 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93:609-616.
14. Borelli WV, de Senna PN, Brum WS, Schumacher-Schuh AF, Zimmer ER, Fagundes Chaves ML, Castilhos RM. Functional Cognitive Disorder Presents High Frequency and Distinct Clinical Profile in Patients With Low Education. Front. Aging Neurosci 2020;14:789190.
15. Cubo E, Hinson VK, Goetz CG, et al. Transcultural comparison of psychogenic movement disorders. Mov Disord 2005;20(10):1343-1345.
16. Carson A, Stone J, Hibberd C, et al. Disability, distress and unemployment in neurology outpatients with symptoms "unexplained by organic disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(7):810-813.

17. Gelauff J, Stone J, Edwards M, Carson A. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(2):220-226.
18. Crimlisk HL, Bhatia KP, Cope H, David AS, Marsden D, Ron MA. Patterns of referral in patients with medically unexplained motor symptoms. J Psychosom Res. 2000;49(3):217-219.
19. Stephen CD, Fung V, Lungu CI, Espay AJ. Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. JAMA Neurol. 2021;78(1):88-101.
20. Perez DL, Edwards MJ, Nielsen G, Kozlowska K, Hallett M, W Curt LaFrance J. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(6):668-677.
21. Drane DL, Fani N, Hallett M, Khalsa SS, Perez DL, Roberts NA. A framework for understanding the pathophysiology of functional neurological disorder. CNS Spectr. 2020 Sep 4:1-7.
22. Maurer CW, LaFaver K, Ameli R, Epstein SA, Hallett M, Horovitz SG. Impaired self-agency in functional movement disorders: A resting-state fMRI study. Neurology 2016;87(6):564-570.
23. Ricciardi L, Demartini B, Crucianelli L, et al. Interoceptive awareness in patients with functional neurological symptoms. Biological Psychology. 2016; 113:68-74.
24. Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder. Brain 2010; 133:1526-1536.
25. Espay AJ, Lang AE. Phenotype-Specific Diagnosis of Functional (Psychogenic) Movement Disorders. 2015.
26. Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. JAMA Neurol. 2018;75:1132.
27. Schmerler DA, Espay AJ. Functional dystonia. In: Handbook of Clinical Neurology. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. p. 235-45.
28. Fasano A, Valadas A, Bhatia KP, et al. Psychogenic facial movement disorders: Clinical features and associated conditions. Mov Disord. 2012;27:1544-51.
29. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: An evaluation of 103 patients. Brain. 2004;127:2360-72.
30. Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia - Dystonia syndrome. Brain. 1993;116:843-51.
31. Hallett M. Physiology of psychogenic movement disorders. J Clin Neurosci. 2010;17:959-65.
32. Demartini B, Ricciardi L, Parees I, et al. A positive diagnosis of functional (psychogenic) tics. Eur J Neurol. 2015;22:527-e36.
33. Ganos C, Martino D, Espay AJ, et al. Tics and functional tic-like movements. Neurology. 2019;93:750-8.
34. Müller Vahl KR, Edwards MJ. Mind the Difference Between Primary Tics and Functional Tic like Behaviors. Mov Disord. 2021;36:2716-8.
35. Hull M, Parnes M, Jankovic J. Increased Incidence of Functional (Psychogenic) Movement Disorders in Children and Adults Amid the COVID-19 Pandemic. Neurol Clin Pract. 2021;11:e686-90.
36. Hull M, Parnes M. Tics and TikTok: Functional Tics Spread Through Social Media. Mov Disord Clin Pract. 2021;8:1248-52.
37. Pringsheim T, Ganos C, McGuire JF, et al. Rapid Onset Functional Tic Like Behaviors in Young Females During the COVID 19 Pandemic. Mov Disord. 2021;36:2707-13.
38. Okkels KB, Skov L, Klansø S, et al. Increased Number of Functional Tics Seen in Danish Adolescents during the COVID-19 Pandemic. Neuropediatrics. 2023;54:113-9.
39. Pringsheim T, Ganos C, Nilles C, et al. European Society for the Study of Tourette Syndrome 2022 criteria for clinical diagnosis of functional tic like behaviours: International consensus from experts in tic disorders. Eur J Neurol. 2023;30:902-10.
40. Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. Vol. 376, The BMJ. 2022.
41. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. Vol. 65, Advances in neurology. 1995.
42. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. Curr Opin Neurol. 2009;22:430-6.
43. Taing M, Sztainert T, Harley M, Allen K, Moore F. Applying a Stepped-Care Framework for Functional Neurological Disorder Management. Can J Neurol Sci. 2024 Mar 1:1-3. doi: 10.1017/cjn.2024.32. Epub ahead of print. PMID: 38425193.
44. Macias-Garcia D, Mendez-Del Barrio M, Canal-Rivero M, Muñoz-Delgado L, Adarmes-Gomez A, Jesus S, et al. Combined Physiotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Functional Movement Disorders: A Randomized Clinical Trial; JAMA Neurol. 2024 Aug 5. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.2393.
45. Mayor R, Brown RJ, Cock H, et al. Short-term outcome of psychogenic non-epileptic seizures after communication of the diagnosis. Epilepsy Behav 2012; 25:676-81.
46. Nielsen G, Stone J, Lee TC, Goldstein LH, Marstn L, Maree-Hunter R, et al. Specialist physiotherapy for functional motor disorder in England and Scotland (Physio4FMD): a pragmatic, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2024 Jul;23(7):675-686. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00135-2.
47. Nielsen G, Stone J, Matthews A, et al. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(10):1113-9.

48. Nicholson C, Edwards MJ, Carson AJ, et al. Occupational therapy consensus recommendations for functional neurological disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91(10):1037-45.

CAPÍTULO 78

Trastornos del movimiento en urgencias

Víctor Gómez Mayordomo
Unidad de Trastornos del Movimiento y Trastornos Neurológicos Funcionales, Departamento de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas, Madrid.

Daniel Macías García
Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de las patologías neurológicas que cursan con trastornos del movimiento suelen presentarse de forma insidiosa y progresiva, siendo manejados en régimen ambulatorio. No obstante, existe un porcentaje no desdeñable de trastornos del movimiento agudo que el residente de neurología debe conocer, pues su reconocimiento y manejo precoz tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Además, en este capítulo se incluirán las complicaciones urgentes de trastornos del movimiento ambulatorios prevalentes, como es la enfermedad de Parkinson idiopática. Describiremos las distintas urgencias de trastornos del movimiento en base a su presentación semiológica.

2. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPOCINÉTICOS

2.1 Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se trata de una reacción idiosincrásica a los fármacos bloqueantes del receptor de dopamina. Es más frecuente con los denominados «antipsicóticos típicos», si bien también puede ocurrir con los antipsicóticos de nuevas generaciones[1]. Los fármacos menos asociados a SNM son la clozapina y quetiapina[2]. También puede ocurrir con otros fármacos o en el contexto de privación brusca de fármacos dopaminérgicos (síndrome de Parkinson-hiperpirexia, ver más adelante). Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen un escalado brusco de la dosis, formulaciones depot, edad joven y sexo masculino, elevadas temperaturas, deshidratación, ejercicio extenuante, SNM previo y uso de otros fármacos como antieméticos, litio o inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)[3].

La presentación clínica es progresiva en días e incluye la tétrada de alteración del nivel de consciencia, hipertermia, rigidez y disautonomía. Inicialmente puede existir confusión y agitación, que pueden evolucionar a mutismo, catatonía y coma. La disautonomía consiste en taquicardia e inestabilidad de la tensión arterial, sudoración profusa, taquipnea e incontinencia. En el síndrome rígido-acinético predomina la rigidez, pero puede acompañarse de hipocinesia, temblor y distonía[4]. El análisis sistémico muestra una elevación de CK >1000 U/L, pero se deben descartar otras causas de su elevación como inmovilización prolongada, inyecciones intramusculares y contenciones mecánicas. Otras alteraciones analíticas incluyen leucocitosis polimorfonuclear, elevación de VSP y PCR (en ocasiones también procalcitonina sin presencia de infección bacteriana, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Las complicaciones derivadas incluyen el fallo renal agudo tras rabdomiólisis, neumonía broncoaspirativa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y fallo multiorgánico[5].

Como parte del despistaje diagnóstico, se debe solicitar análisis completo, gasometría neuroimagen y, frecuentemente, análisis de LCR. Se deben

descartar otras causas de encefalopatía de causa metabólica, tóxica, estructural o infecciosa.

Tratamiento

1) Identificar y suspender el agente farmacológico desencadenante. Los antipsicóticos se deben suspender al menos durante dos semanas de la fase aguda.

2) Medidas de soporte, que incluyen monitorización intensiva clínica y de constantes vitales, aporte de sueroterapia y corrección hidroelectrolítica y del trastorno ácido-base. La hipertermia puede ser refractaria a antipiréticos convencionales y requerir de medidas físicas para su control.

3) Uso de fármacos. El empleo de fármacos se basa en recomendaciones de expertos o evidencia según serie de casos[6]. La vía de elección es la parenteral intravenosa. En el caso de que precise algún fármaco oral, se deberá colocar una sonda nasogástrica (SNG).

   - **Benzodiacepinas**: diazepam 2,5-10 mg c/8h, cloracepato dipotásico 5-10 mg c/8h.
   - **Fármacos dopaminérgicos**: como levodopa oral (100 mg oral c/8h con titulación progresiva según tolerancia) o agonistas dopaminérgicos (orales: ropirinol 1-24mg/24h, pramipexol 0,26-3,3 mg/24h; transdérmico: rotigotina 2-14 mg/24h).
   - **Amantadine**: 100 mg oral c/8h.
   - **Dantroleno intravenoso**: 2-3 mg/kg/día, titulando hasta 10mg/kg/día.
   - **Terapia electroconvulsiva**.

Los casos leves pueden ser manejados con tratamiento de soporte y benzodiacepinas pautadas a dosis bajas. La terapia dopaminérgica se puede valorar en caso de rigidez intensa. Los casos moderados-graves con alteración del nivel de consciencia y disautonomía pueden precisar ingreso en UCI con uso de dantroleno e inclusión sedación e intubación.

La recuperación ocurre en unos 7-10 días. La mortalidad inicialmente se situaba en el 20-30 % pero actualmente ha descendido hasta un 10 %. La mayoría de supervivientes no presenta secuelas, si bien pueden permanecer alteraciones cognitivas o motoras (temblor, distonía, rigidez), o secuelas derivadas del daño específico de algún órgano[5].

2.2 Síndrome serotoninérgico (SS)

Es un cuadro iatrogénico farmacológico provocado por una actividad serotoninérgica excesiva en el sistema nervioso. Normalmente ocurre por la combinación de fármacos con acción serotoninérgica, como ISRS, IMAO, antidepresivos tricíclicos. Otros fármacos menos conocidos con la misma actividad pueden ser opioides (tramadol, oxicodona, petidina), antieméticos (ondansentrón), triptanes, litio, antidopaminérgicos atípicos (quetiapina), valproico, linezolid, dextrometorfano y sustancias recreacionales (cocaína, MDMA, LSD, etc.)[7].

Clínicamente, cursa similar al SNM con alteración del nivel de consciencia, confusión, diaforesis, hipertermia. Se diferencia del neuroléptico en su curso evolutivo más rápido (menos de 24h), predominio de mioclonías (en ocasiones tan frecuentes que asemejan un temblor), hiperreflexia (sobre todo rotuliana), clonus espontáneo, midriasis, opsoclonus e intrusiones sacádicas, diarrea y más incidencia de crisis epilépticas[8]. Dunkley *et al*. (2003) establecieron unos criterios diagnósticos del síndrome serotoninérgico[9].

El diagnóstico del SS debe ser de exclusión, por lo que se deben realizar pruebas complementarias para descartar otras causas de encefalopatía. A nivel analítico, pueden presentar leucocitosis, elevación de reactantes de fase aguda, CK y acidosis metabólica, por lo que estos parámetros no guardan especificidad para diferenciarlos del SNM.

El tratamiento se basa en suspender el agente farmacológico causante y aplicar tratamiento de soporte (vigilancia, medidas físicas contra la hipertermia, fluidoterapia y corrección hidroelectrolítica). No suele ser preciso el tratamiento farmacológico, pero se podrían utilizar las benzodiacepinas iv pautadas (ver pauta en SNM) o la ciproheptadina 4-8 mg cada 6h (antihistamínico con acción antagonista 5HT1A). En casos graves, puede ser preciso un manejo en UCI con una anestesia general y bloqueantes neuromusculares[10].

El SNM y el SS deben diferenciarse de la catatonía maligna. En la Tabla 1 se ofrecen las características del diagnóstico diferencial[11].

2.3 Parkinsonismo agudo

El parkinsonismo primario o degenerativo suele presentar curso insidioso, en el que el paciente no es capaz de relatar el inicio exacto del cuadro. En contraposición, se define parkinsonismo agudo como aquel que se instaura y evoluciona en horas, días o semanas. En el **parkinsonismo agudo**, es importante descartar causas secundarias[12]. La Tabla 2 ilustra el diagnóstico diferencial de las causas de parkinsonismo agudo.

En la **anamnesis**, es de vital importancia preguntar por antecedentes relacionados con agentes etiológicos:

- Datar el inicio real del parkinsonismo. Una situación frecuente es un parkinsonismo degenerativo previo que ha empeorado bruscamente por antagonistas dopaminérgicos o enfermedades sistémicas agudas.
- Insistir en fármacos concomitantes, incluidos antieméticos o fármacos «para la dispepsia».
- Exposición a tóxicos: combustión incompleta (monóxido de carbono), insecticidas (organofosforados, rotenona, paraquat), industria (cianuro, disulfuro de carbono, manganeso y otros metales pesados), alcohol adulterado o anticongelante (metanol), tabaco o alimentos adulterados (cadmio y otros metales pesados), drogas (derivados mórficos adulterados).
- Consumo de alcohol. La privación alcohólica puede inducir un parkinsonismo agudo reversible.
- Antecedente reciente de picadura de garrapata u otros insectos (avispa), contacto con animales.
- Antecedente de infección o vacunación.

Además, se debe realizar una **exploración** neurológica completa, para confirmar el diagnóstico clínico de parkinsonismo y signos asociados.

- Un parkinsonismo estrictamente unilateral orienta a lesiones estructurales, y suele estar asociado a otros signos neurológicos (paresia, alteración sensitiva, dismetría, etc.).
- Valorar datos de meningismo e infección del SNC. Buscar signos de picaduras o eritemas.
- Explorar datos positivos sugestivos de parkinsonismo funcional: movimientos rítmicos de la extremidad contralateral acompasan (*entraintment*) o cesan el temblor, y pueden hacer disminuir la rigidez en vez de aumentarla («Froment inverso», atención porque también aparece en la paratonía)[13].
- Exploración física completa buscando signos de enfermedad sistémica (infección, hepatopatía, nefropatía, neumopatía...). Valoración oftalmológica de anillos de Kayser-Fleischer si sospecha de enfermedad de Wilson.
- A diferencia del parkinsonismo, en la catatonía predomina el negativismo/oposición, el paciente se mantiene acinético y mutista sin realizar ningún esfuerzo ni intento de moverse[14].

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del SNM, SS y catatonia maligna

	Síndrome neuroléptico maligno	Síndrome serotoninérgico	Catatonía maligna
Factor etiológico	• Antagonistas dopaminérgicos	• Fármacos serotoninérgicos	• Enfermedad médica/psiquiátrica
Inicio	• Progresivo > agudo	• Agudo > progresivo	• Agudo o progresivo
Curso evolutivo	• Prolongado	• Resolución rápida	• Prolongado
Trastorno del movimiento	• Rigidez • Hipocinesia	• Rigidez • Mioclonías/temblor	• Rigidez • Flexibilidad cérea • Estereotipias • Manierismos
Características específicas		• Hiperreflexia/clonus • Midriasis • Síntomas gastrointestinales • Crisis	• Mutismo • Alteración conductual grave inicial • Oposicionismo

Adaptado de Gandhi *et al*.[11].

Tabla 2. Causas de parkinsonismo agudo

Etiologías de parkinsonismo agudo	
Inducido por fármacos	
• Antidopaminérgicos • Antagonistas calcio • Inhibidores VMAT2 • Antiepilépticos • Antidepresivos	• Quimioterápicos • Ciclosporina, tacrólimus • Litio • Amiodarona • Disulfiram
Estructural	
• Infarto cerebral estratégico • Hematoma subdural • Hidrocefalia	• Tumores • Encefalopatía hipóxico-isquémica
Tóxicos	
• Monóxido de carbono • Organofosforados, rotenona, paraquat • Manganeso • Cianuro • Metanol	• Cadmio • Disulfuro de carbono • Picadura de avispa • Desmetilprodina o 1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina (MPPP) • Privación alcohólica
Infecciones	
• Encefalitis virales: Cosackie, Epstein-Barr, influenza, encefalitis japonesa, sarampión, encefalitis de Sant Louis, equina, por garrapata • VIH	• Malaria • Enfermedad de Whipple • Priones
Metabólico	
• Mielinolisis central pontina/extrapontina • Encefalopatía hepática	• Síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)
Autoinmune/inflamatorio	
• Postinfeccioso • Postvacunal • Encefalitis autoinmune por Ac contra Ag intracelulares	• Encefalitis autoinmune por Ac superficie neuronal • Lupus eritematoso sistémico • Sarcoidosis
Genético	
• Enfermedad de Wilson (descompensación aguda)	• Distonía-parkinsonismo de inicio rápido
Neurodegenerativo (empeoramiento o debut por desencadenante, generalmente farmacológico)	
Síndrome neuroléptico maligno/serotoninérgico	
Catatonía	
Funcional	

Adaptado de Blazquez *et al*. Capítulo 4: Urgencias en Trastornos del Movimiento. En Manual de Urgencias Neurológicas, Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN; 2023. p117-129.

En todo paciente que acude a urgencias con un cuadro parkinsoniano agudo, es recomendable una exhaustiva anamnesis y exploración, así como un despistaje inicial con análisis completo, tóxicos y neuroimagen urgente (TC o RM según disponibilidad). Una vez realizado esto, según la sospecha clínica, se ampliará el estudio dirigido a la búsqueda de causas (Figura 1).

En cuanto al manejo, lo primordial es esclarecer la etiología del cuadro para establecer un tratamiento de la causa. Si bien no existe evidencia sobre iniciar un tratamiento sintomático en el parkinsonismo agudo, podría ser recomendable en ciertos casos y siempre valorando riesgo-beneficio. El tratamiento recomendado es la levodopa y en caso de ineficacia amantadine, por su bajo perfil de efectos secunda-

rios[12]. Muchas de las causas del parkinsonismo agudo presentan una mejoría o resolución espontánea progresiva, por lo que es difícil establecer una relación directa con el inicio del tratamiento dopaminérgico.

2.4 Complicaciones urgentes en la enfermedad de Parkinson

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) pueden desarrollar complicaciones que requieran atención médica urgente, cuya incidencia se incrementa en fases avanzadas de la enfermedad[14].

2.4.1 Complicaciones motoras urgentes

OFF recurrentes

Consisten en un empeoramiento de la clínica parkinsoniana en relación temporal con la toma de levodopa (pueden aparecer como deterioro fin de dosis, retraso en el ON, fallo de dosis, OFF impredecibles). En algunos pacientes pueden ser graves y cursar con temblor, bloqueos de la marcha, dolor, sudoración profusa, taquicardia, ansiedad y depresión.

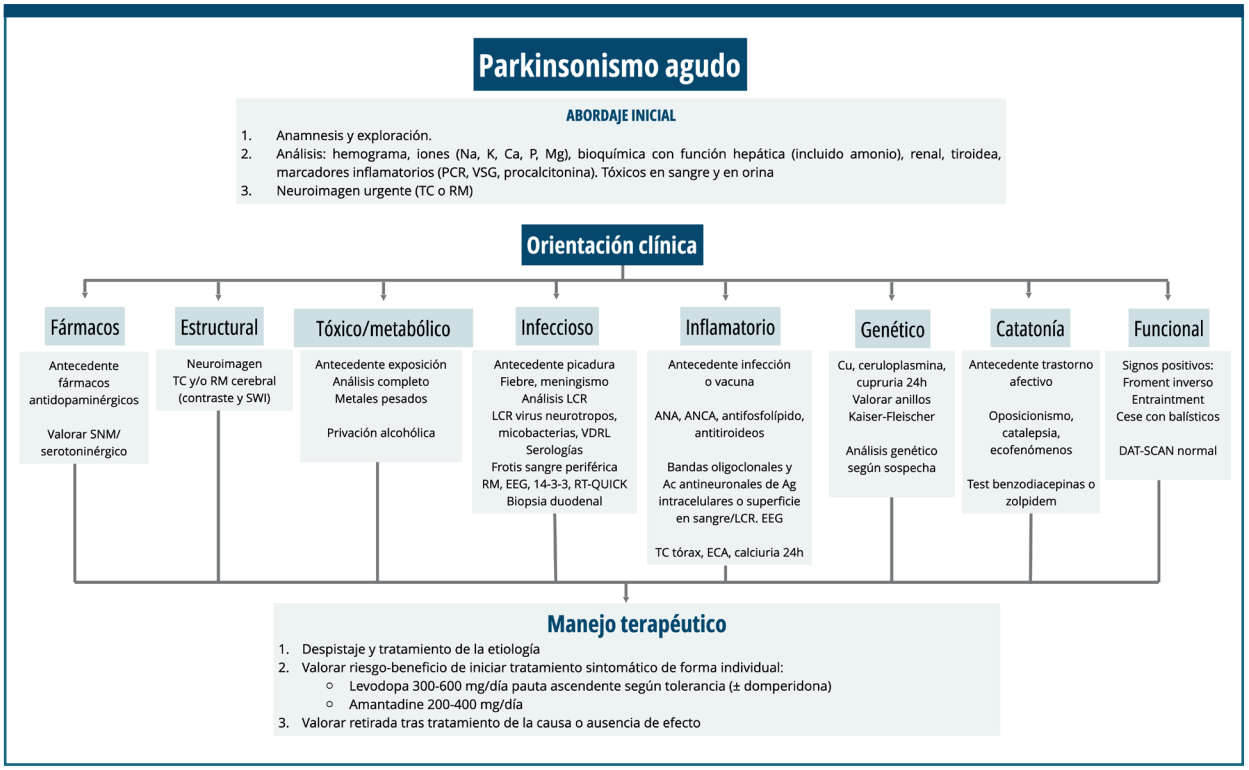
En el manejo, es importante una buena historia clínica para datar la relación del OFF con la toma de levodopa. Se debe aportar un estímulo dopaminérgico más mantenido: reducir la frecuencia de las tomar o añadir fármacos adyuvantes como iCOMT, iMAO o agonistas[15].

Discinesias

1) Las **discinesias pico de dosis** son las que coinciden con niveles pico plasmáticos de levodopa tras la toma, no suelen ser incapacitantes ni requerir tratamiento, pero en ocasiones sí pueden interferir con las actividades (deambulación, sedestación, provocar caídas, etc.). Mejoran al reducir la dosis de levodopa (menores dosis, pero más frecuentes) y/o reducir fármacos adyuvantes. Otra opción es añadir amantadina como fármaco antidiscinético[16].

2) Las **discinesias bifásicas** predominan en los miembros inferiores, se correlacionan con niveles subóptimos de levodopa (en la transición del OFF-ON) y suelen ocurrir al final del día[17]. Frecuentes en pacientes que toman formula-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y manejo del parkinsonismo agudo



Adaptado de Blazquez *et al*. Capítulo 4: Urgencias en Trastornos del Movimiento. En Manual de Urgencias Neurológicas, Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN; 2023. p117-129.

ciones de levodopa de liberación prolongada o perfusiones de dopamina intraduodenal. A diferencia de las anteriores, el tratamiento consiste en aumentar el estímulo dopaminérgico: utilizar rescates de apomorfina subcutánea y/o aumentar dosis o fármacos adyuvantes de levodopa.

3) La **distonía en OFF dolorosa** suele ocurrir por la mañana e involucra a miembros inferiores. El tratamiento en este caso es similar al manejo de los episodios de OFF[18].

Por último, hay que destacar que los pacientes con complicaciones motoras refractarias deben ser valorados en centros especializados para terapias de segunda línea (estimulación cerebral profunda, infusión de dopamina intraduodenal o apomorfina subcutánea).

Tabla 3. Desencadenantes de síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia

Relacionados con medicación dopaminérgica	No relacionados con medicación dopaminérgica
Privación/abandono brusco medicación	Estrés/agresión a la homeostasis
Malabsorción (dieta hiperproteica, gastroparesia, íleo, estreñimiento grave)	Cirugía
Interrupción de ECP*	Infección
Período postoperatorio	Deshidratación
Adición fármaco antidopaminérgico	Golpe de calor

Adaptado de Blazquez *et al*. Capítulo 4: Urgencias en Trastornos del Movimiento. En Manual de Urgencias Neurológicas, Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN; 2023. p117-129.

Síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia

También llamado «crisis acinética», consiste en un empeoramiento brusco acinético con alta mortalidad (4 %). La causa más frecuente es el abandono brusco de altas dosis de medicación dopaminérgica, pero existen otros desencadenantes (Tabla 3) o en ocasiones no se evidencia ninguno. En la exploración, el cuadro se asemeja a un síndrome neuroléptico maligno[19].

Síndrome de discinesia-hiperpirexia

También llamada «tormenta discinética», cuando se alcanza un estado de discinesias graves que pueden amenazar la vida. Consiste en episodios prolongados de discinesias generalizadas que producen consumo energético, colapso motor, hipertermia, deshidratación y rabdomiolisis. Al igual que en el parkinsonismo-hiperpirexia, se instaura de forma aguda/subaguda y puede desencadenarse por eventos externos (aumento de medicación dopaminérgica, infección, trauma, cirugía, etc.). El tratamiento son las medidas de soporte, reducir medicación dopaminérgica y/o añadir amantadina. En casos graves, puede requerir sedación con propofol[19]. La Figura 2 muestra el manejo de los síndromes de parkinsonismo/discinesia-hiperpirexia.

2.4.2 Complicaciones no motoras urgentes

Psicosis aguda

Ocurre hasta en un 30 % de pacientes y es predictora de deterioro cognitivo. Ocurre en forma de alucinaciones (visuales, raramente auditivas) e ideas delirantes (comúnmente paranoides de celotipia o de perjuicio). La psicosis suele evolucionar de forma progresiva, permitiendo un manejo ambulatorio. No obstante, en ocasiones puede presentarse de forma subaguda, suponiendo una verdadera urgencia. La Tabla 4 resume las recomendaciones de manejo[20].

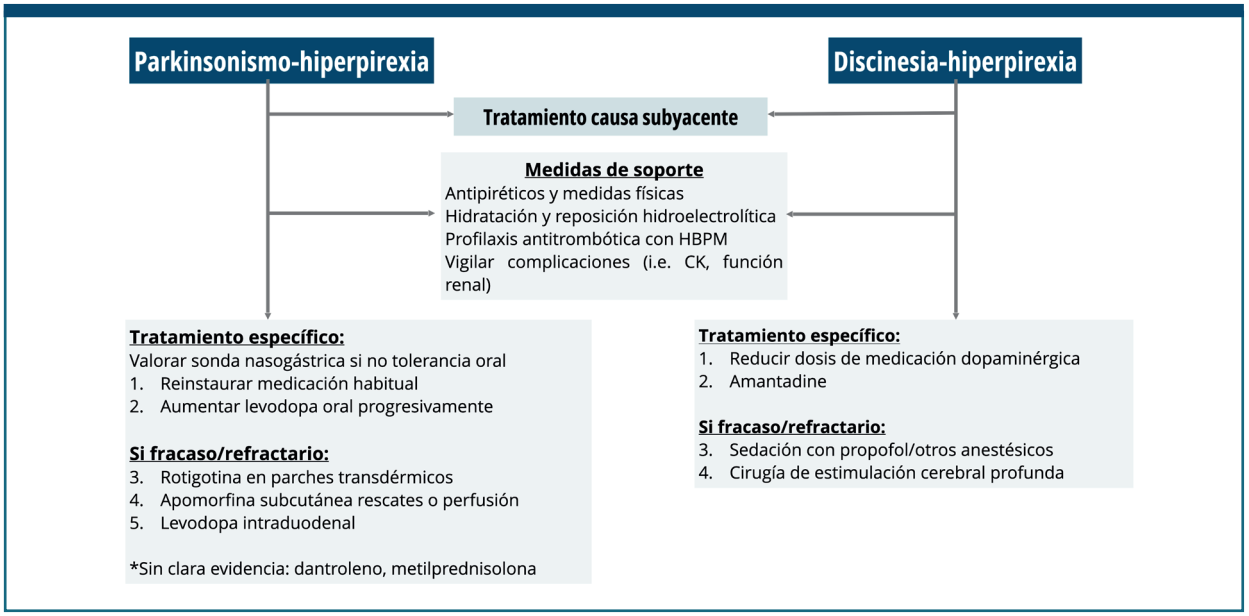
Trastorno de control de impulsos

El trastorno de control de impulsos consiste en conductas impulsivas como compras, apuestas, comportamientos sexuales o hiperfagia. Pueden ocurrir con una frecuencia o intensidad en las que pueden ser peligrosas para el paciente, desde el punto de vista físico y económico-legal. El manejo consiste en reducir/suspender el agonista dopaminérgico de forma lenta (una suspensión brusca se asocia al síndrome de deprivación dopaminérgica). En casos refractarios, se puede añadir un antipsicótico atípico como la quetiapina[21].

Síndrome de disregulación dopaminérgica

Es un síndrome de dependencia a la levodopa, con síntomas de deseo/búsqueda, impulsividad, compulsiones y cambios de humor ante la privación de la toma del fármaco. El paciente incrementa la dosis de forma indiscriminada por encima de lo requerido para el control de los síntomas motores. El manejo supone reducir gradualmente agonistas y levodopa, y suspender los rescates de medicación, como la apomorfina o formulaciones rápidas de levodopa[22].

Figura 2. Algoritmo de manejo del síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia y discinesia-hiperpirexia



Adaptado de Blazquez *et al*. Capítulo 4: Urgencias en Trastornos del Movimiento. En Manual de Urgencias Neurológicas, Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN; 2023. p117-129.

Tabla 4

Recomendaciones de manejo de la psicosis aguda en la enfermedad de Parkinson
1) Valorar ingreso en caso de amenaza a la integridad física del paciente
2) Búsqueda y manejo de posibles factores desencadenantes (infecciones, alteraciones tóxico-metabólicas, cirugía, hematoma subdural por caídas, etc.)
3) Contención verbal y medidas no farmacológicas: promover el contacto con familiares, reestablecer ciclo vigilia-sueño, fomentar orientación en tiempo y espacio
4) Medidas farmacológicas agudas: • Si el paciente es colaborador y la vía oral es posible, la quetiapina (12,5-200 mg/día) es el antipsicótico de elección. Sus efectos secundarios son la somnolencia y ortostatismo. En caso de no ser efectiva, la alternativa es la clozapina (12,5-100 mg/día), menos cómoda por el riesgo de agranulocitosis, que requiere monitorización ambulatoria con hemogramas • Si el paciente no es colaborador y/o vía oral imposible, se puede administrar antipsicótico parenteral, siendo de elección los atípicos (i.e. aripiprazol, tiaprida) a la mínima dosis eficaz y evitando dosis de mantenimiento por alto riesgo de empeoramiento motor
5) Contención mecánica en el caso persistencia de síntomas y riesgo de lesiones
6) Reducir dosis medicación por este orden: sedantes, anticolinérgicos, amantadine, IMAO, agonistas, iCOMT, levodopa retard y finalmente dosis de levodopa
7) Valorar tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa a medio plazo

Adaptado de Blazquez *et al*. Capítulo 4: Urgencias en Trastornos del Movimiento. En Manual de Urgencias Neurológicas, Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN; 2023. p117-129.

Hipotensión ortostática

Es sintomática en el 10 % de los casos, causando mareo e inestabilidad con la bipedestación, visión borrosa, cefalea y cervicalgia «en perchero», problemas de concentración e incluso síncopes que motiven lesiones y atención urgente[23]. La Tabla 5 muestra las medidas a emplear ante ortostatismo sintomático.

Pseudoobstrucción intestinal

Se presenta con distensión abdominal, dolor, náuseas y vómitos. Puede provocar deterioro del estado motor por absorción subóptima de levodopa. Se trata iniciando procinéticos (domperidona 10 mg/8h) y en caso de no mejoría se puede recurrir a desimpactación endoscópica o incluso cirugía[24].

Tabla 5

Recomendaciones en hipotensión ortostática en la enfermedad de Parkinson
1) Descartar procesos sistémicos como anemia o cardiopatía
2) Suspender/reducir fármacos antihipertensivos, diuréticos o vasodilatadores directos
3) Valorar suspensión de fármacos que provocan ortostatismo (por el siguiente orden): IMAO-B, agonistas dopaminérgicos y levodopa (menos frecuente)
4) Medidas no farmacológicas:
• Evitar la ingesta de comidas abundantes o ricas en hidratos de carbono • Disminuir el volumen y aumentar la frecuencia de las ingestas • Aumentar la ingesta de agua y sal (6-8 g/día de no mediar contraindicaciones) • Disminuir la ingesta de alcohol • Evitar las altas temperaturas • Tomar 500 ml de agua al despertar • Llevar medias elásticas o fajas abdominales • Evitar esfuerzos intensos (objetos pesados, tos, estreñimiento) • Realizar maniobras que pueden hacerse periódicamente o ante la presencia de síntomas: apretar puños y muslos cruzados, flexión del tronco, posición de cuclillas, sentarse periódicamente
5) Medidas farmacológicas:
• Fludrocortisona 0,1-1 mg/día (aumentar 0,1 mg a la semana) • Piridostigmina 30-60 mg/8h • Midodrine 2,5-10 mg/8h • Domperidona 10 mg/8h

Adaptado de Blazquez *et al*. Capitulo 4: Urgencias en Trastornos del Movimiento. En Manual de Urgencias Neurológicas, Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN; 2023. p117-129.

Somnolencia diurna/ataques de sueño

Más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo, pueden ocasionar accidentes de tráfico, caídas y traumatismos. Más frecuentes en pacientes con agonistas que con levodopa. El tratamiento es reducir el fármaco causante y despistaje de SAHS y otras causas de somnolencia[25].

Trastorno de conducta del sueño REM

Muy frecuente en la EP y pueden derivar en lesiones como contusiones o incluso fracturas. El tratamiento es tomar medidas de protección (barreras para evitar caídas), melatonina (3-12 mg) y el clonazepam (0,5-4 mg)[26,27].

3. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

3.1 Distonía

La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares simultáneas de músculos agonistas y antagonistas que ocasionan posturas y/o movimientos anormales. Estas contracciones suelen ser repetitivas o mantenidas lo cual provoca los característicos movimientos de tipo torsión, reptantes (atetosis) y/o posturas anormales. Aunque no es el objetivo de este capítulo, es importante recordar que en el último consenso para la clasificación de distonía se describió la existencia de dos ejes (**Eje I:** basado en características clínicas; y **Eje II:** basado en la etiología) que buscan ayudar a los clínicos en el abordaje diagnóstico sistemático de pacientes con este trastorno del movimiento[27]. De cara a la atención en urgencias, el primer paso es por tanto la correcta identificación semiológica de este trastorno del movimiento.

Distonías asociadas a lesiones focales

Posteriormente, es fundamental identificar la cronología de aparición del movimiento distónico. La semiología previa se describe clásicamente en base a la exploración de cuadros distónicos de causa genética, neurodegenerativa y/o idiopática; los cuales suelen tener un inicio progresivo y una instauración del movimiento en años. Por tanto, este fenotipo y forma de instauración es menos probable que lo encontremos dentro de la patología neurológica de urgencias. Serán, por tanto, las distonías de causa adquirida uno de los principales motivos por los que podremos tener que evaluar este trastorno del movimiento en el área de urgencias (Tabla 6).

Tabla 6. Principales causas de distonía adquirida

Lesional (vascular, tumoral, post-traumática)
Desmielinizante
Post-infecciosa
Inducidas por fármacos
Inducidas por tóxicos
Funcional
Autoinmune

A nivel fenomenológico, la distonía producida por lesiones focales del SNC suele tener una semiología similar a las distonías de origen genético/idiopático, con existencia de distonía tanto en reposo como con la acción, pudiendo empeorar con esta última; y presentando un predominio de componente móvil, no siendo tan frecuente la distonía fija. A nivel de otra sintomatología asociada en este tipo de distonías adquiridas, es infrecuente que los pacientes con este tipo de patología neurológica asocien trastornos conductuales, como ocurre en otros trastornos del movimiento de origen vascular. En urgencias, es muy importante el estudio de neuroimagen en pacientes con una distonía focal y hemidistonía con una instauración aguda y/o subaguda.

La distonía asociada a lesiones vasculares (tanto isquémicas como hemorrágicas) del SNC se ha descrito con frecuencia, siendo el patrón más frecuente de distribución corporal la hemidistonía o distonía focal de miembro superior/inferior[28]. En gran parte de estos pacientes, el trastorno del movimiento viene precedido por una hemiparesia con recuperación posterior. Mientras que en niños (<7 años) la latencia media de aparición de distonía tras lesiones vasculares es de años, en pacientes adolescentes y/o adultos jóvenes la latencia entre la lesión vascular y la aparición de la distonía es menor (meses). Se desconoce si la aparición de distonía se asocia predominantemente a lesiones isquémicas o hemorrágicas, habiéndose descrito como asociado a ambas[29]. Las principales localizaciones donde una lesión vascular supone un riesgo para un desarrollo de hemidistonía o distonía focal son lesiones de ganglios de la base (específicamente el núcleo lentiforme)[30] y tálamo (región posterolateral del tálamo: núcleo ventrolateral)[31].

En el caso de distonía adquiridas asociadas a lesiones tumorales intracraneales, normalmente afecta a miembros contralaterales, con distribución de hemidistonía con predominio del miembro superior, aunque se han descrito distonías cervicales asociadas a lesiones de fosa posterior y frontales[32]. La distonía secundaria a traumatismos craneales suele producirse tras trauma severo, aunque en ocasiones pueden no asociar pérdida de conocimiento o que esta sea leve. La localización de la lesión engloba principalmente estructuras como el núcleo caudado, putamen, tálamo o pontomesencefálicas. La aparición puede ser aguda (días), así como tardía (meses) de manera similar a lo descrito para distonías secundarias a lesiones vasculares.

En enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple, el trastorno del movimiento más prevalente es el temblor, seguido de la distonía paroxística o también llamados «espasmos tónicos»[33]. Estas formas de distonía son fenómenos distónicos, paroxísticos, estereotipados y breves (duración de entre 30 segundos a escasos minutos) con preservación del nivel de conciencia. Consisten en posturas distónicas afectando al miembro superior, inferior y, ocasionalmente, una hemicara. Pueden estar precipitados por el movimiento voluntario, estimulación táctil, ruido o hiperventilación; y son con frecuencia dolorosos. El mecanismo de generación parece implicar una activación efáptica de los axones corticoespinales producida por la lesión desmielinizante[34]. La aparición de este fenómeno en pacientes con mielitis es más frecuente en la neuromielitis óptica frente a esclerosis múltiple o mielitis idiopática[21].

Se han descrito cuadros distónicos de cronología aguda-subaguda secundario a intoxicaciones por consumo de drogas (intoxicaciones agudas de heroína, efedrona, entre otros) y tóxicos, como el monóxido de carbono, cianuro o disulfiram[27,29,30]. Estos cuadros suelen presentar lesiones estructurales en ganglios de la base, cursan con distonía y asocian alteración del nivel de conciencia.

Distonías farmacológicas agudas

Las reacciones agudas distónicas inducidas por el consumo de fármacos comienzan al poco tiempo del inicio de este. Pueden ocurrir tras el consumo de pocas tomas o en ocasiones incluso tras la primera administración del fármaco. En la mayoría de los casos se deben a respuestas idiosincrásicas y, por tanto, no relacionadas con la dosis. Una carac-

terística fundamental de este tipo de reacciones es que desaparecen rápidamente tras la retirada del fármaco. Por tanto, el tratamiento principal será la retirada del agente causal.

Uno de los principales tipos de fármacos con capacidad para producir estas reacciones son los antipsicóticos, así como otros fármacos con efecto bloqueante de receptores de dopamina (como metoclopramida), usados generalmente con función antiemética y con escasa acción neuroléptica. La respuesta distónica en estos fármacos es idiosincrásica y tiene lugar en un pequeño porcentaje de pacientes, siendo más frecuente en varones jóvenes. Por el contrario, las discinesias tardías ocurren típicamente en pacientes de mayor edad. Es probable la existencia de una susceptibilidad genética al desarrollo de estas reacciones agudas, no habiéndose evidenciado en estos pacientes un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades que asocien trastornos del movimiento. La latencia es rápida, apareciendo de manera aguda tras la toma de medicación. La distribución más típica es focal o segmentaria asociando con frecuencia espasmos. Localizaciones típicas como la cervical y de tronco conducen a cuadros de torticollis, retrocollis, anterocollis, opistótonos o torsión de tronco. Cuando afecta la región facial, típicamente puede producir apertura o desviación mandibular, protrusión lingual, blefarospasmo o crisis oculógiras (desviaciones tónicas de la cabeza y mirada del paciente que ocurren esporádicamente durando escasos minutos). La clínica remite típicamente en horas conforme el fármaco es eliminado, pero ocasionalmente puede persistir durante días. La administración parenteral de anticolinérgicos (biperideno) y/o benzodiacepinas suele ser de gran efectividad para control de síntomas severos.

Se han descrito de manera anecdótica reacciones distónicas agudas con la toma de antihistamínicos (distonía de predominio facial y cervical), antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (particularmente con la fluoxetina), antipalúdicos como la cloroquina (distonía orofacial con protrusión de lengua con remisión espontánea en días) y anticomiciales (fenitoína y carbamacepina).

Distonías farmacológicas tardías

Los denominados síndromes tardíos a fármacos afectan a entre un 20-50 % de pacientes en tratamiento con neurolépticos. La edad avanzada es el factor de riesgo más importante, incrementándose la incidencia de 5 % por año en pacientes menores de 40 años, frente al 12 % por año o superior en aquellos de edad más avanzada. Aunque existen criterios diagnósticos específicos, en la práctica clínica diaria debemos de tener en cuenta tres factores fundamentales:

- ¿Existe un antecedente de toma de fármacos asociados a la aparición de síndromes tardíos?
- ¿Cuál es la relación temporal entre la toma del fármaco y la aparición del trastorno del movimiento?
- ¿Es el cuadro clínico compatible con los síndromes tardíos descritos?

Dentro de los distintos fenotipos de síndromes tardíos, destacan las discinesias tardías clásicas (movimientos coreicos estereotipados que afectan típicamente cara inferior: labios, lengua y región perioral; siendo infrecuente la afectación del frontalis). Estas discinesias tardías, dentro del cuadro clínico clásico, suelen asociarse a acatisia, estereotipias y/o distonía tardía[35]. Esta última típicamente afecta la región craneocervical, siendo particularmente frecuente el patrón de retrocollis. La distonía puede generalizarse extendiéndose a tronco con típicas posturas de opistótonos, mientras que la afectación de miembros conlleva abducción y rotación interna del brazo junto a la flexión del carpo a nivel distal[36]. La afectación focal o segmentaria con blefarospasmo y/o síndrome de Meige también puede ser frecuente. A diferencia de otros síndromes tardíos, la distonía tardía es particularmente más frecuente en varones jóvenes de edad media (40 años). La remisión de este fenotipo es infrecuente, concretamente en aquellos con una historia de exposición a neurolépticos de más de 10 años. Por último, las crisis oculogiras pueden aparecer como un fenómeno tardío en pacientes crónicamente expuestos a medicación antipsicótica[26]. Estas crisis oculógiras (consistentes en desviaciones de la cabeza y mirada del paciente hacia arriba y normalmente hacia un lado) pueden ser un motivo de consulta en el área de urgencias, siendo importante su diagnóstico diferencial con cuadros comiciales así como la identificación de antecedentes de exposición a fármacos ya que la reducción de estos es el principal tratamiento.

Otras distonías

No podemos olvidar que otras etiologías de distonía distintas a las adquiridas también pueden presentarse en el área de urgencias por un curso agudo/paroxístico como las discinesias paroxísticas de origen genético (cinesigénicas, no cinesigénicas y/o asociadas al ejercicio) así como cuadros distónicos episódicos relativamente agudos desencadenados por procesos intercurrentes (infecciones, alteraciones metabólicas, etc.) como ocurre en las enfermedades mitocondriales.

En la Tabla 7 y 8, se enumeran datos clínicos que nos pueden hacer sospechar una distonía adquirida en su valoración en el área de urgencias.

Tratamiento de la distonía[37]

La distonía aguda farmacológica responde de forma rápida a anticolinérgicos, siendo el más usado el biperideno. Se puede administrar intravenoso a dosis de 5 mg y tarda en hacer efecto 20 minutos. Si no hay respuesta, se puede repetir cada 30 minutos hasta un máximo de 20 mg (4 aplicaciones). Posteriormente se puede dejar una pauta oral (4-6 mg/24h) durante 1-7 días para prevenir recurrencia.

En la distonía tardía se recomienda suspender el fármaco antidopaminérgico. En el caso de persistencia, se puede valorar infiltración de toxina botulínica, inhibidores del VMAT (tetrabenazina 12,5-100 mg/24h), anticolinérgicos (trihexifenidilo 3-6 mg/24h) o cirugía de estimulación cerebral profunda.

Las distonías asociadas a lesión estructural pueden responder parcialmente a infiltración de toxina botulínica, inhibidores del VMAT, anticolinérgicos, baclofeno o clonazepam. El tratamiento con cirugía resulta más controvertido.

Se define **estatus distónico o tormenta distónica** a un gran empeoramiento de la distonía con contracciones musculares continuas y graves, provocado por infecciones, cambios farmacológicos o trauma. Puede provocar hiperpirexia, deshidratación, radbomiolisis, fracaso renal, neumonía aspirativa y fracaso multiorgánico, por lo que suelen requerir ingreso en UCI. Se debe evitar el factor desencadenante, reiniciar el fármaco suspendido recientemente o administrar otros fármacos antidistónicos. Si esto fracasa, se recomienda triple terapia con anticolinérgicos (trihexifenidilo 3-6 mg/24h), antagonistas dopaminérgicos (risperidona 2-6 mg/24h, sulpirida 200-800 mg/24h) y ahorradores de dopamina (tetrabenazina 12,5-100 mg/24h). La clonidina, clonazepam o baclofeno pueden ser también útiles. La sedación y anestesia general también es una opción terapéutica inmediata. En casos refractarios, pueden requerir cirugía de estimulación profunda de urgencia.

3.2 Corea y balismo

El corea es un trastorno del movimiento hipercinético que se define como un movimiento fluido, continuo y aleatorio, siendo esta última característica clave para su identificación y diferenciación de otros trastornos neurológicos. Asociados a este

Tabla 7. Principales características clínico-radiológicas de las causas de distonía adquirida más frecuentes

Tipo distonía adquirida	Edad inicio	Latencia/curso	Patrón corporal frecuente	Neuroimagen
Parálisis cerebral infantil	Infancia	Años/estático	Generalizada (predominio apendicular MMSS > MMII)	Lesiones bilaterales en ganglios de la base (putamen)
Lesión vascular	Adulto	Meses/estático	Hemistonía	Lesión en putamen contralateral
			Focal (miembro superior)	Lesión en tálamo contralateral
Desmielinizante	Adulto joven	Paroxístico	Focal o sementaria (miembro superior/inferior/ hemicara)	Lesión médula cervical, tronco-encéfalo, ganglios basales
Farmacológicas - reacciones agudas idiosincrásicas	-	Horas/autolimitado	Focal o segmentaria	Normal
Farmacológicas - tardías	Adulto joven	Meses o años/ estático progresivo	Retrocollis + dis-tonía tronco (opistótonos) + abducción y rotación interna del brazo	Normal
Funcional	Adulto joven	Agudo/estático progresivo	Inicio agudo + postura fija en reposo (ver tema de TMF)	Normal

fenómeno principal, aparecen otros signos clínicos como la paracinesia o la impersistencia motora (incorporación de los movimientos coreicos por parte del paciente a sus movimientos normales e incapacidad de realizar actividades o acciones de manera mantenida en el tiempo, respectivamente).

La clasificación de los síndromes clínicos que se manifiestan con corea se hará partiendo de: edad de inicio (infantil vs. edad adulta), tiempo de evolución (aguda, subaguda, crónica), distribución corporal (facial, hemicorporal, generalizada, etc.) y signos asociados.

Determinadas formas de presentación como los coreas de inicio agudo/subagudo serán evaluadas en urgencias con mayor probabilidad y, por tanto, centraremos en ellas este subapartado. Los coreas con menos de un año de evolución están asociados con más frecuencia a causas adquiridas, algunas de ellas tratables, lo cual nos obliga a hacer un despistaje de estas causas (Tabla 9).

En estos pacientes deberemos plantear un estudio básico en el área de urgencias teniendo en cuenta su cronología, antecedentes y edad de aparición (Figura 3).

Algunos aspectos clínicos nos podrán ayudar en el diagnóstico diferencial tan amplio de los pacientes que debutan con este trastorno del movimiento. Ejemplo de ellos puede ser la distribución del corea[38]. Mientras que el corea en la enfermedad de Huntington afecta predominantemente a la hemicara superior (además de ser generalizada), en el corea de origen farmacológico (como ya vimos en el apartado de distonía/discinesias inducidas por fármacos) predominarán su afectación orolingual y cierto carácter estereotipado. Por el contrario, al igual que en otros trastornos del movimiento adquiridos, una distribución hemicorporal será sugestivo de un origen estructural/lesional. Hasta un 4 % de pacientes con ictus pueden desarrollar un trastorno del movimiento posterior, siendo el corea el más frecuente seguido de la distonía. A diferencia de esta última o del parkinsonismo, el corea suele tener una manifestación aguda (horas-días) tras la lesión. Es más frecuente en pacientes adultos de edad más avanzada y las localizaciones más frecuentemente asociadas son núcleos de territorio profundo como el subtálamo y núcleo caudado. Las lesiones en este último núcleo pueden asociar con más frecuencia que en otras localizaciones la aparición de un trastorno de conducta (apatía, abulia, confusión) asociado al movimiento.

Tabla 8. Datos clínicos de sospecha para distonía adquirida en área de urgencias

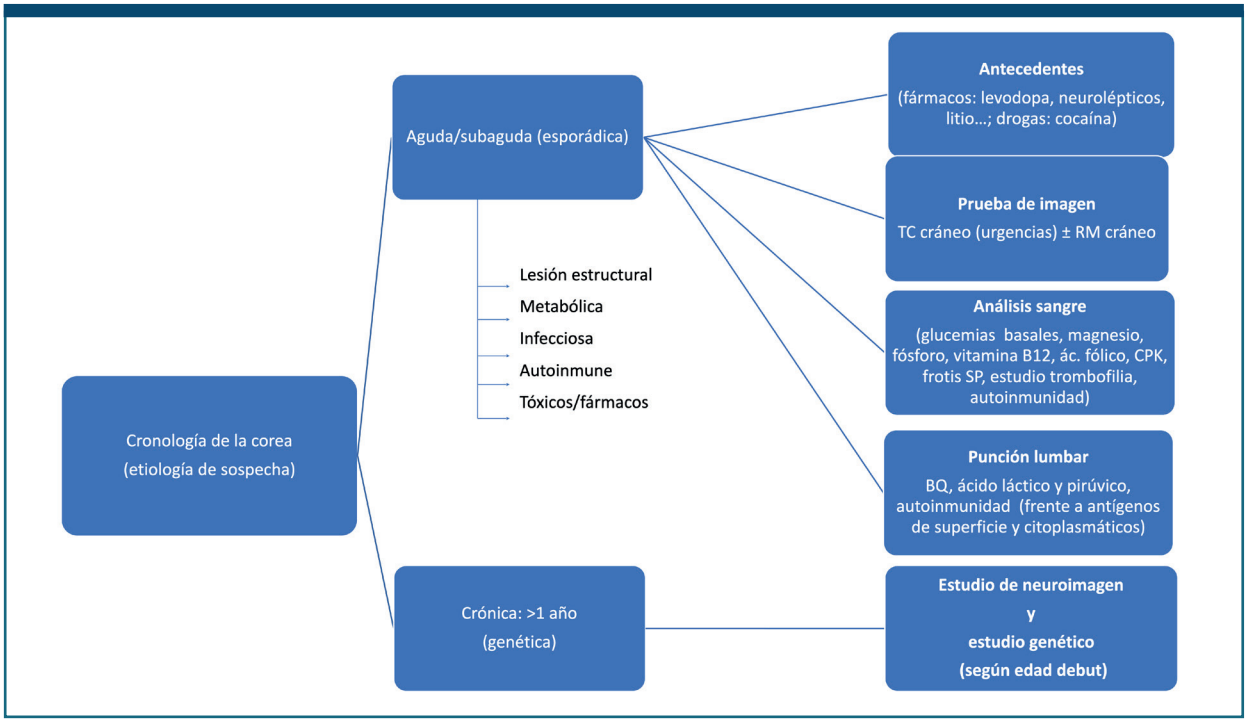
Aparición repentina y progresión rápida
Hemidistonía
Distonía focal o segmentaria de inicio en la infancia sin progresión a generalizada
Distonía cervical (retrocollis) de inicio en edad adulta
Presencia de espasmos tónicos dolorosos
Antecedente de consumo de fármacos antidopaminérgicos y/o drogas
Postura fija en reposo y no reducible

Tabla 9. Principales etiologías de corea adquirida

Asociadas a lesiones estructurales	• Lesiones vasculares (agudas, en territorio profundo) • Menos frecuente: tumores
Metabólica/ sistémico	• Hiperglucemia no cetogénica/hipoglucemia (menos frecuente) • Alteraciones iónicas (hipocalcemia, hipo/ hipernatremia, uremia) • Hipertiroidismo • Hipo/hiperparatiroidismo • Policitemia vera
Asociada a fármacos/tóxicos	• Levodopa • Anticolinérgicos • Litio • Retirada de neurolépticos • Cocaína, anfetaminas
Autoinmunes	• En edad infantil: corea de Syndenham • En edad adulta: - Enfermedades reumatológicas (LES, SAF...) - Cuadros neurológicos autoinmunes (anti-CRMP-5, anti-NMDA, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-IgLON5, anti-Hu, anti-Yo...)
Otras etiologías	• Corea gravídica, infecciones (toxoplasmosis, VIH, prionopatías), tras circulación extracorpórea

Otras causas que pueden aparecer asociadas a hemicorea o corea generalizado con una marcada asimetría (de inicio agudo/subagudo) son alteraciones metabólicas/sistémicas como la hiperglucemia no cetogénica y la policitemia vera. La primera es más frecuente en mujeres y podremos diagnosticarla con facilidad, con una determinación de glucemia en el momento de aparición del movimiento, incluso en paciente sin historia previa de diabetes[39]. La neuroimagen puede ser normal o aparecer una hiperdensidad/hiperintensidad de señal en TC/RM T1 de cráneo

Figura 3. Estudio etiológico de causas de corea



en el putamen y caudado, que suele ser asimétrica y de predominio en el lado contralateral al corea. La corrección de las cifras de glucemia es el principal tratamiento en la mayoría de casos, en ocasiones es necesario un tratamiento sintomático del corea al persistir esta durante semanas o pocos meses.

Los coreas de causa autoinmune suelen tener una presentación subaguda, y pueden estar asociadas a otras manifestaciones neurológicas (confusión, deterioro cognitivo, ataxia, trastornos del sueño, entre otros). Es importante su diagnóstico temprano ya que varios de estos cuadros van a responder a distintos tipos de inmunoterapia (inmunoglobulinas intravenosas, corticoides o terapia inmunosupresora). Podremos encontrar coreas asociados a cuadros autoinmunes sistémicos como el lupus eritematoso o síndrome antifosfolípido primario. Además, también pueden aparecer en el contexto de encefalitis por anticuerpos frente a antígenos citoplasmáticos (anti-Hu, anti-Yo, etc.) o de superficie (anti-NMDA, anti-CASPR2, anti-LGI1 o anti-IgLON5, entre otros). Algunas características clínicas nos podrán orientar en este diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la aparición del cuadro en mujeres adultas jóvenes y asociando movimientos estereotipados orolinguales y de miembros nos puede orientar a cuadros anti-NMDA. La aparición de crisis distónicas facio-braquiales en pacientes de edad más avanzada es altamente sugestiva de encefalitis anti-LGI1. La asociación en un paciente de edad avanzada de un cuadro de corea con trastornos del sueño (REM y no REM), deterioro cognitivo y alteración de mirada vertical debe hacernos sospechar cuadros autoinmunes por anticuerpos anti-IgLON5[40].

La edad de aparición es otro parámetro importante a tener en cuenta. En niños, el corea de Sydenham es la forma de corea adquirido más frecuente y puede tener una presentación de hemicorea o de corea generalizado muy asimétrico. En las mujeres embarazadas, puede aparecer el denominado corea gravídico. Este término no constituye una etiología específica en sí misma y nos debe obligar a hacer un despistaje de otras causas (adquiridas y no adquiridas) subyacentes. Las pacientes que tuvieron corea de Sydenham en la infancia pueden tener una reaparición del corea durante el embarazo y con la toma de anticoncepción oral. Este tipo de corea suele mejorar espontáneamente en el tercer trimestre o tras el parto, no siendo necesario tratamiento sintomático en la mayoría de las ocasiones.

Finalmente, otro aspecto fundamental que nos orientará en la etiología de un cuadro de corea en el área de urgencias será si existe consumo previo de fármacos (levodopa, litio, anticolinérgicos,

retirada reciente de neurolépticos, entre otros...) así como de drogas de abuso como cocaína o metanfetaminas.

3.3 Mioclonías

Las mioclonías son movimientos bruscos y breves derivados de una contracción muscular (mioclonía positiva) o cese brusco de tono muscular (mioclonía negativa o asterixis). Según su localización pueden ser focales (un segmento corporal) o generalizadas.

Una de las causas más frecuentes de mioclonías en la urgencia es la encefalopatía metabólica (alteraciones iónicas, uremia, hipercapnia, hiperamonemia, etc.) y farmacológica, incluyendo el síndrome serotoninérgico y neuroléptico previamente mencionados. Además, la hipoxia cerebral puede ocasionar dos trastornos mioclónicos: estatus epiléptico mioclónico y el síndrome de Lance-Adams. El primero es indicativo de un mal pronóstico y suele comenzar horas después del evento anóxico; suelen ser mioclonías generalizadas y multifocales. El síndrome de Lance Adams tiene un inicio diferido en semanas-meses en pacientes supervivientes de una parada cardiorrespiratoria y suele cursar con mioclonías inducidas por el movimiento y reflejas a estímulos sensitivos.

Según su topografía se clasifican en corticales, cortico-subcorticales, subcorticales y periféricas; dicha clasificación puede orientar el tratamiento (Tabla 10).

3.4 Tics

Los tics son movimientos o vocalizaciones breves estereotipadas, suprimibles al menos parcialmente por la voluntad, que van precedidas de una urgencia premonitoria de realizarlos. El motivo de consulta frecuente en urgencias puede ser la aparición de tics *de novo*, en el que un correcto proceso diagnóstico es imperioso, o bien la exacerbación de un síndrome de tics previo. El empeoramiento de los tics puede ocurrir en contexto de estrés/ansiedad, cansancio, infecciones o fármacos (sobre todo estimulantes). El estatus de tics o el síndrome de Tourette maligno supone una emergencia en la que se producen una gran frecuencia de tics con autolesiones, así como alteraciones del comportamiento, que no pueden ser controladas voluntariamente. Es importante esclarecer que muchos de estos casos se han reconocido como un solapamiento funcional sobre un cuadro de tics previo[41].

El tratamiento de los tics en urgencias puede realizarse con deplecionadores de dopamina (tetrabenazina 12,5-100 mg/24h) o antipsicóticos (aripiprazol 5-15 mg/24h). Los estabilizadores del ánimo pueden ser útiles. Los tics focales refractarios se pueden tratar con toxina botulínica. En casos refractarios, la estimulación cerebral profunda puede ser un tratamiento útil.

4. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Si bien ya se han ido comentando a lo largo del capítulo, en la Tabla 11 se relata una relación de trastornos del movimiento en urgencias y la relación de potenciales fármacos causales.

5. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO FUNCIONAL

Como definimos en el capítulo 77, los trastornos del movimiento funcional (TMF) son un tipo de trastorno neurológico funcional cuya manifestación cursa con alteración (exceso o falta) de movimiento. Los TMF se benefician de una atención temprana para aplicar las medidas terapéuticas (abordaje multidisciplinar por neurología, psiquiatría y fisioterapia) que hasta la fecha han evidenciado eficacia clínica. Para ello, es necesario un diagnóstico precoz del síndrome, que disminuya la iatrogenia y duplicidad de pruebas complementarias.

El diagnóstico positivo ya descrito con anterioridad se basa en apreciar durante la anamnesis y la exploración, síntomas y/o signos incongruentes e inconsistentes con aquella semiología neurológica producida por una alteración estructural o degenerativa del sistema nervioso. La detección de los denominados signos positivos durante la exploración nos permite iniciar o reafirmar la sospecha diagnóstica clínica. Como ya indicamos en el capítulo 77, ninguno de estos signos es patognomónico ni diagnóstico *per se*, sino en conjunción con la anamnesis y el resto del examen físico[42]. En la tabla correspondiente del capítulo 77, se enumeran varios de estos signos y se evidencia cómo presentan una elevada especificidad aunque una baja sensibilidad. Además, bastantes de ellos tienen una buena concordancia inter-observador, lo

Tabla 10. Clasificación topográfica y tratamiento de las mioclonías

Topografía	Tipos	Tratamiento
Corticales	• Farmacológicas (opiáceos, tricíclicos, litio, cefepime, carbapenems, etc.) • Toxico-metabólicas • Neurodegenerativas (ECJ, EA, Lewy) • Epilepsias mioclónicas progresivas • Postanóxicas	• Levetiracetam 1000-3000 mg/24h • Clonazepam 1-3 mg/24h • Valproico 500-2000 mg/
Cortico-subcorticales	• Mioclonías asociadas a epilepsia (ausencias, mioclónica juvenil)	• Valproico 500-2000 mg/24h • Levetiracetam 1000-3000 mg/24h
Subcorticales	• Mioclonías esenciales • Distonía-mioclónica • Mioclonías reticulares • Opsoclono-mioclono • Mioclono palatino	• Clonazepam 1-3 mg/24h • Zonisamida 300-500 mg/24h • Toxina botulínica (distonía o mioclono palatino)
Periféricas	• Espasmo hemifacial (diferente fisiopatología)	• Toxina botulínica • Carbamacepina 200-1200 mg/24h

Tabla 11. Trastornos del movimiento en Urgencias inducidos por fármacos

Trastorno del movimiento	Fármacos
Corea	Frecuente: levodopa
	Infrecuente: fenitoína, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos, estrógenos, cocaína, baclofeno, trazadona, anticolinérgicos
Mioclonías	Frecuente: ISRS
	Infrecuente: antidepresivos tricíclicos, litio, inhibidores de la MAO, carbamazepina, antibióticos como penicilina y cefalosporinas, cocaína, opiáceos, amantadina, levodopa, bromocriptina
Temblor	Frecuente: antipsicóticos, valproato, alcohol, simpaticomiméticos
	Infrecuente: opiáceos, inmunosupresores, hipoglucemiantes, antibióticos y antivirales, anticonvulsivos, antiarrítmicos, antidepresivos, xantinas, corticoesteroides, tiroxina, amiodarona
Distonía	Frecuente: antidopaminérgicos (incluyendo antieméticos), levodopa
	Infrecuente: agonistas dopaminérgicos, fenitoína, carbamazepina, antidepresivos ISRS y tricíclicos, cocaína
Parkinsonismos	Frecuente: antidopaminérgicos (incluyendo antieméticos)
	Infrecuente: flunarizina, cinarizina, antidepresivo tricíclico, tacrina, agentes quimioterapéuticos, carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, MPTP
Tics	Infrecuente: carbamazepina, fenitoína, dextroanfetamina, metilfenidato, cocaína
Acatisia	Frecuente: antidopaminérgicos
	Infrecuente: antidepresivos tricíclicos, ISRS, antagonistas de calcio

cual hace que sean una herramienta diagnóstica útil en el área de urgencias[43].

El triaje en el área de urgencias de los TNF no se encuentra estandarizado, requiriendo en la mayoría de casos de múltiples valoraciones por especialistas, duplicidad de pruebas complementarias, retraso diagnóstico e incertidumbre en pacientes y familiares. La etiología funcional debe ser planteada cuando surja la sospecha clínica, proponiéndose de una manera empática y libre de juicios dentro del diagnóstico diferencial, al igual que se plantearía otra posibilidad etiológica para otro trastorno neurológico. La propuesta de esta posibilidad etiológica requerirá en un

gran porcentaje de casos de la valoración de neurología. Es necesario recordar que los TNF pueden presentarse en conjunción con un trastorno neurológico «orgánico». No es infrecuente que encontremos en pacientes el denominado «componente neurológico funcional sobreañadido». Este componente asociado o sobreañadido puede en ocasiones tener una manifestación más llamativa y ser incluso el principal causante de la valoración en urgencias (ejemplo: hemiparesias funcionales en parálisis faciales periféricas, dolor lumbar o crisis de migraña). Además, algunos pacientes requerirán la realización de protocolos de actuación estandarizados para otras patologías con las cuales plantean diagnóstico diferencial. Un ejemplo es la debilidad funcional, que puede ser clasificada inicialmente en urgencias bajo la sospecha de ictus. De hecho, la paresia funcional puede llegar a corresponder hasta el 8-10 % de los cuadros clínicos que semiológicamente sugieren un ictus isquémico sin serlo (denominados *stroke mimics*), por detrás de la migraña y crisis epilépticas[44]. En estos casos, por ejemplo, debido a la posible morbimortalidad asociada a un retraso diagnóstico y de tratamiento en el ictus, es necesario iniciar el protocolo establecido en urgencias para su tratamiento.

La emisión de la sospecha diagnóstica y de la confirmación del diagnóstico de manera empática puede ser el primer paso en el abordaje terapéutico de estos pacientes. La comunicación del diagnóstico de una manera correcta puede tener en sí misma un efecto terapéutico. Las ideas preconcebidas de enfermedad por parte del paciente juegan un papel importante en el origen y la perpetuación de los síntomas funcionales. Ello hace que con una explicación adecuada podamos conseguir desarticular un pensamiento erróneo sobre el qué y el por qué le ocurren estos síntomas al paciente. Las claves para una comunicación efectiva del diagnóstico fueron descritas en el capítulo 77.

En definitiva, es necesario incorporar la etiología funcional dentro del diagnóstico diferencial de la patología neurológica atendida en el área de urgencias cuando haya una sospecha clínica razonable. El retraso diagnóstico de estos trastornos genera iatrogenia, un mayor consumo de recursos y un peor pronóstico de recuperación[45]. El papel del especialista en neurología en urgencias es fundamental para establecer el diagnóstico diferencial, el manejo de creencias del paciente sobre sus síntomas y la emisión de un diagnóstico de manera correcta, pudiendo ser el primer paso del abordaje terapéutico[46].

BIBLIOGRAFÍA

1. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. Can J Psychiatry 2012;57(08):512-518.
2. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. Drugs R D 2015; 15:45-62.
3. Berardi D, Dell'Atti M, Amore M, et al. Clinical risk factors for neuroleptic malignant syndrome. Hum Psychopharmacol 2002; 17:99-102.
4. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: a neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management. Asian J Psychiatr 2017;29:106-109.
5. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry 1989;50:18-25.
6. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis and management. Prim Care Companion CNS Disord 2018;20(01):17r02185
7. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. Biol Psychiatry 2006;59(11):1046-1051.
8. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. Med Hypotheses 2000;55:218-24.
9. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM 2003;96(09):635-642.
10. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. Can Fam Physician 2008;54(07):988-992.
11. Gandhi SE, Newman EJ, Marshall VL. Emergency presentations of movement disorders. Pract Neurol 2020; 20:270-279.
12. Fernandez, H.H., Friedman, J.H. Acute Parkinsonism. In: Frucht, S. (eds) Movement Disorder Emergencies. Current Clinical Neurology. Humana Press, Totowa, NJ; 2013.
13. LaFaver K, Espay AJ. Diagnosis and Treatment of Functional (Psychogenic) Parkinsonism. Semin Neurol. 2017;37:228-232.
14. Edinoff AN, Kaufman SE, Hollier JW, Virgen CG, Karam CA, Malone GW, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Catatonia: Clinical Overview of the Diagnosis, Treatment, and Clinical Challenges. Neurol Int. 2021;13:570-586.
15. Melamed E, Ziv I, Djaldetti R. Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22:S379-84.

16. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. J Parkinsons Dis 2013; 3:255-69.
17. Verhagen Metman L, Espay AJ. Teaching Video NeuroImages: The underrecognized diphasic dyskinesia of Parkinson disease. Neurology. 2017; 89:e83-e84.
18. Cubo E, Gracies JM, Benabou R, Olanow CW, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Early Morning Off-Medication Dyskinesias, Dystonia, and Choreic Subtypes. Arch Neurol. 2001; 58:1379-1382.
19. Onofrj M, Bonanni L, Cossu G, Manca D, Stocchi F, Thomas A. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. Park Relat Disord 2009;15:S233-6.
20. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of Psychosis in Parkinson's Disease: Emphasizing Clinical Subtypes and Pathophysiological Mechanisms of the Condition. Parkinsons Dis. 2017; 2017:3256542.
21. Samuel M, Rodriguez-Oroz M, Antonini A, Brotchie JM, Ray Chaudhuri K, Brown RG, Galpern WR, Nirenberg MJ, Okun MS, Lang AE. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease:Management, Controversies, and Potential Approaches HHS Public Access. Mov Disord 2015;30:150-9.
22. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. Arch Neurol 2010;67:58-63.
23. Palma JA, Gómez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, Martínez J, Tijero B, Berganzo K, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? Mov Disord. 2015;30:639-645.
24. Tateno F, Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y, Mouri T, Uchiyama T, Yamamoto T. Incidence of emergency intestinal pseudo-obstruction in Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc 2011;59:2373-5.
25. Yeung EYH, Cavanna AE. Sleep attacks in patients with Parkinson's disease on dopaminergic medications: a systematic review. Mov Disord Clin Pract 2014;1:307-16.
26. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. Lancet Neurol 2016;15:405-19.
27. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and Classification of Dystonia : A Consensus Update. 2013;28:863-73.
28. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain. 1994;117:859-76.
29. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: The Lausanne Stroke Registry. J Neurol Sci. 1997;146:109-16.
30. Alarcón F, Zijlmans JCM, Dueñas G, Cevallos N. Post-stroke movement disorders: Report of 56 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1568-74.
31. Gupta N, Pandey S. Post-Thalamic Stroke Movement Disorders: A Systematic Review. Eur Neurol. 2018;79:303-14.
32. Narbona J, Obeso JA, Tuñon T, Martinez-Lage JM, Marsden CD. Hemi-dystonia secondary to localised basal ganglia tumoru. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984;47:704-9.
33. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. J Neurol Sci. 2013;328:1-8.
34. Trompetto C, Avanzino L, Bove M, et al. Investigation of paroxysmal dystonia in a patient with multiple sclerosis: A transcranial magnetic stimulation study. Clin Neurophysiol. 2008;119:63-70.
35. Mulroy E, Balint B, Bhatia KP. Tardive syndromes. Pract Neurol. 2020;20:368-76.
36. Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. Brain. 1998;121:2053-66.
37. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. Expert Opin Pharmacother. 2010 Jan;11(1):5-15. doi: 10.1517/14656560903426171. PMID: 20001425; PMCID: PMC3495548.
38. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. Lancet Neurol. 2006;5:589-602.
39. Termsarasab P. Chorea. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25:1001-35.
40. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: Syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. Brain. 2018;141:13-36.
41. Robinson S, Hedderly T. Novel Psychological Formulation and Treatment of "Tic Attacks" in Tourette Syndrome. Front Pediatr 2016;4:155.
42. Gasca-salas C, Lang AE. Neurologic diagnostic criteria for functional neurologic disorders. In: Handbook of Clinical Neurology. 2016.
43. Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. Vol. 376, The BMJ. 2022.
44. Anderson JR, Nakhate V, Stephen CD, Perez DL. Functional (Psychogenic) Neurological Disorders: Assessment and Acute Management in the Emergency Department. Semin Neurol. 2019;39.
45. Stephen CD, Fung V, Lungu CI, Espay AJ. Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and

Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. JAMA Neurol. 2021;78.
46. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, et al. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. Lancet Neurol. 2022;21:537-50.

CAPÍTULO 79

Trastornos cerebelosos y ataxias degenerativas

Jon Infante Ceberio
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Leire Manrique Arregui
Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Ana Lara Pelayo Negro
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos cerebelosos comprenden un amplísimo y heterogéneo grupo de enfermedades que incluye más de 200 entidades diferentes. Tienen en común su presentación clínica, caracterizada por la incoordinación de los movimientos voluntarios, con alteraciones del equilibrio, de los movimientos oculares, del tono muscular, de los movimientos finos y del habla[1]. Se les conoce también con el término ataxia, el cual tiene una doble acepción. Por un lado, llamamos ataxia al conjunto de signos neurológicos causados por una enfermedad cerebelosa. Por otro, denominamos ataxias a un amplio grupo de enfermedades degenerativas, muchas de ellas genéticas, que cursan con la degeneración del cerebelo y/o sus vías de conexión. La ataxia también puede ser causada por lesiones de la médula espinal y el sistema nervioso periférico (ataxia sensorial). Atendiendo a su etiología, las ataxias pueden clasificarse en adquiridas, hereditarias y degenerativas no hereditarias (Figura 1). Las ataxias adquiridas pueden ser secundarias a un proceso infeccioso, tumoral, vascular, autoinmune, carencial o tóxico, entre otros[2]. Muchas de las ataxias degenerativas tienen una causa genética (más de 100 subtipos). El tipo de mutaciones identificadas es muy heterogéneo, pero son particularmente frecuentes las expansiones de secuencias repetitivas. Estas están detrás de las formas más frecuentes de ataxia hereditaria como la ataxia de Friedreich[3], el CANVAS[4] y algunas ataxias dominantes[5]. Actualmente, incluso aplicando las últimas técnicas de secuenciación genética (NGS), más de un tercio de los casos de ataxia genética quedan sin diagnóstico etiológico.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cerebelosas pueden presentarse a lo largo de todas las etapas de la vida, con algunas preferencias de grupos de edad en función de su etiología. No se conoce con precisión su impacto global en términos de prevalencia, en parte por la enorme heterogeneidad etiológica y también por otros factores como la geografía, el origen étnico y la consanguinidad, que influyen en la prevalencia de las formas genéticas. Estudios recientes estiman una prevalen-

Figura 1. Clasificación de las enfermedades cerebelosas o ataxias

Ataxias secundarias o adquiridas

Ataxias hereditarias
- Autosómico dominantes
- Autosómico recesivas
- Ligadas al CrX
- Mitocondriales
- Congénitas

Ataxias degenerativas no hereditarias
- Atrofia multisistémica cerebelosa
- Ataxia esporádica e idiopática del adulto (SAOA)

cia de hasta 26 casos por 100 000 habitantes en niños. Las ataxias hereditarias tienen una prevalencia de 2,7/100 000 las formas autosómico dominantes y en torno a 3,7/100 000 las formas recesivas[6].

3. CLÍNICA

Los pacientes van a presentar al menos alguna de las manifestaciones clínicas que conforman un síndrome cerebeloso, de manera aislada o muy frecuentemente acompañadas de síntomas de afectación de otros sistemas neurológicos o extraneurológicos. La inestabilidad de la marcha es la forma de presentación más habitual, con gravedad y progresión variable dependiendo de la etiología. Es frecuente que exista disartria y normalmente la exploración mostrará diversas alteraciones en los movimientos oculares, siendo los más característicos el nistagmo, el seguimiento ocular de tipo sacádico y una dismetría de las sacadas. Es habitual encontrar dismetría y descomposición del movimiento en las maniobras índice-nariz y talón-rodilla, así como temblor cinético o intencional. Puede existir además hipotonía muscular. Cuando se afecta de manera preferente al vermis cerebeloso predominan los síntomas axiales, con marcha atáxica y escaso componente apendicular. Además de las manifestaciones motoras, cada vez es más reconocido un trastorno cognitivo-afectivo formando parte del síndrome cerebeloso. En los casos en los que existen manifestaciones extracerebelosas estas pueden incluir piramidalismo (ataxias espásticas), neuropatía periférica, movimientos anormales, epilepsia, deterioro cognitivo y alteraciones retinianas, entre otras.

4. TRASTORNOS CEREBELOSOS SECUNDARIOS O ADQUIRIDOS

Son numerosas las enfermedades que pueden afectar estructural o funcionalmente al cerebelo y causar ataxia, se resumen en la Figura 2[2].

- Los ictus isquémicos o hemorrágicos en el territorio vertebrobasilar son una de las causas más frecuentes de ataxia de presentación aguda.

- Puede haber afectación cerebelosa en el curso de las enfermedades inflamatorias sistémicas y/o del SNC. Entre las más frecuentes se encuentra la esclerosis múltiple, pero existen otras entidades más raras como el CLIPPERS. También las enfermedades inflamatorias sistémicas como el lupus, Behçet o síndrome de Sjögren pueden afectar en ocasionalmente al cerebelo.

- Un grupo etiológico importante lo constituyen las ataxias autoinmunes[7,8]. Algunas se presentan de manera aguda y otras de manera subaguda-crónica. Dentro de las primeras la cerebelitis postinfecciosa es una de las más frecuentes, habitualmente tras infecciones virales más comúnmente en niños. Otras formas menos frecuentes son el síndrome opsoclono-mioclono-ataxia, que puede ser paraneoplásico asociado a neuroblastoma, o la variante Miller-Fisher del SGB, asociada a anticuerpos anti-GQ1b. Más frecuentemente las ataxias autoinmunes tienen un curso subagudo. Es el caso de la degeneración cerebelosa paraneoplásica. Este síndrome puede preceder o acompaña a diversos tipos de cáncer siendo los más comunes el ginecológico y el microcítico de pulmón. Se asocian a la presencia en suero y/o en LCR de diferentes anticuerpos frente a antígenos intracelulares (Figura 2). Existen otras ataxias autoinmunes habitualmente no paraneoplásicas, la más frecuente está asociada a la presencia de anticuerpos anti GAD-65, que habitualmente tiene un curso crónico. También en esta categoría está la ataxia asociada a celiaquía y las tiroidopatías autoinmunes. Los datos clínicos que deben hacernos sospechar una ataxia autoinmune incluyen: un curso clínico subagudo, la presencia de inflamación en el LCR (pleocitosis y/o BOC+), la historia personal o familiar de autoinmunidad, la presencia de un título elevado de autoanticuerpos no asociados a ataxia y ausencia de atrofia cerebelosa marcada en la RMN.

- La enfermedad tumoral primaria o metastásica es también una causa frecuente de enfermedad cerebelosa.

- Diferentes procesos infecciosos pueden afectar al cerebelo. Entre los más frecuentes se encuentran las infecciones virales del grupo herpes (VVZ, VEB) que afectan con mayor frecuencia a niños. En adultos, sobre todo inmunocomprometidos, debemos considerar sobre todo la infección por listeria. Las infecciones bacterianas crónicas como la enfermedad de Whipple o las priónicas son mucho menos frecuentes.

Figura 2. Ataxias secundarias o adquiridas. Pruebas diagnósticas

Agudas	*Fármacos (que pueden causar ataxia)	Pruebas diagnósticas
• Enfermedad cerebrovascular • Enfermedad desmielinizante (EM) • Infecciosa (VEB, VVZ, listeria, ...) • Tóxica (OH, Mercurio, Talio) • Fármacos* • Hipomagnesemia • Autoinmune (postinfecciosa, SMF, SOMA) • Carencial (EW)	**Antiepilépticos** DFH, CBZ, FB, VGB, GBP **Quimioterápicos** 5-FU, capecitabina, MTX, citarabina cisplatino, paclitaxol (sensorial) **Inmunosupresores** Inhibidores calcineurina, ciclosporina **Antiarrítmicos** Amiodarona, procainamida litio **Antibióticos** Metronidazol, mefloquina, isoniazida	RMN craneal (± medular) LCR (BQ, BOC, Ac) Serologías (VEB, VVZ, CMV) Autoanticuerpos: Onconeuronales: Hu, Yo, Ri, Tr, Ma2, CV2 Superficie: mGluR1, VVGC Anti-GAD, anti-gliadina, anti-TG2, TPO, GQ1B Bioquímica: perfil hepático, Mg, vit E, B12 EMG-ENG-PESS
Subagudas-crónicas		
• Autoinmune (paraneoplásica y no paraneoplásica}** • Malformativa (Chiari) • Tóxica (OH, metales pesados) • Infecciosa (Whipple, ECJ) • Tumoral (primaria o metastásica) • Siderosis superficial • Carencial (B12, Vit E)		

SMF: síndrome de Miller-Fisher; SOMA: síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia; EW: encefelopatía de Wenicke.

- Son muchos los fármacos que pueden provocar ataxia, incluso con dosis y niveles dentro del rango terapéutico. Se recogen en la Figura 2.

- Entre los tóxicos el alcohol es el más frecuente, pudiendo causar tanto ataxia aguda por intoxicación etílica como una ataxia crónica tras un consumo excesivo durante años. En este caso la degeneración cerebelosa afecta de manera predominante al vermis superior, causando una ataxia truncal. Otros tóxicos como el mercurio o el talio pueden también causar ataxia.

- En el contexto de alcoholismo o desnutrición, pero también fuera de ellos hay que considerar las ataxias carenciales, como la encefalopatía de Wernicke, causada por un déficit de vitamina B1, la ataxia sensorial causada por déficit de vitamina B12 y un síndrome cerebeloso crónico asociado a déficit de vitamina E.

- La patología malformativa de fosa craneal posterior tipo Chiari y sus variantes es también una causa reconocida de ataxia, al igual que la siderosis superficial infratentorial. En esta última es característica la presencia de hipoacusia y es muy importante el estudio detallado de la RMN en secuencias T2 y de susceptibilidad magnética para detectar el característico ribete hipointenso sobre estructuras infratentoriales (Figura 3).

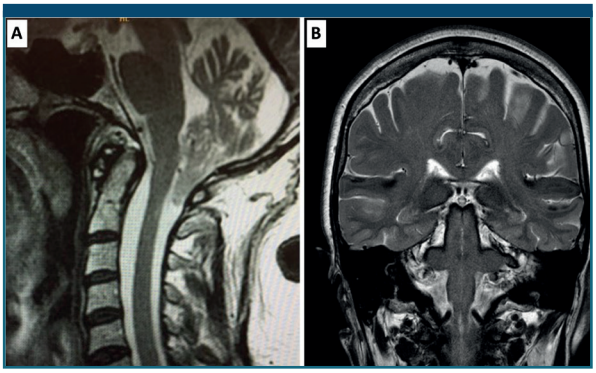
5. ATAXIAS HEREDITARIAS

Hay más de 100 subtipos genéticos identificados e incluyen formas autosómicas dominantes, recesivas, ligadas al cromosoma X y mitocondriales[1]. Se produce una degeneración primaria y predominante del cerebelo o espinocerebelosa, a la que a menudo se asocia una degeneración de otras estructuras, por lo que se pueden añadir otras manifestaciones clínicas (espasticidad, neuropatía, demencia, epilepsia, etc.). La combinación con piramidalismo es relativamente frecuente y se solapa clínicamente con algunas formas de paraparesia espástica hereditaria.

5.1 Ataxias autosómicas recesivas

Comprende un amplio número de síndromes clínico-genéticos que en general tienen una edad de inicio por debajo de los 40 años, aunque existen ejemplos de formas con inicio más tardío[9-11]. Para su designación suele usarse el acrónimo ARCA (autosomal recessive cerebellar ataxia). Comprende dos grandes categorías: la ataxia de Friedreich (AF) (~25 % de las ARCA), y un creciente y complejo grupo de síndromes de ataxia precoz y tardía diferentes de la AF. Entre estas últimas, las expansiones en el gen *RFC-1*, asociadas al síndrome CANVAS[4], son una de las más frecuentes. En la Tabla 1, recogemos una versión modificada y actualizada de una didáctica clasificación de

Figura 3. Imagen RMN en dos tipos de ataxia secundaria



A) Chiari tipo 1. B) Siderosis superficial.

estos síndromes AR, basada en la presentación fenotípica[12].

5.1.1 Ataxia de Friedreich

La AF es la forma más frecuente de ataxia hereditaria, con una prevalencia de 4,7/100 000. La herencia es AR. El gen *FXN* está localizado en el cromosoma 9p. La mutación génica consiste en una expansión intrónica y homocigótica del triplete GAA que varía entre 70 y 1000 repeticiones. En una pequeña proporción de casos puede haber una expansión en un alelo y una mutación puntual en el otro. El producto del gen es la frataxina, una proteína de distribución ubicua, que es más abundante en los tejidos afectados por la enfermedad (sistema nervioso, corazón y páncreas). La expansión intrónica GAA interfiere en el proceso de transcripción a nivel del RNA y conduce a una reducción de la expresión de frataxina. La frataxina es una proteína mitocondrial, y su déficit origina disfunción de las mitocondrias, que, a la postre, probablemente sea la responsable de los cambios degenerativos de la AF[3].

En la anatomía patológica la médula espinal es macroscópicamente atrófica, sobre todo por el adelgazamiento de los cordones posteriores. Por el contrario, el cerebelo no suele estar muy reducido de tamaño por la preservación relativa del neocerebelo, el más voluminoso. Es característica la degeneración de los núcleos dentados. En el corazón se observa hipertrofia ventricular y fibrosis intersticial, con presencia ocasional de necrosis de fibras e infiltrados inflamatorios.

El comienzo sintomático suele ocurrir antes de los 20 años, sin embargo, un 25 % tiene una edad de inicio por encima de los 25 años. La inestabilidad de la marcha es la forma habitual de presentación. El cuadro clínico establecido incluye semiología neurológica, esquelética, cardíaca y endocrinológica. Hay ataxia cerebelosa progresiva y es muy característico observar intrusiones sacádicas durante el seguimiento ocular. En el curso de la enfermedad suele aparecer debilidad por déficit piramidal en las piernas. Los reflejos miotáticos, excepto el mandibular, están abolidos y las respuestas plantares son extensoras. En las formas de inicio tardío los reflejos miotáticos pueden estar preservados o incluso exaltados. Otro hallazgo constante es la hipopalestesia de predominio distal y en las extremidades inferiores que, a menudo, se manifiesta por marcha tabética y signo de Romberg positivo. En casos muy avanzados, puede haber baja agudeza visual con atrofia óptica y sordera neurosensorial. La semiología esquelética puede incluir cifoescoliosis y pie cavo (Figura 4). Los síntomas cardíacos aparecen en una minoría de enfermos en las fases iniciales de la enfermedad, si bien estos se incrementan en frecuencia con el transcurso de los años. En torno al 30 % de los casos desarrolla diabetes mellitus. La clínica es progresiva y en su forma clásica lleva a la silla de ruedas tras una duración sintomática media de 10-15 años. En gran medida, la esperanza de vida depende de la gravedad de la miocardiopatía y suele estar reducida de media a los 40-50 años.

Las pruebas de neuroimagen suelen mostrar una atrofia de la médula espinal, con muy discreta o ausente atrofia cerebelosa (Figura 4). La neuronopatía sensitiva justifica la atenuación o ausencia de los potenciales de acción de los nervios sensitivos y de los potenciales evocados somatosensoriales. La degeneración de la vía piramidal se correlaciona con una prolongación del tiempo de conducción motora central estudiado mediante la estimulación magnética transcraneal. La prueba esencial para el diagnóstico es la detección de la mutación dinámica GAA en el gen *FXN*.

La omaveloxolona es el primer fármaco aprobado con capacidad para modificar la progresión de la enfermedad. Son cruciales las medidas de fisioterapia-rehabilitación, la cirugía ortopédica de las deformidades esqueléticas en pacientes cuidadosamente seleccionados, y el tratamiento específico de la miocardiopatía y de la diabetes mellitus[3].

5.1.2 Ataxia cerebelosa asociada a expansiones RFC-1 (CANVAS)

El síndrome CANVAS (*cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome*) está causado por una

doble expansión intrónica del pentanucleótido AAGGG en el gen *RFC-1*, y se ha convertido en una de las formas más frecuentes de ataxia recesiva de inicio en la edad adulta[4,13]. La edad media de inicio de los síntomas es en torno a los 50 años. El fenotipo completo combina ataxia cerebelosa, neuronopatía sensitiva, arreflexia vestibular y tos crónica, esta última puede preceder en años o décadas a la ataxia y es un dato clínico muy valioso[4]. Puede existir también disautonomía y afectación de neuronas motoras. Son frecuentes las variantes fenotípicas restringidas afectando solo a los nervios sensitivos, cerebelo y/o sistema vestibular[14]. El diagnóstico se basa en la identificación de las expansiones mediante técnicas genéticas, además es casi constante la presencia de signos de neuronopatía sensitiva en la electroneurografía así como una alteración bilateral del reflejo óculo-vestibular, detectable mediante maniobras de impulso cefálico (HIT) o pruebas calóricas. En la RMN craneal puede apreciarse atrofia cerebelosa del vermis y del lobulillo semilunar superior (Figura 5). La clínica es progresiva y de media uno de cada cuatro pacientes necesita silla de ruedas tras 15 años de evolución de la enfermedad.

5.1.3 Síndromes de ataxia cerebelosa de inicio precoz con defectos de reparación del ADN

Son un amplio grupo de entidades nosológicas diferentes de la AF, con la que comparten una transmisión AR (Tabla 1)[15].

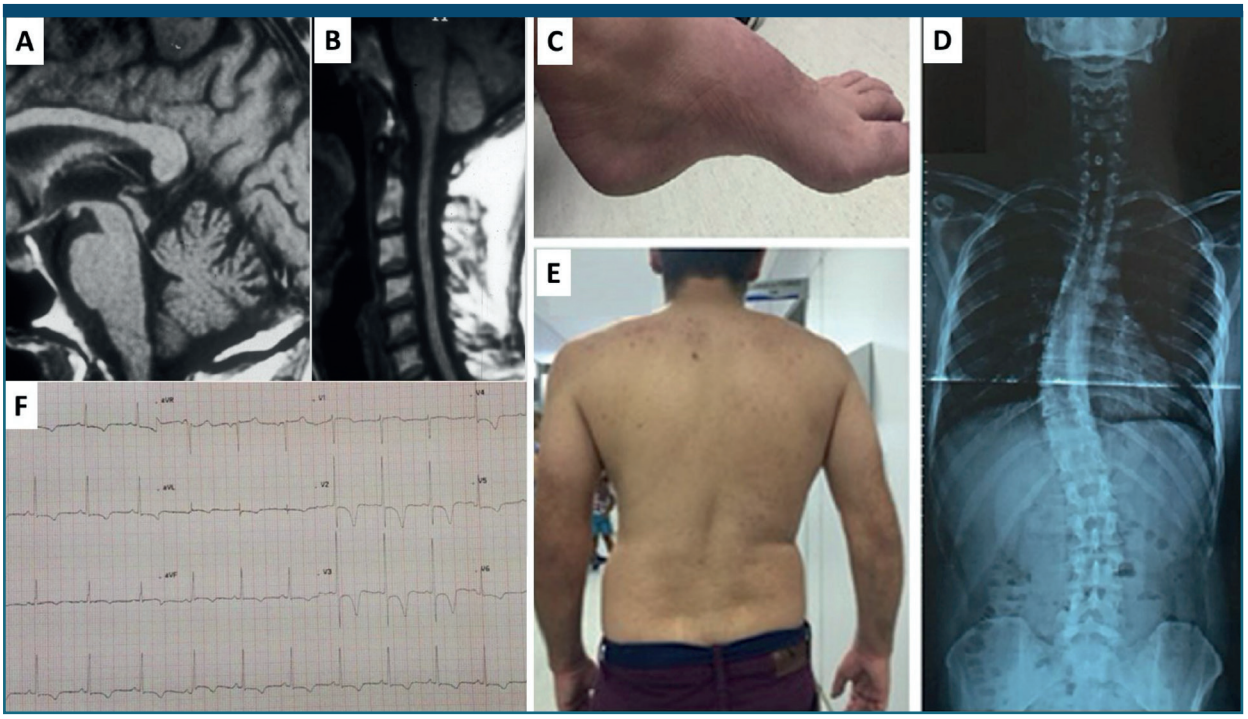
- La **ataxia telangiectasia (AT)** está causada por mutaciones en el gen ATM. El cuadro clínico remeda el de la ataxia de Friedreich, pero puede incluir además coreoatetosis, polineuropatía axonal sensomotora, apraxia

Tabla 1. Clasificación clínico-molecular de las ataxias recesivas

Entidad	Gen	Edad	Fenotipo
Síndrome espinocerebeloso y polineuropatía sensitiva			
FRDA (Friedreich)	FXN	Variable (2-60 años)	Miocardiopatía, DM, cifoscoliosis, pie cavo
ATX-RFC1 (CANVAS)	RFC-1	Adulto	Arreflexia vestibular, tos
ATX-POLG (SANDO)	POLG1	Adultos (20-60 años)	Oftalmoparesia, disartria
ATX-TTP (AVED)	Alfa-TTP	Niños (<5 años)	Retinitis pigmentosa
ATX-MTP (ABL)	MTP	Nacimiento	Diarrea, esteatorrea
Síndrome cerebeloso y polineuropatía sensitivo-motora			
ATX-ATM (AT)	ATM	Niños (<5 años)	Telangiectasias, infecciones recurrentes
ATX-APTX (AOA1)	APTX	Niños/jóvenes (1-20 años)	Apraxia ocular
ATX-APTX (AOA2)	SETX	Niños/jóvenes (7-25 años)	Apraxia ocular
ATX-SACS (ARSACS)	SACS	Niños (1-12 años)	Espasticidad, pie cavo
Síndrome cerebeloso y piramidal (ataxia espástica)			
ATX-SPG7	SPG7	Adultos (~30 años)	-
ATX-POLR3A	POLR3A	Adultos (15-20 años)	Afectación cordonal
ATX-SACS (ARSACS)	SACS	Niños (1-12 años)	Neuropatía s-m, pie cavo
XCT	CYP27A1	Infancia (~10 años)	Xantomas tendinosos, cataratas
Síndrome cerebeloso puro (asociado eventualmente a otros signos)			
ATX-SYNE1 (ARCA1)	SYNE-1	Tardío (6-42 años)	Puede haber afectación neuronas motoras y cognitiva
ATX-ADCK3 (ARCA2)	ADCK3	Infantil (1-11 años)	Retraso mental, neuropatía axonal, epilepsia, hiperreflexia
MSS	SIL1	Nacimiento	Cataratas, miopatía, retraso psicomotor

ABL: abetalipoproteinemia; AOA: ataxia con apraxia de los movimientos oculares; ARCA: ataxia cerebelosa autosómica recesiva; ARSACS: *autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay*; AT: ataxia-telangiectasia; AVED: ataxia por déficit de vitamina E; CANVAS: *cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome*; FRDA: ataxia de Friedreich; MSS: síndrome Marinesco-Sjögren; SANDO: neuropatía atáxica sensorial, disartria y oftalmoplejía; XCT: xantomatosis cerebrotendinosa. Adaptado de Fogel BL, Perlman S.[12].

Figura 4. Ataxia de Friedreich



A) Ausencia de atrofia cerebelosa en RMN. B) Atrofia médula espinal. C, D, E) Alteraciones esqueléticas con pie cavo y cifoscoliosis. F) Cambios en el ECG secundarios a cardiopatía.

de los movimientos oculares, telangiectasias oculares y cutáneas, deterioro cognitivo e infecciones sinopulmonares. En las pruebas de laboratorio se observa elevación de la α-fetoproteína y disminución de los niveles de inmunoglobulinas.

- Las **ataxias con apraxia de los movimientos oculares** incluyen seis subtipos diferentes[16]. Dos son las más frecuentes, la tipo 1 (AOA1) y la tipo 2 (AOA2). Mutaciones en el gen *APTX* originan la AOA1. El inicio sintomático suele ocurrir en la infancia, habitualmente antes de los 10 años de edad, y se acompaña de apraxia oculomotora y polineuropatía motora axonal grave con un fenotipo que remeda el de la AT, pero sin telangiectasias, inmunodeficiencia ni elevación de la α-fetoproteína; hay, en cambio, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Mutaciones en el gen *SETX* causan la AOA2, con un fenotipo similar al de AOA 1, pero con una edad de inicio más tardía (entre los 10 y los 22 años) y apraxia oculomotora menos frecuente (el 50 % de los casos). A diferencia de la AOA1, los niveles séricos de albúmina y colesterol son normales, mientras que, al igual que en la AT, se encuentran niveles séricos de α-fetoproteína elevados.

5.1.4 Ataxias espásticas autosómico recesivas

Incluye una serie de entidades cuyo fenotipo incluye ataxia y espasticidad por afectación piramidal. Algunos casos pueden remedar el fenotipo de una PEH. A continuación, se recogen las formas más frecuentes[17].

- El acrónimo **ARSACS** deriva de *autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay*. El síndrome está causado por mutaciones en el gen *SACS*. El cuadro clínico combina ataxia espástica, polineuropatía y pie cavo. Dos hallazgos característicos son la presencia de una hipertrofia de fibras nerviosas retinianas en el examen oftalmológico y la presencia de áreas de hipointensidad de señal en la protuberancia en secuencias potenciadas en T2 (Figura 5).

- La **paraplejia espástica hereditaria tipo 7 (SPG7)** es una forma frecuente de ataxia espástica de inicio habitualmente en la edad adulta. Su modo de transmisión es AR, si bien existen dudas acerca del posible papel causal de algunas variantes en heterocigosis. El cuadro clínico suele corresponder al de una ataxia espástica pudiendo asociarse otras manifestaciones clínicas. También pueden presentarse con fenotipo de PEH.

- La **ataxia espástica asociada a mutaciones en el gen *POLR3A*** es una forma de ataxia espástica de inicio habitualmente en la adolescencia o edad adulta temprana que combina signos de piramidalismo que remedan una forma de PEH junto con signos de afectación cerebelosa y en algunos pacientes temblor cinético y distonía. Suele haber una afectación cordonal posterior. Este fenotipo se asocia a la presencia de la mutación c.1909 + 22G4A en heterocigosis compuesta u homocigosis. La mayoría de los pacientes presenta como hallazgo en la RMN craneal una hiperseñal en secuencias T2 y FLAIR del pedúnculo cerebeloso superior (Figura 5)[18].

5.1.5 Ataxia recesiva asociada a mutaciones en el gen SYNE1 (ARCA1)

Las mutaciones en el gen *SYNE1* son una causa relativamente frecuente de ataxia recesiva que puede dar lugar a un fenotipo cerebeloso puro de inicio tardío entre la tercera y cuarta década de la vida, pero también a fenotipos más complejos que van desde una afectación del sistema de motoneuronas hasta cuadros multisistémicos más complejos y graves con retraso mental y alteraciones esqueléticas.

5.1.6 Ataxias metabólicas

Algunos de los trastornos genéticos del metabolismo dan lugar a un amplio espectro de manifestaciones neurológicas entre los que no es infrecuente la ataxia. La mayor parte de ellos se manifiestan en la infancia y no son tratados en este capítulo. A continuación, se resumen los más frecuentes que pueden manifestarse en la edad adulta[19].

- En la **ataxia por déficit de vitamina E (AVED) y abetalipoproteinemia (ABL)** el cuadro clínico se asemeja bastante al de la AF, si bien aquí es característica la aparición de retinosis pigmentaria y temblor cefálico. La base genética en AVED es una mutación del gen que codifica para la proteína que transporta el colesterol, que media la incorporación de la vitamina E a las lipoproteínas. El diagnóstico se basa en la detección de un nivel sérico bajo de vitamina E. El tratamiento con vitamina E detiene el progreso de la enfermedad y puede mejorar ligeramente la ataxia ya establecida. En la ABL, hay un defecto de la proteína transportadora de triglicéridos. Los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol son extremadamente bajos, y hay acantocitosis.

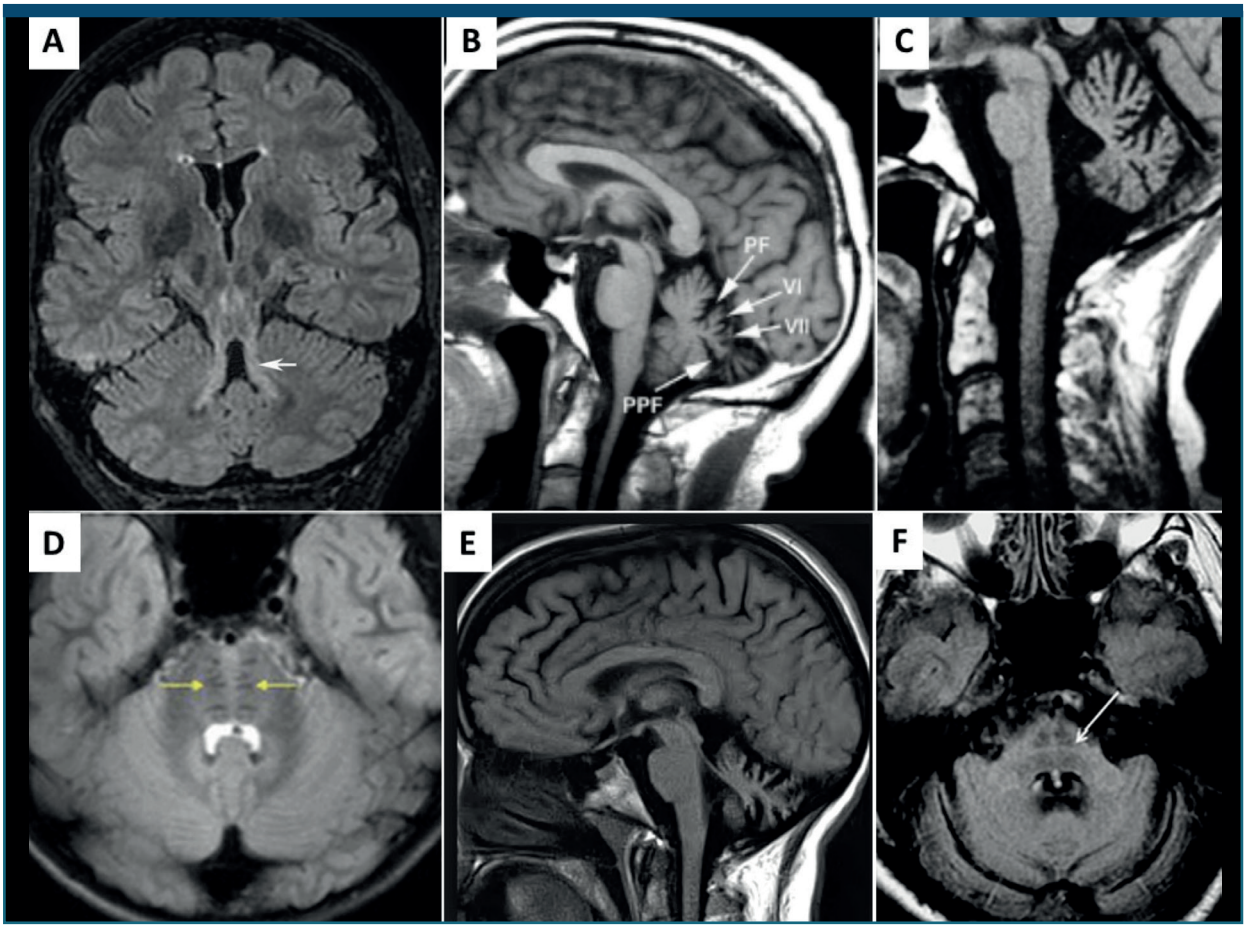
- La **enfermedad de Refsum** es una enfermedad genéticamente compleja, ocasionada por mutaciones en dos genes: *PHYH* y *PEX7*. La consecuencia es un defecto de la oxidación del ácido fitánico, que se acumula en el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico, produciendo neurodegeneración por mecanismos todavía no esclarecidos. El cuadro clínico combina ataxia cerebelosa, polineuropatía, sordera, retinosis pigmentaria, anosmia, ictiosis, insuficiencia renal, miocardiopatía y arritmias cardíacas. El diagnóstico se basa en la detección de niveles elevados de ácido fitánico en el suero. El tratamiento es dietético.

- La **enfermedad de Tay-Sachs** de inicio tardío está causada por mutaciones en el gen *HEXA* que causan una deficiencia de la enzima βhexosaminidasa A. En su fenotipo tardío (juvenil y del adulto), se puede presentar como una ataxia que remeda la AF, con un componente semiológico adicional variable, que incluye espasticidad, crisis y deterioro cognitivo.

- La **xantomatosis cerebrotendinosa** está causada por mutaciones en el gen *CYP27*, involucrado en la vía de la síntesis de ácidos biliares, y cuyo defecto produce un incremento sérico de colestanol y alcoholes biliares. El depósito de estos metabolitos en el sistema nervioso central probablemente causa el fenotipo clínico. El cuadro clínico se suele iniciar hacia los 20 años e incluye ataxia, semiología piramidal y extrapiramidal, neuropatía sensitivomotora, crisis, deterioro cognitivo, cataratas, xantomas, ateroesclerosis, osteoporosis y diarrea. Junto con la atrofia supra e infratentorial, en el examen con resonancia magnética es característico observar lesiones difusas de la sustancia blanca. Es importante un diagnóstico precoz, por tratarse de una enfermedad tratable mediante la reposición de los ácidos biliares con ácido quenodesoxicólico.

- La **enfermedad de Niemann-Pick C** es una causa rara de ataxia del adulto producida por mutaciones en los genes *NPC1* o *NPC2*. Como signo clínico característico suele existir una parálisis supranuclear de la mirada vertical, además de alteración cognitiva. El tratamiento con Miglustat puede modificar su progresión.

Figura 5. Hallazgos característicos RMN en algunas ataxias degenerativas



A) Hiperseñal en PCS en ataxia recesiva *POLR3A*. B Patrón de atrofia cerebelosa en CANVAS. C) Atrofia cerebelosa y pontina en AMS-C. D) Hiposeñales pontinas en ARSACS. E) Atrofia cerebelosa en SCA6. F) Signo de la cruz pontino en AMS-C.

5.2 Ataxias autosómicas dominantes

Para la designación de este grupo sindrómico suele emplearse la abreviatura anglosajona ADCA *(autosomal dominant cerebellar ataxia*) o SCA (*spinocerebellar ataxia*).

Se han reconocido 50 subtipos genéticos diferentes, que son designados con el término de SCA: 1-50. Actualmente, cerca del 50 % de los casos con sospecha de ADCA no se encuentran entre los loci conocidos. Las formas de ataxia dominante más prevalentes tienen como mecanismo mutacional una mutación dinámica por expansión del triplete CAG que asienta en una región codificante del gen, que codifica para tractos de poliglutamina. Es el caso de las SCA 1-3, 6, 7 y 17 y la DRPLA[5]. El polipéptido mutado probablemente es patógeno por un mecanismo de ganancia de función. La razón de la vulnerabilidad selectiva neuronal es, sin embargo, desconocida. Todo apunta a que las proteínas con tractos de poliglutamina expandidos adoptan una conformación anormal, lo cual implica alteración de su proteólisis, interacciones patológicas con otras proteínas específicas de cada sistema neuronal y desarrollo de agregados proteicos nucleares o citoplasmáticos. El mayor tamaño de las expansiones se asocia a una edad de inicio más temprana de los síntomas y a una mayor gravedad del fenotipo, pudiendo observarse además un fenómeno de anticipación genética. El mecanismo mutacional de las SCA 8, 10, 12 y 31 consiste en expansiones en regiones no codificantes del gen y las SCA 10, 31 y 37 están causadas por una expansión de un pentanucleótido ATTCT, TGGAA y ATTTC, respectivamente. La SCA 36 por una expansión de un hexanucleótido GGCCTG. SCA 27B, la última en identificarse, está causada por una expansión intrónica GAA en el gen FGF14[20] y es una de las más frecuentes. Las restantes formas de SCA están causadas por mutaciones genéticas convencionales[21], mientras que existen otros loci cuyos genes aún no han sido identificados.

El inicio sintomático ocurre casi siempre por encima de los 20 años con ataxia progresiva de la marcha. El fenómeno de anticipación genética justifica el inicio más temprano, e incluso infantil. No es posible diferenciar fenotípicamente de manera fiable las diferentes formas de SCA, dada la gran variabilidad inter e intrafamiliar. Sin embargo, la presencia de determinados signos clínicos o sus combinaciones es más frecuente en ciertos tipos de SCA y puede orientarnos en el diagnóstico (Tabla 2).

5.2.1 Ataxias episódicas

La ataxia episódica puede ser sintomática de errores innatos del metabolismo o presentarse sin ninguna alteración metabólica aparente. Estas últimas formas tienen una transmisión AD en su mayoría. Se han descrito 9 tipos pero los más frecuentes son: la AE tipo 1, causada por mutaciones en el gen del canal de potasio (*KCNA1*), y cuyo cuadro clínico se caracteriza por breves «ataques» de ataxia, disartria, vértigo y nistagmo, con duración entre segundos a minutos desencadenados por el movimiento; y la ataxia episódica tipo 2, causada tanto por mutaciones puntuales como por expansión de tripletes en el gen *CACNA1A*, que se caracteriza por episodios prolongados de ataxia (horas o días), desencadenados por café, alcohol o fatiga. La SCA27B puede presentarse en forma de ataxia episódica durante meses o años.

5.3 Ataxias ligadas al cromosoma X

La forma más frecuente de ataxia asociada a mutaciones en el cromosoma X es el síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS)[22]. Se trata de un trastorno neurodegenerativo de inicio tardío que afecta a individuos (habitualmente varones) que son portadores de expansiones en el rango de premutación (55-200 repeticiones CGG) en la región promotora del gen *FMR1*. Expansiones >200 CGG dan lugar al síndrome X-frágil. La enfermedad se caracteriza por un temblor preferentemente de acción y cinético de inicio tardío que se acompaña de ataxia de la marcha y la posible presencia de parkinsonismo, deterioro cognitivo, disautonomía y neuropatía periférica. La penetrancia es incompleta. Las mujeres portadoras de la premutación suelen desarrollar fallo ovárico o menopausia precoz, siendo más raro el fenotipo atáxico. El FXTAS es una de las formas más frecuentes de ataxia hereditaria de inicio tardío. Un hallazgo típico en la RMN de estos pacientes es la presencia de hiperseñal en T2 en los pedúnculos cerebelosos medios, aunque este signo puede observarse también en otras formas de ataxia. Existen otras formas muy infrecuentes de ataxia ligadas al CrX, a menudo asociadas a reordenamientos genómicos, y que suelen manifestarse en forma de ataxias congénitas, con disgenesia cerebelosa y alteraciones del desarrollo[23].

5.4 Ataxias mitocondriales

La ataxia es una manifestación frecuente en las enfermedades mitocondriales. Estas tienen su origen en una alteración en la cadena respiratoria mitocondrial, la cual está bajo control tanto del genoma nuclear como del genoma mitocondrial. Son a menudo

Tabla 2. Características fenotípicas que pueden orientar el diagnóstico de las SCA

Característica clínica	Tipo de ataxia
Sacadas lentas	SCA 2, 3, 7
Parkinsonismo	SCA 2, 3, 12, 17, 20
Corea	SCA 17, DRPLA
Piramidalismo	SCA 1, 3, 7
Neuropatía periférica	SCA 1, 2, 3, 4, 18, 23, 25, 28, 38, 42, 46
Degeneración retiniana	SCA 7
Síndrome cerebeloso puro	SCA 6, 11, 23, 26, 30, 37, 41, 45
Epilepsia	SCA 10, 13, 17, 47, DRPLA
Síntomas episódicos precediendo a la ataxia y *downbeat nystagmus*	SCA 27B
Deterioro cognitivo	SCA 2, 8, 12, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 29, 47, 48, DRPLA
Mioclonus	SCA 5, 6, 10, 11, 14

enfermedades multisistémicas en las que pueden afectarse el sistema nervioso, el corazón, el músculo esquelético y los órganos de la visión y el oído[24]. Aunque no es frecuente, en los síndromes MERRF y MELAS, causados por mutaciones puntuales del ADN mitocondrial, puede existir ataxia cerebelosa. Lo mismo puede decirse del síndrome de Kearns-Sayre, causado por una deleción del ADN mitocondrial. También las mutaciones en el gen *MT-ATP6*, causantes del síndrome NARP (*neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa*) parecen ser una causa no infrecuente de ataxia del adulto. Por otro lado, entre las formas de ataxia mitocondrial causadas por mutaciones en el ADN nuclear destacan las asociadas a mutaciones en el gen *POLG-1*. Este gen codifica para una polimerasa del ADN mitocondrial, y sus mutaciones, mayoritariamente recesivas, pueden originar un amplio espectro de fenotipos tanto sistémicos como neurológicos, entre los que se incluyen dos fenotipos dominados por la ataxia: MIRAS y SANDO. Dentro de las ataxias mitocondriales merece la pena destacar también aquellas que cursan con un déficit primario de coenzima Q10, dado que pueden beneficiarse de un tratamiento sustitutivo. Existen una serie de datos clínicos que, cuando acompañan a la ataxia deben hacernos sospechar una ataxia mitocondrial: talla baja, sordera neurosensorial, ptosis, oftalmoplejía, neuropatía axonal, diabetes, miocardiopatía o migraña.

5.5 Ataxias congénitas

Las ataxias congénitas son un grupo muy heterogéneo desde un punto de vista clínico y genético. Son el resultado de una alteración del neurodesarrollo que se manifiesta desde las etapas más tempranas de la vida con grados variables de ataxia, hipotonía, retraso en el desarrollo motor y alteración cognitiva. La mayoría tiene una causa genética (habitualmente AR) y suele ser no progresivas, con la excepción de algunas formas de hipoplasia pontocerebelosa.

6. ATAXIAS DEGENERATIVAS NO HEREDITARIAS

6.1 Atrofia multisistémica, variante cerebelosa (AMS-C)

La atrofia multisistémica es un trastorno neurodegenerativo de inicio en la edad adulta que se caracteriza clínicamente por la presencia de disautonomía, parkinsonismo, ataxia cerebelosa y signos piramidales en diferentes combinaciones (Capítulo 74). La edad media de inicio es los 54 años, con una supervivencia media entre siete y nueve años desde el inicio de los síntomas. La combinación de ataxia cerebelosa, disautonomía con hipotensión ortostática y trastorno urinario (frecuencia, urgencia, incontinencia) y sexual (disfunción eréctil en varones), y piramidalismo es la forma más frecuente de presentación de la AMS-C. Es frecuente la existencia de trastorno de conducta del sueño REM. Puede haber disfunción cognitiva leve, pero la demencia es excepcional. La resonancia magnética craneal suele mostrar atrofia troncoencefálica de predominio pontino, junto con una atrofia cerebelosa y de los pedúnculos cerebelosos medios. Algunos pacientes muestran una hiperseñal en forma de cruz en la protuberancia (Figura 5).

6.2 Ataxia esporádica del adulto (SAOA)

Bajo esta denominación se incluyen todas las formas de ataxia esporádica del adulto que no se corresponden con formas adquiridas o genéticas y que no reúnen los criterios diagnósticos de AMS-C[25]. Se les conoce con el término SAOA (del inglés *sporadic adult-onset ataxia*). La evolución de las técnicas de diagnóstico genético ha permitido identificar mutaciones genéticas en genes dominantes o recesivos en muchos casos que estaban etiquetados como SAOA[26]. Por otro lado, estudios prospectivos han demostrado que hasta un 30 % de los casos con un diagnóstico inicial de SAOA termina cumpliendo criterios clínicos de la AMS-C. Por estos motivos no está claro aún si SAOA corresponde a una entidad definida y homogénea o es un síndrome etiológicamente heterogéneo. Clínicamente, la sintomatología de SAOA y la AMS-C se solapa, si bien algunos signos, como la disautonomía, el trastorno de conducta del sueño REM, la rigidez, el temblor y la disfagia, son menos frecuentes en SAOA. La progresión de la enfermedad es también considerablemente más lenta en SAOA que en la AMS-C.

7. DIAGNÓSTICO

En la Figura 6 se presenta un sencillo algoritmo diagnóstico del paciente con ataxia.

El primer objetivo en el proceso diagnóstico es identificar causas secundarias o adquiridas de la ataxia. En la anamnesis es importante recoger información acerca de la posible existencia de antecedentes familiares, la edad de inicio de los síntomas, el curso

clínico agudo vs. subagudo/crónico y la presencia de síntomas de afectación de otros sistemas neurológicos o extraneurológicos. Debemos revisar los fármacos que recibe el paciente. Normalmente será necesario realizar una RMN craneal (y medular en ocasiones), bioquímica sanguínea que incluya la determinación de vitaminas E y B12, serologías, y determinación de anticuerpos onconeuronales y otros autoanticuerpos. Eventualmente será necesario un examen del LCR con determinación de BOC (Figura 2).

De aquí en adelante, para orientar el diagnóstico una vez descartadas causas adquiridas, cobran gran importancia una serie de parámetros clínicos como la edad de inicio, precoz (≤25 años) o tardía (>25 años), la historia familiar, los sistemas afectados además del cerebeloso, la presencia o no de atrofia cerebelosa y otros signos en la RM craneal y determinados marcadores bioquímicos en sangre (Figuras 5 y 7). Otras pruebas como las neurofisiológicas (especialmente para valorar si existe afectación del nervio periférico con electroneuromiografía, y/o cordonal posterior con potenciales evocados somatosensoriales) y el estudio neurooftalmológico (valoración de afectación de la retina, cataratas, etc.) son herramientas útiles para mostrar si existe afectación extracerebelosa que ayudarán a definir el fenotipo clínico. Es importante tener en cuenta que la ausencia de historia familiar o el inicio en la edad adulta no descarta una causa genética.

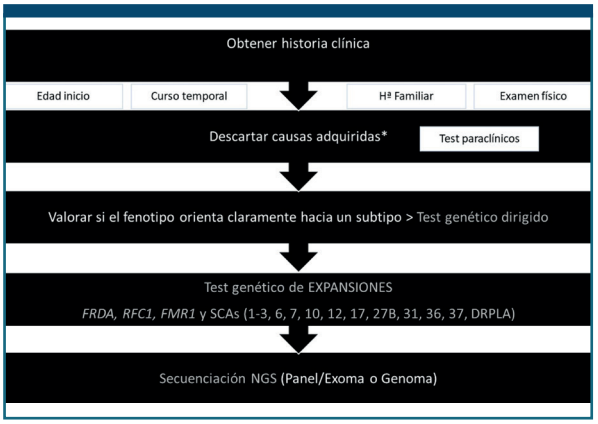
A partir de aquí debemos analizar si el fenotipo orienta claramente hacia una entidad o subtipo concreto de ataxia. Si es así podremos realizar el diagnóstico o bien solicitar un estudio genético dirigido. Si no es así, como sucede en muchos casos, realizaremos los test genéticos de cribado en dos etapas. En una primera analizaremos las formas genéticas de ataxia asociadas a expansiones, ya que estas no pueden ser detectadas a día de hoy con las técnicas convencionales de NGS (paneles multigénicos y exoma). Se incluirán los genes de AF (*FXN*), CANVAS (*RFC-1*), FXTAS (*FMR1*) y SCAs 1-3, 6-8, 12, 17, 27B, 36, 37, DRPLA. Si los resultados de los test genéticos son negativos se llevará a cabo un análisis de secuenciación NGS mediante panel multigénico de ataxias/PEH o exoma[27].

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una vez descartado un trastorno cerebeloso secundario, en la práctica clínica son tres los escenarios que podemos encontrarnos: i) paciente con ataxia esporádica de inicio tardío, ii) paciente con ataxia esporádica de inicio precoz y iii) paciente con ataxia familiar.

En la ataxia esporádica del adulto, por definición, los síntomas se inician por encima de los 25 años, sin que existan otros sujetos afectos en la familia. Es la forma de presentación más común. Si se trata de sujetos de edad avanzada hay que considerar como entidades frecuentes AMS-C, SAOA, y las expansiones

Figura 6. Algoritmo diagnóstico del paciente con ataxia



*Ver Figura 2.

Figura 7. Biomarcadores bioquímicos y de imagen de utilidad en ataxias recesivas

α-fetoproteína ↑	AOA2, AT
Albúmina ↓	AOA1
Colesterol ↑	AOA1
Colesterol ↓	ABL
β-Colestano1 ↑	XCT
Oxisteroles ↑	NPC
Vitamina E ↓	AVED, ABL
Ac. titánico ↑	Refsum
AGCML ↑	X-ALD
Ceruloplasmina ↓	Wilson
Atrofia cerebelosa marcada	AOAs, AT,A RSACSS, YNE1
Atrofia cerebelosa ausente o discreta	FRDA, SPG7, AVED, POLG
↑ señal T2/FLAIR del PCM	FXTAS (Tb puede verse en AMS-C)
↑ señal T2/FLAIR del PCS	POLR3A
↓ señal lineal TZ/FLAIR protuberancia	ARSACS
↑ señal T2/FLAIR tálamos, sb cerebelo, olivas	POLG
↑ señal T2/FLAIR dentados y sb adyacente ↓ señal T2/FLAIR sb cerebelosa (calcific.)	XCT
Ausencia de hIposeftal dentados FLAIR/SWI	AOA2

AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; PCS: pedúnculo cerebeloso superior; PCM: pedúnculo cerebeloso medio.

RFC-1(CANVAS) y FGF14 (SCA27B). La presencia de tos crónica, neuropatía sensitiva y disfunción vestibular en el caso de RFC-1 y de síntomas episódicos y/o *downbeat nystagmus* en SCA27B pueden apoyar estos diagnósticos[4,13,14]. Otras formas de ataxia recesiva que pueden presentarse con una edad de inicio tardío son *SPG7*[17], la AF, el NPC y ARCA1. Algunas SCA también pueden presentarse sin historia familiar acompañante, esto ocurre más frecuentemente en SCA6 y sobre todo en SCA 27B[20]; lo mismo sucede con FXTAS.

Las formas de ataxia degenerativa esporádica con inicio por debajo de los 25 años son habitualmente genéticas de herencia AR[15]. Entre ellas la más frecuente es la AF (1/3 de todos los casos). La edad de inicio puede orientarnos en el diagnóstico de otras formas, ya que algunos subtipos como la AT, AOA1 y ARSACS suelen iniciarse en la primera década de la vida, mientras que otras suelen iniciarse a partir de la segunda. El fenotipo clínico es de utilidad (Tabla 1), así como ciertos biomarcadores séricos y hallazgos en la RMN (Figuras 5 y 7). Tras la AF probablemente AOA2, SPG7 y la ataxia espástica asociada a mutaciones en *POLR3A* son las entidades más frecuentes.

Si existen antecedentes familiares de ataxia podremos, a partir del patrón de herencia, orientar mejor el diagnóstico diferencial.

9. TRATAMIENTO

El tratamiento de los trastornos cerebelosos secundarios será el correspondiente de la causa primaria. Las ataxias autoinmunes suelen tratarse con ciclos de corticoides endovenosos, de IGIV o plasmaféresis y eventualmente con otros inmunosupresores (rituximab, ciclofosfamida) observándose mejores respuestas clínicas en los casos no paraneoplásicos[7]. En cuanto a las ataxias degenerativas y genéticas no existía aún tratamiento farmacológico capaz de modificar su curso salvo en un reducido número de subtipos: la AVED (vitamina E), la enfermedad de Refsum (dietético), la XCT (ácido quenodesoxicólico), el NPC (miglustat), la ABL (vitamina E) y ataxia debida a déficit de la coenzima Q10 (CoQ10)[28-30]. Recientemente se ha aprobado el uso de omaveloxolona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich[31].

En todos los casos, el tratamiento fisioterápico y rehabilitador puede contribuir a la estabilización o mejora de la ataxia, si bien no se han estandarizado programas definidos y el tratamiento debe ser individualizado. Por otra parte, existe un amplio arsenal farmacológico para tratar muchos de los síntomas que pueden asociarse a la ataxia, como la espasticidad, el dolor, los trastornos urinarios, la epilepsia y los trastornos del movimiento, entre otros.

10. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- El primer paso en el abordaje diagnóstico del paciente con ataxia debe ser la investigación de causas secundarias o adquiridas, con especial atención a las de origen autoinmune, con un potencial tratamiento específico.
- Dentro de las ataxias degenerativas no genéticas del adulto la atrofia multisistémica cerebelosa es la forma más frecuente.
- Las expansiones de secuencias repetitivas del ADN en diversos genes son la principal causa genética de ataxia, siendo las más frecuentes la ataxia de Friedreich en edades tempranas y la expansiones *RFC1* (CANVAS) y la *FGF-GAA* (SCA 27B) en la edad adulta.
- El abordaje diagnóstico genético de las ataxias debe contemplar en primer lugar el estudio de las expansiones seguido de análisis genético NGS.
- Existen claves fenotípicas que pueden orientar el diagnóstico de algunas formas de ataxia.
- Deben conocerse los escasos subtipos de ataxia degenerativa/genética que cuentan con un tratamiento modificador de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. Curr Opin Neurol. 2020;33(1):150-160.
2. Nachbauer W, Eigentler A, Boesch S. Acquired ataxias: the clinical spectrum, diagnosis and management. J Neurol. 2015;262(5):1385-93.
3. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. Neurodegener Dis Manag. 2022;12(5):267-283.
4. Cortese A, Curro' R, Vegezzi E, Yau WY, Houlden H, Reilly MM. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. Pract Neurol. 2022;22(1):14-18.

5. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: poliglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol. 2010; 9: 885-94.
6. Salman MS. Epidemiology of Cerebellar Diseases and Therapeutic Approaches. Cerebellum. 2018;17(1):4-11.
7. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated Cerebellar Ataxias: Practical Guidelines and Therapeutic Challenges. Curr Neuropharmacol. 2019;17(1):33-58.
8. Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, Ciano-Petersen NL, Villagrán-García M, Joubert B, Honnorat J. Novelties in Autoimmune and Paraneoplastic Cerebellar Ataxias: Twenty Years of Progresses. Cerebellum. 2022;21(4):573-591.
9. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. N Engl J Med. 2012;366:636-46.
10. Synofzik M, Puccio H, Mochel F, Schöls L. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. Neuron. 2019;101(4):560-583.
11. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;155:73-89.
12. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol. 2007;6:245-57.
13. Cortesse A, Simone R, Sullivan R, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet. 2019;51:649-58.
14. Traschütz A, Wilke C, Haack TB, Bender B; RFC1 Study Group, Synofzik M. Sensory axonal neuropathy in RFC1-disease: tip of the iceberg of broad subclinical multisystemic neurodegeneration. Brain. 2022 Apr 29;145(3):e6-e9.
15. Brandsma R, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. Eur J Paediatr Neurol. 2019;23(5):692-706.
16. Le Ber I, Dürr A, Brice A. Autosomal recessive cerebellar ataxias with oculomotor apraxia. Handb Clin Neurol. 2012;103:333-41.
17. Pedroso JL, Vale TC, França Junior MC, et al. A Diagnostic Approach to Spastic ataxia Syndromes. Cerebellum. 2022;21(6):1073-1084.
18. Minnerop M, Kurzwelly D, Wagner H, et al. Hypomorphic mutations in POLR3A are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia. Brain. 2017; 140:1561-78.
19. Ismail FY, Mitoma H, Fatemi A. Metabolic ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;155:117-127.
20. Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, Renaud M, Fazal S, Dicaire MJ, Scriba CK, Ashton C, Yanick C, Beijer D, Rebelo A, Rocca C, Jaunmuktane Z, Sonnen JA, Larivière R, Genís D, Molina Porcel L, Choquet K, Sakalla R, Provost S, Robertson R, Allard-Chamard X, Tétreault M, Reiling SJ, Nagy S, Nishadham V, Purushottam M, Vengalil S, Bardhan M, Nalini A, Chen Z, Mathieu J, Massie R, Chalk CH, Lafontaine AL, Evoy F, Rioux MF, Ragoussis J, Boycott KM, Dubé MP, Duquette A, Houlden H, Ravenscroft G, Laing NG, Lamont PJ, Saporta MA, Schüle R, Schöls L, La Piana R, Synofzik M, Zuchner S, Brais B. Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):128-141.
21. Müller U. Spinocerebellar ataxias (SCAs) caused by common mutations. Neurogenetics. 2021;22(4):235-250.
22. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. Nat Rev Neurol. 2016;12(7):403-12.
23. Zanni G, Bertini E. X-linked ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;155:175-189.
24. Lopriore P, Ricciarini V, Siciliano G, Mancuso M, Montano V. Mitochondrial Ataxias: Molecular Classification and Clinical Heterogeneity. Neurol Int. 2022;14:337-356.
25. Klockgether T. Sporadic adult-onset ataxia. Handb Clin Neurol. 2018;155:217-225.
26. Bogdan T, Wirth T, Iosif A, et al. Unravelling the etiology of sporadic late-onset cerebellar ataxia in a cohort of 205 patients: a prospective study. J Neurol. 2022;269(12):6354-6365.
27. Wallace SE, Bird TD. Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. Neurol Clin Pract. 2018;8(1):27-32.
28. de Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, Hunt B, Giunti P, Hadjivassiliou M. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. Pract Neurol. 2019;19(3):196-207.
29. K P D, Kishore A. Treatable cerebellar ataxias. Clin Park Relat Disord. 2020;3:100053.
30. Yap KH, Azmin S, Che Hamzah J, Ahmad N, van de Warrenburg B, Mohamed Ibrahim N. Pharmacological and non-pharmacological management of spinocerebellar ataxia: A systematic review. J Neurol. 2022 May;269(5):2315-2337.
31. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Mathews KD, Giunti P, Wilmot G, Zesiewicz T, Perlman S, Goldsberry A, O'Grady M, Meyer CJ. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol. 2021 Feb;89(2):212-225.

BLOQUE XIV

Patologías neurológicas

Neuromuscular

Coordinador

Francisco Javier Rodríguez de Rivera Garrido
Coordinador del Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de la SEN en los bienios 2023-2024 y 2025-2026.
CSUR de Ataxias y Paraplejias Hereditarias.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, Hospital Carlos III, IDiPaz, Madrid.

CAPÍTULO 80

Miastenia *gravis* y síndromes miasteniformes

Sonia Quintas Gutiérrez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Gustavo Zapata Wainberg
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Alba López Bravo
Sección de Neurología, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra.

1. MIASTENIA *GRAVIS*

1.1 Introducción

La miastenia *gravis* (MG) es la enfermedad más frecuente de la unión neuromuscular (UNM). Su origen es autoinmune por la generación de anticuerpos contra proteínas de la membrana postsináptica de la UNM.

1.2 Epidemiología

Es una enfermedad infrecuente, aunque cada vez lo es menos debido a un mejor conocimiento y a un aumento en la esperanza de vida.

Su incidencia anual es de aproximadamente 7-23 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 70-320 por millón de habitantes. Existe una distribución bimodal, con un primer pico entre la segunda y tercera décadas de la vida, con mayor prevalencia en mujeres, y un segundo pico entre la sexta y la octava décadas, con mayor prevalencia en hombres[1].

En neonatos puede existir una forma transitoria de miastenia, denominada MG neonatal, debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos. El periodo postparto también ha sido identificado como un factor de riesgo para el debut de la MG.

Existe una asociación entre la MG y otras enfermedades autoinmunes como la neuromielitis óptica, la enfermedad tiroidea autoinmune, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide[2].

1.3 Fisiopatología

La MG es un proceso autoinmune mediado por anticuerpos que alteran la transmisión neuromuscular post-sináptica en la placa motora. Algunas proteínas de la membrana postsináptica [receptor de acetilcolina (RACh), MuSK, rapsina] y otras del músculo estriado (titina y receptor de rianodina) funcionarían como antígenos para células T-CD4 con una consecutiva producción de anticuerpos IgG[3]. El timo parece jugar un papel importante, como demuestra la frecuente coexistencia de patología tímica, tanto en forma de timoma como de hiperplasia linfofolicular.

Los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (anti RACh) se dirigen contra la subunidad alfa del receptor nicotínico de la membrana postsináptica. Esto reduciría el número de RACh a través de tres mecanismos. El primero, mediante la unión y activación del complemento con formación de un complejo de ataque a membrana con lisis del RACh y destrucción focal de los pliegues postsinápticos. En segundo lugar, una modulación antigénica donde el anticuerpo se uniría a dos RACh y produciría su entrecruza-

miento, internalización y degradación acelerada. Por último, un bloqueo funcional del sitio de unión para la acetilcolina.

La proteína MuSK es una proteína específica de la membrana post sináptica que se localiza junto a los RACh, donde juega un papel crítico en la integridad funcional de la placa motora. Los anticuerpos anti LRP4 (proteína-4 relacionada con receptor-LDL) están involucrados en la agrupación de RACh en la placa motora (PM). Los anticuerpos contra el músculo estriado reconocen proteínas musculares intracelulares y contribuirían a la debilidad. Los antititina conferirían una coexistencia con una miopatía y son más frecuentes en pacientes con timoma. Finalmente, el anti-receptor de rianodina (antiRyR) son frecuentes en pacientes con timoma y con formas más graves con afectación bulbar y respiratoria.

1.4 Clínica

El rasgo característico de la MG es la fatigabilidad muscular, que se manifiesta como un empeoramiento en la fuerza contráctil del músculo estriado con el esfuerzo repetido, con mejoría tras el reposo.

Entre las principales manifestaciones clínicas, se encuentran:

- **Musculatura ocular**

  Son los síntomas iniciales de la enfermedad hasta en el 50 % de los pacientes. Se pueden presentar en forma de ptosis palpebral o diplopia binocular. La función pupilar es normal y la ptosis palpebral es a menudo asimétrica. La afectación oculomotora no se restringe a la función de un único nervio o músculo, aunque se han descrito formas de oftalmoparesia aislada. Por ello, se recomienda la búsqueda de fatigabilidad muscular en todo paciente que consulte por diplopia, oftalmoparesia o ptosis palpebral.

- **Musculatura facial**

  Está comprometida en aproximadamente el 10 % de los pacientes en la fase inicial y hasta el 80 % durante el curso evolutivo. Se puede encontrar una debilidad del orbicular de la boca, que conlleva la aparición de una sonrisa horizontal, y también es frecuente la debilidad del orbicular de los ojos, con dificultad para el cierre ocular forzado.

- **Musculatura bulbar**

  Es frecuente en la MG generalizada (hasta en el 90 % en el curso de la enfermedad), pero puede aparecer de forma aislada hasta en el 15 % de los pacientes. Se manifiesta como disartria, disfagia, voz nasal o regurgitación nasal, hipofonía y fatigabilidad mandibular.

- **Musculatura cervical y de extremidades**

  Su presentación aislada es infrecuente (5 %). Puede producir síndrome de cabeza caída[4], si bien es más frecuente la debilidad para la flexión cervical. En las extremidades, la debilidad suele ser proximal y de miembros superiores, aunque se puede observar debilidad en la extensión de los dedos y muñeca, y en la dorsiflexión del pie.

- **Musculatura respiratoria**

  Supone la manifestación clínica más grave de la enfermedad, con la aparición de insuficiencia respiratoria que puede conllevar un fallo respiratorio completo en la denominada crisis miasténica.

Tradicionalmente, se ha usado la clasificación de Osserman y Genkins para el estadiaje clínico de la MG. En la actualidad, es más frecuente utilizar la clasificación de la MGFA (Miastenia Gravis Foundation of America) para estadiaje e investigación (Tabla 1).

La mayoría de pacientes progresa en pocos años, con aparición de nueva sintomatología en cuestión de semanas o meses; se ha estimado que el 80 % de los pacientes que debutan con clínica ocular presenta generalización en los dos o tres primeros años, sin embargo, existen formas exclusivamente oculares.

Las crisis miasténicas se producen hasta en el 15 % de los pacientes, más frecuentes durante el primer año tras el diagnóstico, e incluso pueden constituir la forma de debut. Supone una emergencia neurológica que precisa ser reconocida de forma precoz[5]. Es importante conocer qué factores pueden agravar o desencadenar su aparición (Tabla 2).

1.5 Pruebas complementarias y diagnóstico

En la Tabla 3 se describe la sensibilidad y la especificidad de las distintas pruebas complementarias para el diagnóstico de MG.

Tabla 1. Clasificación de la MGFA para el estadiaje clínico de la miastenia *gravis*

Clase	Síntomas
I	Cualquier debilidad de la musculatura ocular; puede tener debilidad para el cierre ocular. El resto de fuerza muscular es normal
II	Debilidad leve que afecta otros músculos diferentes a los oculares; puede existir también debilidad ocular de cualquier gravedad
III	Debilidad moderada que afecta otros músculos diferentes a los oculares; puede existir también debilidad ocular de cualquier gravedad
IV	Debilidad grave que afecta otros músculos diferentes a los oculares; puede existir también debilidad ocular de cualquier gravedad
V	Se define por intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto si su empleo es durante el manejo postoperatorio de rutina. El uso de una sonda nasogástrica sin intubación se considera clase IVb
Los estadios II – IV se subdividen en: a) Afectación predominante de la musculatura de las extremidades, axial, o ambas. Puede existir también una debilidad menos grave de los músculos orofaríngeos b) Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria, o ambas. Puede existir una afectación menor o igual de la musculatura de las extremidades, axial, o ambas	

Adaptado de Jaretzki *et al*.[27].

Tabla 2. Situaciones y fármacos que pueden agravar o desenmascarar una miastenia *gravis*

Fármacos que suelen desenmascarar o agravar la MG	Fármacos normalmente bien tolerados pero que pueden producir exacerbaciones sintomáticas
• Agentes anestésicos con agentes bloqueantes de la UNM • Antibióticos: aminoglucósidos, quinolonas, ketólidos, macrólidos • Fármacos cardiovasculares: betabloqueantes, procainamida, quinidina, calcioantagonistas • Otros fármacos: anticuerpos anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), toxina botulínica, cloroquina/hidroxicloroquina, magnesio, D-penicilamina (**induce por sí misma miastenia autoinmune**), quinina	• Agentes anestésicos: inhalados (isoflurano, halotano), locales (lidocaína, procaína) • Antimicrobianos: antiretrovirales (ritonavir), clindamicina, metronidazol, nitrofurantoina, tetraciclinas, vancomicina • Fármacos antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, gabapentina, fenobarbital, etosuximida • Antipsicóticos y fármacos afines: litio, buritofenonas, fenotiazinas • Glucocorticoides • Oftalmológicos: timolol, tropicamida • Otros: cisplatino, acetato de glatirámero, estatinas, interferón alfa, riluzol, fludaribina
Otros factores no farmacológicos que pueden agravar o desencadenar una MG: cirugía, embarazo y periodo postparto, calor, estrés, microaspiraciones, infecciones virales, trasplante de médula ósea	

- **Pruebas serológicas**[6]

Se utilizan con intención diagnóstica, no para seguimiento de la respuesta al tratamiento o de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con anticuerpos antiAChR, antiMUSk y antiLRP4 son considerados como pacientes con MG seropositiva. La MG seronegativa (6-10 % de los pacientes) se presenta con mayor frecuencia con sintomatología ocular pura, y en general, una mejor respuesta a tratamiento inmunosupresor.

- Anticuerpos antiRAch

Son positivos hasta en el 90 % de los pacientes con miastenia generalizada. Su sensibilidad es mayor en pacientes con MG y timoma (98-100 %). Algunos pacientes son negativos al diagnóstico y seroconvierten posteriormente, normalmente en los 6 primeros meses. No son específicos de la enfermedad, e incluso se han descrito en pacientes con timoma sin miastenia y en familiares de primer grado de pacientes con miastenia.

- Anticuerpos antiMUSK

Se encuentran hasta en un tercio de estos pacientes. Son más prevalentes en mujeres con formas oculobulbares y también se ha descrito una forma de antiMusk con clínica miopática (una forma por clínica) MG asociada a anticuerpos antiMuSK con una forma miopática con debilidad respiratoria y proximal, sobre todo en los músculos extensores del cuello. Rara vez se relacionan con

Tabla 3. Sensibilidad aproximada de las distintas pruebas complementarias

	Miastenia generalizada	Miastenia ocular
Anticuerpos antiAChR	80-90 %	40-55 %
Anticuerpos antiMuSK (en pacientes con antiAChR negativos)	40-50 %	<10 %
Estimulación repetitiva	75 %	<50 %
Electromiografía de fibra única	92-99 %	80-95 %

patología tímica y la respuesta a los anticolinesterásicos es escasa. La terapia con corticoides a altas dosis es muy efectiva, pero a menudo no es posible su reducción, ni con la adición de agentes ahorradores de corticoides. Rituximab debe considerarse una terapia temprana en pacientes con respuesta insatisfactoria a otros inmunosupresores[7].

- **AntiLRP4 (1 %)**

  Existe un predominio femenino con sintomatología ocular leve y buena respuesta a tratamiento inmunosupresor estándar.

- **Anticuerpos anti-músculo estriado (antititina y antiRyR)**

  Rara vez se detectan en ausencia de anticuerpos antiRAch y, por tanto, no se requieren para el diagnóstico. Se ha propuesto su utilidad durante el seguimiento de la enfermedad por un posible valor pronóstico.

- **Estudios neurofisiológicos[8]**

  - **Estimulación repetitiva**

    Consiste en la aplicación de 10 estímulos eléctricos supramáximos a 2-3 Hz. El hallazgo típico en la MG es una respuesta decremental a partir del cuarto o quinto estímulo, considerándose positiva la prueba cuando este decremento es mayor de un 10 %. Se recomienda suspender la toma de fármacos anticolinesterásicos al menos 12 horas antes.

  - **Electromiografía de fibra única**

    Es la prueba más sensible para el diagnóstico de MG. Se realiza con un electrodo de aguja que permite registrar de forma simultánea los potenciales de acción de dos fibras musculares inervadas por el mismo axón motor. La variabilidad en el tiempo al segundo potencial de acción con respecto al primero es lo que se denomina *jitter*. Habitualmente se calcula en al menos 20 fibras musculares; cuando en más de dos de ellas (10 %) se detecta un *jitter* aumentado, se considera anormal, al igual que cuando el *jitter* se encuentra alargado o cuando no aparece el segundo potencial (bloqueo)[7].

- **Test de hielo**

  Se puede usar como parte del examen neurológico en pacientes con ptosis palpebral. El principio fisiológico se fundamenta en que la transmisión neuromuscular mejora a bajas temperaturas. Se recomienda mantener el hielo sobre el párpado cerrado durante 2-5 minutos. No se considera útil para aquellos pacientes con afectación de la musculatura oculomotora.

- **Prueba terapéutica farmacológica**

  El test de edrofonio (tensilon) está en desuso debido a una sensibilidad y especificidad subóptimas, y a sus posibles efectos adversos muscarínicos.

- **Despistaje de patología tímica**

  En todos los pacientes con MG es importante excluir la presencia de patología tímica. Los hallazgos más frecuentes, especialmente en aquellos con seropositividad para antiRACh y en las formas seronegativas, son la hiperplasia tímica (85 %) y el timoma (el 15 % de los pacientes con MG presenta un timoma y cerca del 40 % de los pacientes con timoma tiene MG)[9].

- **Despistaje de otras enfermedades autoinmunes**

1.6 Diagnóstico diferencial

En casos de MG generalizada, con afectación multinivel, clínica típica, y estudios serológicos y/o electrofisiológicos compatibles, el diagnóstico suele resultar sencillo. La dificultad diagnóstica suele ser en el debut de la enfermedad, cuando los síntomas son focales. El diagnóstico diferencial se detalla en la Tabla 4.

1.7 Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la MG es que el paciente se encuentre mínimamente sintomático o incluso asintomático y sin efectos adversos de la medicación[10]. La MG se considera una enfermedad altamente tratable en la que un gran porcentaje de pacientes puede alcanzar la remisión sintomática y mantener una capacidad funcional completa.

Existen cuatro estrategias terapéuticas diferentes, a menudo complementarias, que se describen a continuación[11]. El tiempo de acción esperado para cada una de ellas se describe en la Tabla 5.

- **Tratamiento sintomático**

  La piridostigmina es el tratamiento inicial para la mayor parte de los pacientes con MG leve-moderada y puede ser el único tratamiento en MG ocular. Es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que retrasa la degradación de la acetilcolina, prolongando su efecto. La respuesta a este fármaco es variable, y suele ser insuficiente en la MG generalizada. Su inicio de acción es rápido (15-30 minutos) con un pico de acción a las 2 horas y una duración del efecto entre 3 y 4 horas. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes mantiene el efecto con posologías cada 6-8 horas. Se suele iniciar en dosis de 30 mg tres veces al día con las comidas, con un incremento de dosis de 30 mg cada 2-3 días y un máximo de 120 mg cada 4 horas. También se puede utilizar la neostigmina, especialmente cuando se pierde la vía oral. La dosis inicial es de 0,5 mg, con ajuste de dosis según respuesta.

- **Inmunoterapia crónica**

  Se encuentra indicada en aquellos pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la piridostigmina. Debido al rápido inicio de acción, los glucocorticoides son habitualmente el tratamiento inmunosupresor de inicio. En pacientes con riesgo elevado de efectos adversos, se propone iniciar de forma simultánea otro inmunosupresor crónico o incluso la combinación con plasmaféresis/inmunoglobulinas cuando los síntomas son graves.

  Para los pacientes seropositivos para antiRAch o seronegativos, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo son los más frecuentemente utilizados. También pueden usarse ciclosporina y tacrolimus, siendo infrecuente el uso de metotrexato.

  Efgartigimod alfa y ravulizumab han sido recientemente aprobados por la FDA (2021 y 2022, respectivamente).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la miastenia *gravis* en función del síntoma de inicio

Síntoma de presentación	Diagnóstico diferencial
Ocular (50 %)	Lesiones troncoencefálicas y de nervios craneales. Tanto en la distrofia muscular oculofaríngea como en la oftalmoplejia externa progresiva la ptosis palpebral suele ser de instauración insidiosa y curso progresivo, sin fatigabilidad o fluctuación clínica, y la oftalmoparesia rara vez se asocia a diplopía. Oftalmopatía tiroidea
Bulbar (15 %)	Lesiones troncoencefálicas. Lesión maligna u obstructiva de la naso u orofaringe. Enfermedad de motoneurona (en algunas formas antiMuSK se ha descrito la presencia de atrofia y fasciculaciones linguales). Polineuropatías inmunomediadas agudas GQ1b (síndrome de Miller Fisher). Enfermedad de Lyme. Distrofia muscular orofaringea. Botulismo
Debilidad de extremidades (<5 %)	Enfermedad de motoneurona. Radiculopatía múltiple. Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), otras neuropatías motoras agudas o crónicas. Miopatías. Síndrome de Eaton-Lambert
Cervical (infrecuente)	Enfermedad de motoneurona. Miopatía inflamatoria. Miopatía paraespinal
Respiratoria (raro)	Enfermedad de motoneurona. Déficit de maltasa ácida. Polimiositis. Síndrome de Guillain-Barré. Botulismo
Distal de extremidades (raro)	Enfermedad de motoneurona. Síndrome de Guillain-Barré, CIDP. Miopatías distales

Tabla 5. Tiempo aproximado hasta el inicio de acción de las diferentes terapias en miastenia *gravis*

	Tiempo hasta el inicio de acción	Tiempo hasta efecto máximo
Piridostigmina	10-15 minutos	2 horas
Prednisona	2-3 semanas	5-6 meses
Azatioprina	12 meses	1-2 años
Micofenolato de mofetilo	6-12 meses	1-2 años
Ciclosporina	6 meses	7 meses
Tacrolimus	6 meses	12 meses
Efgartigimod alfa	1-2 semanas	4 semanas
Ravulizumab	1-2 semanas	4-10 semanas
Plasmaféresis	1-7 días	1-3 semanas
Inmunoglobulinas intravenosas	1-2 semanas	1-3 semanas
Timectomía	1-10 años	1-10 años

En pacientes con anticuerpos antiMuSK, el efecto de los anticolinesterásicos es bajo y aunque muchos responden a glucocorticoides, normalmente es a dosis altas sin posibilidad de descenso y sin buena respuesta a otros agentes inmunoterápicos. En este sentido, rituximab es el tratamiento de elección en los fallos a la corticoterapia.

La dosis de inicio habitual de glucocorticoides suele ser 20 mg de prednisona al día, con incrementos de 5 mg cada 3-5 días hasta aproximadamente 60 mg/día (dosis máxima 80 mg/día). Si el paciente presenta resolución de la sintomatología con dosis inferiores, no es preciso escalar la dosis. Se ha descrito la posibilidad de un empeoramiento transitorio hasta en el 50 % de los pacientes con dosis altas de glucocorticoides, a los 5-10 días del inicio. Por ello, su uso en dosis de mg/kg/día, salvo en régimen de ingreso y de forma concurrente con plasmaféresis o inmunoglobulinas. Una vez alcanzada la respuesta terapéutica, es importante no realizar un descenso demasiado rápido. Se puede realizar en días alternos o diario, prefiriéndose este último en pacientes jóvenes o bajo riesgo de efectos adversos y en pacientes con diabetes. La mayor parte de los pacientes pueden permanecer asintomáticos con dosis inferiores a los 10 mg/día, con un bajo riesgo de efectos adversos a esta dosis.

La azatioprina es efectiva en el 70-90 % de los pacientes con MG, pero su inicio de efecto puede demorarse hasta 12 meses. Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos e interfiere en la proliferación de las células T y B, disminuyendo los títulos de anticuerpos antiRAch. El estudio genético de la metiltransferesa de las tiopurinas (TTPMT) puede predecir el riesgo de mielosupresión, no así del resto de efectos adversos. La dosis de inicio habitual es de 50 mg/día, con un incremento de 50 mg a las 2-4 semanas, y hasta una dosis de mantenimiento de 150-200 mg/día (2-3 mg/kg). Se recomienda realizar durante los primeros meses análisis seriados que incluyan hemograma y perfil hepático.

El micofenolato de mofetilo podría tener un inicio de acción algo más rápido, mediante el bloqueo de la síntesis de purinas en los linfocitos, inhibiendo su proliferación. La dosis habitual es de 2000 mg/día (1000 mg, 2 veces al día), iniciándose en 500 mg/12h, pudiendo doblar la dosis tras 2-4 semanas. Se recomiendan controles analíticos que incluyan hemograma durante los 6 primeros meses.

El metotrexato funciona como antimetabolito del ácido fólico, por lo que consigue inhibir la síntesis de purinas y pirimidinas. Su dosis es de 7,5-15 mg/semana, asociado a suplementos de ácido fólico.

La ciclosporina inhibe selectivamente la calcineurina, dificulta la producción de interleucina 2, inhibe la función de las células T. Aunque su inicio de acción es rápido, tiene mayor riesgo de toxicidad renal, hipertensión arterial e interacciones farmacológicas. El tacrolimus tiene una acción similar a la de la ciclosporina, con las mismas limitaciones en su uso.

Rituximab puede ser otra opción terapéutica en MG refractaria independientemente del estado serológico y en MG antiMuSK. Existen múltiples esquemas terapéuticos, siendo el más frecuente de 375 mg/m^2/semana, durante 4 semanas. La ciclofosfamida es otro fármaco utilizado en MG refractaria, aunque con mayor toxicidad. Se administra en pulsos intravenosos de 500 mg/m^2/semana durante 4 semanas.

En pacientes con MG refractaria (Sección «1.8. Pronóstico») y positividad para antiRAch, re-

cientemente se han ensayado medicamentos que bloquean el complemento (ravulizumab y eculizumab, entre otros) o que inhiben los receptores fcrn (efgartigimod) y que han demostrado mejorar la funcionalidad de los pacientes medida por la escala ADL.

- **Tratamiento inmunomodulador de acción rápida y corta duración**

  Engloba la plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas. Es de elección en pacientes con crisis miasténicas y en aquellos con exacerbaciones menos graves, pero con evolución sintomática a pesar de piridostigmina e inmunoterapia, especialmente si existe disfagia o disnea. También suelen usarse preoperatoriamente antes de la timectomía u otras cirugías.

  La plasmaféresis elimina los anticuerpos antiRACh de la circulación, con una mejoría de la sintomatología en pocos días, aunque con posibilidad de durar hasta 6 semanas tras su realización. Se suelen realizar 5 recambios plasmáticos (3-7) en días alternos.

  Se desconoce el mecanismo de acción de las inmunoglobulinas intravenosas en la MG, pero su inicio de acción es similar al de la plasmáferesis y su duración es también equiparable. La dosis es de 2 g/kg a administrar en 2-5 días, prefiriéndose ciclos más largos en aquellos con enfermedad renal, insuficiencia cardiaca congestiva o mayor edad.

- **Tratamiento quirúrgico**

  Se debe realizar timectomía en todo paciente con timoma en el que sea factible una resección completa. También se recomienda la timectomía en pacientes con MG generalizada o miastenia ocular discapacitante a pesar del tratamiento farmacológico, seropositividad para anticuerpos antiRACh y edad ≤50 años (individualizar la decisión en 50-65 años)[13].

1.8 Pronóstico

El pronóstico es variable, en función de la gravedad de los síntomas y de la respuesta terapéutica. En la actualidad, su mortalidad es <5 %. Entre los factores de mal pronóstico se encuentran: exacerbaciones frecuentes, síntomas bulbares graves, crisis miasténica, presencia de timoma y debut con >50 años.

Se admite que pueden existir tres fases en el curso clínico de la miastenia. Una fase activa, en los primeros 5-7 años de la enfermedad, con sintomatología fluctuante; una fase estable, en la que los síntomas permanecen sin empeoramiento, pero pueden fluctuar en determinadas situaciones; y una tercera fase o de remisión, en la que el paciente no presenta síntomas, incluso tras haber suspendido el tratamiento inmunosupresor. Hasta un 10 % de los pacientes con miastenia generalizada no llegan a alcanzar esta última fase.

La MG refractaria se define como aquella que presenta los mismos síntomas o incluso agravados tras tratamiento corticoideo y al menos otros dos agentes inmunosupresores usados en dosis terapéuticas durante un tiempo suficiente o hasta que aparecen efectos adversos. Entre los factores asociados se han descrito la presencia de timoma, anticuerpos anti-MuSK, edad de inicio más joven y el sexo femenino.

2. SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

2.1 Introducción

El síndrome de Eaton-Lambert (SEL) es una patología infrecuente de la UNM cuyo interés diagnóstico reside en su etiología paraneoplásica, siendo en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad oncológica.

2.2 Epidemiología

Es un trastorno muy infrecuente, con una incidencia anual estimada en 0,48 casos/millón de habitantes y una prevalencia de 2-3 casos por millón. No existe diferencia entre sexos y las formas no asociadas a tumores pueden aparecer a cualquier edad. Es una enfermedad infradiagnosticada, con un importante retraso diagnóstico (1-14 meses)[14].

2.3 Fisiopatología

Aproximadamente la mitad de los pacientes con SEL presentan un tumor asociado, entre los que el carcinoma de pulmón de células pequeñas es el

más frecuente (80 %), aunque también es posible encontrarlo en otro tipo de tumores (próstata, ovario, gastrointestinal).

En aproximadamente 2/3 de los pacientes con SEL no tumoral se ha encontrado el haplotipo HLA-B8-DR3-DQ2, relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes.

En cualquier caso, hasta el 85 % de los pacientes con SEL presentan anticuerpos contra los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV). En el caso del SEL asociado a tumores, las células cancerosas de origen neuroendocrino también expresan CCDV en su membrana. Este canal se encuentra presente en la membrana neuronal presináptica, por lo que su bloqueo conllevaría a una disminución del flujo de calcio en la terminal axonal. Los síntomas de disfunción autonómica también se deben a la alteración en la liberación de neurotransmisores por parte de las neuronas simpáticas y parasimpáticas postganglionares.

En el 15 % de los casos restantes, pueden existir otros anticuerpos que bloquean moléculas de las vías de señalización del flujo de calcio en la neurona presináptica y la liberación de acetilcolina, como la sinaptotagmina y proteínas del complejo SNARE (sinaptobrevina, sintaxina, y SNAP-25).

A diferencia de la MG, no se han encontrado infiltrados linfocitarios ni alteraciones en el timo u otros órganos linfáticos. Sin embargo, parece existir una menor expresión de marcadores de linfocitos T.

En el cerebelo también se encuentran presentes canales CCDV, lo que justifica la posible presencia de síntomas de disfunción cerebelosa en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, aun en ausencia de SEL[15].

2.4 Clínica

El síntoma cardinal es la debilidad, de comienzo insidioso, curso progresivo y predominio en la zona proximal de los miembros. Suele presentar una extensión caudocraneal, iniciándose en miembros inferiores, desde donde se extiende a miembros superiores y, por último, de forma excepcional y sobre todo leve, a musculatura oculobulbar. La afectación de los músculos respiratorios no es frecuente y, cuando la hay, es menos intensa que en la MG. Las formas paraneoplásicas suelen presentar un curso clínico más rápido.

La debilidad mejora con la contracción voluntaria sostenida y empeora con el calor ambiental y la fiebre. Los reflejos de estiramiento muscular suelen ser débiles o estar ausentes en condiciones basales, y pueden mostrar una mejoría transitoria tras un esfuerzo sostenido. Además, es frecuente la presencia de disfunción autonómica, siendo lo más común la xerostomía y xeroftalmia, la disfunción eréctil, el estreñimiento y la disminución de la sudoración. La triada de trastorno de la marcha/paraparesia, hipo-/arreflexia y disautonomía debe hacer sospechar de un posible SEL[16].

2.5 Pruebas complementarias y diagnóstico

- **Estudios neurofisiológicos**

  Es frecuente encontrar PAMC de baja amplitud o en el límite de la normalidad. Por este motivo, se recomienda la realización de un estudio de estimulación repetitiva en todo paciente con datos electroneurográficos sugestivos de una polineuropatía axonal exclusivamente motora.

  La estimulación repetitiva a baja frecuencia (2-5 Hz) suele producir una disminución en la amplitud de los PAMC, similar a la descrita en la MG. Sin embargo, una estimulación a alta frecuencia muestra un aumento en la amplitud de más del 100 %[17]. Esta técnica, sin embargo, puede resultar dolorosa, por lo que se recomienda la realización del electroneurograma tras esfuerzo mantenido, con resultados superponibles. En la electromiografía de fibra única se observan hallazgos típicos de un trastorno de la UNM, con un aumento en el *jitter* y bloqueos frecuentes.

- **Serología**

  En más del 80 % de los pacientes, aparecen anticuerpos antiCCDV de tipo P/Q y este porcentaje aumenta hasta casi el 100 % en SEL paraneoplásico. Estos anticuerpos se consideran muy específicos, puesto que no están presentes en personas sanas y solo lo están en el 4 % de los pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas sin SEL. También pueden detectarse otros anticuerpos contra la sinaptotagmina, el receptor muscarínico M1, la proteína SOX y el antígeno HuD.

- **Búsqueda de neoplasia oculta**

  Una vez establecido el diagnóstico debe realizarse una búsqueda de una neoplasia subyacente. En más del 90 % de los pacientes el SEL precede a la detección del tumor. Para ello se recomienda realizar una tomografía axial computarizada de tórax o una tomografía de emisión de positrones con fluordeoxiglucosa y, en pacientes fumadores o exfumadores, una broncoscopia. Si las pruebas son negativas se recomienda repetir el cribado de forma periódica. Algunos factores aumentan la probabilidad de que exista un cáncer de pulmón subyacente en el paciente con SEL, como son: inicio >50 años, hábito tabáquico, síntomas cerebelosos, positividad de anticuerpos anti SOX y ausencia de HLA B8. Estos y otros factores se encuentran recogidos en el DELTA-P *score* que permite predecir el riesgo de neoplasia subyacente (Tabla 6)[18].

Tabla 6. Delta-P *score* para predecir el riesgo de neoplasia oculta en el síndrome de Eaton-Lambert

Abreviatura	Categoría	Puntuación
D	Disartria, disfagia, debilidad cervical o bulbar • Ausente • Presente	 0 1
E	Disfunción eréctil (*erectile dysfunction*) 1) Mujer 2) Hombre • Ausente • Presente	 0 0 1
L	Pérdida de peso (*loss of weight*) • Ausente o <5 % • ≥5 %	 0 1
T	Tabaco • Ausente • Presente	 0 1
A	Edad al inicio (*age of onset*) • <50 años • ≥50 años	 0 1
P	Índice de Karnofsky • 70-100 • 0-60	 0 1

Adaptado de Titulaer *et al*.[18].

2.6 Diagnóstico diferencial

Incluye otras causas de debilidad proximal y disautonomía. Esto incluye miopatías (fundamentalmente miopatías inflamatorias y metabólicas, y distrofias musculares de cinturas) MG, radiculopatías lumbosacras y caquexia.

2.7 Tratamiento

En el SEL tumoral, el tratamiento inicial se centra sobre el cáncer. En casos de mejoría incompleta se recomienda pautar tratamiento sintomático.

Existe evidencia clase I sobre la eficacia del tratamiento con 3,4-diaminopiridina[19]; bloquea selectivamente los canales de potasio en la membrana presináptica, lo que aumenta la duración del potencial de acción presináptico y e incrementa la liberación de acetilcolina. Es efectivo el 85 % de los pacientes, con una dosis óptima que oscila entre 5 y 25 mg, repartidos en 3 o 4 tomas al día. Tiene pocos efectos adversos (parestesias periorales, molestias epigástricas) y dosis-dependientes (dosis máxima aconsejada de 60 mg/día). En caso de efectividad parcial, se puede potenciar el efecto con piridostigmina en dosis de 30-60 mg cada 4-6 horas.

En caso de respuesta insuficiente, se recomienda iniciar tratamiento con corticoides a dosis altas, combinados con azatioprina. Otros fármacos de segunda línea son la ciclosporina y el micofenolato de mofetilo (nivel de evidencia IV).

En el tratamiento de los pacientes con debilidad muscular grave o de instauración aguda, se puede ensayar tratamiento con inmunoglobulinas y/o plasmaféresis. También se plantea el posible uso de rituximab en pacientes que han fallado al resto de terapias.

2.8 Pronóstico

El pronóstico está marcado por el de la neoplasia asociada. La presencia del SEL se asocia a una mayor supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. En los casos de SEL no paraneoplásico el pronóstico en general es bueno. Más del 80 % de estos pacientes aumenta la fuerza muscular con el tratamiento sintomático e inmunosupresor[20].

3. BOTULISMO

3.1 Introducción

Los primeros casos documentados de botulismo fueron descritos en Alemania durante el siglo XVIII tras un brote de intoxicación alimentaria; fue en 1820 cuando Kerner realizó la primera descripción clínica, con una mortalidad cercana al 50 %. En ese momento recibe el nombre, por su posible relación con el consumo de salchichas (en latín, *botulus*)[21].

3.2 Epidemiología

La intoxicación por *Clostridium botulinum* surge tanto de la ingesta de alimentos con toxinas preformadas, como por la colonización intestinal por el bacilo y la contaminación de heridas por esporas[22].

La incidencia del botulismo global se mantiene baja, aproximadamente 0,02 casos confirmados por cada 100 000 habitantes. En los últimos años, el botulismo alimentario ha descendido, pero han aumentado los casos infantiles y ligeramente los producidos por heridas. La forma producida por inhalación es excepcional y las formas iatrógenas surgen del uso terapéutico de toxina botulínica.

3.3 Fisiopatología

El botulismo se produce por las neurotoxinas del *Clostridium botulinum (C. botulinum)* y, con menor frecuencia por *Clostridium butyricum* y *Clostridium baratii. C. botulinum* es un bacilo anaerobio Gram positivo, con esporas que pueden sobrevivir en distintos medios durante largos periodos de tiempo y contaminan las verduras, carnes y pescado, siendo resistentes a las altas temperaturas.

C. botulinum produce también exotoxinas potentes, categorizadas en siete tipos (A-G). Las que suelen causar parálisis en humanos con mayor frecuencia son los serotipos A, B, E y F. Son toxinas termolábiles, que se inactivan a altas temperaturas y se descomponen en el aire, por la luz y por agentes químicos.

En el botulismo alimentario, la toxina es absorbida en el duodeno y yeyuno y se distribuye por vía sanguínea y linfática, alcanzando los terminales presinápticos colinérgicos del sistema nervioso periférico. Allí, se une a proteínas importantes para la liberación de las vesículas de acetilcolina, produciendo un bloqueo irreversible de la transmisión colinérgica en el sistema nervioso autónomo y en la UNM. El botulismo alimentario suele relacionarse con fallos en los procesos de preparación, envasado y tratamiento de los alimentos en conserva.

El botulismo infantil se debe a la producción de toxina en el intestino del lactante, previamente colonizado por las esporas presentes en ciertos alimentos (como la miel), que no pueden ser inhibidas por la flora intestinal inmadura. Esto produce una germinación intestinal de las esporas, con una producción de la toxina que pasaría a la sangre. La mayoría de los casos son producidos por los serotipos A y B, especialmente en menores de 1 año.

El botulismo por heridas supone un 20 % de los casos; las esporas pueden contaminar heridas, y cuando en estas existe isquemia o tejidos desvitalizados, pueden germinar y producir la toxina. Fundamentalmente se producen casos en usuarios de drogas por vía parenteral.

3.4 Clínica

En el botulismo alimentario, el cuadro clínico es variable en intensidad y extensión, según el tipo y cantidad de toxina ingerida. La latencia oscila entre 5 horas y 7 días, aunque lo más frecuente es que los síntomas se inicien 12-36 horas tras la ingesta. Los síntomas iniciales son los de una gastroenteritis (afebril normalmente). Posteriormente, comienza la dificultad para la masticación, disfonía y disnea y, por último, una parálisis flácida de extensión cráneo-caudal. Primero se afecta la musculatura extraocular y, en la mitad de los pacientes, se observan pupilas midriáticas y paralíticas. Puede aparecer una parálisis facial bilateral y, en ocasiones, parálisis del velo del paladar. La debilidad desciende a músculos cervicales y torácicos, incluyendo músculos intercostales. En los casos más graves, se afectan también las extremidades, especialmente de la zona proximal, y pueden aparecer otros síntomas de disautonomía como taquicardia, hipotensión ortostática, y afectación esfinteriana. Los reflejos de estiramiento muscular suelen están disminuidos o abolidos, aunque también pueden ser normales o incluso estar hiperactivos.

La intensidad de los síntomas en el botulismo infantil es igualmente variable. Se inicia aproximadamente 3

días después de la ingesta del alimento, en forma de estreñimiento e inapetencia. Posteriormente, aparecen los síntomas y signos neurológicos.

El cuadro clínico del botulismo por heridas es superponible al del alimentario, salvo por la ausencia de pródromos gastrointestinales.

3.5 Pruebas complementarias y diagnóstico

En la Unión Europea, el botulismo es una enfermedad de declaración obligatoria. En el botulismo alimentario, debe detectarse la toxina en suero o heces del paciente o aislar el bacilo en las heces. Se recomienda analizar la presencia de toxina en los alimentos sospechosos. El diagnóstico de botulismo por heridas requiere la detección de la toxina en suero o del bacilo en la herida.

En las fases iniciales, el estudio neurofisiológico puede no ser informativo. Posteriormente, puede observarse una disminución de amplitud de los PAMC y con una facilitación postesfuerzo y tras estimulación repetitiva a alta frecuencia, si bien no siempre presente (aproximadamente en el 60 % de los pacientes) y de menor magnitud que en el SEL (30-100 % vs. >100 %). El estudio de fibra aislada suele ser también patológico.

3.6 Diagnóstico diferencial

Incluye el síndrome de Guillain-Barré (especialmente las variantes de Miller Fisher y faringo-cervico-braquial), MG, difteria y lesión tronco encefálica. El curso clínico agudo y progresivo, con extensión cráneo-caudal, afectación disautonómica y ausencia de clínica sensitiva facilita el diagnóstico diferencial con estas entidades.

3.7 Tratamiento

El tratamiento debe hacerse en unidades de cuidados intensivos que puedan garantizar el mantenimiento de las funciones vitales, pudiendo ser necesario un tratamiento sintomático de la disfunción autonómica. Es necesaria la administración intravenosa de antitoxina botulínica, existiendo en la actualidad una antitoxina trivalente para los serotipos A, B y E, con un riesgo del 20 % de producir reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia. Es efectiva cuando su administración es precoz, y en el botulismo por heridas es necesario desbridar la herida y el uso de antibióticos. En niños no se utiliza la antitoxina debido a los posibles efectos adversos y el riesgo de sensibilización futura frente a proteínas equinas, por lo que se prefiere la administración de inmunoglobulina intravenosa botulínica humana.

3.8 Pronóstico

El fallo respiratorio es la principal causa de mortalidad. Actualmente, existe un 5-20 % de mortalidad para el botulismo alimentario, un 15 % para el botulismo infantil y un 1 % para el botulismo por heridas. Su recuperación es lenta y a menudo parcial[23].

4. SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Los síndromes miasténicos congénitos son enfermedades raras congénitas de la UNM. Los genes más frecuentemente asociados codifican para subunidades del receptor de acetilcolina (CHRNE, CHRNA1, CHRNB1, CHRND), y para proteínas necesarias para el desarrollo y función de la placa motora (DOK7, RAPSN, AGRN, LRP4, MUSK). Las mutaciones en COLQ producen una deficiencia de acetilcolinesterasa en la placa motora y las del CHAT un síndrome miasténico congénito presináptico debido a una deficiencia de acetiltransferasa[24].

Su herencia puede ser autosómica dominante o recesiva, con un inicio sintomático normalmente en el nacimiento o en la infancia temprana. Los rasgos principales incluyen fatigabilidad de la musculatura ocular, bulbar, de extremidades y respiratoria en diferente grado. Los síntomas en la primera infancia incluyen llanto débil, insuficiencia respiratoria, dificultad para la alimentación, estridor, ptosis palpebral, debilidad facial y muerte súbita. Determinados rasgos clínicos son más típicos de algunos genes involucrados:

- **Mutaciones de CHAT**

  Síndrome miasténico congénito con apneas episódicas. Cursa con exacerbaciones agudas y episodios de apneas desencadenados por la fiebre o la excitación e historia familiar de muerte súbita infantil.

- **Defectos en RAPSN**

  Artrogriposis congénita múltiple, síndrome del niño flácido, fallo respiratorio temprano y apneas episódicas.

- **Defectos en DOK7**

  Estridor en la infancia, ptosis palpebral sin oftalmoparesia, rasgos faciales miopáticos y empeoramiento con los inhibidores de la acetilcolinesterasa y mejoría con efedrina o albulterol[25].

La sospecha diagnóstica debe ser clínica, pero las pruebas complementarias electrofisiológicas pueden facilitar el diagnóstico topográfico. El tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigimina y 3,4-diaminopiridina) es efectivo en la mayor parte de los casos a excepción del síndrome miasténico congénito de canal rápido y el DOK7. Albuterol y efedrina son bastante efectivos en este último y también en defectos de COLQ. La fluoxetina es beneficiosa en algunos pacientes con síndromes miasténicos congénitos del canal lento.

5. MIASTENIA *GRAVIS* INMUNE RELACIONADA CON *CHECKPOINT INHIBITORS*

Los efectos adversos neurológicos de estas terapias afectan aproximadamente al 1-3 % de los pacientes y suponen una de las mayores causas de mortalidad[26]. La miastenia *gravis* suele tener afectación bulbar y respiratoria precoz y grave, y la fatigabilidad suele ser menos frecuente. Los síntomas se presentan típicamente en el primer-cuarto ciclo de tratamiento. Algunos pacientes presentan una MG no diagnosticada previa, pero en muchos otros será un trastorno *de novo* tras la terapia[21]. Su diagnóstico es similar al de la MG, siendo imprescindible valorar la posible afectación tiroidea o cardiológica concomitante. La respuesta consiste en interrumpir el tratamiento o añadir corticoides. En pacientes con beneficio incompleto o con afectación bulbar o respiratoria grave, se pueden asociar inmunoglobulinas o plasmaféresis.

6. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

La historia clínica y la exploración neurológica con presencia de fatigabilidad, y los estudios neurofisiológicos y de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico de las enfermedades de la UNM. La MG es la enfermedad autoinmune de la UNM más frecuente, de localización postsináptica. La gravedad clínica es muy variable, y hasta el 15 % de los pacientes pueden presentar una crisis miasténica. La mayor parte de los pacientes con formas generalizadas presenta antiRACh. El tratamiento sintomático se realiza con piridostigmina, siendo importante en formas generalizadas el inicio de un inmunomodulador precoz; los corticoides, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo son los más frecuentemente utilizados. Las inmunoglobulinas y la plasmaféresis son útiles para los empeoramientos agudos, especialmente en crisis miástenicas. La mayor parte de los pacientes consiguen una remisión farmacológica y la mortalidad a día de hoy es <5 %.

El patrón de debilidad en el SEL es distinto, con afectación inicial proximal de extremidades inferiores, y clínica disautonómica. En más de la mitad de los pacientes existe una neoplasia subyacente, por lo que se recomienda un estudio de cribado y su repetición periódica en caso de negatividad inicial. Los anticuerpos antiCCDV de tipo P/Q se encuentran presentes prácticamente en el 100 % de los pacientes con SEL paraneoplásico. El tratamiento es el del tumor subyacente, y como tratamiento sintomático el más efectivo es la 3,4-diaminopiridina.

El diagnóstico precoz del botulismo tiene un importante impacto en el pronóstico de la enfermedad, siendo el antecedente epidemiológico y la debilidad descendente asociada a afectación pupilar los datos más sugestivos.

Los síndromes miasténicos congénitos son enfermedades raras que afectan a la UNM y producen debilidad muscular ocular, bulbar y de extremidades, y con un debut en la primera etapa de la vida. Su diagnóstico se basa en los síntomas y signos, ausencia de anticuerpos séricos, estimulación repetitiva patológica y ausencia de respuesta a terapia inmunosupresora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salari, N. et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. J. Transl. Med. 19, 516 (2021).
2. Tandan, R., Hehir, M. K., Waheed, W. & Howard, D. B. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. Muscle Nerve 56, 185-196 (2017).

3. Romi, F., Hong, Y. & Gilhus, N. E. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. Curr. Opin. Immunol. 49, 9-13 (2017).
4. Sih, M., Soliven, B., Mathenia, N., Jacobsen, J. & Rezania, K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. Muscle Nerve 56, 441-444 (2017).
5. Neumann, B. et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. Neurology 94, e299-e313 (2020).
6. Andreetta, F. et al. Diagnostics of myasthenic syndromes: detection of anti-AChR and anti-MuSK antibodies. Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol. 38, 253-257 (2017).
7. Sanders, D. B. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 87, 419-425 (2016).
8. Juel, V. C. Evaluation of neuromuscular junction disorders in the electromyography laboratory. Neurol. Clin. 30, 621-639 (2012).
9. Klimiec, E., Quirke, M., Leite, M. I. & Hilton-Jones, D. Thymus imaging in myasthenia gravis: The relevance in clinical practice. Muscle Nerve (2018) doi:10.1002/mus.26096.
10. Narayanaswami, P. et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 96, 114-122 (2021).
11. Benatar, M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. Neuromuscul. Disord. NMD 16, 459-467 (2006).
12. Howard, J. F. et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology 92, e2661-e2673 (2019).
13. Wolfe, G. I. et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N. Engl. J. Med. 375, 511-522 (2016).
14. Abenroth, D. C., Smith, A. G., Greenlee, J. E., Austin, S. D. & Clardy, S. L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. Muscle Nerve 56, 421-426 (2017).
15. Zalewski, N., Lennon, V. A., Pittock, S. J. & Mckeon, A. Calcium channel autoimmunity: Cerebellar ataxia and Lambert-Eaton syndrome coexisting. Muscle Nerve (2017) doi:10.1002/mus.26053.
16. Sanders, D. B. & Juel, V. C. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Handb. Clin. Neurol. 91, 273-283 (2008).
17. Lipka, A. F., Titulaer, M. J., Tannemaat, M. R. & Verschuuren, J. J. G. M. Lowering the cutoff value for increment increases the sensitivity for the diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve 62, 111-114 (2020).
18. Titulaer, M. J. et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 26, 4276-4281 (2008).
19. Sanders, D. B. et al. 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. Muscle Nerve 57, 561-568 (2018).
20. Lipka, A. F. et al. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 94, e511-e520 (2020).
21. Guidon, A. C. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, Botulism, and Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myasthenia Gravis. Contin. Minneap. Minn 25, 1785-1806 (2019).
22. Berkowitz, A. L. Tetanus, Botulism, and Diphtheria. Contin. Minneap. Minn 24, 1459-1488 (2018).
23. Maddison, P., Gozzard, P., Grainge, M. J. & Lang, B. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 88, 1334-1339 (2017).
24. Engel, A. G., Shen, X.-M., Selcen, D. & Sine, S. M. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol. 14, 420-434 (2015).
25. Ciafaloni, E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. Contin. Minneap. Minn 25, 1767-1784 (2019).
26. Postow, M. A., Sidlow, R. & Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N. Engl. J. Med. 378, 158-168 (2018).
27. 27. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, et al. (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Ann Thorac Surg 70:327-334.

CAPÍTULO 81

Neuropatías adquiridas, hereditarias e idiopáticas

Luis Querol Gutiérrez
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Gerardo Gutiérrez Gutiérrez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

Ana Lara Pelayo Negro
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

1. INTRODUCCIÓN

Las polineuropatías (PNP) son un motivo frecuente de consulta en neurología. Se calcula que la PNP afecta a entre un 5 y un 10 % de la población mundial[1]. En general, su prevalencia aumenta con la edad. Las causas son extraordinariamente variables y es necesario que el clínico esté familiarizado con el abordaje clínico de la PNP y sea capaz de realizar una correcta anamnesis y una exploración completa que permita identificar el patrón de neuropatía y, de ese modo, orientar el abordaje diagnóstico.

Las neuropatías se manifiestan con un espectro limitado de síntomas y signos, incluyendo síntomas sensitivos, motores, hipo o arreflexia, dolor, atrofia o disautonomía. Sin embargo, la orientación nosológica e, incluso, etiológica puede conseguirse atendiendo a la relativa afectación de cada tipo de fibras (fibras gruesas/finas) y la localización de la afectación (nervio, raíz, plexo…), la predominancia de cada uno de los síntomas, la forma de presentación y distribución de la afectación, a la rapidez de la evolución o a los signos adicionales (temblor, afectación craneal, afectación central…).

El diagnóstico de una polineuropatía es clínico. Contra la creencia extendida de que el electromiograma (EMG) es necesario para el diagnóstico de una polineuropatía, el valor de este reside en su capacidad de clasificar mejor el tipo de fibras afectas y el tipo de afectación (axonal/desmielinizante).

En el estudio de toda neuropatía tienen que existir, al menos, un hemograma, función renal y hepática, estudio de glucosa y hemoglobina glicosilada, estudio de los factores de maduración hematopoyéticos (vitamina 12 y ácido fólico, incluyendo homocisteína y ácido metilmalónico), función tiroidea, estudio de gammapatía monoclonal por inmunofijación (la electroforesis no es suficientemente sensible) y serología de VIH y lúes. El estudio deberá ampliarse posteriormente en función de lo que la anamnesis, exploración y EMG sugieran como potenciales causas.

A pesar de la creencia habitual, las neuropatías pueden diagnosticarse de manera precisa en un relativamente alto porcentaje de las ocasiones y en muchos de estos casos se puede ofrecer al paciente un manejo que modifique de manera sustancial la evolución de su enfermedad. En otras ocasiones la neuropatía será la primera de las manifestaciones de una enfermedad sistémica y su diagnóstico permitirá tratar de manera precoz la enfermedad.

Por último, las neuropatías son las enfermedades neuromusculares hereditarias más frecuentes, y es esencial conocer las claves diagnósticas que permitan ofrecer al paciente un diagnóstico certero, un asesoramiento genético y, en algunos casos, incluso un tratamiento eficaz.

2. NEUROPATÍAS AUTOINMUNES

2.1 Introducción

Las neuropatías autoinmunes (NAi), inmuno-mediadas o inflamatorias, constituyen un grupo de enfermedades raras, heterogéneo y de naturaleza y patofisiología diversas[2]. Se trata de enfermedades muy relevantes en la práctica clínica habitual, ya que son enfermedades tratables y su proceso diagnóstico puede ser complicado, por lo que tener presentes los diferentes patrones con los que se presentan para reconocerlas de forma temprana es crucial para mejorar su pronóstico. Si bien existen neuropatías de patogenia inmuno-mediada, como las neuropatías vasculíticas, las neuropatías asociadas a las enfermedades reumatológicas o las neuropatías paraneoplásicas, solo las neuropatías autoinmunes primarias se enmarcan en esta categoría.

2.2 Clasificación

Las NAi puede presentarse de forma aguda o crónica[2].

Las neuropatías autoinmunes de presentación aguda se enmarcan en el espectro del síndrome de Guillain-Barré (SGB) y variantes. Entre ellas se encuentran las distintas variantes de SGB (sensitivo-motora, motora pura, sensitivo-atáxica), el síndrome de Miller Fisher (SMF), la diplejía facial con acroparestesias o la parálisis faringo-cérvico-braquial[3]. La Tabla 1 compara las características de cada una de ellas.

Dentro de las NAi de evolución crónica, las nodopatías autoinmunes (NoAi) o la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en sus siglas en inglés, pueden presentarse de forma aguda y agresiva, lo que hace difícil diferenciarlas del síndrome de Guillain-Barré en un primer momento. Dado que estos tipos de NAi tienen aproximaciones diagnóstico-terapéuticas diferentes, diferenciar las distintas variantes de neuropatías de presentación aguda o agresiva es crucial para garantizar un correcto tratamiento[4,5].

Entre las neuropatías autoinmunes crónicas se encuentran, por un lado, las neuropatías del espectro CIDP y sus variantes (típica, distal, focal y multifocal, motora y sensitiva puras), que constituyen el grupo más frecuente y, por otro lado, la neuropatía motora multifocal (NMM), la neuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto

Tabla 1. Subtipos electrofisiológicos y variantes clínicas del síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Subtipos/ variantes del SGB	Manifestaciones clínicas
AIDP	SGB típico: sensitivomotor, afectación facial freciente, arreflexia. No asociación clara a ningún autoanticuerpo
AMAN	Similar a la AIDP, pero motor exclusivo o predominante; puede progresar más rápidamente que la AIDP; anticuerpos IgG antigangliósidos como anti-GM1 y GD1a en 50 % de pacientes
AMSAN	Similar a la AMAN, pero con afectación sensitiva; mismo perfil de autoanticuerpos que AMAN
Síndrome de Miller Fisher	Oftalmoparesia, ataxia y arreflexia; existen formas incompletas (p. ej. ataxia u oftalmoparesia aislada) o con debilidad asociada; con frecuencia se detectan anticuerpos IgG anti-GQ1b y GT1a
Encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff	Síndrome oftalmoparesia, ataxia, signos piramidales y alteración del nivel de conciencia; considerada dentro del espectro Miller Fisher. Mismo perfil de anticuerpos que este
Variante faringo-cérvico-braquial	Debilidad orofaríngea, cervical y en brazos relativamente simétrica y reflejos alterados en brazos; pueden detectarse anticuerpos IgG anti-GT1a (y GQ1b)
Parálisis bulbar aguda	Debilidad bulbar sin debilidad cervical o en extremidades; puede asociar debilidad facial, oftalmoparesia, ataxia y reflejos alterados; pueden detectarse anticuerpos IgG anti-GT1a y GQ1b
Neuropatía sensitiva atáxica aguda	Ataxia, alteración sensitiva (sensibilidad vibratoria y propioceptiva) y arreflexia; pueden detectarse anticuerpos IgG anti-GD1b u otros anticuerpos con especificidad disialosil
Parálisis facial bilateral y parestesias	Debilidad facial bilateral, típicamente sin afectación bulbar; parestesias y reflejos alterados en extremidades
Variante paraparética	Debilidad restringida a piernas; reflejos alterados en piernas y frecuentemente también en brazos
Pandisautonomía aguda	Disfunción autonómica aguda y reflejos alterados; puede asociar síntomas sensitivos en extremidades

IgM (MGUS-P), la polirradiculopatía sensitiva inmune crónica (CISP) o la neuropatía atáxica crónica con anticuerpos anti-disialosil con o sin oftalmoparesia (CANOMAD/CANDA). Cada una de estas neuropatías se presenta con características fenotípicas y terapéuticas específicas, descritas en la Tabla 2[6-9].

2.3 Epidemiología

Todas las NAi se enmarcan en la categoría de enfermedades raras. Las dos más frecuentes son el SGB, con una incidencia alrededor de 1,5 casos por 100 000 habitantes/año y la CIDP en la que se ha reportado una prevalencia variable entre 1,9 y 7 pacientes por cada 100 000 habitantes. El resto de enfermedades del grupo son aún más raras; la neuropatía motora multifocal, por ejemplo, muestra una prevalencia de alrededor de 0,5/100 000 habitantes[3,10].

2.4 Fisiopatología

Las NAi tienen una fisiopatología diversa, si bien comparten algunos mecanismos comunes. En general, se considera que la inmunidad humoral, y particularmente los autoanticuerpos, tienen un papel destacado en la fisiopatología de todas estas enfermedades. De hecho, los autoanticuerpos, además de tener un papel patogénico, se utilizan como biomarcadores diagnósticos de enfermedad[11].

En el SGB, la enfermedad del grupo cuya patogenia se conoce mejor, la aparición de una infección por un agente común (entre ellos el mejor descrito es el *Campylobacter jejuni*), de forma secundaria a la mímica molecular entre lipooligosacáridos de la membrana bacteriana y los gangliósidos de la membrana de axones y células de Schwann, desencadena una respuesta inmune cruzada, mediada por

Tabla 2. Neuropatías autoinmunes crónicas

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Características electrofisiológicas	Anticuerpos asociados	Tratamiento
CIDP	Combinación de síntomas sensitivos y debilidad proximal y distal, curso en 8 semanas o más Puede ser simétrica sensitivomotora, focal o multifocal, sensitiva o motora pura	Neurografía motora muestra datos compatibles con desmielinización adquirida (reducción velocidad de conducción, aumento de latencias distales, bloqueos de la conducción, dispersión temporal del potencial, etc.)	NO	Corticoesteroides Inmunoglobulinas endovenosas Plasmaféresis
NMM	Afectación motor exclusiva, focal o multifocal, predominio en EESS	Bloqueos de la conducción motora	Anti-GM1 IgM	Inmunoglobulinas endovenosas
MGUSP	Afectación sensitivoatáxica predominante, motora distal y temblor, lentamente progresiva	Neurografía motora con latencias distales y velocidades de conducción en rango desmielinizante	Gammapatía monoclonal IgM. Anticuerpos anti-MAG IgM (50 %)	Respuesta pobre a tratamiento Inmunoglogulinas endovenosas y rituximab
Nodopatías autoinmunes	Sensitivomotoras o atáxicas. Potencialmente muy graves. Asociadas, según anticuerpo, a temblor, síndrome nefrótico, afectación craneal y bulbar	Neurografía indistinguible de CIDP (desmielinización adquirida). En algunos casos únicamente reducción de amplitud potenciales	Anti-contactin 1 Anti-NF155 Anti-CASPR1 Anti-Pan-neurofascin	Respuesta pobre a inmunoglobulinas endovenosas Respuesta a corticosteroides (proporción menor que CIDP) y a rituximab
CISP	polirradiculopatía sensitiva pura	Neurografía sensitiva y motora normal. Reflejo H abolido retraso de las latencias a nivel radicular en PESS	No	Similar a la CIDP. Generalmente inmunoglobulinas y corticosteroides
CANDA CANOMAD	Polineuropatía predominantemente sensitivoatáxica, con afectación ocular frecuente pero no universal (oftalmoparesia y ptosis), aunque puede presentar clínica motora y bulbar	Neurografía sensitiva y motora alteradas. Ocasionalmente, no siempre, con rasgos desmielinizantes	Gammapatía monoclonal IgM. Anticuerpos anti-gangliosido con epítopo disialosil (GD1b es el ganglósido predominante)	Respuesta a inmunoglobulinas y, en casos seleccionados, rituximab o tratamientos de la gammapatía de base

anticuerpos, entre los antígenos microbianos y los autoantígenos. Esto acaba en la unión de los anticuerpos antigangliosido al tejido nervioso periférico (raíces y nervios), la activación de complemento y de células inflamatorias localmente, que desembocan en el daño nervioso periférico. Los anticuerpos mejor caracterizados son los anticuerpos de la subclase IgG dirigidos contra el ganglósido GM1, que se asocia a las variantes motoras puras de SGB y los anticuerpos dirigidos contra el ganglósido GQ1b, presentes en la gran mayoría de casos de síndrome de Miller Fisher. Otros anticuerpos se asocian a fenotipos específicos (Tabla 1)[3].

En las NAi crónicas también se considera que los autoanticuerpos juegan un papel fundamental. En la NMM y las neuropatías asociadas a gammapatía monoclonal (MGUS-P y CANOMAD/CANDA) aparecen anticuerpos contra epítopos glicosilados (GM1, GD1b y otros ganglósidos con epítopo disialosil y glicoproteina asociada a la mielina —MAG—) que, paradójicamente para ser enfermedades crónicas, son de la subclase IgM. En estos casos, aunque el complemento también parece tener un papel prominente en la aparición del daño nervioso, las células inflamatorias no parecen jugar un papel importante[2].

Más recientemente se han descrito los anticuerpos contra proteínas de adhesión celular del nodo de Ranvier (*contactin-1, neurofascin-155, neurofascin-186* y *contactin-associated protein-1*). Estos anticuerpos, frecuentemente del subtipo IgG4, definen la categoría de las NoAi, que, aunque fenotípicamente pueden manifestarse como una CIDP, se consideran entidades diferentes.

2.5 Clínica

Las NAi se presentan, de forma aguda o crónica, con una combinación variable de síntomas motores y sensitivos, generalmente de fibra gruesa (alteración de la sensibilidad profunda y ataxia), con o sin otras características asociadas (afectación de pares craneales, oftalmoparesia, temblor…) e hipo o arreflexia. Las características clínicas definitorias de cada síndrome se muestran en las Tablas 1 y 2.

A excepción de la MGUSP asociada a anticuerpos anti-MAG, cuya presentación es, generalmente, de curso lentamente progresivo, con frecuencia indistinguible del curso de otras neuropatías más comunes, el resto de neuropatías, agudas o crónicas, presentan una evolución claramente más rápida que la que habitualmente se observa en otras PNP que forman parte de su diagnóstico diferencial.

En el SGB la debilidad se instaura, por definición, en menos de 4 semanas, pero la mayoría de los pacientes alcanza el nadir de la enfermedad en menos de 15 días[13]. La debilidad en el SGB puede progresar a la tetraplejia en una proporción significativa de pacientes, que incluso requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica. La CIDP se instaura, por definición, en más de 8 semanas pero las variantes de CIDP más agresivas o las NoAi pueden instaurarse en menos tiempo, siendo difícil diferenciarlas del propio SGB[12].

La mayor parte de las NAi se presentan de forma simétrica, pero existen variantes que cursan de forma característicamente asimétrica: la NMM es una neuropatía crónica, asimétrica, focal o multifocal, generalmente de inicio en extremidades superiores (típicamente distribución de la debilidad en territorio del radial). En el espectro de la CIDP, se han descrito también las variantes focales o multifocales (previamente referidas como síndrome de Lewis-Sumner) o MADSAM, también de predominio en extremidades superiores.

En algunas variantes de NAi, la ataxia y la oftalmoparesia aparecen como síntomas cardinales. El SMF cursa típicamente con ataxia, oftalmoparesia y arreflexia aunque, ocasionalmente, pueden aparecer formas parciales (oftalmoplegia o ataxia aisladas). De la misma manera, el CANOMAD/CANDA se presenta como una neuropatía predominantemente atáxica con o sin oftalmoparesia asociadas.

Otros síntomas que, con frecuencia, pueden encontrarse en las NAi son el temblor (en la MGUSP con anti-MAG, o la NoAi con anticuerpos anti-NF155), la afectación de pares craneales, tanto facial como bulbar (en las NoAi o el SGB), la disautonomía (en el SGB) o el dolor (muy frecuente, de distribución radicular, en el SGB).

2.6 Pruebas complementarias

El diagnóstico de las NAi se base, generalmente, en criterios clínicos, apoyados por datos electrofisiológicos (EMG) y otros datos analíticos como la presencia de disociación albúmino-citológica, la presencia de gammapatía monoclonal, los estudios de imagen

de nervios y raíces periféricas, o anticuerpos definitorios de enfermedad (anti-gangliósido, nodo-paranodales o antiMAG)[3,12].

Todas las pruebas complementarias utilizada en el diagnóstico de las NAi requieren de un alto grado de experiencia en su interpretación, por lo que asegurarse de que la interpretación electrofisiológica o de las pruebas de imagen es adecuada o que los anticuerpos se realizan con las técnicas validadas, es crucial para evitar errores diagnósticos[14].

2.7 Diagnóstico

Cada enfermedad tiene sus propios criterios clínicos y de soporte, recogidos en las guías correspondientes[3,12,15,16]. Es especialmente importante señalar que las tasas de pacientes incorrectamente clasificados como NAi, particularmente en aquellas que no cuentan con marcadores diagnósticos específicos como la CIDP, puede llegar al 50 %. Las causas de estos errores diagnósticos son múltiples, entre ellas se encuentran la dificultad de diferenciarlas de otras enfermedades de presentación similar, la interpretación laxa de los criterios electrofisiológicos, el uso indiscriminado o la sobreinterpretación de test diagnósticos realizados en contextos clínicos atípicos o la realización de pruebas terapéuticas sin determinar la presencia de respuesta en función de cambios clínicos objetivos. Si la forma de presentación, la evolución, la respuesta terapéutica o los patrones de las pruebas complementarias no son los característicos, siempre debe reevaluarse el diagnóstico en estas enfermedades y tratar de incrementar la certeza diagnóstica[14].

2.8 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las NAi es muy amplio y se recoge detalladamente en las guías diagnóstico-terapéuticas de cada enfermedad[3,12,15,16].

Es especialmente importante hacer hincapié en tres aspectos:

- Es importante el diagnóstico diferencial entre las diferentes NAi. Si bien inicialmente, desde un punto de vista práctico, confundir las distintas NAi entre sí (especialmente las que cursan como sensitivo-motoras y simétricas) podría no tener excesiva repercusión, el manejo, pronóstico y terapias útiles difieren sustancialmente según la variante de enfermedad, lo que hace importante tratar de precisar de qué enfermedad concreta se trata dentro de la propia categoría de las NAi.

- El diagnóstico diferencial principal de la NMM es la esclerosis lateral amiotrófica. Las implicaciones de esta similitud y la enorme diferencia pronóstica hacen que sea especialmente importante ser cuidadoso en la diferenciación diagnóstica de estas dos entidades.

- Las neuropatías asociadas a gammapatía monoclonal pueden asociar una neoplasia hematológica (especialmente macroglobulinemia de Waldenström o mieloma múltiple). Descartar estas enfermedades en pacientes que se presenten con neuropatías asociadas a gammapatía monoclonal es también importante, no solo por las implicaciones pronósticas, sino también por las implicaciones terapéuticas.

2.9 Tratamiento

Aunque algunos tratamientos son comunes en las distintas NAi, cada enfermedad tiene sus particularidades terapéuticas.

- **SGB**

  En el manejo del SGB el primer aspecto a tener en cuenta es la monitorización respiratoria del paciente. La función ventilatoria puede afectarse en una proporción significativa de pacientes y, por tanto, la monitorización de la capacidad vital forzada, siguiendo las guías de la enfermedad, debe ser obligatoria en los servicios de urgencias o en las plantas de hospitalización.

  Dado el curso autolimitado de la enfermedad, no todos los pacientes se benefician del tratamiento, por tanto solo deben tratarse aquellos que debido a la sintomatología no puedan caminar una distancia de 10 metros de forma independiente, aquellos con debilidad rápidamente progresiva y los que sufran compromiso respiratorio, bulbar o autonómico.

  Pueden utilizarse, indistintamente, las inmunoglobulinas endovenosas (a dosis de 2 g/kg totales, generalmente repartidos durante 5 días) o

la plasmaféresis (5 recambios plasmáticos) a días alternos. No hay evidencia de que la secuenciación de tratamientos tenga un efecto beneficioso en aquellos pacientes que no han respondido al primer tratamiento escogido. La utilización de un segundo ciclo de inmunoglobulinas en pacientes que no han respondido a un primero no solo no es beneficiosa sino que se asocia a potenciales complicaciones graves y, por lo tanto, está contraindicada[17]. Así mismo, el uso de corticoesteroides está contraindicado en el SGB.

- **CIDP**

  El tratamiento de la CIDP se basa en las inmunoglobulinas, los corticosteroides y los recambios plasmáticos. Las inmunoglobulinas se utilizan en forma de dosis de inducción de 2 g/kg repartidos en 2-5 días, seguidos de un segundo o tercer ciclo de inducción separadas al menos 3 semanas. Los corticoesteroides pueden emplearse de forma continua (prednisona 1 mg/kg/día) o en pulsos mensuales (dexametasona oral 40 mg/día durante 4 días o metilprednisolona endovenosa 500 mg/día 4 días). A las dosis de inducción les sigue la búsqueda de una dosis mínima eficaz de mantenimiento. La dosis final de mantenimiento en las inmunoglobulinas y la prednisona oral se obtiene mediante la reducción progresiva de dosis. Es importante disminuir la dosis o retirar el tratamiento periódicamente para evaluar su necesidad, ya que hasta un 30 % de pacientes puede entrar en remisión. La plasmaféresis suele reservarse para el rescate de pacientes con brotes graves. Otros fármacos como la ciclosporina, el rituximab o la ciclofosfamida pueden emplearse, si bien la evidencia para su uso es escasa[12].

- **NoAi**

  Las NoAi típicamente responden mal a la terapia con inmunoglobulinas y, aunque pueden responder a corticosteroides, su tasa de respuesta es menor que la CIDP. Aunque no hay ensayos aleatorizados, las series de casos publicadas sugieren una buena respuesta a rituximab[18].

- **NMM**

  El tratamiento de la NMM se basa, prácticamente de forma exclusiva, en inmunoglobulinas endovenosas. El paradigma de tratamiento es similar al de la CIDP y, igual que en esta, debe buscarse una dosis mínima eficaz de mantenimiento[19].

- **MGUSP anti-MAG+**

  En el tratamiento de la MGUSP con anti-MAG+ se emplean inmunoglobulinas y rituximab aunque los ensayos clínicos no fueron concluyentes, por lo que, si bien pueden emplearse como opciones terapéuticas, su necesidad tiene que ser sometida a revisión de forma periódica.

3. POLINEUROPATÍA AXONAL CRÓNICA IDIOPÁTICA

3.1 Introducción

Las polineuropatías suponen un importante problema de salud y una causa de discapacidad frecuente en la población. Las causas son muy diversas y de nosología variada, incluyendo etiologías o factores de riesgo corregibles y etiologías sin tratamiento modificador disponible. A pesar de un estudio correcto y exhaustivo, en entre un 25 y un 45 % de los pacientes con una PNP axonal crónica no se encuentra una etiología identificable y se clasifica como polineuropatía axonal idiopática crónica (CIAP)[20].

3.2 Epidemiología

Hasta un 4 % de la población por encima de los 40 años presenta una PNP, pero la prevalencia aumenta claramente con la edad, siendo del 0,5 % a los 40-50 años y hasta el 13 % en pacientes mayores de 80. De estos, en el 37 % de los pacientes no pudo encontrarse la causa de la neuropatía tras el estudio de las causas habituales y fueron clasificados como CIAP. Esto supone que hasta un 2 % de la población por encima de los 40 años presenta una PNP axonal. El factor de riesgo más claro en este grupo de pacientes es la edad[20].

3.3 Fisiopatología

La fisiopatología de la CIAP se desconoce. Se han propuesto diversas hipótesis fisiopatológicas, entre las que se encuentra el estrés metabólico y oxidativo, la microangiopatía, factores genéticos, el uso de algunos fármacos o algunos aspectos nu-

tricionales. Sin embargo, la evidencia para apoyar estas hipótesis es baja[21].

3.4 Clínica

Las CIAP generalmente se presentan como un cuadro lentamente progresivo de parestesias o hipoestesia, tanto superficial como profunda, en los pies, asociadas a hipo o arreflexia, y que progresan de forma ascendente en meses o años. En la evolución pueden aparecer afectación motora distal o afectación de las extremidades superiores. Las CIAP representan el ejemplo paradigmático de PNP crónica longitud-dependiente.

3.5 Pruebas complementarias

El diagnóstico de CIAP requiere demostrar la ausencia de las causas habituales de PNP (diabetes, tóxica, carencial, gammapatía monoclonal, etc.). Entre las pruebas complementarias, por tanto, deben incluirse test para descartar dichas causas. Los estudios de conducción nerviosa no son estrictamente necesarios si el síndrome es típico, pero permiten la clasificación de la PNP en axonal o desmielinizante lo que puede tener implicaciones en el estudio o en la terapia. Sin embargo, la gran mayoría de las PNP sin causa detectable, curso indolente y aparición en edades avanzadas, son axonales[22].

3.6 Diagnóstico

El diagnóstico de una PNP, incluidas las CIAP, es fundamentalmente clínico. El diagnóstico de CIAP requiere, por definición, descartar el resto de causas habituales de neuropatía[22].

3.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más importante ante una PNP idiopática es, precisamente, las neuropatías con causa conocida y potencialmente tratables. Por otro lado, no es infrecuente que la PNP coexista con otras causas potenciales de síntomas similares (por ejemplo, mielopatía espondiloartrósica cervical, estenosis de canal lumbar…) por lo que no solo es importante confirmar que existe una PNP, sino si es la causa de los síntomas reportados por el paciente.

3.8 Tratamiento

No hay tratamiento específico de la CIAP, es exclusivamente sintomático.

4. NEUROPATÍAS INFECCIOSAS[23]

4.1 Neuropatías por herpesvirus

Pueden producir afectación radicular y de nervio facial. Los antivirales parecen mejorar el pronóstico. El CMV puede también producir cuadros similares.

4.2 Neuropatía por los virus de la hepatitis

La infección por virus de la hepatitis C puede producir un cuadro de vasculitis asociada a crioglobulinemia. Los nuevos tratamientos frente al virus han cambiado radicalmente el riesgo de neuropatía y su abordaje.

El virus de la hepatitis E se ha relacionado recientemente con hasta un 5 % de los SGB y un 10 % de las neuralgias amiotróficas.

4.3 Neuropatía por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes infectados por el VIH pueden padecer neuropatía por infección del virus, por agentes oportunistas cuando existe inmunodepresión o como consecuencia del tratamiento antiviral. La infección por VIH puede producir, habitualmente en el momento de la primoinfección, desde una parálisis facial, a veces bilateral, hasta un SGB.

4.4 Neuropatía por la enfermedad de Lyme

Producida por *Borrelia burgdorferi*. La infección se manifiesta en tres fases. Es en la segunda fase, entre semanas o meses desde la picadura de la garrapata, en la que puede aparecer neuropatía en diferentes formas: neuropatías de nervios craneales y radiculopatías, en ocasiones con afectación meníngea (síndrome de Bannwarth), PNP o mononeuropatía múltiple. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y se recomienda realizar un ELISA y un Western blot. El tratamiento recomendado es con doxiciclina 100 mg cada 12 horas oral durante 10 días, amoxicilina 500 mg cada 8 horas durante 14

días o cefuroxima 500 mg oral cada 12 horas durante 14 días. En la neuropatía facial se recomienda al menos 14 días de tratamiento.

4.5 Neuropatía por lepra

La lepra se manifiesta como una mononeuropatía múltiple. Los nervios están engrosados. El tratamiento es diferente según la forma de lepra. En la lepromatosa se recomienda dapsona 100 mg, rifampicina 600 mg y clofamizina 50 mg durante 24 meses. En la tuberculoide dapsona 100 mg y rifampicina 600 mg durante 12 meses.

5. NEUROPATÍAS TÓXICAS[24]

Se entiende como neuropatía tóxica toda lesión sobre el sistema nervioso periférico (SNP) inducida por una sustancia.

5.1 Síndromes clínicos asociados a la toxicidad del nervio periférico

La forma más frecuente de afectación de un agente tóxico sobre el SNP es produciendo una PNP axonal (axonopatía) distal simétrica. La degeneración axonal suele iniciarse en el extremo distal de los axones, que es la parte más vulnerable, y «avanzar» en sentido proximal (gradiente distal-proximal o *dying back*); la regeneración nerviosa se produce en sentido contrario.

El cuadro clínico depende del tipo de tóxico (Tabla 3).

Existen otras formas de neuropatía tóxica (Tabla 4).

La fisiopatogenia subyacente a estos trastornos es casi siempre toxicidad directa sobre la neurona, a través de cambios en el metabolismo energético, alteración de las proteínas o disfunción de canales iónicos. Una excepción son los inhibidores del punto de control que desencadenan una reacción autoinmunitaria frente al nervio.

5.2 Fármacos. Agentes quimioterápicos[25]

El diagnóstico es clínico, pero el EMG puede ser útil.

Existen diferentes escalas clínicas validadas para determinar el grado de gravedad, casi todas ellas con 4 categorías, y son los grados 3 y 4 los que suponen una afectación clínica. La gravedad de la neuropatía depende de la dosis total del fármaco. El seguimiento intensivo de los pacientes, con exploraciones neurológicas seriadas, con o sin EMG, puede ayudar a prevenirla. No existe un tratamiento preventivo estandarizado, aunque en pacientes con neuropatías previas, genéticas o adquiridas, los agentes de quimioterapia deben ser usados con precaución.

6. NEUROPATÍAS ASOCIADAS A NEOPLASIAS

6.1 PNP paraneoplásicas

El SNP suele afectarse a través de un mecanismo autoinmunitario, generalmente mediado por anticuerpos desarrollados frente a antígenos del cáncer que se expresan también en células del SNP. Los más frecuentes son el AntiHu (o ANNA-1), el PCA2 o (MAP1B) y el ANNA-3, aún no bien caracterizado. El cáncer más habitualmente implicado es el carcinoma microcítico de pulmón.

- **Neuronopatías paraneoplásicas**

  La forma más habitual es la sensitiva, pero también pueden verse formas con componente motor y autonómico. El síndrome clínico es característico: un cuadro subagudo, asimétrico, con afectación de todas las sensibilidades, pero con frecuencia con una afectación propioceptiva sustancial y ataxia sensitiva, que ocasionalmente puede ser dolorosa. La afectación en el EMG es axonal. El anticuerpo más frecuentemente detectado es el antiHu.

6.2 PNP ASOCIADAS A HEMOPATÍAS

- **Mieloma múltiple (MM)**

  El 10 % de los pacientes con MM padece neuropatía antes del tratamiento. Se produce una PNP distal y simétrica sensitiva o menos frecuente sensitivomotora axonal. Se detecta más frecuentemente en pacientes con MM productores de IgG o IgA. Conviene recordar que el tratamiento estándar del MM con bortezomib o carfilzomib puede producir una PNP tóxica dolorosa.

Tabla 3. Sustancias neurotóxicas y tipo de PNP

	Axonal		Desmielinizante	Mixta
Sensitiva	Sensitivomotora	Motora		
Aceite tóxico	Acrilamida	β-bungarotoxina	Antagonistas del TNF-α	Amiodarona
Almitrina	Alcaloides de la vinca	Botulismo	Cerebro porcino	Cianato sódico
Análogos de los nucleósidos	Arsénico	Dimetilamina	Cloroquina	Etilenglicol
Cloramfenicol	Bromuro de metilo	Gangliósidos	Coyotillo o tullidora	Hexacarbono
Dioxinas	Cadmio	Latrotoxina (viuda negra)	Difteria	L-triptófano
Doxorubicina	Cloruro de alilo	Mercurio	Hexaclorofeno	Nindetanib (inhibidor BIBF)
Estatinas	Clorofenoxi	Misoprostol	Inhibidores del punto de control Inhibidores de BRAF y MEK	n-Hexano
Etambutol	Ciguatoxina	Nitrofurantoína	Muzolimina	Sales de oro
Etionamida	Cobalto	Parálisis por garrapata	Perhexilina	Suramina
Etopósido	Colchicina	Plomo	Procainamida	
Fenitoína	Cianuro	Tétanos	Tacrólimus	
Flecainida	Dapsona		Telurio	
Gemcitabina	Dicloroacetato		Zimeldina	
Glutetimida	Dinitrofenol			
Hidralazina	Disulfiram			
Ifosfamida	Dimetilaminopropionitrilo			
Inhibidores de BRAF y MEK Interferón-α	Fluorquinolonas			
Isoniazida	Fosfato de tricresilo			
Linezolid	Heroína			
Leflunomid	Ipilimumab			
Metronidazol	Litio			
Misonidazol	Linezolid			
Óxido nitroso	Nitrofurantoina			
Platinos	Organofosforados			
Propafenona	Óxido de etileno			
Piridoxina	Podofilina			
Talidomida	PCBs			
Zinc	Saxitoxina			
	Síndrome del aceite tóxico			
	Sulfuro de carbono			
	Talio			
	Taxol			
	Tetrodotoxina			
	Tricloroetileno			
	Vacor			

Tabla 4

Otras neuropatías tóxicas	
Mononeuropatía	• La inyección accidental de fármacos en un nervio puede ocasionar un cuadro neuropático completo
Polineuropatía desmielinizante aguda	• Arsénico • Suramina • AntiTNF-alfa • Toxina diftérica • Neurotoxina de la garrapata • Tacrólimus • Inhibidores del punto de control
PNP subaguda o crónica	• Amiodarona • Bortezomib • Suramina • Tacrólimus • Maleato de perhexilina
Neuronopatía sensitiva	• Platinos • Intoxicación por piridoxina • Linezolid • Metronidazol • Podofilotoxina • Taxanos • Talidomida
Síndrome de hiperexcitabilidad del nervio periférico	• Ciguatoxina • Oxaliplatino (fase aguda) • Sales de oro

- **Gammapatía monoclonal de significad incierto (MGUS)**

  Un porcentaje significativo de los pacientes con PNP asocian una MGUS detectada por inmunofijación (véase arriba). Se observa una proteína monoclonal (proteína M) IgG, IgM o IgA sin que existan otros datos de mieloma. La PNP es axonal, pero puede haber cierta desmielinización en el EMG.

- **Síndrome POEMS**

  Es un trastorno raro del SNP de origen paraneoplásico que debe conocerse por poder confundirse con otras entidades más frecuentes como la CIDP. El síndrome incluye polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, lesiones cutáneas y edema de papila. Suele asociarse a un mieloma osteoesclerótico. En sangre puede detectarse cifras elevadas de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), probablemente implicado en la patogenia de la enfermedad y que produce edema endoneural. Los pacientes padecen un cuadro de PNP distal simétrica subaguda o crónica, aunque se han descrito formas agudas, con un EMG con afectación desmielinizante, pero con menos bloqueos y con afectación de las conducciones del nervio sural. Es necesario un alto índice de sospecha para diagnosticarlo. Se suele detectar una lesión osteoesclerótica. El tratamiento se basa en la irradiación de las lesiones osteoscleróticas cuando son tres o menos o con un régimen de melfalán y dexametasona con trasplante autólogo de médula ósea si la enfermedad es grave.

7. PNPs ASOCIADAS A ENFERMEDADES SISTÉMICAS

7.1 PNP diabética[26]

La diabetes se considera la causa más frecuente de neuropatía en el mundo desarrollado. El principal factor de riesgo para desarrollar neuropatía diabética (ND) es la duración e intensidad de la hiperglucemia, pero existen otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la dislipemia, el tabaquismo y la obesidad, y otros, algunos genéticos, no bien identificados. Hay varios tipos (Tabla 5).

7.2 PNP diabética

Es el tipo de ND más frecuente. Puede ser asintomática. Un 10-20 % puede ser dolorosa. El diagnóstico de los diferentes síndromes incluidos en la ND es fundamentalmente clínico. Una anamnesis adecuada y una exploración cuidadosa permiten diagnosticar, incluso preclínicamente, una PNP diabética en la mayor parte de los casos.

7.3 Amiotrofia diabética

Es una plexopatía asimétrica que suele afectar a las extremidades inferiores. Comienza con un dolor intenso, proximal de una pierna o en la región lumbar, que empeora por las noches. En el curso de unos días o semanas el dolor remite y el paciente comienza a perder masa muscular y después la fuerza, especialmente la proximal, aunque también puede existir cierto grado de de-

Tabla 5

Tipos de neuropatía diabética	
Neuropatía de la hiperglucemia y neuropatía de la intolerancia hidrocarbonada	• PNP sensitivomotora distal simétrica
Neuropatías generalizadas	• PNP sensitivomotoras distal simétrica • Disautonomía diabética • Neuropatía sensitiva aguda dolorosa
Neuropatías focales o multifocales	• Mononeuropatías craneales • Radiculoneuropatía toracoabdominal • Mononeuropatías en extremidades (por atrapamiento y compresión) • Amiotrofia diabética (radiculoplexopatía diabética)
Neuropatía hipoglucémica	

bilidad distal. Puede afectar a las dos piernas. Son frecuentes la disautonomía y la pérdida de peso. Frecuentemente existe una importante pérdida de peso. El cuadro tiene una patogenia autoinmunitaria. El papel de la fisioterapia es particularmente importante. El pronóstico es muy variable. Todos los pacientes mejoran, pero hasta un 90 % queda con secuelas.

7.4 PNP del paciente crítico

Los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que han sufrido un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica padecen en ocasiones debilidad que puede deberse a una PNP, una miopatía, o a una combinación de ambas. A través de mecanismos mal conocidos se produce una degeneración axonal con una posible implicación de los canales de sodio. No existe tratamiento para esta PNP, pero parece que un estricto control de la glucemia podría ayudar a prevenirla.

7.5 PNP por hipotiroidismo

Hasta un 20 % de los pacientes con hipotiroidismo puede padecer una PNP sensitivo-motora axonal. Además de una hiporreflexia distal, se ha descrito la posibilidad de reflejos colgados, también presentes en algunas coreas. Puede mejorar con el tratamiento del hipotiroidismo.

7.6 PNP carenciales[27]

Clásicamente las PNP carenciales tenían lugar en pacientes alcohólicos que asociaban malnutrición. En los últimos años, los pacientes sometidos a cirugías bariátricas se han convertido en los pacientes que con más frecuencia padecen déficits multinutricionales. Diagnosticar precozmente a estos pacientes es extraordinariamente importante porque puede mejorarse sustancialmente el pronóstico con una adecuada y pronta suplementación. Puede presentarse de forma aguda y confundirse con un SGB axonal por lo que en caso de duda debe hacerse una aportación multivitamínica.

8. NEUROPATÍAS ASOCIADAS A VASCULITIS[28]

Las neuropatías pueden producirse a consecuencia de una vasculitis, bien asociada a una enfermedad sistémica, bien restringida al SNP. Aproximadamente un 10 % de todos los pacientes tendrá una vasculitis aislada del SNP. Son las vasculitis de arteriolas y de arterias medianas y pequeñas en las que ocurre una inflamación de los vasa *nervorum* que se produce por un depósito de inmunocomplejos y por inmunidad celular. Las entidades en las que se produce más frecuentemente neuropatía se enumeran en la Tabla 6.

La neuropatía vasculítica puede presentarse de dos formas bien diferenciadas: una mononeuropatía múltiple en dos tercios de los casos o una PNP sensitivomotora dependiente de longitud (distal). La mononeuropatía múltiple es la forma clásica de presentación de una vasculitis que afecta al SNP. El paciente presenta de modo secuencial mononeuropatías que se inician de forma aguda y dolorosa con afectación sensitivomotora. Es muy rara la afectación exclusivamente motora. La afectación es típicamente asimétrica. La sucesiva afectación de varios troncos nerviosos puede generar un cuadro difícil de distinguir de una PNP distal simétrica denominado mononeuropatía múltiple solapada. Muchos pacientes presentan un cuadro sistémico general, con astenia, malestar general, fiebre y pérdida de peso y ocasionalmente lesiones purpúricas.

El diagnóstico de la neuropatía se puede hacer clínicamente. Los estudios EMG mostrarán una PNP axonal o un patrón de mononeuropatía múltiple. Es importante trabajar de modo interdisciplinar para poder hacer el diagnóstico etiológico de la enfermedad autoinmunitaria sistémica (Tabla 7). La biopsia se debe hacer

Tabla 6

Enfermedades asociadas a neuropatías vasculítica		
Vasculitis primarias	• Poliarteritis nodosa (PAN)	
	• Vasculitis asociadas a ANCAs	• Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg-Strauss) • Granulomatosis con poliangeitis (Wegener) • Poliangeitis microscópica
Vasculitis secundarias	• Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide • Síndrome de Sjögren • Sindrome de Behçet • Crioglobulinemia mixta esencial • Crioglobulinemia asociada a virus de la hepatitis B y C y a VIH) • Enfermedad inflamatoria intestinal • Otras	
Vasculitis aislada del SNP		

sobre un nervio sensitivo afectado y biopsiar músculo cercano. La biopsia debe preceder siempre que sea posible al inicio del tratamiento. Se trata con corticoides intravenosos 500 mg-1 g en 3 dosis seguido de una pauta oral descendente. Se puede combinar con ciclofosfamida o rituximab en casos seleccionados.

9. PLEXITIS BRAQUIAL AGUDA (NEURALGIA AMIOTRÓFICA O SÍNDROME DE PARSONAGE-TURNER)[29]

Es un cuadro que afecta preferentemente a varones jóvenes. Puede ser espontáneo o bien aparecer tras infecciones (borreliosis, hepatitis E), cirugías, traumatismos o vacunaciones. La patogenia es inmunológico-inflamatoria. Hay también casos recidivantes en el mismo plexo o alternantes de uno al otro lado. En ocasiones hay una participación simultánea del plexo lumbosacro o de nervios no dependientes del plexo braquial. El cuadro comienza con un dolor intenso y desagradable, que no cede a la analgesia convencional en el hombro, base del cuello o nuca. El dolor es continuo con recrudecimiento nocturno, que a muchos pacientes les impide dormir y suele durar unas 3-6 semanas. Después aparece la debilidad y la atrofia. El pronóstico es variable. Los corticoides pueden ayudar a mejorar el dolor inicial y la rehabilitación es esencial.

10. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Las neuropatías hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la degeneración de los nervios periféricos. Se incluyen, por un lado, aquellos trastornos genéticos en las que la neuropatía es la principal característica de la enfermedad en contraposición con aquellos desórdenes multisistémicos complejos en los que la neuropatía solo es uno de los componentes del síndrome clínico[30].

En este primer grupo incluimos la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y sus trastornos relacionados, incluyendo la neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHPP), la neuropatía motora hereditaria distal (NMHd) y la neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria (NSAH).

10.1 Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

10.1.1 Epidemiología

CMT es la neuropatía hereditaria más frecuente con una prevalencia estimada de 1/2500 nacimientos[31].

10.1.2 Clínica

El fenotipo típico de los pacientes se caracteriza por un inicio en la primera década (algunos subtipos pueden tener un inicio tardío hasta la octava década), y una evolución lentamente progresiva a lo largo de los años de atrofia muscular, debilidad muscular y pérdida sensorial, que afecta inicialmente a los pies y a las piernas y que asciende gradualmente a los muslos y a las manos, confirmando que se trata de una neuropatía

Tabla 7

Pruebas complementarias en el estudio de una neuropatía vasculítica
Hemograma, bioquímica
Inmunofijación sérica
Cadenas ligeras
ANAs
ANCAs
Crioglobulinas
ENA
Factor reumatoide
Virus hepatitis B
Virus de la hepatitis C
VIH
Serología de *Borrelia*
VSG
Proteína C reactiva
C3 y C4
Análisis urinario
TAC toracoabdominopélvico con contraste
RMN craneal con contraste en casos seleccionados (por la posible asociación de una vasculitis del SNC)

longitud-dependiente. Los reflejos osteotendinosos se encuentran usualmente disminuidos o ausentes. Asocian frecuentemente malformaciones esqueléticas incluyendo pies cavos y manos en garra (Figura 1). Dependiendo del gen causal, pueden aparecer otros síntomas y signos adicionales que pueden facilitar la realización del diagnóstico correcto (Figura 2). La severidad de los síntomas y signos clínicos pueden variar ampliamente, incluso entre y dentro de las familias con la misma mutación[32].

10.1.3 Clasificación

La clasificación de CMT puede realizarse en base al modo de transmisión (herencia AD, AR o ligada al cromosoma X), atendiendo a las características electrofisiológicas y también en base a los hallazgos histológicos de la biopsia de nervio (aunque actualmente ya no es necesaria para su clasificación). No existe una clasificación clínico-genética de CMT universal pero hay unanimidad en torno a determinados criterios (Tabla 8).

Se han descrito mutaciones en más de 120 genes y se conocen más de 105 subtipos diferentes de la enfermedad, incluyendo las entidades íntimamente relacionadas con CMT (Tabla 9). Más del 90 % de los casos de CMT en los que se ha alcanzado un diagnóstico molecular están asociados con mutaciones en cuatro genes: PMP22, GJB1, MFN2 y MPZ[30,33,34]. Estudios recientes de correlación genotipo-fenotipo han demostrado una superposición significativa entre genes específicos y fenotipos. Por lo tanto, las mutaciones en el mismo gen pueden manifestarse como fenotipos distintos, y el mismo fenotipo puede ser causado por una mutación en diferentes genes.

10.1.4 Subtipos clínicos

A continuación comentaremos brevemente las formas de CMT más frecuentes:

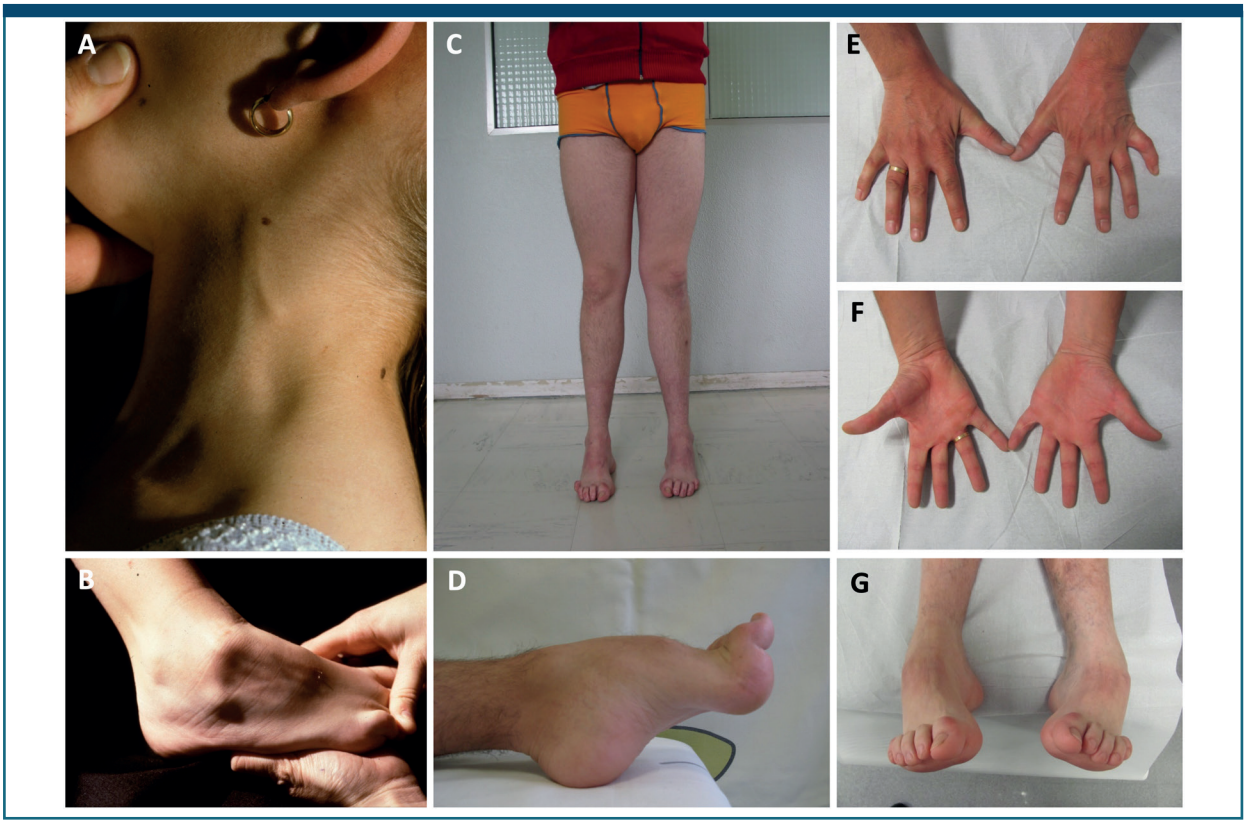
- **CMT1A**

  Es el subtipo de CMT más frecuente alcanzando aproximadamente el 50 % de todas las formas CMT y el 70-80 % de las formas desmielinizantes CMT1. Se debe a una duplicación de 1.4 Mb en el gen *PMP22* (*peripheral myelin protein 22*) que se localiza en el cromosoma 17p12 y más raramente, entre el 1-5 %, a una mutación puntual en el gen *PMP22*, que da lugar a un fenotipo más severo y un inicio más precoz. En el 10 % de los casos pueden ocurrir mutaciones de novo por lo que una historia familiar negativa no excluye CMT1A. La presentación clínica típica es la comentada previamente con un curso en general menos agresivo que otros tipos de CMT. La hipertrofia de los nervios puede ser en ocasiones apreciada clínicamente, particularmente en el nervio auricular. Las VCN están típicamente muy descendidas de forma uniforme y homogénea. La VCM oscila entre 15-30 m/s en la mayoría de los pacientes[32]. Estructuralmente se caracteriza por formaciones en «bulbo de cebolla» (Figura 3).

- **CMT1B**

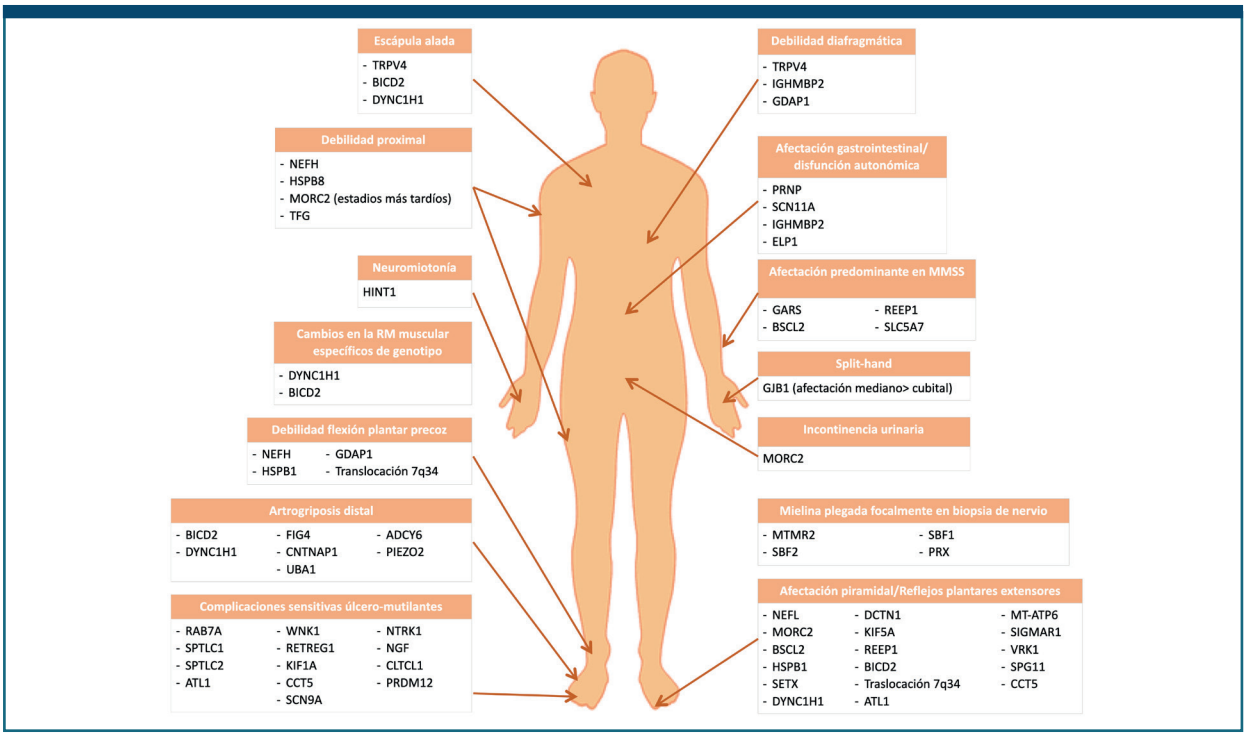
  Está causado por mutaciones en P0/MPZ que representan aproximadamente un 8 % de los casos de CMT. La mayoría de mutaciones en este gen van a causar un fenotipo desmielinizante de inicio precoz (CMT1B). También puede dar lugar a un fenotipo axonal (CMT2I/J) de inicio más tardío[35].

Figura 1



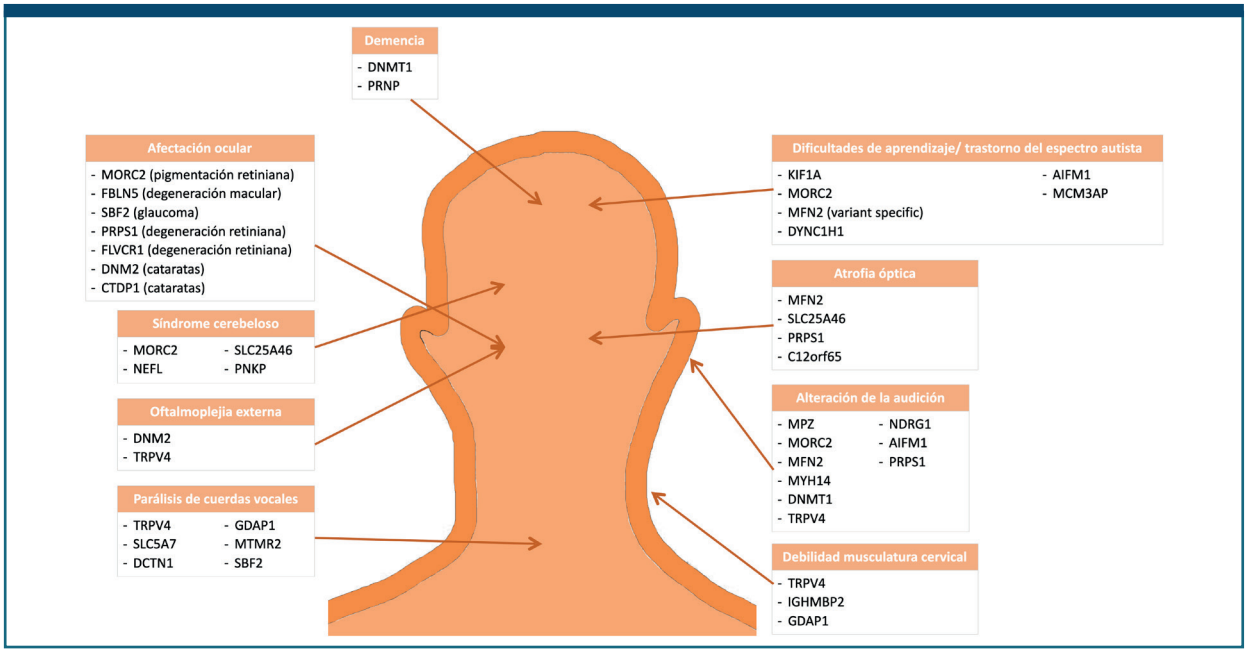
Semiología de CMT1A en varios pacientes: A) hipertrofia del nervio auricular mayor; B) amiotrofia del músculo pedio; C) piernas con aspecto de «patas de cigüeña» o «botella de champán invertida»; D) pie cavo; E y F) amiotrofia musculatura intrínseca de las manos y G) dedos en garra.

Figura 2. Correlaciones genotipo-fenotipo en CMT. Parte 1



Adaptado de Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. Nat Rev Neurol. 2019 Nov;15(11):644-656. doi: 10.1038/s41582-019-0254-5. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31582811.

Figura 2. Correlaciones genotipo-fenotipo en CMT. Parte 2



Adaptado de Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. Nat Rev Neurol. 2019 Nov;15(11):644-656. doi: 10.1038/s41582-019-0254-5. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31582811.

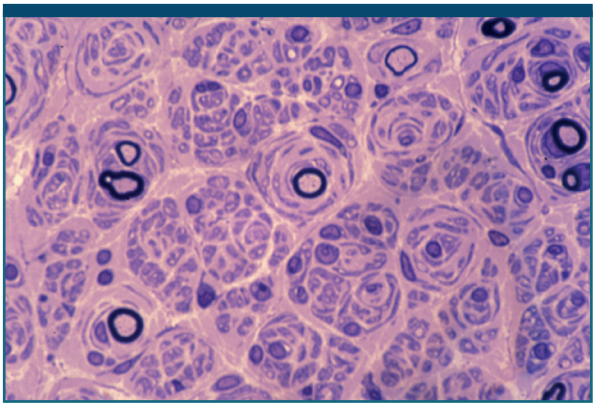
Tabla 8. Clasificación clínico-genética de CMT

Clasificación	Criterios
CMT1	Como cabecera para los fenotipos desmielinizantes con herencia AD. Se admite como criterio neurofisiológico que la VCM del nervio mediano sea <38 m/s
CMT2	Hay autores que incluyen formas axonales con herencia AD o AR, mientras que otros solo incluyen las formas AD, creando el acrónico AR-CMT2 para las formas axonales con transmisión AR. El criterio electrofisiológico en este caso es que la VCM de nervio mediano sea >38 m/s
CMT4	Engloba todos los síndromes desmielinizantes con herencia AR
CMT intermedio	Formas intermedias con transmisión AD, AR o ligada al cromosoma X. Se acepta en la literatura que la VCM de nervio mediano se encuentre entre 30 y 40 m/s
CMT ligado al cromosoma x	Incluye formas desmielinizantes, axonales e intermedias

- **CMTX1 o CMT dominante ligada al cromosoma X**

  Se asocia con mutaciones en el gen de la conexina 32 (*GJB1* en Xq13)[36]. En algunas series constituye la segunda forma más frecuente de CMT (10-12 %). Los varones hemicigotos están más severamente afectados que las mujeres portadoras heterocigóticas. Los síntomas suelen empezar en la primera o segunda década y progresar invariablemente hasta una afectación bastante severa que incluye una debilidad proximal. Las mujeres pueden estar asintomáticas o manifestar más frecuentemente un fenotipo leve o moderado. Las VCN en varones están en rango desmielinizante o intermedio y en las mujeres suelen estar en rango axonal. El enlentecimiento de la conducción puede ser parcheada, en ocasiones con dispersión temporal y bloqueos a la conducción. Es típica la afectación clínica y neurofisiológica mayor del nervio mediano que del cubital (*split-hand*)[36,37]. Se puede afectar el SNC en forma de episodios deficitarios paroxísticos y transitorios, habitualmente tras factores precipitantes (enfermedades intercurrentes o fiebre), observándose en la RM hiperintensidades también transitorias en la sustancia blanca[38].

Figura 3



Corte transversal teñido con hematoxilina y eosina de nervio sural de un paciente con CMT1A donde se observan una disminución de la población de fibras mielinizadas y múltiples formaciones en bulbo de cebolla, algunas de los cuales contienen brotes de axones remielinizados.

- **CMT2A**

  El gen de la *MFN2* es el más frecuente de los genes que producen CMT2 (CMT axonal AD), aproximadamente el 30 % de los casos, y el 5 % de todas las formas de CMT[39]. El patrón de herencia más frecuente es AD aunque existen mutaciones *de novo* (20 %). El fenotipo es variable, desde formas clásicas a casos rápidamente progresivos. El debut suele producirse en la primera década en las formas más agresivas. Se ha descrito inicio tardío con afectación leve. Pueden presentar atrofia óptica, hipoacusia neurosensorial, parálisis de las cuerdas vocales, debilidad diafragmática y lesiones de sustancia blanca o atrofia. Electrofisiológicamente, es una neuropatía axonal con reducción de las amplitudes de los CMAP o SNAP y con VCN levemente enlentecidas[39,40].

10.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de CMT[41] se basa en:

1) Sospecha clínica: los datos que apoyan una neuropatía hereditaria son la existencia de familiares afectos, el inicio en la infancia, la evolución lentamente progresiva de la enfermedad, la presencia de pies cavos y la ausencia de síntomas sensitivos positivos (más típicos de las neuropatías adquiridas). Una vez confirmada dicha sospecha, en algunos casos el fenotipo clínico podrá orientarnos hacia un subtipo concreto de CMT y/o a un grupo de genes candidatos para el diagnóstico (Figura 2).

2) Estudio neurofisiológico: los estudios de conducción nerviosa nos indicarán si estamos ante un CMT desmielinizante, axonal o intermedio.

3) Estudio genético: en los casos de CMT desmielinizante se recomienda en primer lugar el cribado de la duplicación/deleción *PMP22*. En los casos en los que *PMP22* se descarta y en el resto de formas se aconseja estudio de secuenciación masiva que incluya los genes más frecuentemente asociados a CMT[42].

4) Punción lumbar: podríamos encontrar una proteinorraquia leve (hasta 100 mg/dl) pero hoy en día solo se efectúa si se sospecha una neuropatía inflamatoria sobreañadida.

5) Biopsias de nervio y músculo: actualmente no se recomiendan ni son necesarias para el diagnóstico. Solo se llevarían a cabo en casos puntuales cuando hay dudas diagnósticas (amiloidosis, neuropatías disinmunes, vasculitis, etc.).

6) RM muscular: se puede objetivar distintos patrones de infiltración grasa en los compartimentos musculares de las piernas y muslos así como de la musculatura intrínseca de los pies en función de los subtipos de CMT[43].

7) RM cráneo-medular: alteración de señal en algunos subtipos CMT.

10.1.6 Diagnóstico diferencial

Debe incluir otras neuropatías hereditarias incluyendo la NHPP, las NMHd y las NSAH, desórdenes multisistémicos complejos hereditarios que cursan con neuropatía periférica (fundamentalmente amiloidosis hereditarias y enfermedades metabólicas —véase abajo—), los trastornos del espectro del síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular (CANVAS) y las miopatías distales[42].

10.1.7 Tratamiento

No existe por el momento un tratamiento curativo de la enfermedad pero sí disponemos de tratamiento sintomático para el dolor, la fatiga y los calambres. El manejo debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar. El tratamiento rehabilitador incluye la prescripción de ejercicio físico terapéutico y la indicación de ortesis u otras

ayudas técnicas. Existen dos formas de abordaje terapéutico del pie cavo: el manejo conservador (modificaciones del calzado, plantillas, ejercicios de estiramiento de los gastronemios para prevenir el acortamiento del tendón de Aquiles y las ortesis) y el quirúrgico (transposición tendinosa, osteotomías, artrodesis, etc.)[44,45].

10.2 Neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHPP)

Denominada también «neuropatía tomacular» debido a los hallazgos histológicos, se debe a una deleción de 1.4 Mb en el gen *PMP22* en el cromosoma 17 o menos frecuentemente a mutaciones puntuales. El patrón de herencia es AD. Presentan episodios recurrentes e indoloros de neuropatías focales en los sitios de compresión con quejas de parestesias con la compresión (al cruzarse las piernas, apoyar los codos, llevar bolsas, etc.). Los nervios más frecuentemente involucrados son el mediano, cubital, peroneal, radial y también el plexo braquial. Generalmente es una neuropatía leve e inicialmente con tendencia a la recuperación espontánea en meses, aunque en ocasiones con el paso del tiempo y el sumatorio de distintos déficits puede acabar convirtiéndose en una neuropatía longitud-dependiente. Pueden asociar hipoacusia neurosensorial, neuropatías craneales, escoliosis y pies cavos. Las alteraciones de la VCN consisten en enlentecimiento y bloqueos a nivel de los sitios de atrapamiento nervioso aunque fuera de estos la VCN puede estar variablemente disminuida y la amplitud de los CMAP y SNAP pueden estar también disminuidas[46].

10.3 Neuropatía motora hereditaria distal (NMHd)

Las formas motoras puras de CMT se denominan NMHd (también denominado atrofia muscular espinal distal o dSMA). Se calcula una prevalencia de 2/100 000 individuos y en el 70-80 % de los casos no se han identificado mutaciones causales. Son formas indistinguibles de CMT salvo por la ausencia de afectación de los nervios sensitivos, aunque muchas formas de dHMN tienen alteraciones sensitivas leves. Existe un solapamiento con CMT2, donde la misma mutación en un gen puede producir ambos fenotipos y también con formas de paraparesia espástica familiar, ELA juvenil y atrofia muscular espinal[47-49].

Es una neuropatía motora longitud-dependiente de muy lenta evolución que comienza a menudo en las dos primeras décadas. Se observa atrofia y debilidad distal con reflejos ausentes o apagados aunque un subgrupo de pacientes manifiesta datos de afectación de primera motoneurona con reflejos vivos. La neurofisiología confirma una neuropatía axonal motora con CMAP reducidos y el EMG denervación crónica predominantemente distal. Se clasifican de acuerdo con la edad de inicio, el patrón de herencia y el gen o *locus* involucrados (Tabla 9)[48].

10.4 Neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias (NSAH)

Son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la atrofia y degeneración de las neuronas sensitivas y autonómicas periféricas y en menor grado de los nervios motores (Tabla 9). La prevalencia es baja y la edad de inicio es muy variable (infancia temprana hasta la octava década). Existen herencias AD y AR. Clínicamente son neuropatías sensitivas longitud-dependiente con mayor afectación del dolor y la temperatura que de la vibración y propiocepción. Presentan una pérdida sensitiva progresiva con alteraciones cutáneas como hiperqueratosis que se siguen de úlceras y cambios distróficos en las uñas además de osteomielitis y necrosis óseas que causan amputaciones distales (enfermedad úlcero-mutilante). Los síntomas sensitivos positivos son comunes incluyendo dolor neuropático y disestesias quemantes. En relación con la disautonomía hay variabilidad, desde síntomas autonómicos leves hasta clínica disautonómica prácticamente pura. La atrofia y debilidad muscular distal es variable pero suele estar presente en los pacientes de larga evolución[50].

10.5 Neuropatías amiloidóticas familiares

Las amiloidosis son un grupo de trastornos que se producen por el depósito extracelular de agregados insolubles de fibrillas amiloides en distintos tejidos. Existen formas adquiridas y hereditarias. Entre las segundas, la más prevalente es la transtirretina (TTR) pero existen otras formas (Tabla 10).

La amiloidosis hereditaria por TTR (ATTRv) es una enfermedad rara y multisistémica que afecta principalmente al SNP y al corazón, con trasmisión AD, de penetrancia incompleta y expresividad variable y

Tabla 9. Correlación genotipo/fenotipo de CMT y entidades relacionadas

Trastorno	Herencia	Subtipo	Nueva clasificación	Gen	Cromosoma	Principales características clínicas
CMT1	**AD**					CMT desmielinizante AD; inicio en la primera o segunda década
		CMT1A	AD-CMTde-PMP22dup	17p dup. PMP22	17p12	CMT clásico, hipertrofia palpable de nervios, VCN disminuida <60 % normal
		CMT1B	AD-CMTde-MPZ	MPZ	1q23.3	Mayor severidad que CMT1A, inicio 1ª-2ª década; temblor postural, ataxia (Roussy-Levy); fenotipo severo DSS/CHN (CMT3), intermedio y CMT2; inicio tardío con fenotipo leve; estudios neurofisiológicos pueden ser parcheados
		CMT1C	AD-CMTde-LITAF	LITAF	16p13.13	Infancia, hipertrofia nerviosa, hipoacusia neurosensorial
		CMT1D	AD-CMTde-EGR2	EGR2	10q21.3	1ª década, afectación de nervios craneales, escoliosis; fenotipos DSS/CHN (CMT3)
		CMT1E	AD-CMTde-PMP22	PMP22	17p12 (PM)	Infancia, hipoacusia neurosensorial; fenotipos severos DSS/CHN(CMT3)
		CMT1F	AD-CMTde-NEFL	NEFL	8p21	Infancia, enfermedad grave (más comúnmente CMT2)
		CMT1	AD-CMTde-FBLN5	FBLN5	14q32.12	4ª-5ª década, degeneración macular, hiperelasticidad cutánea
		CMT1	AD-CMTde-PMP2	PMP2	8q21.13	CMT clásico
		CMT1/ SNCV	AD-CMTde-ARHGEF10	ARHGEF10	8q23.3	SNCV asintomático
		HNPP	HNPP-P P22del HNPP-PMP22	17p del PMP or PMP22 PM	17p12	1ª-7ª década; neuropatías compresivas indoloras recurrentes, tomáculas
CMT4	**AR**					(AR-CMT1)
		CMT4A	AR-CMTde-GDAP1	GDAP1	8q21.11	Infancia temprana, severa; parálisis de cuerdas vocales y afectación diafragmática; CMT intermedio y CMT2; y AR
		CMT4B1	AR-CMT-de-MTMR2	MTMR2	11q21	2-4 años; severo, afectación de nervios craneales; escoliosis, debilidad proximal; mielina plegada focalmente
		CMT4B2	AR-CMTde-SBF2	SBF2/ MTMR13	11p15.4	1ª-2ª década; severo, debilidad proximal; cifoescoliosis, glaucoma; mielina plegada focalmente
		CMT4B3	AR-CMTde-SBF1	SBF1/ MTMR5	22q13.33	1ª-2ª década; severo, escoliosis, pies planos, sindactilia, mielina plegada focalmente
		CMT4C	AR-CMTde-SH3TC2	SH3TC2	5q32	1ª-2ª década; severo, cifoescoliosis, hipoacusia nurosensorial, extensiones citoplasmáticas de la célula de Schwann; enlentecimiento parcheado de las VCN
		CMT4D	AR-CMTde-NDRG1	NDRG1	8q24.22	1ª década; severo; escoliosis, hipoacusia neurosensorial, atrofia lingual; lesiones de sustancia blanca en la RM
		CMT4E	AR-CMTde-EGR2	EGR2	10q21.3	Congénito, hipotonia, afectación respiratoria, artrogriposis (fenotipo DSS/CHN)
		CMT4F	AR-CMTde-PRX	PRX	19q13.2	1ª década; afectación sensitiva severa, mielina plegada focalmente
		CMT4G	AR-CMTde-HK1	HK1	10q22.1	1ª-2ª década; severo (HMSN Russe)
		CMT4H	AR-CMTde-FGD4	FGD4	12p11.21	Infancia temprana; severo, retraso de los hitos motores, escoliosis
		CMT4J	AR-CMTde-Fig. 4	Fig4	6q21	Congénita, inicio en la infancia o adulto; severo; enlentecimiento parcheado de las VCN, desnervación severa en el EMG; fenotipo ELA en adultos
		CMT4K	AR-CMTde-SURF-1	SURF-1	9q34.2	Infancia; severo; encefalopatía, nistagmus, ataxia cerebelosa, lesiones de sustancia blanca, acidosis láctica, síndrome de Leigh
		CMT4	AR-CMTde-CNTNAP1	CNTNAP1	17q21.2	Congénita; fenotipo CHN; artrogriposis; lesiones de sustancia blanca

Tabla 9. Correlación genotipo/fenotipo de CMT y entidades relacionadas (continuación)

Trastorno	Herencia	Subtipo	Nueva clasificación	Gen	Cromosoma	Principales características clínicas
		CCFDN	AR-CMTde-CT-DP-1	CTDP-1	18q23	CMT clásico, cataratas, características dismórficas
CMT2	**AD**					CMT axonal AD; inicio en la 2ª-3ª década; predominantemente sensitivo
		CMT2A	AD-CMTax-MFN2	MFN2	1p36.2	Congénito-5ª década; severo, predominio distal, neuropatía óptica, hipoacusia, parálisis cuerdas vocales, debilidad diafragmática, afectación piramidal; afectación SNC, lesiones de sustancia blanca(CMT5/6), raramente recesiva
		CMT2A1	AD-CMTax-KIF1B	KIF1B	1p36.22	CMT clásico; temblor
		CMT2B	AD-CMTax-RAB7	RAB7	3q21.3	2ª década; afectación sensitiva grave, úlcero-mutilante (HSAN1B)
		CMT2C	AD-CMTax-TRPV4	TRPV4	12q24.1	Congénito-7ª década; inicio más tempranos mayor gravedad de fenotipo, úlcero-mutilante, parálisis cuerdas vocales (SPSMA)
		CMT2D	AD-CMTax-GARS	GARS	7p15	2ª-4ª década, afectación distal EESS (dHMN5A)
		CMT2	AD-CMTax-BSCL2	BSCL2	11q12.3	Debilidad distal EESS (dHMN5/SPG17)
		CMT2E	AD-CMTax-NEFL	NEFL	8p21.2	1ª-5ª década; hipoacusia neurosensorial, hiperqueratosis; puede afectarse VCN sensitiva, raramente AR (CMTDIG, CMT1F)
		CMT2F	AD-CMTax-HSPB1	HSPB1	7q11.23	Adultos; predominio motor (HMN2B)
		CMT2G	AD-CMTax-Unknown	Desconocido	12q12-13.2	2ª década; CMT clásico
		CMT2I	AD-CMTax-MPZ	MPZ	1q23.3	Tardío; CMT clásico; e intermedio (CMT1B)
		CMT2J	AD-CMTax-MPZ	MPZ	1q23.3	2ª-6ª década; hipoacusia neurosensorial, pupilas tónicas; e intermedio (CMT1B)
		CMT2K	AD-CMTax-GDAP1	GDAP1	8q21.11	Tardío (AD); paresia de cuerdas vocales, signos piramidales; forma severa AR; (CMT4A)
		CMT2L	AD-CMTax-HSPB8	HSPB8	12q24.23	2ª-4ª década; predominio motor (HMN2A)
		CMT2M	AD-CMTax-DNM2	DNM2	19p13.2	1ª-2ª década; cataratas, oftalmoparesias, ptosis, temblor; neutropenia, intermedio (CMTDIB)
		CMT2N	AD-CMTax-AARS	AARS	16q22.1	1ª-2ª década; CMT clásico
		CMT2O	AD-CMTax-DYNC1H1	DYNC1H1	14q32.31	Infancia; retraso intelectual, retraso de los hitos motores (SMALED1)
		CMT2P	AD-CMTax-LRSAM1	LRSAM1	9q33.3-q34.1	Fenotipo clásico de inicio tardío, y predominio sensitivo excepcional
		CMT2Q	AD-CMTax-DHTKD1	DHTKD1	10p14	2ª-3ª década; CMT clásico, pies cavos
		CMT2T	AD-CMTax-MME	MME	3q25.2	4ª-6ª década; CMT clásico (y AR)
		CMT2U	AD-CMTax-MARS	MARS	12q13.3	Inicio tardío; motor y sensitivo
		CMT2V	AD-CMTax-NAGLU	NAGLU	17q21.2	Inicio tardío; predominio sensitivo; dolor
		CMT2W	AD-CMTax-HARS	HARS	5q31.3	Inicio tardío; predominio sensitivo; formas motoras
		CMT2Y	AD-CMTax-VCP	VCP	9p13.3	CMT clásico

Tabla 9. Correlación genotipo/fenotipo de CMT y entidades relacionadas (continuación 1)

Trastorno	Herencia	Subtipo	Nueva clasificación	Gen	Cromosoma	Principales características clínicas
		CMT2Z	AD-CMTax MORC2	MORC2	22q12.2	CMT clásico
		CMT2CC	AD-CMTax-NEFH	NEFH	22q12.2	CMT axonal AD; inicio en la 2ª-3ª década; predominantemente sensitivo
		CMT2DD	AD-CMTax-ATP1A1	ATP1A1	1p13.1	2ª-6ª década; CMT clásico
		CMT2	AD-CMTax-MT-ATP6	MT-ATP6	-	1ª-2ª década; motor, piramidal; recurrente
		CMT2	AD-CMTax-TUBB3	TUBB3	16q24.3	Inicio tardío; ptosis; EOMCMT2; CFEOM3
		CMT2	AD-CMTax-DGAT2	DGAT2	11q13.5	Temprano; ataxia sensitiva; temblor; progresión lenta
		CMT2	AD-CMTax-BAG3	BAG3	10q26.11	Tardío; miocardiopatía
		CMT2 con axones gigantes	AD-CMTax-DCAF8	DCAF8	1q23.2	Infancia; miocardiopatía leve; acúmulos de NEFL en la biopsia de nervio
		HMSNP	AD-CMTax-TFG	TFG	3q12.2	2ª-6ª década; proximal, temblor, diabetes mellitus
		SPG10	AD-CMTax-KIF5A	KIF5A	12q13.3	CMT clásico; piramidal
	AR	CMT2B1	AR-CMTax-LMNA	LMNA	1q22	2ª década; leve-severo, rápido, proximal
		CMT2B2	AR-CMTax-MED25	MED25	19q13.33	3ª-5ª década; CMT clásico
		CMT2B5	AR-CMTax-NEFL	NEFL	8p21.2	1ª década; severo
		CMT2F	AD-CMTax-HSPB8	HSPB8	12q24.23	2ª-4ª década; predominio motor (HMN2A)
		CMT2H	AR-CMTax-GDAP1	GDAP1	8q21.11	1ª década; parálisis de cuerdas vocales, signos piramidales
		CMT2K	AR-CMTax-GDAP1	GDAP1	8q21.11	1ª década; severo, parálisis cuerdas vocales, escoliosis; y CMT4A, CMTR1A
		CMT2P	AR-CMTax-LRSAM1	LRSAM1	9q33.3-q34.1	2ª-4ª década; calambres, disfunción eréctil
		CMT2R	AR-CMTax-TRIM2	TRIM2	4q31	Infantil; parálisis cuerdas vocales
		CMT2S	AR-CMTax-IGHMBP2	IGHMBP2	11q13.3	CMT clásico; (SMARD1)
		CMT2T	AR-CMTax-HSJ1	HSJ1/DNAJB2	2q35	CMT clásico, predominio motor (DSMA5)
		CMT2T	AR-CMTax-MME	MME	3q25.2	4ª-6ª década; CMT clásico
		CMT2X	AR-CMTax-KIAA8140	KIAA8140/ SPG11/ ALS5	15q21.1	2ª década; piramidal
		HMSN VI	AR-CMTax-MFN2	MFN2	1p36.22	1ª década; atrofia óptica
		NMAN	AR-CMTax-HINT1	HINT1	5q23.3	1ª década; neuromiotonía; predominio motor
		GAN	AR-CMTax-GAN	GAN	16q23.2	1ª década; severo, afectación SNC; CMT clásico más leve
		CMT2/ SPG55	AR-CMTax-C12orf65	C12orf65	12q24.31	1ª década; atrofia óptica

Tabla 9. Correlación genotipo/fenotipo de CMT y entidades relacionadas (continuación 2)

Trastorno	Herencia	Subtipo	Nueva clasificación	Gen	Cromosoma	Principales características clínicas
		CMT2	AR-CMTax-MCM3AP	MCM3AP	21q22.3	Congénita-2ª década; progresión lenta; escoliosis, manos en garra; retraso de los hitos motores; oftalmoparesias, retraso intelectual
		CMT2	AR-CMTax-COA7	COA7	1p32.3	1ª-4ª década; pies cavos, ataxia cerebelosa
		CMT2	AR-CMTax-SCO2	SCO2	22q13.33	Congénita-1ª década; predominio motor; miocardiopatía
		CMT2		SORD	15q21.1	Adolescencia tardía, neuropatía motora distal lentamente progresiva, 50 % con síntomas sensitivos; sorbitol sérico en ayunas elevado
CMTX	**Ligado al cromosoma X**		XL-CMT			
	XD	CMTX1	XL-CMTin-GJB1 XL-CMTde GJB1 XL-CMTax GJB1	GJB1	Xq13.1	1ª-2ª década; CMT clásico, predominio masculino, síntomas sensitivos positivos, mano dividida *split hand*, hipoacusia neurosensorial ocasional, lesiones de sustancia blanca, encefalopatía; CMT2,intermedio y patrón desmielinizante parcheado
	XR	CMTX2	XL-CMT-Desconocido	Desconocido	Xp22.2	Infancia, solo varones, retraso intelectual, axonal y desmielinizante
	XR	CMTX3	XL-CMT-Desconocido	78kb Ins. Cromosoma 8	Xq27.1	Infancia, varones, predominio sensitivo
	XR	CMTX4 (síndrome de Cowchock)	XL-CMT-AIFM1	AIFM1	Xq26	Infancia, predominio en varones, axonal, sordera, retraso intelectual, dificultad de aprendizaje: mujeres fenotipo más leve
	XR	CMTX5	XL-CMT-PRPS1	PRPS1	Xq22.3	Infancias, varones solo, sordera neurosensorial, retinopatía, neropatía óptica (tardía)
	XD	CMTX6	XL-CMT-PDK3	PDK3	Xp22.11	Infancia, CMT clásico
		CMTXI	XL-CMT-DRP2	DRP2	Xq22.1	2ª-6ª década; CMT clásico < pies cavos, autismo, progresión lenta
CMT Intermedio			CMTin			
	Ligado al cromosoma X		XL-CMT			
	XD	CMTX1	XL-CMTin-GJB1 XL-CMTde GJB1 XL-CMTax GJB1	GJB1	Xq13.1	1ª-2ª década; CMT clásico, predominio masculino, síntomas sensitivos positivos, mano dividida *split hand*, hipoacusia neurosensorial ocasional, lesiones de sustancia blanca, encefalopatía; CMT2, intermedio y patrón desmielinizante parcheado
	XR	Relacionado con DPR2	XL-CMT-DRP2	DRP2	Xq22.1	2ª-6ª década; CMT clásico < pies cavos, autismo, progresión lenta
	AD	CMTDIA	AD-CMTin-Desconocido	Desconocido	10q24.1-25.1	1ª-2ª década; CMT clásico
		CMTDIB	AD-CMTin-DNM2	DNM2	19p13.2	Intermedio; neutropenia; cataratas; oftalmoparesia; ptosis; CMT2M
		CMTD1C	AD-CMTin-YARS	YARS	1p35.1	1ª-6ª décadas; CMT clásico
		CMTDID	AD-CMTin-MPZ	MPZ	1q23.3	4ª-6ª década; CMT clásico, sordera, alteraciones pupilares
		CMTDIE	AD-CMTin-IFN2	IFN2	14q32.33	1ª-3ª década; CMT clásico; FSGS; proteinuria; fallo renal; lesiones de sustancia blanca
		CMTDIF	AD-CMTin-GNB4	GNB4	3q26.33	1ª-5ª década; CT clásico

Tabla 9. Correlación genotipo/fenotipo de CMT y entidades relacionadas (continuación 3)

Trastorno	Herencia	Subtipo	Nueva clasificación	Gen	Cromosoma	Principales características clínicas
		CMTDIG	AD-CMTin-NEFL	NEFL	8p21.2	1ª-5ª década; pies cavos, piramidal, retraso de los hitos motores, afectación SNC (CMT1F, CMT2E)
		CMTD1	AD-CMTin-DCTN2	DCTN2	12q13.3	4ª-5ª décadas; predominio motor, pies cavos
		No asignado	AD-CMTin-MNF2	MNF2	1p36.22	Congénito-5ª década; severo, predominio distal, neuropatía óptica, hipoacusia, parálisis cuerdas vocales, debilidad diafragmática, afectación piramidal; afectación SNC, lesiones de sustancia blanca(CMT5/6), raramente recesiva
		No asignado	AD-CMTin-AARS	AARS	16q22.1	
	AR	CMTRIA	AR-CMTin-GDAP1	GDAP1	8p21.11	CMT clásico (CMT2K, CMT4A)
		CMTRIB	AR-CMTin-KARS	KARS	16q23.1	CMT clásico; dificultades del aprendizaje, schwannoma vestibular
		CMTRIC	AR-CMTin-PLEKHG5	PLEKHG5	1p36.31	Inicio variable; CMT clásico; SMA
		CMTRID	AR-CMTin-COX6A1	COX6A1	12q24.31	1ª década; CMT clásico
HSAN1						Adulto; pérdida sensitiva distal, úlceras en pies; sensibilidad facial preservada; afectación motora distal y autonómica variable; sordera neurosensorias y demencia; pies cavos, DTR reducidas
	AD	HSAN 1A	AD-HSAN-SPLTC1	SPLTC1		Inicio >20 años, úlcero-mutilante
	AR	HSAN1B	AD-HSAN-FAM134B	FAM134B		20-40 años, tos, GORD (HSAN2B)
	AD	HSAN 1C	AD-HSAN-SPLTC2	SPLTC2		Inicio >20 años; úlcero-mutilante
	AD	HSAN 1D	AD-HSAN-ATL1	ATL1		Adulto joven; espasticidad, úlcero-mutilante
	AD	HSAN 1E	AD-HSAN-DNMT1	DNMT1		Adulto joven (16-35), sordera, demencia progresiva, crisis mioclónicas, trastornos del sueño, narcolepsia, alucinaciones, fallo renal
	AD	HSAN 1F	AD-HSAN-ALT3	ALT3		Adulto joven (14-35); predominio EEII, afectación ósea Infancia; pérdida de sensibilidad al dolor, temperatura, presión y tacto; úlcero-mutilante; infecciones recurrentes y fracturas
HSAN2						Infancia; pérdida de sensibilidad al dolor, temperatura, presión y tacto; úlcero-mutilante; infecciones recurrentes y fracturas
	AR	HSAN 2A	AR-HSAN-WNK1	WNK1/ HSN2		Inicio congénito o infancia temprana; predominio franco-canadienses; un segundo fenotipo de inicio congénito no progresivo
	AR	HSAN 2B	AR-HSAN-FAM134B	FAM134B		Inicio en la infancia; similar a HSAN2A
	AR	HSAN 2C	AR-HSAN-KIF1A	KIF1A		Infancia(6-15); solapamiento con HSP30
	AR/AD	HSAN 2D		SCN9A		Congénito, inicio adolescencia, disfunción autonómica, hiposmia, sordera(también conocido como insensibilidad al dolor [AR], enfermedad de dolor extremo paroxístico, eritromelalgia primaria y neuropatía de fibra fina AD)
HSAN3 (disautonomía familiar; síndrome de Riley-Day)	**AR**		AR-HSAN-IKBKAP	IKBKAP		Congénito; disfunción autonómica simpática; crisis disautonímicas desencadenadas por estresantes físicos o psíquicos; neuropatía sensitivo-motora progresiva; hipotonía; lengua sin papilas fungiformes; glomerulosclerosis y CKD, estatura corta, cifoescoliosis, disartria; retraso del desarrollo, labilidad emocional. Predominio en judíos askenazi.

Tabla 9. Correlación genotipo/fenotipo de CMT y entidades relacionadas (continuación 4)

Trastorno	Herencia	Subtipo	Nueva clasificación	Gen	Cromosoma	Principales características clínicas
HSAN4 (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis CIPA)	**AR**		AR-HSAN-NTRK1	NTRK1		Inicio congénito o infancia; pérdida grave de la sensibilidad al dolor con automutilación de los dedos, cara y boca; anhidrosis y defectos de la termorregulación con crisis secundarias; retraso del desarrollo leve-moderado; microcefalia; ausencia de lágrimas con lesiones corneales deformidades de articulaciones; preservación de papilas fungiformes de la lengua; estudio neurofisiológicos normales (afectación de fibra fina mielinizada y desmielinizada)
HSAN5	**AR**		AR-HSAN-NGF-β	NGF-β		Inicio congénito o adulto; fenotipo más leve que HSAN4; pérdida de sensibilidad al dolor y temperatura; fuerza, reflejos y conducción nerviosa conservados; retraso del desarrollo leve o ausente; deformidades articulares y fracturas. No anhidrosis
HSAN6	**AR**		AR-HSAN-DST	DST		Congénito; disfunción autonómica; ausencia de papilas fungiformes y lagrimeo; contracturas; retraso psicomotor; muerte a los 2 años; predominio en judíos askenazi
HSAN7	**AD**		AD-HSAN-SCN11A	SCN11A		Congénito; insensibilidad al dolor; úlcero-mutilante, cicatrización de heridas lenta, fracturas indoloras; disfunción gastrointestinal; hiperhidrosis
HSAN y demencia	**AD**		AD-HSAN-PRNP	PRNP		Disfunción autonómica, neuropatía sensitiva, demencia
HSN con paraplejia	**AR**		AR-HSAN-CCT5	CCT5		Pérdida de sensibilidad al dolor y temperatura, úlcero-mutilante, paraplejia espástica
dHMN I	**AD**		AD-dHMN-Desconocido	7q34		Inicio juvenil (2-20); fenotipo dHMN clásico; progresión lenta
dHMN II	**AD**					Adulto (20-40); fenotipo dHMN clásico
		HMN2A	AD-dHMN-HSPB8	HSPB8		(CMT2L/HSP22)
		HMN2B	AD-dHMN-HSPB1	HSPB1		(CMT2F/HSP27)
		HMN2C	AD-dHMN-HSPB3	HSPB3		(HSPL27)
		HMN2D	AD-dHMN-FBXO38	FBXO38		
dHMN III	**AR**		AR-dHMN-Desconocido	11q13.3		(dSMA3) infancia (2-10); progresión lenta
dHMN IV	**AR**		AR-dHMN-Desconocido	11q13.3		(dSMA3) debilidad diafragmática; progresión lenta
dHMN V	**AD**					Infancia (5-20); predominio EESS, amiotrofia manos
		HMN5A	AD-dHMN-GARS	GARS		(CMT2D/DSMAV)
		HMN5B	AD-dHMN-REEP1	REEP1		(SPG31) signos piramidales
		HMN5C	AD-dHMN-BSCL2	BSCL2		(HMN5A/DSMA5/SPG17) síndrome de Silver, síntomas sensitivos como en CMT2D
dHMN VI	**AR**	SMARD1	AR-dHMN-IGHMBP2	IGHMBP2		(CMT2S/DSMA1) infancia; SMA con distrés respiratorio tipo 1
dHMN VII	**AD**					Infancia(10-20); HMN clásico
		HMN7A	AD-dHMN-SLC5A7	SLC5A7		Adulto; parálisis de cuerdas vocales; sordera neurosensorial
		HMN7B	AD-dHMN-DCTN1	DCTN1		Debilidad bulbar y facial

Tabla 9. Correlación genotipo/fenotipo de CMT y entidades relacionadas (continuación 5)

Trastorno	Herencia	Subtipo	Nueva clasificación	Gen	Cromosoma	Principales características clínicas
dHMN VIII	**AD**	SPSMA	AD-dHMH-TRPV4	TRPV4		(CMT2C) escápula alada y paresia de cuerdas vocales
dHMN IX	**AD**		AD-dHMN-WARS	WARS		Inicio juvenil, EESS y EEII
dHMN ligada al X	**Ligada al X**					
		SMAX3	X-dHMN-ATP7A	ATP7A		Fenotipo clásico de dHMN; ligado al X recesivo
		SMARD2/SMAX	X-dHMN-LAS1L	LAS1L		Infancia; distrés respiratorio
dHMN con signos piramidales	**AD**		AR-HSAN-CCT5			Fenotipo dHMN; signos piramidales
		ALS4	AD-dHMN-SETX	SETX		Inicio juvenil
		DSMA5	AD-dHMN-BSCL2	BSCL2		(HMN5A/HMN5C/SPG17) síndrome de Silver, síntomas sensitivos como en CMT2D
		dHMNV	AD-dHMN-Desconocido	4q34-q35		
		dHMNI	AD-dHMN-Desconocido	7p34-36		
	AR		AR-dHMN-VRK1	VRK1		SMA con PCH
dHMN de la región Gerasa de Jordania	**AR**	DSMA2	AR-dHMN-SIGMAR1	SIGMAR1		Fenotipo clásico dHMN; signos piramidales (HMNJ)
DSMA congénita	**AD**	SMALED	AD-dHMN-DYNC1H1	DYNC1H1		Inicio congénito/infancia, predominio EEII, afectación cognitiva, polimicrogiria, defectos de la migración cortical
		SMALED2	AD-dHMN-BICD2	BICD2		Infancia; predominio EEII, signos piramidales; contracturas, deformidades del pie, hiperlordosis; progresión lenta
	AR	DSMA4	AR-dHMN-PLEKHG5	PLEKHG5		Infancia; debilidad musculatura respiratoria, contracturas, deformidades del pie, debilidad escapular, hiperlordosis, escoliosis
		DSMA5	AR-dHMN-HSJ1	HSJ1/DNAJB2		HMN clásica
PNMHH	**AD**		AD-dHMN-MYH14	MYH14		Infancia; dHMN clásica; miopatía distal, ronquera, sordera neurosensorial
HMN	**AD**					dHMN clásica
			AD-dHMN-AARS	AARS		(CMT2N)
			AD-dHMN-HARS	HARS		(CMT2W)
		SMAJ	AD-dHMN-CHCHD10	CHCHD10		Adulto; calambres, fasciculaciones; progresión lenta
	AR		AR-dHMN-HINT1	HINT1		Neuromiotonía

con un pronóstico ominoso, causada por el depósito sistémico de fibrillas amiloides de TTR[51]. Se han descrito más de 100 mutaciones patogénicas en el gen TTR, la más frecuente Val50Met. Las características clínicas se presentan en la Figura 4 y cabe destacar que la presentación y el seguimiento difieren entre zonas endémicas y no endémicas (Figura 5). En el fenotipo polineuropático, los pacientes pueden presentar una PNP axonal de fibra gruesa, sensitivo-motora (predominantemente sensitiva), de aparición distal, progresión ascendente y simétrica, o una neuropatía de fibra fina con afectación sensitiva al dolor y la temperatura, y alteraciones autonómicas[51]. La clasificación del curso progresivo de la PNP queda reflejada en los estadios de Coutinho (Tabla 11)[52].

Figura 4. Características clínicas de la amiloidosis hereditaria por TTR

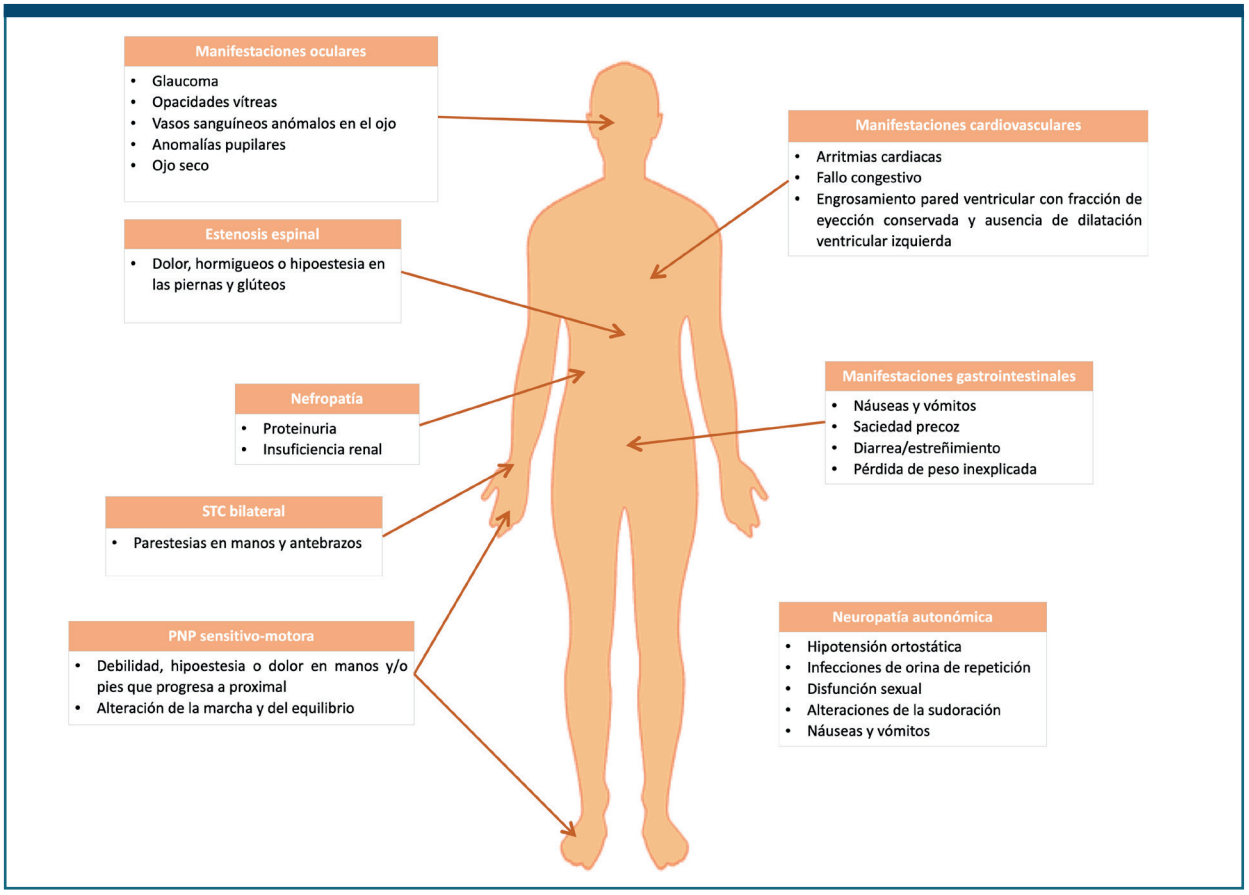
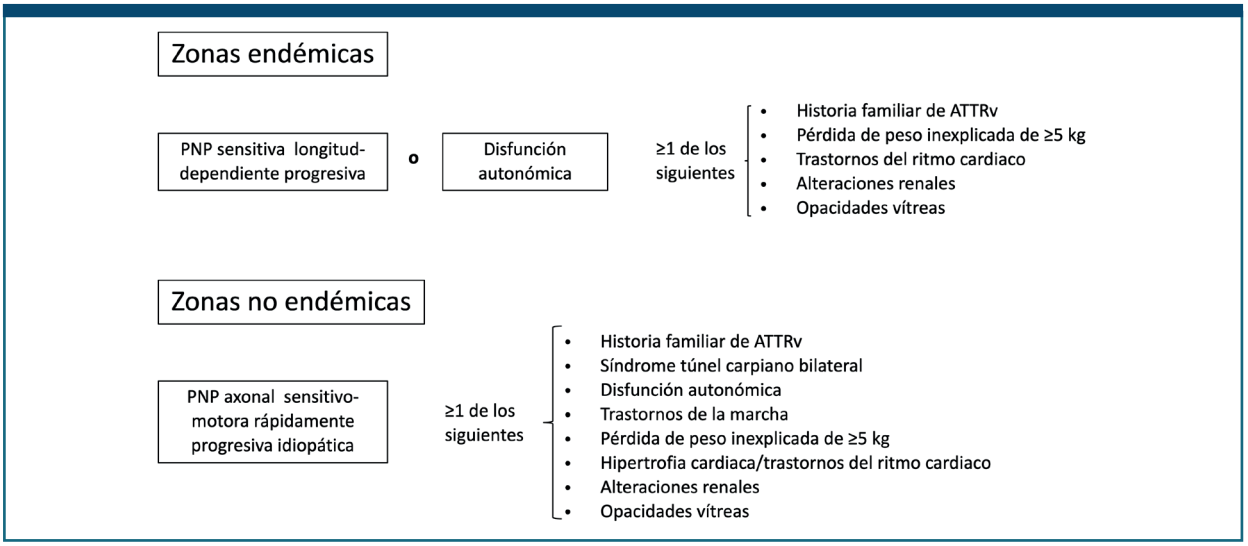


Tabla 10

Tipo de amiloidosis	Adquirida/hereditaria	Proteína precursora	Enfermedad/defecto genético subyacente
AL	Adquirida	Cadenas ligeras de Ig monoclonales	Discrasia de células plasmáticas/ amiloidosis primarias
AA	Adquirida	SAA	Enfermedades inflamatorias crónicas
AhTTR	Hereditaria	TTR mutante	Mutaciones en el gen TTR
ATTRwt	Adquirida		TTR *wild-type* (salvaje)
AAPoA1	Hereditaria	ApoA1 mutante	Mutaciones en el gen apolipoproteína A1
AAPoA2	Hereditaria	ApoA4 mutante	Mutaciones en el gen apolipoproteína A2
AAPoA4	Hereditaria	ApoA1 mutante	Mutaciones en el gen apolipoproteína A4
AGel	Hereditaria	Gelsolina mutante	Mutaciones en el gen gelsolina
AFib	Hereditaria	Fibrinógeno mutante	Mutaciones en el gen cadena α del fibrinógeno
ALys	Hereditaria	Lisozima mutante	Mutaciones en el gen lisozima
ACysC	Hereditaria	Cistatina C mutante	Mutaciones en el gen cistatina C
Aβ2M	Adquirida o hereditaria	β2M mutante	Diálisis

Resumen de los tipos más comunes de amiloide y sus proteínas precursoras. Los diferentes tipos de amiloide se clasifican por la proteína precursora de amiloide que compone las fibrillas de amiloide y se conocen al menos 30 proteínas precursoras de amiloide humanas.

Figura 5. Diferenciación de la presentación clínica entre zonas endémicas y no endémicas en la amiloidosis hereditaria por TTR



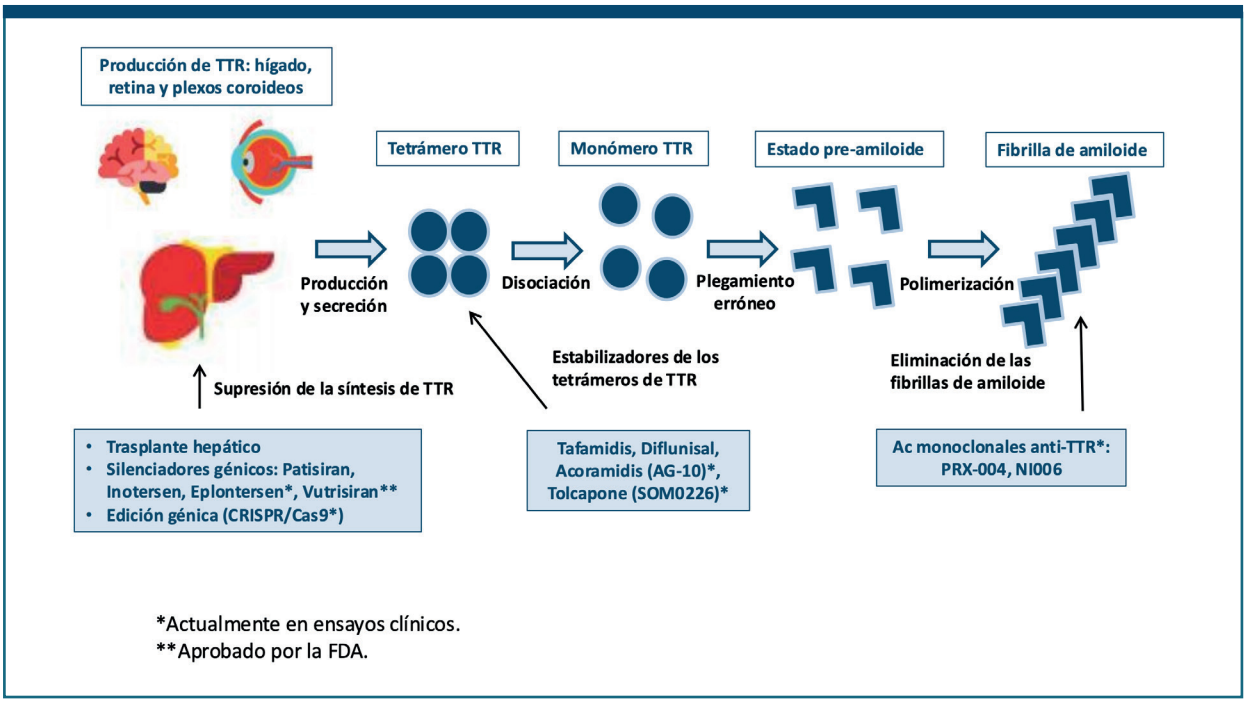
Adaptado de Adams D, *et al.*[53].

Tabla 11. Estadios de Coutinho

Estadio	Características clínicas
Estadio 0	Asintomático
Estadio I	Deambula sin ayuda; existen déficits sensitivos, autonómicos y motores leves, generalmente limitados a los MMII
Estadio II	Precisa ayuda para deambular; los déficits neurológicos son moderados y afectan ya a los MMSS
Estadio III	En silla de ruedas o encamado; los déficits neurológicos son graves; afectación multiorgánica

Adaptado de Coutinho P, *et al.*[52].

Figura 6



Patogénesis y sinopsis de las diferentes estrategias terapéuticas en la amiloidosis hereditaria por TTR.

El diagnóstico se confirma con la secuenciación del gen TTR y la Figura 5 muestra los ítems que ayudan a la sospecha clínica[53].

En la Figura 6 se muestran las distintas estrategias terapéuticas ya aprobadas en los estadíos I y II de la enfermedad[54].

Se debe hacer un seguimiento periódico a los portadores asintomáticos para reconocer precozmente un posible inicio de la enfermedad[55].

10.6 Neuropatías metabólicas hereditarias

Existen diversas enfermedades metabólicas hereditarias que cursan con neuropatía incluyendo las porfirias, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Refsum, la enfermedad de Tangier y algunas leucodistrofias como la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbe, la adrenoleucodistrofia y la abetalipoproteinemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elafros MA, Kvalsund MP, Callaghan BC. The Global Burden of Polyneuropathy-In Need of an Accurate Assessment. JAMA Neurol. 2022;79(6):537-538.
2. Collet R, Caballero-Ávila M, Querol L. Clinical and pathophysiological implications of autoantibodies in autoimmune neuropathies [published online ahead of print, 2023 Mar 10]. Rev Neurol (Paris). 2023;S0035-3787(23)00871-8.
3. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019;15(11):671-683.
4. Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E. Autoimmune nodopathies, an emerging diagnostic category. Curr Opin Neurol. 2022;35(5):579-585.
5. Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Brain. 2020;143(11):3214-3224.
6. Lewis RA, van Doorn PA, Sommer C. Tips in navigating the diagnostic complexities of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci. 2022;443:120478.
7. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(2):140-148.
8. Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. Neurology. 2021;96(5):214-225.
9. Shelly S, Shouman K, Paul P, et al. Expanding the Spectrum of Chronic Immune Sensory Polyradiculopathy: CISP-Plus. Neurology. 2021;96(16):e2078-e2089.
10. Querol L, Crabtree M, Herepath M, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). J Neurol. 2021;268(10):3706-3716.
11. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. Nat Rev Neurol. 2017;13(9):533-547.
12. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision [published correction appears in Eur J Neurol. 2022 Apr;29(4):1288]. Eur J Neurol. 2021;28(11):3556-3583.
13. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. Brain. 2018;141(10):2866-2877.
14. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. Neurology. 2015;85(6):498-504.
15. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(3):185-195.
16. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(4):295-301.
17. Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2021;20(4):275-283.
18. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(5):e149. Published 2015 Sep 3.
19. Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, et al. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2022;1(1):CD004429. Published 2022 Jan 11.
20. Taams NE, Drenthen J, Hanewinckel R, et al. Prevalence and Risk Factor Profiles for Chronic Axonal

Polyneuropathy in the General Population [published online ahead of print, 2022 Aug 25]. Neurology. 2022;10.1212/WNL.0000000000201168.
21. Samuelsson K, Press R. Chronic axonal idiopathic polyneuropathy: is it really benign. Curr Opin Neurol. 2020;33(5):562-567.
22. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2009;72(2):177-184.
23. Hehir MK, Logigian EL. Infectious neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1274-92.
24. Smyth D, Kramarz C, Carr AS, et al. Toxic neuropathies: a practical approach. Practical Neurology 2023;23:120-130.
25. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. Clin Transl Oncol. 2010 Feb;12(2):81-91.
26. Vinik AI. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. The New England Journal of Medicine. 2016;374(15):1455-1464.
27. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. Muscle Nerve. 2020;62(1):13-29.
28. Gwathmey KG, Tracy JA, Dyck PJB. Peripheral Nerve Vasculitis: Classification and Disease Associations. Neurol Clin. 2019;37(2):303-333.
29. IJspeert J, Janssen RMJ, van Alfen N. Neuralgic amyotrophy. Current Opinion in Neurology. 2021;34(5).
30. Carroll AS, Burns J, Nicholson G, Kiernan MC, et al. Inherited Neuropathies. Semin Neurol. 2019 Oct; 39(5):620-639.
31. Reilly MM, Murphy SM, Laurá M. Charcot Marie Tooth disease. J Peripher Nerv Syst 2011;16:1-14.
32. Berciano J, García A, Gallardo E, et al. Phenotype and clinical evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. Adv Exp Med Biol. 2009;652:183-200.
33. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, et al. Charcot Marie Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:706-10.
34. Pipis M, Rossor AM, Laura M,et al. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. Nat Rev Neurol. 2019 Oct 3. doi: 10.1038/s41582-019-0254-5.
35. Sanmaneechai O, Feely S, Scherer SS, et al. Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene. Brain. 2015;138(Pt 11):3180-3192.
36. Wang Y, Yin F. A Review of X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease. J Child Neurol. 2016;31(6):761-772.
37. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Brain. 2001;124(Pt 10):1958-1967.
38. Al-Mateen M, Craig AK, Chance PF. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: a transient disorder of children and young adults. J Child Neurol. 2014;29(3):342-348.
39. Bombelli F, Stojkovic T, Dubourg O, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. JAMA Neurol. 2014;71(8):1036-1042.
40. Stuppia G, Rizzo F, Riboldi G, et al. MFN2-related neuropathies: Clinical features, molecular pathogenesis and therapeutic perspectives. J Neurol Sci. 2015;356(1-2):7-18.
41. Berciano J, Sevilla T, Casanovas C, et al. Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Neurología 2012;27:169-178.
42. Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. Pract Neurol. 2015 Jun; 15(3):187-98.
43. Pelayo-Negro AL, Gallardo E, García A, et al. Evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: a 2-year clinico-electrophysiological and lower-limb muscle MRI longitudinal study. J Neurol. 2014;261(4):675-685.
44. Laurá M, Singh D, Ramdharry G, et al. Prevalence and orthopedic management of foot and ankle deformities in Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle Nerve. 2018;57(2):255-259.
45. Ramdharry G, Singh D, Gray J, et al. A prospective study on surgical management of foot deformities in Charcot Marie tooth disease. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(2):187-192.
46. van Paassen BW, van der Kooi AJ, van Spaendonck-Zwarts KY, et al. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:38.
47. Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, et al. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. Neurology. 2017 Mar 28; 88(13):1226-1234.
48. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, et al. The distal hereditary motor neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83:6-14.
49. Frasquet M, Rojas-García R, Argente-Escrig H, et al. Distal hereditary motor neuropathies: mutation spectrum and genotype phenotype correlation. Eur J Neurol 28:1334-1343.

50. Auer-Grumbach M, Mauko B, Auer-Grumbach P, et al. Molecular genetics of hereditary sensory neuropathies. Neuromolecular Med. 2006; 8(1-2):147-58.
51. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. J Neurol. 2018;265(4):976-983.
52. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases in Amyloid and amyloidosis. Edited by Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980:88-98.
53. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021;268(6):2109-2122.
54. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. Amyloid. 2022;29(3):143-155.
55. Conceição I, Damy T, Romero M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. Amyloid. 2019;26(1):3-9.

CAPÍTULO 82

Enfermedad de primera y segunda motoneuronas (ELA, ELP, atrofia muscular progresiva, síndrome postpolio, atrofia muscular espinal)

Raúl Domínguez Rubio
Neurólogo, Unidad de Neuromuscular, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Laura González Mera
Neuróloga, Unidad de Neuromuscular, Hospital de Viladecans - Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Mónica Povedano Panadés
Neurofisióloga, Unidad Funcional de Motoneurona, Unidad de Neuromuscular, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de enfermedad de motoneurona hacemos referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades, con presentación, evolución, pronóstico y tratamiento muy diferentes.

El síntoma guía suele ser la **debilidad**, aunque esta no siempre se manifiesta como tal, sino que pueden referirla como un trastorno de la marcha, torpeza, alteración del habla, entre otros.

Distinguir correctamente estas enfermedades nos ayudará a poder individualizar los tratamientos y ahorrar exploraciones innecesarias, que muchas veces son costosas y algunas de ellas dolorosas.

2. CONCEPTOS BÁSICOS

Las neuronas motoras se encargan de transmitir las señales desde el cerebro hasta el músculo, para ejecutar un movimiento.

Tenemos 2 tipos de neuronas motoras:

- Primera motoneurona o motoneurona superior (UMN, por sus siglas en inglés): se localiza en la corteza motora primaria y tienen un largo axón que discurre a través de los tractos corticoespinal o corticobulbar, terminando en la motoneurona inferior, con la que hace sinapsis.

- Segunda motoneurona o motoneurona inferior (LMN, por sus siglas en inglés): localizada en el asta anterior de la médula y el tronco encefálico, tienen un axón que discurre a través de los nervios craneales y espinales hasta el músculo que van a inervar.

Estas neuronas trabajan de forma coordinada para transmitir la orden de movimiento a través de la vía piramidal y el nervio periférico. Una alteración en cualquiera de ellas dará lugar a una de las diferentes manifestaciones de la debilidad.

2.1 Síntomas y signos de afectación de la primera motoneurona

La afectación de la UMN dará lugar a la aparición los siguientes signos:

- **Rigidez**

  Aumento del tono muscular, que en ocasiones puede producir posturas distónicas y que se caracteriza por presentar una mayor resistencia a los movimientos de estiramiento, que cede según progresa el arco del movimiento (signo de la navaja) y que se incrementa con la velocidad.

- **Incremento de reflejos miotáticos (RMT)**

  Se produce un incremento del reflejo miotático, habitualmente con un estímulo menor y en ocasiones con un aumento del área en la cual podemos obtener el reflejo.

- **Reflejos patológicos**

  Son respuestas reflejas que no aparecen en el individuo sano y pueden estar presentes en pacientes con lesiones de la vía piramidal. Algunos ejemplos serían el reflejo cutáneo plantar en extensión (signo de Babinski), el signo de Hoffman o el reflejo aductor cruzado.

- **Debilidad**

  Puede no ser siempre evidente en los pacientes con afectación de la UMN, y muchas veces lo refieren como torpeza o lentitud de movimiento, siendo más evidente a medida que progresa la enfermedad.

Cuando la espasticidad afecta a las extremidades el paciente se quejará de torpeza, rigidez, tirantez, calambres, temblor y a veces debilidad. La marcha típica es la conocida como marcha en tijera (afectación bilateral), o marcha del segador (afectación unilateral). Adicionalmente, presentan una mayor dificultad para iniciar el movimiento, pero una vez iniciado lo llevan a cabo con mayor facilidad, de manera similar a la observada en pacientes con afectación extrapiramidal.

En el territorio bulbar el paciente se quejará de alteración del lenguaje (disartria), problemas para deglutir, calambres (en ocasiones incluso trismus) y es frecuente que asocien sialorrea. Un reflejo útil para valorar afectación UMN en el territorio bulbar es el reflejo mentoniano, que se obtiene al percutir en el mentón (se recomienda poner el dedo para amortiguar el golpe del martillo) con la boca entreabierta, y se considera patológico la presencia de hiperreflexia y/o contracción del orbicular de los ojos.

La espasticidad se ve afectada por las variaciones de temperatura, mejorando con el aumento de la misma y empeorando en condiciones de temperaturas bajas.

2.2 Síntomas y signos de afectación de la segunda motoneurona

La afectación de la LMN se caracteriza por:

- **Debilidad**

  Disminución de la fuerza en un músculo o grupo muscular. Se valora habitualmente mediante el Muscle Research Council (MRC), que gradúa la fuerza entre 0 (sin contracción muscular) y 5 (fuerza normal). Otro método válido para medir la fuerza es la dinamometría.

- **Atrofia**

  Pérdida de volumen de un músculo o grupo muscular y se produce por la pérdida de fibras musculares o por disminución de volumen de estas.

- **Disminución o ausencia de los reflejos miotáticos**

Las fasciculaciones son un síntoma frecuente en presencia de afectación de la segunda motoneurona. No son exclusivas de las enfermedades de motoneurona, ya que también pueden manifestarse en neuropatías, radiculopatías y en situaciones cotidianas, como el estrés, el consumo de estimulantes (por ejemplo, café) y la práctica deportiva (Imagen 1).

3. ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA

Es un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología y curso variables. Es importante aprender a distinguirlas por las implicaciones pronósticas y de tratamiento. En muchas de ellas la distribución de los síntomas y signos, será la clave para identificarlas y en todas ellas la evolución será imprescindible para la confirmación diagnóstica.

Para facilitar el diagnóstico diferencial, agruparemos las enfermedades según la motoneurona predominantemente afecta (primera o segunda motoneurona) y hablaremos separadamente de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y todas sus variantes. También haremos mención a algunas en-

fermedades que, estando dentro del espectro de la motoneurona, afectan también a otros sistemas.

3.1 La esclerosis lateral amiotrófica

Es una enfermedad neurodegenerativa de las neuronas motoras que produce afectación de la primera y segunda motoneurona, que condiciona una debilidad que empeora de forma progresiva. La supervivencia media es de 2 a 5 años desde el inicio de la enfermedad, teniendo un 5-10 % de los pacientes una supervivencia mayor a los 10 años[1].

Descrita en 1896 por el médico francés Charcot, la etiología de esta enfermedad aún no es conocida hasta el día de hoy. Existen diferentes teorías, siendo la más aceptada la *multi-step*. Esta teoría propone que la enfermedad no se produce por un solo hito, sino que es una combinación de factores que, sumados, desencadenan la enfermedad. Conocemos alguno de estos factores, como son el tiempo y la genética, que se sabe son necesarios, pero no suficientes para producir la enfermedad[2]. Otros factores como el alto rendimiento deportivo, el consumo de tabaco[3] o los traumatismos craneoencefálicos, se cree pueden tener un impacto en este proceso *multi-step*, aunque su implicación en la etiopatogenia de la enfermedad aún está por esclarecer.

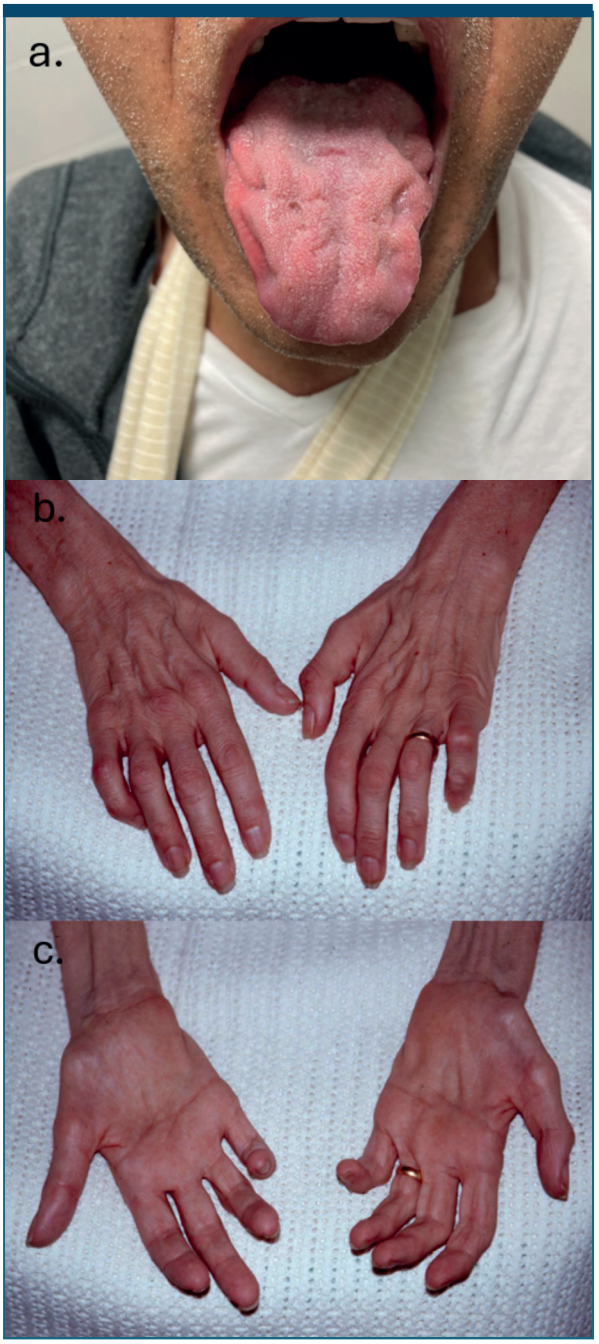
La incidencia de la ELA es de 0,5-3,6/100 000 habitantes/año y la prevalencia de 1,1-8,2/100 000 habitantes[4]. Es más frecuente en hombres (ratio 1,35:1)[5] y la mayor incidencia se da entre los 60 y los 79 años[6,7]. En torno al 5-10 % de los casos son familiares, y en aproximadamente el 15 % de los casos esporádicos se encuentra una variante genética relacionada con el desarrollo de la enfermedad[8]. Es más frecuente en los pacientes con ELA el tener antecedentes familiares de otras enfermedades neurodegenerativas, que en la población general.

En la literatura anglosajona, los términos *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) y *motor neuron disease* (MND) se utilizan de forma indistinta para referirse a esta enfermedad.

3.1.1 Fenotipo

El espectro fenotípico de la enfermedad es muy amplio y abarca desde formas generalizadas rápidamente progresivas, a formas focales o con afectación de solo una de las motoneuronas y de lenta progresión[9]. Conocer las diferentes variantes puede ayudarnos a conocer la evolución de nuestros pacientes según su cuadro clínico:

Imagen 1



A) Atrofía de lengua en paciente con enfermedad de Kennedy.
B y C) Atrofia de manos en paciente con ELA.

- **ELA clásica**

  Se presenta con afectación de la primera y segunda motoneuronas, y se clasifica según la localización del síntoma inicial: ELA espinal

(30,3 %), cuando inicia en una de las extremidades o ELA bulbar (34,2 %) cuando debuta con afectación del habla y/o la deglución. Existen también formas de inicio respiratorio, pero son mucho más infrecuentes (1,1 %)[10].

- **Atrofia muscular progresiva (AMP)**

  Son cuadros de afectación exclusiva de la segunda motoneurona. Representan entre el 2,9 % y el 10,4 % de los casos de ELA. Casi siempre debutan en extremidades[10,11].

- **Esclerosis lateral primaria (ELP)**

  Siendo aproximadamente un 4 % de los casos de ELA, se trata de un cuadro con afectación exclusiva de la primera motoneurona[10]. Pueden iniciar como una forma paraparética, como una parálisis pseudobulbar o con una hemiparesia (forma hemipléjica de Mills). Esta última forma de debut es sumamente infrecuente. Se considera el diagnóstico como ELP probable a los 2 años de evolución y como ELP definida a los 4 años de evolución[12] sin aparición de signos de LMN.

- **Parálisis bulbar progresiva (PBP)**

  Pacientes con inicio de síntomas en el territorio bulbar, quedando limitados los síntomas y signos de la enfermedad a este territorio durante un periodo largo de tiempo. No existe un consenso respecto a la duración de este periodo de tiempo, pero en algunos pacientes puede llegar a ser de años. Si bien, en el seguimiento evolutivo, la mayoría de los pacientes acaban teniendo afectación también de otros territorios y evolucionando como una ELA bulbar[13].

- ***Flail arm***

  También conocida como «hombre en barril» o forma de «Vulpian». Se caracteriza por una diplejía braquial con atrofia y ausencia de reflejos, con preservación de los miembros inferiores en los que pueden encontrarse, a veces, leves signos de afectación de la primera motoneurona. Los síntomas suelen iniciarse con debilidad y atrofia de las cinturas escapular, aunque en ocasiones el inicio puede ser distal. Podemos encontrar esta forma de presentación entre el 5,5 % y 11 % de los pacientes[10,14].

- ***Flail leg***

  Debuta con debilidad distal en miembros inferiores, habitualmente asimétrica, que progresa cranealmente con los años. Es más frecuente que presenten una afectación exclusiva de la LMN, aunque pueden tener afectación también de la UMN[10,14]. Representa entre 6 y el 13 % de los casos de ELA.

- **Forma pseudopolineurítica**

  También conocida como forma de «Patrikios». Se presenta con debilidad distal en miembros superiores e inferiores, simétrica, con una progresión hacia craneal.

Cada una de estas formas implica un pronóstico diferente y por ello es importante conocerlas. La ELA clásica es la de peor pronóstico dentro de estas variantes de la enfermedad, con una supervivencia media de unos 31-36 meses después del inicio de los síntomas[11,14], siendo menor la supervivencia en los pacientes con inicio bulbar (27 meses) respecto a los de inicio espinal. La AMP tiene una supervivencia ligeramente superior a la ELA clásica (36-48 meses), y la supervivencia media es aún mayor para las variantes *flail arm* (66 meses) y *flail leg* (71 meses), con tasas de supervivencia a los 10 años de en torno al 13 % para el *flail arm* y del 23 % para el *flail leg*. La ELP es la forma de más lenta progresión, siendo la supervivencia media de entre 7 y 14 años[15].

A esta variabilidad en las manifestaciones motoras, hay que añadir la presencia de disfunción cognitiva hasta en un 35-50 % de los pacientes, que principalmente afecta a las funciones ejecutivas, la conducta y el lenguaje[16,17]. Entre el 5 y el 15 % desarrolla demencia frontotemporal (DFT) y una minoría puede desarrollar otros tipos de demencia (ej. enfermedad de Alzheimer)[18]. Además, hay que tener en cuenta el impacto que pueden tener la ansiedad, depresión y trastornos del sueño que sufren estos pacientes[19], así como la labilidad emocional secundaria al ánimo pseudobulbar.

Existen 2 test especialmente diseñados para el *screening* cognitivo en pacientes con ELA, el *Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen* (ECAS)[20] y el *Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen Cognitive and Behavioural Screen* (ALS-CBS)[21].

3.1.2 Diagnóstico

No existe una prueba confirmatoria de la enfermedad, por lo que el diagnóstico sigue siendo de exclusión, en el contexto de un cuadro clínico compatible. La valoración clínica, sigue siendo el mejor método diagnóstico en la ELA.

Los criterios diagnósticos

Se han realizado diferentes documentos de consenso estableciendo criterios diagnósticos a lo largo de los años, ganando cada vez mayor peso el EMG para la valoración de la LMN, hasta adquirir el mismo valor que la clínica. La valoración de la UMN sigue siendo solo clínica, aunque es posible que en futuras revisiones se introduzcan técnicas de imagen y/o neurofisiológicas.

Los primeros criterios se consensuaron en 1994 en El Escorial[22], basados únicamente en la valoración clínica. Modificados posteriormente en el año 2000[23], dando lugar a los criterios de El Escorial revisados, han sido los más usados hasta el día de hoy como criterios para ensayos clínicos y son los primeros que incluyen el EMG en los criterios diagnósticos. En 2008 en Awaji se hizo un nuevo consenso, actualizando principalmente los criterios de los estudios EMG para valorar la afectación de la LMN[24]. Los más recientes son de 2020, los llamados criterios de Gold Coast[25], simplifican los criterios para facilitar la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos. Pese al corto tiempo desde su publicación, se han realizado numerosos estudios de validación que avalan el incremento de la sensibilidad manteniendo una muy alta especificidad, similar a la de criterios anteriores.

Como elementos comunes a todos los criterios, se hace una división del cuerpo en 4 regiones (craneal, cervical, dorsal y lumbar), para poder establecer el número de regiones afectas por una u otra motoneurona. Además, se establece que ha de existir:

- Afectación motora progresiva, no existente previamente.
- Realización de los estudios complementarios necesarios para descartar otras causas de la debilidad.

En los criterios de El Escorial revisados se establecen 4 categorías diagnósticas: ELA definida, ELA probable, ELA probable con apoyo de laboratorio, ELA posible; y se elimina la categoría sospecha clínica de ELA, presente en la versión previa. En los criterios de Gold Coast se simplifican en 2 categorías: ELA y no-ELA. Además, se incluyen como ELA los pacientes con afectación pura de LMN (al menos 2 territorios afectos). También se equiparan los hallazgos EMG y clínicos de LMN a la hora de valorar los territorios afectos (Tabla 1).

Para considerar un territorio afecto por EMG, se han de encontrar al menos 2 músculos con cambios EMG que cumplan los criterios, para los territorios cervical y lumbar, y un solo músculo para los territorios craneal y dorsal (Tabla 2).

3.1.3 Diagnóstico diferencial

Dado que no hay prueba complementaria que confirme el diagnóstico, se han de realizar los estudios necesarios para excluir otras posibilidades que justifiquen afectación de la UMN y/o LMN[22]. Los resultados de los estudios complementarios, siempre se han de valorar en el contexto clínico del paciente. A continuación, se detallan los estudios más habituales, aunque pueden necesitarse algunos adicionales según el cuadro clínico:

- **Analítica**

  Se recomienda la realización de un hemograma, electrolitos (Na, K, Ca, P, Mg), estudio metabólico (glicemia, creatinina, enzimas hepáticas y hormonas tiroideas), creatinina-cinasa (CK) (puede haber un incremento en las fases más activas de la enfermedad), vitaminas (B12 y ácido fólico) y serología (VIH y lúes). En pacientes provenientes de zonas endémicas, se recomienda de rutina la serología de HTLV-I/II, especialmente si la afectación predominante es la UMN.

- **Pruebas de imagen**

  Se recomienda la realización de resonancia magnética craneal y espinal, para buscar lesiones estructurales (ej. LOE) y/o datos que orienten a enfermedades inflamatorias (ej. mielitis, EM, etc.) y/o metabólicas (ej. leucodistrofias).

- **Electromiografía**

  Se trata una técnica neurofisiológica que nos permite valorar y cuantificar la afectación de los

Tabla 1

Criterios de El Escorial revisados
ELA clínicamente definida Evidencia clínica de afectación de UMN y LMN en el territorio bulbar y al menos 2 regiones espinales, o en 3 regiones espinales
ELA clínicamente probable Evidencia clínica de afectación de UMN y LMN en al menos 2 regiones, con signos de UMN rostrales a los de LMN
ELA probable con apoyo de laboratorio Evidencia clínica de signos UMN y LMN en 1 territorio, o UMN en 1 territorio y evidencia EMG de afectación de LMN en 2 territorios
ELA clínicamente posible Evidencia clínica de UMN y LMN en 1 mismo territorio, o afectación de UMN en 1, 2 o más territorios, o afectación LMN craneal a la de UMN

Adaptado de Brooks BR *et al*.[23].

Tabla 2

Gold Coast Criteria
1) Afectación motora progresiva documentada por historia o valoraciones clínicas sucesivas, precedida de una afectación motora normal, *Y* 2) Afectación de UMN1 y LMN2 en al menos 1 región corporal o afectación LMN en al menos 2 regiones, Y 3) Estudios excluyendo otros procesos
Notas
1) Afectación de UMN implica al menos uno de los siguientes: • Incremento de los reflejos musculotendinosos, incluyendo su presencia en un músculo débil y con la musculatura atrófica, o difusión a músculos adyacentes • Presencia de reflejos patológicos como el signo de Hoffman, signo de Babinsky, reflejo aductor cruzado o el reflejo de hociqueo • Aumento del tono velocidad-dependiente • Movimiento enlentecido o pobremente coordinado, no atribuible a afectación de LMN ni Parkinsonismo
2) Afectación de LMN en un músculo implica: • Evidencia clínica de debilidad y atrofia O • Alteraciones EMG que incluyan AMBAS: - Evidencia de cambios neurogénicos crónicos, definidos por unidades motoras con amplitud y/o duración aumentada, con polifasia e inestabilidad de la unidad motora (como apoyo, pero no obligatorio) - Evidencia de denervación activa incluyendo ondas positivas o fibrilaciones o fasciculaciones

Adaptado de Shefner JM *et al*.[25].

nervios periféricos, la unión neuromuscular, el músculo y el asta motora. Se recomienda la realización de (Tabla 3):

- **Estudios de conducción nerviosa**: la neurografía sensitiva suele ser normal y la neurografía motora puede mostrar amplitudes disminuidas o normales, con latencia y velocidad de conducción preservadas.

  1) Neurografía sensitiva: se recomienda al menos el estudio de un nervio distal (ej. N. sural) y un nervio con afectación motora.

  2) Neurografía motora: se recomienda el estudio de al menos 2 nervios en un territorio afecto. Si existe un predominio clínico de la LMN, se recomienda el estudio de al menos 2 de las extremidades afectas.

- **Electromiografía de aguja**: permite detectar la denervación activa (ondas positivas, fibrilaciones y fasciculaciones) y la reinervación crónica (incremento de la duración, amplitud, polifasia e inestabilidad de los potenciales de unidad motora). Se recomienda:

  1) Estudiar el número de músculos suficientes de cada región topográfica (craneal, cervical, dorsal y lumbar).

  2) En las regiones cervical y lumbar, estudiar músculos proximales y distales con diferente inervación de nervio y raíz.

  3) En la región dorsal estudiar los músculos abdominales y/o los músculos paravertebrales por debajo de D6.

  4) En la región craneal estudiar músculos faciales y/o masticatorios. El músculo trapecio tiene una inervación mixta (craneal y espinal), pero puede usarse como músculo craneal.

3.1.4 Genética

La perspectiva genética en la ELA está cambiando de forma importante en los últimos años, y esperable que siga evolucionando nuestra visión en los años venideros. Tras el descubrimiento del primer gen asociado a la ELA en 1993 (SOD1), se ha producido un auge en el descubrimiento de nuevos genes y actualmente se conocen más de 90[32]. Algunos de estos genes tienen una herencia mendeliana, varios con penetrancia variable y otros son un factor de riesgo genético. El desarrollo de terapias específicas para algunas formas genéticamente determinadas hace especialmente relevante el considerar los pros y contras de hacer

Tabla 3

Pruebas complementarias[27,28,29]	Signos y/o síntomas
Proteinograma y bandas monoclonales en suero	• Alteración sensitiva y/o desmielinización en estudios neurofisiológicos • Síntomas sensitivos
Anti-gangliósidos	• Formas puras de segunda motoneurona • Alteración sensitiva en estudio neurofisiológico
Anticuerpos onconeuronales y de superfície	• Progresión rápida y síntomas atípicos en pacientes con cáncer activo
Anti Ig-Lon5[30]	• Trastorno de conducta del sueño REM • Principalmente formas bulbares
Anti-AchR, anti-MuSK[31]	• Síntomas y signos bulbares o respiratorios puros • Escasa actividad espontánea en EMG y/o escasa progresión clínica
Anti-GAD y anti-amfifisina	• Importante rigidez y/o espasticidad, sin denervación activa en EMG (puede no ser valorable si hay actividad muscular continua)
Punción lumbar	• Lesiones de sustancia blanca en RMN • Serología positiva de sífilis/borrelia en sangre • Fenotipos puros de primera motoneurona (buscar presencia de bandas oligoclonales) • Fenotipos puros de segunda motoneurona (buscar hiperproteinorraquia) • Presencia de neuropatía sensitiva
DaTSCAN y SPECT	• Síntomas y signos muy asimétricos de primera motoneurona • Parkinsonismo • Caídas en etapas precoces sin clara afectación de segunda motoneurona
RMN cervical en flexión	• Atrofia distal de extremidades superiores en pacientes jóvenes (menores de 35 años) • Cuadros restringidos a región distal de miembros superiores durante años
RMN de plexo	• Desmielinización o bloqueos en el estudio neurofisiológico • Valorar en cuadros puros de 2ª MN
RMN lumbar	• Signos de segunda motoneurona aislados en extremidades inferiores
Biopsia muscular	• Patrón de debilidad atípico para enfermedad de motoneurona (debilidad de flexores de los dedos en comparación con extensores, afectación marcada de cuádriceps desde el inicio, escápula alada, etc.) • Oftalmoparesia (una vez descartadas otras causas adquiridas) • CK muy elevadas (>x10 valor de normalidad)
Tóxicos exógenos (plomo, mercurio, aluminio, sales de oro)	• Formas puras de segunda motoneurona en personas con riesgo de exposición
Estudio genético de atrofia muscular espinal (AME)	• Formas puras de segunda motoneurona con debilidad de predominio proximal

Adaptado de Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Lateral Amiotròfica. Guies SCN. 2020[26].

estudios genéticos en estos pacientes en la asistencia clínica diaria.

Aproximadamente el 5-10 % de los pacientes con ELA tienen una forma familiar (un familiar de primer o segundo grado afecto) y el 90-95 % restante son casos esporádicos. Hasta en el 70 % de los casos familiares se encuentran variantes, patogénicas o probablemente patogénicas en genes relacionados con la ELA en estudios de GWAS[33], este porcentaje se reduce al 10 % en las formas esporádicas, presentando un 17 % adicional de casos explicados por ser portadores un factor de riesgo genético conocido[32].

La frecuencia y prevalencia de estas mutaciones varia para diferentes poblaciones, siendo en la población europea C9orf72 el gen más frecuente con hasta el 39 % de los casos familiares, seguido de SOD1 (14 %), TARDBP (4,8 %) y FUS (2,8 %), mientras que en la población asiática SOD1 el gen más frecuente (30 % de las formas familiares), seguido por

FUS (6,4 %) y representando C9orf72 el 2,3 % de los casos familiares y solo el 0,3 % de los esporádicos[34].

La expansión del hexanucleótido GGGGCC en el C9orf72, es la causa genética de ELA más frecuente en Europa y Norteamérica. Se encuentra en el 39,3 % de los casos familiares[35] y en el 5,21-7,0% de los casos esporádicos[32,35]. Se hereda de forma autosómica dominante y presenta una penetrancia incompleta, de en torno al 24,1 % a los 80 años de edad. También se asocia a casos de ELA-DFT o incluso DFT sola, subiendo la penetrancia hasta el 28,7 % si combinamos los 3 fenotipos[36]. Se consideran expandidos los alelos por encima de 30 repeticiones[37], aunque los alelos intermedios (24-30 repeticiones) representan un factor de riesgo genético[38].

En un 5,89 % de las formas de ELA esporádica, con C9orf72 normal en Europa, se encuentra una variante patogénica o probablemente patogénica, siendo los genes más frecuentes por orden: SOD1, TARDBP, FUS, NEK1, OPTN y TBK1[32].

El gen SOD1 es la segunda causa genética de ELA en población caucásica y se encuentra presente en el 20 % de las formas familiares y el 1-2 % de las formas esporádicas[34,39]. Se conocen más de 200 variantes patogénicas[40] y se hereda de forma autosómica dominante en la mayoría de los casos. Suelen ser formas de inicio espinal, con predominio en miembros inferiores, evolución lenta y sin afectación cognitiva, aunque existe una amplia variabilidad intrafamiliar, y algunas mutaciones se asocian a cuadros rápidamente evolutivos[41] (ej. p.A4V). En la mayoría de los casos, las mutaciones producen una ganancia tóxica de función, que lleva a una acumulación de la proteína mal plegada[42] y desencadena el inicio de la enfermedad. También existen variantes que producen una pérdida de función, aunque son mucho menos frecuentes.

Se han descrito genes que pueden suponer un incremento del riesgo de padecer la enfermedad, sin tener una herencia mendeliana, y que se interpretan como factores de riesgo genético. Algunos de los más conocidos son ATXN1, ATXN2, NIPA1 y UNC13A, y se encuentran presentes en el 17,83 % de los pacientes con ELA esporádica[32].

3.1.5 Tratamiento

A fecha de hoy, no se dispone de un tratamiento curativo para la ELA; no obstante, la falta de una cura no impide que podamos abordarla y tratar sus síntomas de manera efectiva. Podemos dividir los tratamientos en 2 tipos, tratamiento modificador de la enfermedad (cambia la supervivencia del paciente) y tratamiento sintomático (mejora la calidad de vida del paciente).

Tratamiento modificador de la enfermedad

Podemos dividirlo en 4 apartados de tratamiento: farmacológico, valoración respiratoria y ventilación mecánica no invasiva (VMNI), soporte nutricional y gastrostomía, y atención en unidad multidisciplinar.

Farmacológico

Existe un único fármaco aprobado en todo el mundo para el tratamiento de la ELA, el riluzol. Existen también fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) u otras agencias, para los que la evidencia científica hasta el momento se ha considerado insuficiente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), son: tofersen, edaravona y AMX0035.

- **Riluzol**

  Se trata de un inhibidor de las vías excitatorias del glutamato, aunque su mecanismo de acción en la ELA no está claro. Ha demostrado un aumento de supervivencia libre de traqueostomía de 2-3 meses a una dosis de 100 mg/día en 2 tomas[43]. Sin embargo, basándose en datos de *real world evidence* (RWE) se cree que su efecto puede ser mayor y puede proporcionar un incremento de supervivencia de hasta 19 meses[44]. Este efecto parece ser más evidente en las fases más iniciales y en las fases más evolucionadas de la enfermedad (estadios 1 y 4 del *King's stagging system* (KSS))[45]. Esto sugiere que el riluzol debe administrarse desde el inicio de la enfermedad, aunque parece prolongar más la supervivencia en el estadio 4 del KSS. Presenta un nivel de evidencia grado 1a y un nivel de recomendación A (Tabla 4).

  Es un fármaco, en general, bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes son síntomas gastrointestinales, fatiga y adormecimiento de la boca. En ciertos pacientes, se pueden presentar elevaciones en las enzimas hepáticas, llegando en casos severos a desencadenar un

fallo hepático[43,47,48], por lo que es recomendable hacer un control de la función hepática a las 4-8 semanas de iniciado el fármaco. Otro efecto secundario grave y potencialmente tratable que hay que conocer es la enfermedad pulmonar intersticial. Se ha de sospechar en pacientes con deterioro rápido y progresivo de la función respiratoria en los primeros 2-6 meses tras el inicio del tratamiento. El tratamiento se hace con corticoides a dosis altas[49] y la retirada del riluzol.

- **Edaravona**

Es un limpiador de radicales libres utilizado en Japón como neuroprotector en el tratamiento del ictus isquémico. Se ha realizado un ensayo clínico fase II y dos ensayos fase III en población japonesa, observándose que los pacientes en tratamiento presentaban una menor caída de la ALSFRS-R (-5,01 vs. -7,50; p = 0,001) a las 24 semanas[50]. Este estudio ha sido criticado pues el grupo placebo tenía una menor proporción de pacientes atendidos en unidad multidisplinar, con una diferencia estadísticamente significativa. Un análisis *post-hoc* a las 48 semanas, sugiere que el efecto del fármaco se mantiene en periodos más prolongados[51].

Es un fármaco de administración endovenosa que se ha de administrar durante 10 días de un periodo de 14 días, una vez al mes. Hay comercializada una formulación oral del fármaco en EE. UU. y Japón. El ensayo ADORE[52], ensayo fase 3 con una formulación oral de edaravona realizado en Europa, no ha mostrado beneficio respecto a placebo[53].

Los datos de la RWE muestran que es un fármaco seguro, pero no se ha evidenciado ningún beneficio respecto al tratamiento estándar[54,55]. No está aprobado por la EMA.

- **Tofersen**

Oligonucleótido antisentido que bloquea la transcripción de la proteína SOD1. Se utiliza en portadores de variantes patogénicas o probablemente patogénicas que produzcan una ganancia de función del gen[56].

Se ha realizado un ensayo clínico fase 1-2 y un ensayo clínico fase 3, que han mostrado que el fármaco reduce los niveles de proteína SOD1 y de neurofilamentos ligeros[57] de forma significativa en los pacientes tratados, pero no demostró diferencias significativas en la caída de la escala ALSFRS-R a las 28 semanas[58]. En el estudio de extensión del ensayo, se observó una menor probabilidad de muerte y/o ventilación permanente (17 vs 22 %; *hazard ratio* 0,36; 95 % CI 0,14-0,94), así como una menor caída en la ALSFRS-R (−6,0 vs. –9,5; p = 0,03) en la cohorte de pacientes tratados desde el inicio[59], aunque estos resultados solo se han reportado como póster en un congreso y no como publicación.

En la actualidad, el fármaco ha obtenido la aprobación de la FDA, mientras que la EMA lo ha autorizado únicamente para uso compasivo. Hace falta más evidencia científica para conocer el efecto real del fármaco, por lo que es fundamental una recogida de datos adecuada y estandarizada en los centros tratantes.

- **AMX0035 (fenilbutirato de sodio/ácido tauroursodesoxicólico)**

Combinación de fenilbutirato de sodio y ácido tauroursodesoxicólico, que actúa reduciendo el estrés del retículo endoplasmático y la disfunción de la mitocondria, prolongando la supervivencia de la motoneurona[60,61]. Se ha realizado un ensayo clínico fase 2 (CENTAUR) que mostró una menor ratio de caída de la ALSFRS-R (−1,24 puntos/mes tratamiento vs. −1,66 puntos/mes placebo. Diferencia de 0,42; 95 % CI, 0,03 a 0,81; p = 0,03) a las 24 semanas de tratamiento[62].

Tabla 4

King's Stagging System (KSS)[46]
Estadio 1: 1 región corporal afecta
Estadio 2: 2 regiones corporales afectas
Estadio 3: 3 regiones corporales afectas
Estadio 4: Fracaso respiratorio o nutricional
Estadio 5: Traqueostomía o muerte

a. Se identifican como regiones corporales los territorios craneal, cervical y lumbar. **b.** Se define como fracaso respiratorio la necesidad de VMNI (CVF <70 %; CT90 >10 %; pCO2 diurna >45 mmHg; síntomas de insuficiencia respiratoria). **c.** Se define como fracaso nutricional la necesidad de gastrostomía (la indicación de la misma, independientemente de que el paciente acepte o no su colocación) o la pérdida >10 % del peso corporal.

En base a estos resultados ha recibido una aprobación condicional por la FDA y la agencia canadiense, mientras que la EMA espera los resultados del ensayo fase 3, PHOENIX[63], para determinar su aprobación.

Tratamiento sintomático

Hace referencia a las diferentes medidas que utilizamos para tratar los síntomas de la enfermedad, con un impacto en la supervivencia, pero que condicionan una mejora de la calidad de vida.

Valoración respiratoria y ventilación mecánica no invasiva

La afectación de la función respiratoria es la principal causa de muerte en los pacientes con ELA[64,65]. En la mayoría aparece debilidad de la musculatura respiratoria a lo largo de la enfermedad, siendo especialmente relevante la debilidad a nivel del diafragma, que característicamente se exacerba con el decúbito. El diafragma mantiene el tono muscular en la fase REM del sueño, mientras que el resto de los músculos voluntarios pierden el tono (incluidos los músculos respiratorios accesorios). Por ello, cuando existe debilidad del diafragma, se produce una hipoventilación nocturna que pueden referirnos como cefalea matutina, sueño fragmentado, hipersomnia diurna, etc. y que en muchas ocasiones es el primer y/o único síntoma de la afectación respiratoria.

El método más utilizado en la asistencia diaria, para valorar la función respiratoria, es la capacidad vital forzada (CVF) en sedestación[66], por la facilidad de acceso y su reproducibilidad. La técnica no se suele realizar en decúbito, pero si presenta una caída del 20 % de la CVF respecto a la sedestación es un signo indirecto de insuficiencia diafragmática. Los pacientes con debilidad facial presentaran dificultad para el sello labial y el resultado puede ser inferior al real, por lo que se recomienda realizar la prueba con mascarilla nasobucal en estos pacientes. La presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión inhalatoria nasal (SNIP), aunque son más sensibles para la detección de la insuficiencia respiratoria, son poco reproducibles lo que hace que sus resultados sean más difíciles de interpretar. Es imprescindible que estas pruebas sean realizadas por personal entrenado y así asegurar la fiabilidad de los resultados.
Otra técnica útil es la oximetría nocturna (ON). Los indicadores más sensibles para detectar la hipoventilación durante la noche son desaturaciones de oxígeno inferiores al 90 % que persisten por más de cinco minutos consecutivos o representan más del 10 % de la duración total de la prueba y un pico que excede los 49 mmHg en la capnografía transcutánea. Otras opciones como la ecografía (grosor diafragma inspiración a volumen tidal/grosor diafragma inspiración máxima >0,7)[67] o el potencial motor evocado del diafragma[68], son también métodos válidos de valoración de la función respiratoria, aunque menos utilizados en la práctica habitual y en la mayoría de los casos complementarios de la CVF, PIM, SNIP y ON.

La VMNI es una de las intervenciones que ha demostrado aumentar más la supervivencia en los pacientes con ELA, incrementando la supervivencia hasta en 13 meses[69], siendo el tiempo hasta la colocación de la misma un factor determinante en este aumento de la supervivencia[70].

El criterio de inicio de la VMNI no es uniforme y depende del centro en el cual se evalúe al paciente, así como de la comunidad científica. La European Federation of Neurological Societies (EFNS) propone un inicio más precoz[71] que la Academia Americana[72]. Puede valorarse el inicio de VMNI en cualquiera de los siguientes supuestos:

- Caída de la CVF por debajo del 80 % del valor de referencia.
- Caída de la CVF en decúbito respecto a sedestación >20 %.
- ON con criterios de hipoventilación nocturna.
- Hipercapnia diurna (pCO2 > 45 mmHg).
- SNIP <40 cmH2O.
- Síntomas: ortopnea y/o disnea.

Soporte nutricional y gastrostomía

La nutrición es un factor determinante en la enfermedad y juega un papel muy importante en el pronóstico, por lo que es necesario monitorizarlo de forma estrecha.

Los pacientes con ELA presentan frecuentemente pérdida de peso, tanto al inicio como en el curso de la enfermedad[73]. Esta pérdida de peso es multifactorial y se produce por la atrofia muscular, la disfagia, la anorexia, la hiperactividad simpática, la insuficiencia respiratoria y el estado hipermetabólico que se produce en la enfermedad. La pérdida de peso y/o el IMC en el diagnóstico son un factor pronóstico independiente de supervivencia[74,75], siendo una pérdida de peso mayor del 5 % en el

diagnóstico un valor pronóstico negativo (RR 1.30, 95 % CI 1,08-1,56), y cada 5 % de pérdida de peso adicional durante el seguimiento incrementa el riesgo de muerte un 34 %[75], siendo una caída de 2 puntos en el IMC después del diagnóstico un factor independiente de mal pronóstico[76].

Hemos de asegurar una nutrición con el suficiente aporte calórico, teniendo en cuenta que puede requerir una aportación superior a la necesaria de antes de la enfermedad, por el estado hipermetabólico que se da en algunos pacientes. La presencia de un estado hipermetabólico condiciona una mayor caída en la escalera funcional y una menor supervivencia, independiente de la pérdida de peso y/o el IMC[77].

La correcta aportación calórica estará condicionada por la disfagia, la cual se encuentra presente en algunos pacientes desde las primeras fases de la enfermedad y termina apareciendo en la mayoría a lo largo de la evolución (ver apartado de disfagia en tratamiento sintomático). Cuando la aportación oral no sea suficiente se pueden plantear diferentes estrategias en función de la severidad de la disfagia, como son los suplementos nutricionales orales (SNO), que dan un aporte calórico extra o la colocación de la gastrostomía. La sonda nasogástrica (SNG) no es una buena opción a medio/largo plazo como vía de nutrición y solo se recomienda cuando haya una rápida progresión de la disfagia, si no hay opción de colocar la gastrostomía en condiciones de seguridad, como medida de transición hasta la gastrostomía. En algunos casos, la gastrostomía puede no ser viable técnicamente y el paciente puede requerir la SNG como vía de alimentación permanente.

El momento idóneo para la colocación de la gastrostomía es controvertido y no hay consenso al respecto, aunque es recomendable su colocación precoz[71]. Tradicionalmente se usan indicadores como la pérdida de peso (pérdida del 5-10 % respecto a peso habitual), la presencia de broncoaspiraciones y el aumento de la duración de las comidas (>45 min), para proponer al paciente la gastrostomía. Hay que tener en cuenta que estas situaciones ya indican una desnutrición y/o disfagia severas, y hay que tratar de evitar llegar a este punto, por lo que debemos informar al paciente previamente.

No se han observado diferencias significativas en términos de seguridad entre la colocación endoscópica (PEG) y radiológica (GRP)[78]. Sin embargo, es importante señalar que la colocación endoscópica parece tener una tasa mayor de incidencias, como dolor, mientras que la radiológica muestra una leve ventaja en la tasa de éxito de colocación, que depende en gran medida de la experiencia de cada centro. En general, se recomienda la colocación utilizando la técnica en la que el centro tenga más experiencia[79].

Aunque aún es tema de debate, cada vez hay más evidencia de que la gastrostomía aumenta la supervivencia[80,81], si bien este aumento viene determinado por la CVF en el momento de la colocación, obteniendo un mayor beneficio los pacientes con mejor función respiratoria[81]. Además, en pacientes con CVF menor del 50 %, existe mayor riesgo de mortalidad durante el procedimiento[82], aunque este riesgo se reduce si se coloca con soporte ventilatorio no invasivo.

Atención en unidad multidisplinar

Se considera atención multidisciplinar cualquier intervención realizada por dos o más disciplinas, dirigidas por un médico, con el objetivo de que el paciente sea el centro de la intervención y que tenga la flexibilidad de respuesta que requiere la evolución de la enfermedad[83]. Este modelo es el estándar de asistencia para los pacientes con ELA y es recomendable una valoración trimestral, lo cual ha demostrado un incremento de la supervivencia[84-86] (grado de recomendación B), mejorando la atención sanitaria (grado de recomendación B) y una mejora de la calidad de vida[87] (grado de recomendación C), todo esto sin un incremento de coste económico por paciente[88].

Disfagia

En los pacientes con patología neuromuscular y disfagia, suele iniciar siendo a líquidos y/o texturas mixtas. La presencia de disfagia de predominio a sólidos debe hacernos sospechar una etiología diferente a su afectación neuromuscular.

A veces los pacientes con disfagia pueden referir tos durante o tras las comidas, en lugar de dificultad para tragar. Esto se debe a la acumulación de alimento en las estructuras de la laringe, que pueden condicionar aspiraciones silentes.

Podemos adaptar la dieta de nuestros pacientes para una ingesta más segura, evitar así las aspiraciones y facilitar su deglución. Para optimizar la

adaptación de la dieta, podemos usar diferentes métodos de evaluación de la disfagia: método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V), el tránsito esofágico, la fibroscopia y/o la videofluoroscopia (considerado el *gold standard*). Consejos dietéticos para los pacientes con disfagia:

- Utilizar espesantes para los alimentos líquidos o semilíquidos.
- Cubrir las necesidades hídricas con agua gelificada.
- Evitar los platos con doble textura (líquida y sólida).
- Conseguir un bolus cohesionado y de textura homogénea.
- Eliminar los alimentos que se fraccionen.
- Evitar que los alimentos se acumulen en la boca.
- Asegurar las medidas posturales (sentarse en 90°, flexionar la cabeza acompañando al movimiento deglutorio, entre otros).

Pacientes con una disfagia muy severa, pueden requerir de una gastrostomía para asegurar su nutrición.

Respecto a las medicaciones por vía oral, evita triturar comprimidos o abrir cápsulas, ya que esto puede reducir su efectividad y aumentar los riesgos. Si es imprescindible se ha de supervisar efectos adversos. En pacientes con gastrostomía, prioriza las formulaciones líquidas o dispersables.

Sialorrea

Es un síntoma habitual en los pacientes con afectación en el territorio bulbar, sobre todo por mala gestión de la saliva producida (0,5-1,5 l/día), más que por exceso de producción. Para evitar su acumulación podemos usar fármacos o estrategias para disminuir su producción (fármacos anticolinérgicos, toxina botulínica, radioterapia de la glándula parótida), fármacos para mejorar la función bulbar (quinidina/dextrometorfano) o retirarla mecánicamente mediante un aspirador de secreciones. Existe muy baja evidencia científica para todos los tratamientos de la sialorrea en la ELA[89].

Los fármacos anticolinérgicos son utilizados habitualmente como primera línea[71,90,91]. Podemos usar amitriptilina, gotas de atropina, escopolamina o buscapina, en diferentes formulaciones. Sólo el 19 % de los pacientes con ELA que no responden a un primer anticolinérgico responden a otro[92]. Además, hay que tener en cuenta sus potenciales efectos secundarios como el globo vesical, sequedad de mucosas, estreñimiento, confusión, taquicardia, etc. Se recomienda su administración previa a las comidas, ya que la alimentación estimula la producción de saliva y una vez producida no obtendremos ningún beneficio del fármaco, pero si posibles efectos secundarios.

Solo existe un ensayo clínico randomizado con toxina botulínica tipo B en 20 pacientes, que muestra un posible efecto beneficioso, sin alcanzar significación estadística[93]. La evidencia con toxina botulínica tipo A esta basada en artículos de baja calidad.

No existe un consenso claro sobre el número de glándulas a infiltrar (solo glándulas parótidas, solo submandibulares o parótidas y submandibulares), pero un estudio realizado con toxina tipo A en diferentes enfermedades neurológicas sugiere que, cuantas más glándulas se pinchan, más efecto existe en la sialorrea[94]. Hay que tener también en cuenta que, aunque poco frecuente, puede aparecer un empeoramiento de la función deglutoria muy severa después de las infiltraciones[95], que puede incluso requerir la colocación de una SNG. En nuestra experiencia, esto es más frecuente al pinchar las glándulas submandibulares.

Un efecto secundario frecuente con los tratamientos para disminuir la producción de saliva es que la saliva se haga más espesa, lo que en ocasiones genera un disconfort importante. Se puede tratar con carbocisteína u otros mucolíticos, y es recomendable mantener una adecuada hidratación.

Las terapias más agresivas como la radioterapia de la glándula parótida, o la extirpación de la misma solo deben plantearse en casos excepcionales.
Existe un único ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la combinación de quinidina 10 mg con dextrometorfano 20 mg, en la función bulbar, que muestra una mejoría en la subescala de sialorrea de la CNS-BFS en los pacientes tratados[96].

El aspirador de secreciones es otra opción válida para eliminar el exceso de saliva, aunque requiere de aspiraciones repetidas y generalmente una disponibilidad casi permanente de un cuidador.

Se pueden combinar las diferentes opciones para optimizar la respuesta.

Disartria

La disartria progresa a medida que lo hace la enfermedad, pero la intervención de un logopeda puede ayudar a mantener el habla más tiempo y facilitar la comunicación del paciente[97], mejorando la interacción social y su calidad de vida.

Al progresar la enfermedad, las estrategias compensatorias perderán utilidad y habrá que plantear otras medidas como métodos alternativos de comunicación (tablas alfabéticas, tablas de actividades cotidianas, comunicadores orales, etc.). En los últimos años, gracias a la tecnología se están perfeccionando los dispositivos de control ocular, que permiten al paciente expresarse hasta fases muy avanzadas de la enfermedad.

Hay resultados prometedores con quinidina/dextrometorfano que sugieren que puede ralentizar la pérdida del habla[96,98], aunque son necesarios más estudios.

Ánimo pseudobulbar

Son episodios de risa y/o llanto descontrolados y desproporcionados a la emoción que se producen por el daño en las vías cortico-bulbares y cortico-bulbo-cerebelosas.

El tratamiento de elección es la combinación de quinidina 10 mg con dextrometorfano 20 mg, que reduce el número de episodios y la intensidad de los mismos[99,100]. La dosis estándar es de 1 comprimido cada 12 horas, pero en casos refractarios se pueden dar hasta 3 tomas al día. La formulación comercial (Nuedexta®) no está disponible en España, pero se pueden conseguir ambos componentes por separado y combinarlos en la farmacia del hospital.

Aunque los efectos secundarios graves no son habituales[100-102], hay que tener en cuenta que la quinidina puede aumentar el intervalo QT, y por lo tanto habrá que hacer un electrocardiograma de control a las pocas semanas de iniciado el fármaco. El dextrometorfano puede, potencialmente, producir un síndrome serotoninérgico por lo que habrá que evitar el tratamiento concomitante con otros inhibidores del CYP2D6 (principal efecto de la quinidina en la combinación) que puedan prolongar más su vida media.

Espasticidad

El aumento del tono muscular derivado de la afectación de la primera motoneurona es habitual en los pacientes con ELA. El tratamiento antiespástico es principalmente farmacológico, aunque otras terapias como la fisioterapia están ganando relevancia y son útiles en su manejo[103].

Podemos usar fármacos como el baclofeno, la tizanidina o las benzodiacepinas[103,104], y en los últimos años se han añadido los derivados cannabinoides a nuestro arsenal terapéutico, que mejoran la clínica en pacientes con espasticidad más severa[105].

Con todos estos fármacos se debe realizar una escalada de dosis de forma lenta para evitar efectos secundarios (somnolencia, fatiga, mareo, etc.) y favorecer la adherencia. Estos tratamientos son útiles para la rigidez, calambres y dolores derivados de la espasticidad, pero hay escaso beneficio en el trastorno de la marcha (observación personal del autor).

En casos puntuales la toxina botulínica puede ser útil, principalmente cuando la rigidez produzca dolor importante, o posturas anómalas que interfieran con alguna actividad funcional.

Calambres

Son más frecuentes en las fases iniciales de la enfermedad y tienden a desaparecer con la progresión de la misma. Si las rampas se producen por la afectación de la UMN, deben tratarse con antiespásticos. Cuando es por la afectación de la LMN podemos probar con fármacos como el sulfato de quinina, el magnesio, la carbamazepina o las benzodiacepinas, todos ellos con bajo nivel de evidencia[104]. La mexiletina es el único fármaco con un ensayo clínico aleatorizado para los calambres en la ELA, en el que demostró una reducción de los mismos hasta en un 31 %[106]. Puede plantearse como opción terapéutica en casos refractarios.

Retracciones

No es una característica de la ELA, pero en algunos pacientes podemos observar retracciones durante la progresión de la enfermedad, principalmente asociadas a la inmovilidad. Es fundamental la fisioterapia y las movilizaciones pasivas de las articulaciones que el paciente no puede mover para evitarlas. Una vez instauradas, condicionan un dolor que puede ser

refractario al tratamiento farmacológico y requieren de meses de fisioterapia para mejorarlas.

Fatiga

La fatiga puede aparecer como síntoma de la enfermedad, como efecto secundario del riluzol o asociado a otros síntomas como la depresión, el insomnio, la inmovilidad o la disfunción respiratoria.

En algunos pacientes el uso de piridostigmina puede mejorar la sensación de fatiga[103,104], aunque el nivel de evidencia es bajo.

Otros síntomas

Aunque no relacionados directamente con la enfermedad, los pacientes con ELA experimentan con frecuencia dolor, insomnio, estreñimiento y depresión. Estos síntomas no requieren un manejo específico en la ELA y pueden tratarse como en cualquier otro paciente.

3.2 Enfermedades de la segunda motoneurona

Como se ha referido en el apartado de *Conceptos básicos*, estas enfermedades se caracterizan clínicamente por presentar debilidad, atrofia y abolición o disminución de los RMT.

3.2.1 Atrofia muscular espinal

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular de herencia autosómica recesiva[107] causada por la alteración de la función del gen de supervivencia de la motoneurona 1 (*SMN1*)[108]. Existe un gen modificador de la enfermedad *SMN2* que es capaz de producir un 10 % de proteína funcional[109]. La disminución de la proteína SMN produce la degeneración de las neuronas motoras en el asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores del V al XII par craneal en el tronco cerebral. Esta muerte neuronal provoca debilidad y atrofia progresiva de la musculatura bulbar, respiratoria, axial y de extremidades. Existe variabilidad en la presentación clínica en función del número de copias del gen *SMN2* que determinará la edad de inicio y gravedad de los síntomas[110]. La historia natural de la enfermedad se ha visto modificada en los últimos años con la instauración de la atención multidisciplinar y el desarrollo de terapias génicas modificadoras de la enfermedad[111] que incrementan los niveles de la proteína SMN.

Afecta alrededor de 1:10000 nacidos vivos siendo la segunda enfermedad neuromuscular infantil en frecuencia tras la distrofia muscular de Duchenne. La frecuencia de portadores es de 1 de cada 50 individuos.

Fisiopatología

Estudios de ligamiento genético iniciados en 1990 demostraron que el gen responsable de la AME estaba localizado en el cromosoma 5q13[108]. El ser humano tiene 2 copias del gen *SMN* que son casi idénticas, el gen telomérico que se denomina *SMN1* y el centromérico o *SMN2*. El gen *SMN1* y su homólogo *SMN2* difieren en 5 bases, produciendo un *splicing* alternativo que hace que no se incluya el exón 7 en la mayoría de las copias de ARN mensajero de SMN2.

Aproximadamente el 95 % de los afectados de AME presentan deleciones homocigotas de los exones 7 y 8 del gen *SMN1*. En un pequeño porcentaje se han encontrado mutaciones puntuales en diferentes exones del gen que condicionan una pérdida de función. Independientemente de la causa que condicione la disfunción de SMN1, el fenotipo estará determinado por el gen SMN2, que actuará como gen modificador[112]. La gravedad del fenotipo es directamente proporcional a la reducción de los niveles de la proteína SMN[113]. Se ha establecido que cada copia del gen *SMN2* es capaz de sintetizar aproximadamente un 10 % de la proteína completa, estando los niveles de proteína más elevados a mayor número de copias. El número de copias de *SMN2* varía entre 0 y 8. No se han documentado casos de AME con deleción de ambos genes SMN y se postula que este fenómeno es letal y produciría muerte intraútero.

Fenotipo

La enfermedad se caracteriza por debilidad muscular progresiva simétrica proximal más que distal. El inicio de los síntomas puede ir desde la etapa neonatal hasta la edad adulta. Según la forma clínica puede haber manifestaciones a nivel gastrointestinal (disfagia, reflujo, estreñimiento), respiratorio (insuficiencia respiratoria, hipoventilación nocturna, neumonías) y a nivel osteoarticular (escoliosis, retracciones). Tradicionalmente se clasifica en 5 grupos (del tipo 0 al IV) en función de la edad de inicio, los hitos motores conseguidos, la gravedad de los síntomas y su evolución. Ninguno de los subtipos tiene afectación intelectual.

- **AME tipo 0**[114]: forma congénita, de inicio intraútero, con disminución de los movimientos fetales y presencia de síndrome artrogripótico e hipotonía neonatal. Presentan severa debilidad muscular con arreflexia, sin lograr adquirir ningún hito motor. Se produce el fallecimiento por insuficiencia respiratoria antes de los 6 meses de vida, habitualmente en el primer mes.

- **AME tipo I**: inician síntomas antes de los 6 meses de edad. No llegan a sentarse y algunos tampoco consiguen el sostén cefálico. Es la causa más frecuente de hipotonía severa y parálisis en el periodo neonatal. Además de la hipotonía suelen presentar fasciculaciones en lengua y musculatura proximal, abolición de reflejos, en ocasiones retracciones en rodillas, codos y luxación congénita de cadera. Es frecuente la alteración de la deglución y la insuficiencia respiratoria. La musculatura extraocular y esfínteres suele estar respetada. Los primeros años de vida presentan infecciones respiratorias de repetición. Sin tratamiento la progresión de los síntomas lleva al fallecimiento antes de los 2 años de vida por insuficiencia respiratoria.

- **AME tipo II**: debuta entre los 6 y 18 meses de edad. Presentan retraso en la adquisición de hitos motores, llegando a sentarse de forma autónoma o bipedestar con ayuda, pero no consiguen marcha autónoma. En la exploración destaca debilidad musculatura proximal de extremidades, predominantemente inferiores, atrofia, arreflexia y temblor fino distal. Algunos pueden presentar disfagia. Desarrollan una escoliosis progresiva que junto a la debilidad de la musculatura respiratoria conduce a una insuficiencia respiratoria restrictiva, por lo que suelen precisar soporte ventilatorio. Son frecuentes las retracciones articulares y anquilosis mandibular. Habitualmente pierden la sedestación autónoma en la adolescencia. Con la instauración de los cuidados multidisciplinarios se logra supervivencia hasta la edad adulta en más del 80 % de los pacientes con expectativa de vida variable.

- **AME tipo III**: inicio en la infancia entre los 18 meses y la juventud. Consiguen una marcha autónoma que puede perderse durante la evolución de la enfermedad. En los pacientes con inicio antes de los 3 años la pérdida de la deambulación se suele producir en la adolescencia (subtipo IIIA). Se afecta predominantemente la musculatura proximal de piernas lo que causa dificultad para subir escaleras y caídas. Pueden desarrollar escoliosis. No es habitual la insuficiencia respiratoria y la expectativa de vida es normal.

- **AME tipo IV**: inicio en la edad adulta. Es muy poco frecuente, <1 % de AME. Presentan debilidad en musculatura proximal de las piernas. Habitualmente se mantiene la capacidad de deambulación.

La forma clínica viene determinada por el número de copias de *SMN2*. En una serie de 625 pacientes españoles[115] se determinó que el 96 % de los pacientes con 1 copia desarrollaron AME tipo I y el 4 % AME tipo II. El 79 % de los pacientes con 2 copias desarrollaron AME tipo I y un 5 % AME tipo III. El 54% de los pacientes con 3 copias desarrollaron AME tipo II, el 15 % AME tipo I y el 31 % AME tipo III. Los pacientes con 4 copias habitualmente desarrollan formas más leves, aunque también se encontraron un 1 % de formas AME tipo I y un 11 % de AME tipo II.

La instauración de terapias modificadoras de la enfermedad está dando lugar a nuevos fenotipos. La clasificación por tipo de AME nos permite conocer el pronóstico de un paciente, pero hace difícil la comparación entre pacientes en diferentes momentos evolutivos, como pasa en la edad adulta. Por ello se están imponiendo clasificaciones cada vez más funcionales, que nos permitan comparar pacientes en diferentes momentos evolutivos y diferentes tipos de AME (Tabla 5).

Pruebas complementarias

En el 90-95 % de los casos se detecta por MLPA la deleción homocigota del exón 7 del gen *SMN1*. La secuenciación del gen en busca de mutaciones puntuales puede ser necesario en caso de hallarse una única deleción[117]. Actualmente el estudio genético hace innecesarios métodos diagnósticos invasivos tales como biopsia de músculo y la electromiografía, pero pueden seguir siendo útiles para casos dudosos o a veces en la monitorización.

- En la analítica pueden encontrarse **niveles de CK levemente elevados**.

- **Estudio electromiográfico** mostrará abundante actividad espontánea en reposo en for-

ma de fibrilaciones y ondas positivas. Trazados voluntarios neurógenos con unidades motoras de alto voltaje, duración aumentada y carácter polifásico con reclutamiento reducido o trazados simples. Neurografía sensitiva normal.

- **Biopsia muscular**: muestra un proceso denervativo en las primeras etapas y posteriormente se pueden encontrar signos de denervación y reinervación con presencia de agrupación por tipos. Atrofia fascicular, además de fascículos con fibras tipo 1 hipertróficas.

- **Estudio genético**: detección de la deleción homocigota del exón 7 del gen SMN1. El estudio de portadores pertenecientes a familias con afectados permite realizar estudios prenatales.

- **Estudios de función respiratoria**: oximetría nocturna, espirometría.

- **Estudios radiológicos**: valoración y seguimiento de la escoliosis y otras alteraciones osteoarticulares.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial dependerá de la edad de inicio y el tipo de AME.

En las formas de AME tipo 0 y I, habrá que valorar causas del síndrome de niño flácido y/o artrogripótico[118] que principalmente son:

- Enfermedades del sistema nervioso central.
- Alteraciones cromosómicas (síndrome de Prader Willi, syndrome de Zellweger).
- Síndromes miasténicos congénitos.
- Distrofias musculares congénitas.
- Miopatías congénitas.
- Miopatías metabólicas o mitocondriales.
- AME no 5q (AME infantil ligada al cromosoma X causado por mutaciones en el gen *ubiquitin activating enzyme* 1 (UBA 1) y la AME con distrés respiratorio tipo 1 (SMARD1) enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen IGHMBP2).

Los pacientes con AME tipo II, III y IV, pueden confundirse con distrofias musculares de cinturas o la distrofia muscular de Duchenne/Becker, que cursan con debilidad de predominio proximal. En muchas de ellas la CK se encuentra muy elevada, lo que ayudará a distinguirlas de la AME, pero no todas. Las formas de inicio del adulto pueden parecerse fenotípicamente a la atrofia bulboespinal (enfermedad de Kennedy), o a algunas formas de ELA.

Tratamiento

La aparición de los fármacos modificadores de la enfermedad ha supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con AME. Sin embargo, a pesar de tener tratamientos genéticos dirigidos, sigue siendo imprescindible un abordaje multidisplinar que abarque tanto los diferentes ámbitos médicos, así como los psicosociales[119,120].

Tabla 5

Clasificación funcional	*Non-sitter*	*Sitter*	*Walker*
Clasificación tradicional	Tipo I, II y algunos IIIa	Tipo II, IIIa y algunos IIIb	Tipo IIIb, IV y algunos IIIa
Manifestaciones físicas	Debilidad muy severa: • Tetraplejia • Debilidad facial y bulbar • Pequeños movimientos de la musculatura distal • Arreflexia	Debilidad muy severa: • Paraplejia • Movilidad distal de extremidades superiores • Arreflexia	Patrón de debilidad: • Piernas > brazos • Proximal > distal • Reflejos disminuidos a ausentes en piernas, pueden estar preservados en miembros superiores • Hipertrofia de pantorrillas
Complicaciones	• Insuficiencia respiratoria restrictiva severa: + Necesidad de soporte ventilatorio + Neumonías recurrentes +/- Traqueostomía • Escoliosis severa/fusión espinal • Retracciones articulares	• Afectación respiratoria +/- Ventilación no invasiva • Escoliosis	• Función respiratoria normal

Adaptado de Wan HWY[116].

La generalización del soporte ventilatorio fue el primer tratamiento que cambió la historia natural de la enfermedad, especialmente para los pacientes con AME tipo I y II, prolongando su supervivencia en décadas[121]. Un 17,4 % de los pacientes de debut en la edad infantil necesitarán ventilación mecánica invasiva, y un 26,1 % VMNI[122], siendo pocos los pacientes que reducen la necesidad de horas de ventilación con los nuevos tratamientos[123]. Sin embargo, estas nuevas terapias génicas han demostrado disminuir el número de pacientes que requieren soporte ventilatorio cuando se aplican de forma precoz[124-126]. Es frecuente la necesidad de un asistente de la tos en los pacientes con afectación respiratoria. Los pacientes con AME tipo III no suelen necesitar soporte ventilatorio, salvo algunos pacientes con AME IIIa.

La nutrición es otro aspecto importante en la atención de los pacientes con AME. Hasta un 85 % de los pacientes con AME tipo I requieren nutrición enteral y un 6 % la colocación de gastrostomía[127]. Los pacientes con AME tipo III no suelen necesitar soporte nutricional y algunos pacientes con AME tipo II pueden necesitarla los primeros años de vida.

La debilidad hace que hasta un 54,5 % de pacientes que inician en la edad infantil requieran algún tipo de ortesis y un 27 % de los de inicio más tardío[128]. Además, es frecuente que estos pacientes tengan escoliosis o deformidades articulares que requieran cirugía ortopédica hasta en un 38,5 % de los pacientes[128]. Debido a la debilidad y las retracciones articulares, es fundamental en estos pacientes la fisioterapia para mantener la funcionalidad y prevenir el dolor. Otras disciplinas, como la terapia ocupacional, ayudan también a mejorar las habilidades motoras (Imagen 2).

En los últimos años disponemos de tratamientos modificadores de la enfermedad que han demostrado mejorar la función motora y respiratoria, logrando la adquisición de hitos motores y mejorando la supervivencia[124-126,129-132]. Se trata de terapias génicas que incrementan los niveles de la proteína SMN. No estaría indicado en pacientes con enfermedad avanzada portadores de ventilación continua[133].

- **Nusinersen (Spinraza®)**: oligonucleótido antisentido que modifica el *splicing* del gen *SMN2* incrementando la producción de proteína SMN completa. Se aprobó por la FDA y la EMA tras los resultados del ensayo ENDEAR[124] y el ensayo CHERISH[129].

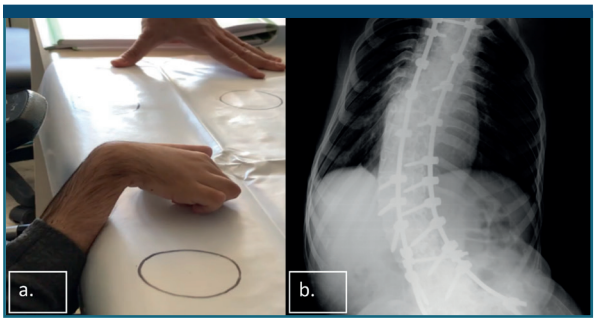
  Se administra 12 mg (5 ml) mediante inyección intratecal cada 4 meses tras 4 dosis iniciales de carga (día 0, 14, 28 y 60). El efecto adverso más frecuente es el síndrome postpunción lumbar.

- **Onasemnogene abeparvovec** (AVXS-101): zolgensma® vector viral que contiene ADN complementario que codifica *SMN1*[134]. Se aprobó por la FDA en 2019 para tratamiento de niños menores de 2 años tras resultados de Estudio STR1VE-EU[130], manteniéndose la mejoría a los 5 años[131].

  Se administra infusión endovenosa en dosis única de 1,1 x10^{14} vector genomas/kg en 60 minutos junto a glucocorticoides prednisolona 1 mg/kg/d durante 30 días iniciado el día previo a la infusión ev. y si no hay afectación función hepática se inicia descenso gradual de corticoides en 28 días, en caso de elevación enzimática se mantiene hasta normalización durante un mes. Se realiza también control analítico con recuento plaquetario y troponina I semanales. Efectos adversos: elevación de transaminasas, 5 % afectación hepática severa, plaquetopenia y hemólisis microangiopática que puede ser fatal. Requiere que el paciente no esté inmunizado para el virus adeno-asociado que se usa como vector.

- **Risdiplam (Evrysdi®)**: es una molécula pequeña modificadora del *splicing* de *SMN2* que al unirse al preRNA mensajero mantiene el exón 7 y consigue incrementar los niveles de proteína SMN completa. Aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos tras resultados de los ensayos FIREFISH[125,135] y SUNFISH[132].

Imagen 2



A) Retracción articular en la muñeca de un paciente con AME tipo II. B) Radiografía de columna de paciente con AME tipo II y cirugía de la escoliosis con fijación de la columna.

Es una solución que se administra por vía oral una vez al día. La dosis se calcula en función del peso y edad: 0,2 mg en solución/kg para niños hasta los 2 años, para mayores de 2 años que pesen menos de 20 kg 0,25 mg/kg y para mayores de 2 años y más de 20 kg de peso dosis única de 5 mg con la comida. Efectos adversos: fiebre, diarrea, vómitos, *rash*, infecciones del tracto respiratorio.

En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes adultos con AME. Los estudios de RWE muestran que el paciente adulto también se beneficia del tratamiento con nusinersen[136] y/o risdiplam. Este beneficio es mayor en los pacientes con mejor situación funcional[137,138] y no se relaciona con la edad del paciente[137,138], ni con el tipo de AME[137,138].

Hay varios ensayos en marcha con terapias combinadas e inhibidores de la miostatina.

Resumen: los fármacos modificadores de la enfermedad producen incrementos de proteína SMN con mejoría en la adquisición de hitos motores y aumento de la supervivencia. En los próximos años veremos nuevos fenotipos debido a las nuevas terapias.

3.2.2 Poliomielitis

La poliomielitis es una enfermedad infecciosa viral causada por cualquiera de las tres cepas del poliovirus, aunque el tipo 1 es el patógeno más frecuentemente identificado. Fue una de las infecciones más debilitantes del siglo XX, que afectó a millones de personas en las décadas de 1940 y 1950, y más recientemente en la India durante un brote en 1988. Después de la introducción de la vacuna contra la polio a mediados de la década de 1950 y principios de la década de 1960, se ha producido una disminución drástica en el número de nuevos casos de polio, estimándose que está erradicada en un 99 % en la actualidad. Sin embargo, persisten tasas endémicas bajas en ciertas regiones debido al acceso deficiente o la falta de cumplimiento con la vacunación. A pesar del enorme progreso en la erradicación del virus de la polio, entre 15 y 20 millones de personas en todo el mundo aún sufren las secuelas de la infección.

Las secuelas de la polio en los supervivientes limitan sus actividades de la vida diaria y en algunas ocasiones puede darse lugar a un síndrome postpolio (SPP)[139] (Figura 1).

Infección aguda

Aunque en nuestro medio y en la actualidad no va a ser habitual observar cuadro de infección por poliovirus, se deben conocer los síntomas relacionados. Hay que tener en cuenta que el cambio climático y los problemas socioeconómicos van a producir el desplazamiento de poblaciones de países con bajas tasas de vacunación. La poliomielitis «importada» aún ocurre, y es necesario distinguir la poliomielitis aguda de otras causas de parálisis flácida aguda[139,140].

Epidemiología

En términos de epidemiología, los brotes de esta enfermedad suelen ser más frecuentes hacia finales de verano. La población afectada generalmente incluye a individuos mayores de 6 meses, abarcando desde los 6 meses hasta los 3 años. La incidencia más notable se observa en países como Afganistán, Nigeria, Pakistán, Egipto y Siria. En cuanto a la forma paralítica de la enfermedad, representa un porcentaje que oscila entre el 1 % y el 2 % de las infecciones, siendo más probable con el aumento de la edad y mostrando una mayor frecuencia en hombres en comparación con mujeres.

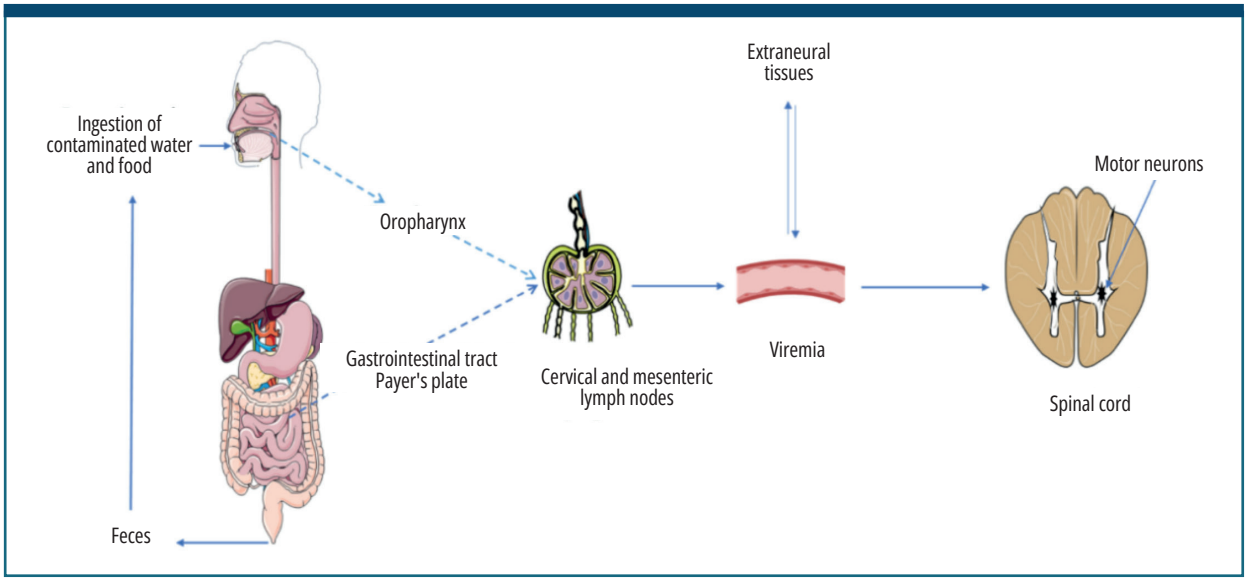
Clínica

Durante la infección aguda de la poliomielitis, el 95 % de los infectados permanece asintomático o solo experimenta síntomas similares a los de la gripe, mientras que el 5 % restante sucumbe a la forma paralítica de la enfermedad.

La enfermedad leve se manifiesta entre 1 a 5 días después de la exposición, presentando síntomas como fiebre, malestar general, mialgia, dolor de garganta y malestar gastrointestinal. Por otro lado, la enfermedad grave se desarrolla aproximadamente entre 4 a 20 días después de la infección, generalmente en un período inferior a una semana. En este caso, los síntomas incluyen meningitis aséptica con fiebre, dolor, dolor de cabeza, rigidez de nuca y dolor de espalda, acompañados de rigidez muscular.

La parálisis, como manifestación clínica, se presenta en el 50 % de aquellos afectados por la enfermedad de manera grave, siendo detectada en un rango de 0,1 % a 1 % de los pacientes infectados, con una media del 0,2 %. Este fenómeno se manifiesta después de 2 a 5 días de enfermedad, extendiéndose hasta

Figura 1



Open access.

las 3 semanas. La debilidad motora se manifiesta de forma fulminante, aguda o subaguda, con características focal o asimétrica, afectando preferentemente las regiones proximales en comparación con las distales, y con una distribución que sigue la secuencia piernas > brazos > bulbar (20 %). En cuanto a los reflejos ostetendinosos, en las etapas tempranas pueden estar aumentados, pero durante la fase paralítica se reducen en las extremidades afectadas después de 12 a 24 horas. Finalmente, se observa atrofia muscular. Puede aparecer disautonomía aguda, que se caracteriza por la inestabilidad de la presión arterial, arritmias cardíacas, problemas gastrointestinales como atonía y estreñimiento, retención urinaria, y cambios en la sudoración, que pueden aumentar o disminuir. Otros aspectos clínicos incluyen fasciculaciones localizadas, dolor intenso con mialgia e hiperestesia. En términos de mortalidad, se observa que en niños oscila entre el 2 % y el 5 %, mientras que en adultos la cifra varía del 15 % al 30 %. El proceso de recuperación en este contexto muestra el siguiente patrón: la mejora comienza unas pocas semanas después del inicio, alcanzando su máxima extensión entre 6 y 9 meses. A pesar de este progreso, una proporción considerable de individuos experimenta debilidad residual, con tasas que oscilan entre el 60 % y el 70 %[141].

Diagnóstico de la polio aguda

El líquido cefalorraquídeo muestra un aumento en el contenido de proteínas y pleocitosis con concentración normal de glucosa. El virus se aísla con mayor frecuencia en la nasofaringe o las heces. En la actualidad, el diagnóstico molecular mediante PCR es la técnica preferida para identificar el serotipo del poliovirus y para diferenciar entre la poliomielitis causada por cepas salvajes y la inducida por la vacuna[142].

La electromiografía nos permitirá el diagnóstico diferencial con procesos como poliradiculoneuropatías agudas relacionadas con infecciones. Característicamente la polio mostrará una neurografía sensitiva normal, motoras con caída de amplitud y un estudio de aguja coaxial con signos de denervación activa y patrones de contracción neurógenos[143].

Diagnóstico diferencial

1) En el ámbito viral, se incluyen el enterovirus, responsable de la poliomielitis en sus formas salvajes y asociadas a la vacuna, el enterovirus 71, y el coxsackievirus A7. Asimismo, los flavivirus, como el de la encefalitis japonesa y el virus del Nilo occidental, y los herpesvirus, tales como el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y el virus de la varicela-zóster. Se debe tener presente la posibilidad de encefalitis transmitida por garrapatas y, en el contexto del VIH, se deben explorar infecciones oportunistas asociadas. Otros agentes neurotrópicos, como el virus de la rabia, la bacteria *Borrelia*, el *Mycoplasma*,

la difteria y el botulismo, también forman parte del espectro diagnóstico[144].

2) La polineuropatía inflamatoria aguda, la neuropatía axonal motora aguda, la neuropatía del enfermo crítico, así como la posibilidad de intoxicación por plomo o metales pesados.

3) Lesiones en la médula espinal, evaluando condiciones como la mielitis transversa aguda, la compresión aguda de la médula espinal, el trauma y el infarto.

4) En la unión neuromuscular, se debe explorar la posible presencia de miastenia *gravis*.

5) A nivel muscular, considerar entidades como la polimiositis, la miositis viral, la miositis postinfecciosa y la miopatía del enfermo crítico.

Es importante el diagnóstico diferencial en cuadros de parálisis aguda. Como ejemplo de posible error diagnóstico es el de Roosevelt. ¿Sufrió realmente una poliomielitis? (Figura 2).

Tratamiento del proceso agudo

Todos los pacientes deben mantener un estricto reposo en cama para evitar la extensión de la parálisis. El alivio del dolor y los movimientos pasivos frecuentes ayudan a prevenir contracturas y anquilosis articular. La insuficiencia respiratoria aguda puede desarrollarse rápidamente, requiriendo intubación y ventilación con presión positiva intermitente. Si es necesaria una ventilación prolongada o existe debilidad bulbar concomitante, puede ser necesario realizar una traqueostomía para proteger las vías respiratorias.

Durante las primeras semanas de movilización, el objetivo principal del tratamiento es prevenir deformidades mediante el estiramiento y la inmovilización de las extremidades afectadas. La fisioterapia intensiva se centra en el reentrenamiento de los músculos afectados para recuperar fuerza y función, y en proporcionar ortesis adecuadas para compensar la pérdida de función, facilitar la movilidad y prevenir un desgaste excesivo.

Resumen: aunque la vacunación puede hacernos pensar que va ser un cuadro poco habitual en nuestro medio, los movimientos migratorios deben hacernos pensar en dicha posibilidad diagnóstica en cuadros de paresia aguda.

3.2.3 Estado secuelar tardío de la poliomelitis (síndrome postpolio)

Décadas después de la epidemia de polio, se describió que entre el 25 % y el 40 % de las personas que se habían recuperado completamente o parcialmente de la poliomielitis desarrollaron una enfermedad de neuronas motoras con características indistinguibles de la enfermedad de neuronas motoras esporádica (ENM). La realización de una correcta historia clínica, buscando antecedentes de polio y establecer conexiones con dicha infección, fue desafiante, debido a la percepción de que los síntomas que se presentaban en la vida posterior correspondían a una nueva entidad de enfermedad si la recuperación de la enfermedad infantil había sido completa, mientras que si la recuperación había sido incompleta, la disfunción motora probablemente representaba una exacerbación de la patología relacionada con la poliomielitis preexistente. Finalmente, por consenso se definió el «síndrome post-polio» (SPP).

El SPP se caracterizaría por nuevos déficits neurológicos después de un largo período de estabilidad neurológica, típicamente al menos 15 años después de la infección inicial de la polio. Las estimaciones del porcentaje de pacientes con polio afectados por el SPP son inconsistentes, variando entre el 20 y el 85 % según los criterios de diagnóstico aplicados[145-147].

Etiopatogenia

La explicación más aceptada sobre la patogénesis implica una reinervación no compensada, aunque probablemente tenga un origen multifactorial, involucrando factores como el estrés o el uso excesivo de unidades motoras, el envejecimiento normal[148-150].

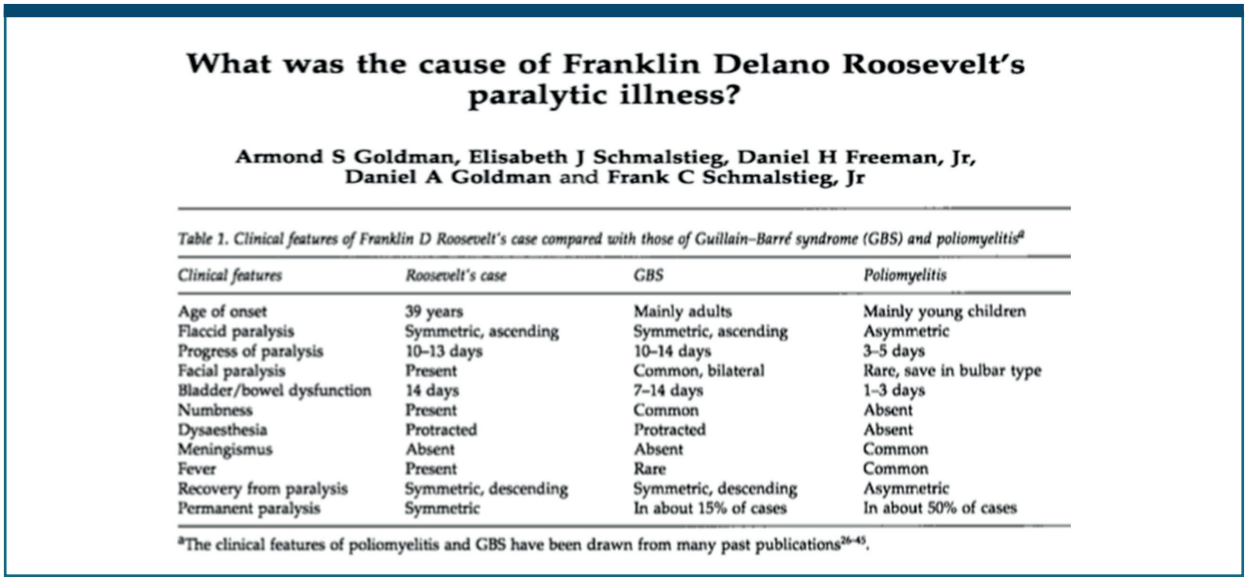
Clínica

El SPP puede manifestarse como debilidad muscular, atrofia, fatigabilidad de las extremidades, mialgia, artralgia y disfagia, así como fatiga generalizada, que suele tener un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes[146].

- **Síntomas SPP**

1) Nuevo déficit neurológico.
2) Debilidad progresiva, atrofia.
3) Fatiga.
4) Mialgia, dolor (el dolor es un problema persistente y común en personas con el síndro-

Figura 2



What was the cause of Franklin Delano Roosevelt's paralytic illness?

Armond S Goldman, Elisabeth J Schmalstieg, Daniel H Freeman, Jr, Daniel A Goldman and Frank C Schmalstieg, Jr

Table 1. Clinical features of Franklin D Roosevelt's case compared with those of Guillain–Barré syndrome (GBS) and poliomyelitis[a]

Clinical features	*Roosevelt's case*	*GBS*	*Poliomyelitis*
Age of onset	39 years	Mainly adults	Mainly young children
Flaccid paralysis	Symmetric, ascending	Symmetric, ascending	Asymmetric
Progress of paralysis	10–13 days	10–14 days	3–5 days
Facial paralysis	Present	Common, bilateral	Rare, save in bulbar type
Bladder/bowel dysfunction	14 days	7–14 days	1–3 days
Numbness	Present	Common	Absent
Dysaesthesia	Protracted	Protracted	Absent
Meningismus	Absent	Absent	Common
Fever	Present	Rare	Common
Recovery from paralysis	Symmetric, descending	Symmetric, descending	Asymmetric
Permanent paralysis	Symmetric	In about 15% of cases	In about 50% of cases

[a]The clinical features of poliomyelitis and GBS have been drawn from many past publications[26-45].

me resaltando la necesidad de tratamientos eficaces y accesibles).

5) Disfagia.

Criterios diagnósticos

Actualmente el diagnóstico del SPP se basa en los criterios de Halstead modificados, los «Criterios de March of Dimes» de abril 2010[151]:

- Haber tenido una poliomielitis aguda con afectación motora confirmada por la historia clínica, la atrofia muscular, la parálisis o paresia y signos de denervación en la electromiografía (EMG).

- Periodo de estabilización de los síntomas clínicos tras la poliomielitis aguda de al menos 15 años.

- Instauración aguda o progresiva de un nuevo déficit muscular o fatigabilidad anormal (disminución de la resistencia) con o sin fatiga generalizada, nueva atrofia, dolor muscular o articular. Con menos frecuencia los síntomas pueden incluir problemas respiratorios o disfagia. Los nuevos síntomas deben permanecer al menos un año.

- Debemos excluir como causa de los síntomas otros procesos neuromusculares, médicos y ortopédicos.
  - No hay una prueba diagnóstica específica para el SPP.
  - La característica clínica clave necesaria para el diagnóstico es la debilidad muscular nueva o la fatigabilidad muscular, que por definición debe ser persistente durante al menos un año.

Proceso diagnóstico

El proceso diagnóstico requiere la realización:

1) De una correcta historia clínica que objetive la existencia de signos polio (pie cavo asimétrico, atrofia, debilidad, hipo-arreflexia).

2) De una exploración neurológica que muestre paresia en territorios previamente conservados.

3) De una electromiografía.

4) De una analítica que muestre elevación de CK[149].

Recordar que el electromiograma puede ser útil para documentar signos de pérdida previa de neuronas motoras debido a la poliomielitis paralítica (especialmente en casos en los que la historia o el examen clínico son atípicos o poco claros) y para descartar otros trastornos neurológicos. La disminución en el reclutamiento está presente como consecuencia de una reducción en el número de unidades motoras. La denervación activa está relacionada con daño activo (Tabla 6).

Tratamiento

La gestión efectiva del deterioro funcional en individuos postpolio requiere un enfoque integral que aborde tanto la gestión específica del aumento de la discapacidad como el empoderamiento de los pacientes para adaptarse a nuevas discapacidades.

El uso de inmunoglobulinas en pacientes con SPP ha sido controvertido. La realización de un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados ha indicado que la aplicación del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa para el SPP es poco probable que genere una reducción sustancial en la intensidad del dolor y la fatiga, así como una mejora en la fuerza muscular[152].

Si nos centramos en el manejo sintomático deberemos abordar[153]:

- **Terapia física**: un fisioterapeuta puede diseñar un programa de ejercicios para mejorar la fuerza muscular y la movilidad.

- **Terapia ocupacional**: se centra en las actividades diarias y en el uso de dispositivos de asistencia para facilitar la independencia.

- **Ejercicio moderado**: si bien cierto ejercicio es esencial para prevenir la atrofia y rigidez resultantes de la inmovilidad, es crucial encontrar un equilibrio. Las rutinas de ejercicio deben aliviar los síntomas sin agravar la debilidad y fatiga en los músculos comprometidos. La importancia del entrenamiento muscular está respaldada por ensayos controlados aleatorios y una extensa bibliografía. Se ha demostrado que el ejercicio graduado mejora los síntomas de fatiga, debilidad y dolor.

- **Manejo del dolor**: analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (AINE), pueden ayudar a aliviar el dolor y reducir la inflamación.

- **Control de la disfagia**: asegurar una correcta deglución con adaptación de texturas.

- **Manejo de la fatiga**: es fundamental gestionar la fatiga cuidadosamente, ya que el síndrome postpolio puede provocar un aumento de la fatiga. La planificación adecuada de las actividades y períodos de descanso son esenciales.

Tabla 6

Evaluación EMG de todos los pacientes	Identificar el alcance de la pérdida de neuronas motoras y descartar otra patologías
Exclusión de otras posibles causas de nuevos síntomas	Evaluación de laboratorio, niveles de CK (creatina quinasa)
Pruebas de función pulmonar	Muchos pacientes necesitarán pruebas de función pulmonar

- **Manejo de la hipoventilación**: se debe hacer un control de la funcionalidad respiratoria con pruebas funcionales respiratorias. Debemos tener en cuenta que se trata de pacientes que en ocasiones tienen restricción de caja torácica que la debilidad de la musculatura respiratoria puede hace empeorar su funcionalidad y precisar de ventilación no invasiva.

- **Apoyo psicológico**: la adaptación a una nueva fase de la enfermedad puede ser emocionalmente desafiante. El apoyo psicológico puede ser beneficioso para ayudar a lidiar con el impacto emocional.

Es importante señalar que el tratamiento del síndrome postpolio se personaliza según las necesidades individuales de cada paciente. Los pacientes deben trabajar en estrecha colaboración con un equipo médico que incluya médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y otros profesionales de la salud para desarrollar un plan de tratamiento integral[154] (Figura 3).

3.2.4 Enfermedad de Kennedy (atrofia bulboespinal)

La enfermedad de Kennedy es una enfermedad genéticamente determinada, producida por una expansión del triplete CAG en el gen del receptor androgénico. Los pacientes con 38 o más repeticiones tienen una penetrancia completa, mientras que los pacientes con entre 35 y 37 repeticiones presentan una penetrancia variable[152]. El patrón de herencia es recesiva ligada al X.

La edad de inicio es variable, y es inversamente proporcional al tamaño de la expansión, pero es muy poco habitual que haya síntomas de la enfermedad antes de la 4ª década de la vida[156]. El fenotipo más característico consiste en debilidad proximal de predominio en miembros inferiores, con afectación bulbar, atrofia de la lengua, temblor postural,

ginecomastia e hipogonadismo. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Kennedy son infértiles, pero que tenga descendencia no es algo que deba excluir el diagnóstico.

La debilidad está producida por la afectación de la segunda motoneurona, aunque también hay cambios en el músculo[154]. Clínicamente encontraremos unos reflejos disminuidos o ausentes y es habitual encontrar atrofia en diferentes grupos musculares. Aunque la debilidad es de predominio proximal, los músculos distales también suelen estar afectados. La atrofia de lengua, aunque es uno de los signos más característicos de la enfermedad, no siempre está presente. Son muy características las fasciculaciones de la borla del mentón[156], pero también podemos encontrarlas en otras enfermedades como la ELA o el FOSMN.

El temblor es otro signo característico, pero que no está presente en todos los pacientes. Existen síntomas extramotores como la ginecomastia, la disfunción eréctil y el hipogonadismo.

La afectación respiratoria no es habitual, aunque algún paciente puede llegar a necesitar Bi-PAP. Es habitual que estos pacientes tengan SAHS y se beneficien del tratamiento con C-PAP, por lo que un seguimiento con por parte de neumología es recomendable. La disfagia es frecuente, pero no suelen requerir gastrostomía, y con adaptaciones de texturas habitualmente es suficiente para una alimentación segura.

Analíticamente podremos objetivar unas CK elevadas, habitualmente x2 o x3 el valor normal, y unos niveles elevados de testosterona en sangre. En el EMG objetivaremos datos de afectación de la segunda motoneurona, con patrones reinervativos muy crónicos y potenciales de baja amplitud en la neurografía sensitiva. El diagnóstico se realiza mediante el estudio genético.

No existe tratamiento para la enfermedad de Kennedy. Se han realizado varios ensayos con leuprolenina sin claro beneficio. También se ha probado la dutasterida, sin objetivar un claro beneficio[155]. Existe un ensayo clínico con clenbuterol que mostró una mejoría en el 6MWT a los 12 meses, que también produjo un incremento significativo de la CK[159]. Hoy en día no hay ningún tratamiento recomendado para esta enfermedad.

3.2.5 Neuropatía motora hereditaria[160]

Son un grupo de enfermedades genéticamente determinadas que producen una afectación motora que habitualmente es longitud dependiente.
El fenotipo clásico de debilidad distal en miembros inferiores puede confundirse con algunos fenotipos de la ELA como el *flail leg*. Existen también formas

Figura 3

	Symptoms	Treatment
Muscle weakness	Further weakness in previously weak musculature or new weakness in previously clinically unaffected muscle groups	Physical activity, muscle training, avoiding muscle overuse and disuse, and lifestyle changes
Pain	Nociceptive pain Neurogenic pain	Symptomatic medication, physiotherapy, bracing, weight reduction Decompression and pharmacological treatment for neuropathic pain
Fatigue	Most often of physical character with decreased muscular endurance. Mental fatigue can also occur, that is, brain fatigue or decreased mental endurance	Physical activity, muscle training, rest, avoiding muscle overuse and disuse, lifestyle changes, weight reduction, and, if required, medication for restless legs syndrome, depression, and sleep disturbances
Hypoventilation	Caused by weakness of respiratory muscles and chest wall deformities, obstructive apnoea, and central apnoea	Assisted ventilation and inspiratory muscle training Invasive controlled mechanical ventilation
Dysphagia and dysphonia	Caused by weakness in oesophageal and laryngeal muscles	Instruction on swallowing and voice therapy

Tomado de González *et al*.[151].

de predominio en miembros superiores (ej. GARS) que pueden parecerse a una AMP o un *flail arm*, y formas específicas con afectación de cuerdas vocales (ej. TRPV4). También existen genes que pueden producir, neuropatía sensitiva, dándose un *overlap* con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (ej. HSPB8). En algunos casos puede darse afectación también de la primera motoneurona (ej. SETX) o incluso afectación extramotora como sordera (ej. AIFM1) o epilepsia (ej. SPTAN1).

La herencia puede ser autosómica dominante (ej. HSPB1), autosómica recesiva (ej. SORD) o ligada al X (ej. ATP7A). Habitualmente, este tipo de enfermedades suele tener un debut más precoz que los pacientes con ELA y un curso más lento.

3.2.6 Enfermedad de Hirayama

Se trata de una enfermedad producida por el desplazamiento anterior de la duramadre durante la flexión del cuello, que produce una compresión de la arteria espinal anterior y que condiciona una lesión del asta anterior de la médula a nivel cervical. Suele presentarse en pacientes varones en la segunda o tercera década de la vida (aunque la edad no debe excluir el diagnóstico), principalmente de raza asiática[161].

Clínicamente se manifiesta como debilidad y atrofia de una mano, que no difunde más allá de 1-2 miotomas, y que progresa a la largo de 3-5 años. Habitualmente suele afectarse la mano contralateral meses o años después, pero no siempre es bilateral.

El diagnóstico es mediante resonancia magnética cervical en flexión, evidenciando el desplazamiento anterior de la duramadre. Otros signos que podemos objetivar son: atrofia de la médula cervical e hiperintensidad en T2 del asta anterior de la médula.

El tratamiento consiste en fijar la duramadre en el canal vertebral para evitar su desplazamiento y consecuentemente la compresión de la arteria espinal anterior.

3.3. Enfermedades de la primera motoneurona

3.3.1 Paraparesia espástica hereditaria

Grupo de enfermedades, genéticamente determinadas, que condicionan una atrofia del tracto corticoespinal de la médula y de los cordones posteriores y que clínicamente se manifiesta con espasticidad en los miembros inferiores[162]. Se clasifican como paraparesia espástica pura, cuando la afectación de la UMN en miembros inferiores es la única afectación, o paraparesia espástica compleja, cuando asocia afectación de otros sistemas (ej. neuropatía, atrofia cuerpo calloso, etc.).

Dependiendo del gen que cause la enfermedad puede tener una herencia autosómica dominante (ej. SPAST/SPG4), autosómica recesiva (ej. KIAA1840/SPG11), recesiva ligada al X (ej. L1CAM/SPG1) o herencia mitocondrial (ej. MT-T1).

Las formas dominantes representan el 75-80 % de los casos, siendo los genes SPAST/SPG4[163] y ATL1/SPG3A[164] los más frecuentes. Lo más habitual es un inicio en la edad pediátrica, pero también pueden debutar en la edad adulta.

3.3.2 Paraparesia espástica tropical (HAM, por sus siglas en inglés)

Se trata de una enfermedad asociada al retrovirus *Human T-lymphotropic virus* (HTLV) tipo 1 o tipo 2 (HTLV-I/II). Es el segundo retrovirus más frecuente, después del VIH y es endémico en África ecuatorial, América Latina, mar Caribe, sur de Japón y Australia, afectando a más de 10 millones de personas en el mundo[165,166]. Se transmite por vía sexual, a través de transfusión de hemoderivados[167] o por trasplante de un órgano sólido infectado[168].

La HAM es una complicación que se produce en el 0,25-3,7 % de los pacientes infectados por el HTLV-I, siendo una elevada carga viral uno de los principales factores que determinan su aparición[169]. Es más frecuente en mujeres y se produce por una infiltración de linfocitos T en espacios perivasculares, en todo el sistema nervioso central[170], pero principalmente en la médula dorsal.

Clínicamente se manifiesta como una paraparesia espástica, que progresa lentamente a lo largo de los años. No hay cambios radiológicos específicos y solo se observa una atrofia del cordón medular[171], más evidente cuanto más tiempo de evolución.

No existe tratamiento para el HTLV, ni para la HAM con un nivel de evidencia suficiente, aunque se cree que un tratamiento inmunosupresor en las fases iniciales de la HAM puede condicionar una progresión más lenta o incluso mejoría, como

se ha visto en algunos reportes de casos. El tratamiento más utilizado en las fases iniciales son los corticoides, que parecen producir una mejoría inicial, efecto que desaparece con el tiempo[167].

3.4 Otras enfermedades de la motoneurona

3.4.1 FOSMN

El *facial onset sensory and motor neuronopathy* o FOSMN es un síndrome clínico de etiología desconocida, aunque se comporta en la mayoría de los casos como una enfermedad neurodegenerativa.

Debuta con una alteración sensitiva peribucal, habitualmente la mitad de uno de los labios inferiores, y progresa hasta afectar todo el territorio trigeminal. En algunos pacientes la alteración queda limitada al territorio trigeminal, pero en otros progresa con una distribución cráneo-caudal[172], afectando los dermatomas cervical altos y descendiendo a lo largo de los años.

Los síntomas motores aparecen más tarde con una progresión también cráneo caudal, presentando disfagia o disartria como primer síntoma motor, afectando posteriormente a musculatura cervical, lo que condiciona una debilidad cervical con «cabeza caída» y suele seguirse de una atrofia de cinturas escapulares. La evolución motora es variable, quedando algunos con un cuadro restringido al territorio bulbar, y otros desarrollan un fenotipo ELA-*like* con afectación de la primera y segunda motoneuronas.

El diagnóstico es de exclusión con el apoyo de la clínica y el EMG. Se ha de hacer el despistaje de causas de neuropatía trigeminal bilateral, que en esta entidad es normal. En el EMG podremos objetivar un *blink reflex* abolido, o con un R2 alargado. El estudio de aguja mostrará datos de afectación de la segunda motoneurona, que pueden no estar presentes en fases iniciales y aparecer posteriormente, primero en territorio bulbar y posteriormente afectar a otros territorios, llegando incluso a producir una afectación difusa de la segunda motoneurona.

Se han probado diversos tratamientos inmunomoduladores o inmunosupresores, sin evidenciarse una respuesta favorable de la enfermedad. Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para esta entidad (Imagen 3).

Imagen 3



Paciente con FOSMN en el que se observa una cabeza caída con atrofia de la musculatura cervical y de las cinturas escapulares.

3.4.2 Anti-IgLON5

El anti-IgLON5 es un anticuerpo relacionado con trastornos del sueño, corea, afectación oculomotora y un cuadro de parálisis supranulear progresiva-*like*[173]. Algunos pacientes con este anticuerpo pueden presentarse también con un cuadro bulbar, indistinguible de una enfermedad de motoneurona.

Aún está por determinar si esta entidad se trata realmente de una enfermedad autoinmune y el anticuerpo es patogénico, o este anticuerpo es una respuesta inmunológica a una enfermedad neurodegenerativa[174]. Dada la sospecha de la etiología autoinmune estos pacientes suelen tratarse con tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, habiéndose reportado respuestas parciales[175].

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG; Eurals Consortium. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Oct-Dec;10(5-6):310-23. doi:

10.3109/17482960802566824. PMID: 19922118; PMCID: PMC3515205.
2. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. Nat Rev Neurol. 2013 Nov;9(11):617-28. doi: 10.1038/nrneurol.2013.203. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24126629.
3. Westeneng HJ, van Veenhuijzen K, van der Spek RA, Peters S, Visser AE, van Rheenen W, Veldink JH, van den Berg LH. Associations between lifestyle and amyotrophic lateral sclerosis stratified by C9orf72 genotype: a longitudinal, population-based, case-control study. Lancet Neurol. 2021 May;20(5):373-384. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00042-9. PMID: 33894192.
4. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology. 2013;41(2):118-30. doi: 10.1159/000351153. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23860588; PMCID: PMC4049265.
5. Chiò A, Moglia C, Canosa A, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: a population-based study. Neurology 2020;94:e802-10.
6. Marin B, Fontana A, Arcuti S, Copetti M, Boumédiene F, Couratier P, Beghi E, Preux PM, Logroscino G. Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2018 Jul;33(7):621-634. doi: 10.1007/s10654-018-0392-x. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29687175.
7. Mehta P, Kaye W, Raymond J, Punjani R, Larson T, Cohen J, Muravov O, Horton K. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Nov 23;67(46):1285-1289. doi: 10.15585/mmwr.mm6746a1. PMID: 30462626; PMCID: PMC6289079.
8. Al-Chalabi A, Lewis CM. Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial disease. Hum Hered. 2011;71(4):281-8. doi: 10.1159/000330167. Epub 2011 Aug 12. PMID: 21846995.
9. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2014 Nov;10(11):661-70. doi: 10.1038/nrneurol.2014.184. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25311585.
10. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, Sobue G. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2022 Oct 15;400(10360):1363-1380. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36116464; PMCID: PMC10089700.
11. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, Mitsumoto H. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. Neurology. 2009 Nov 17;73(20):1686-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3. PMID: 19917992; PMCID: PMC2788803.
12. Turner MR, Barohn RJ, Corcia P, Fink JK, Harms MB, Kiernan MC, Ravits J, Silani V, Simmons Z, Statland J, van den Berg LH; Delegates of the 2nd International PLS Conference; Mitsumoto H. Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Apr;91(4):373-377. doi: 10.1136/jnnp-2019-322541. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029539; PMCID: PMC7147236.
13. Karam C, Scelsa SN, Macgowan DJ. The clinical course of progressive bulbar palsy. Amyotroph Lateral Scler. 2010 Aug;11(4):364-8. doi: 10.3109/17482960903513159. PMID: 20132084.
14. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Ampong MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology. 2009 Mar 24;72(12):1087-94. doi: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. PMID: 19307543; PMCID: PMC2821838.
15. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2007 Mar;35(3):291-302. doi: 10.1002/mus.20728. PMID: 17212349.
16. Crockford C, Newton J, Lonergan K, Chiwera T, Booth T, Chandran S, Colville S, Heverin M, Mays I, Pal S, Pender N, Pinto-Grau M, Radakovic R, Shaw CE, Stephenson L, Swingler R, Vajda A, Al-Chalabi A, Hardiman O, Abrahams S. ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. Neurology. 2018 Oct 9;91(15):e1370-e1380. doi: 10.1212/WNL.0000000000006317. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30209236; PMCID: PMC6177274.
17. Bersano E, Sarnelli MF, Solara V, Iazzolino B, Peotta L, De Marchi F, Facchin A, Moglia C, Canosa A, Calvo A, Chiò A, Mazzini L. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020 Aug;21(5-6):373-379. doi: 10.1080/21678421.2020.1771732. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484726.
18. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. Neurology. 2005 Aug 23;65(4):586-90. doi: 10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6. PMID: 16116120.
19. Nicholson K, Murphy A, McDonnell E, Shapiro J, Simpson E, Glass J, Mitsumoto H, Forshew D, Miller R, Atassi N. Improving symptom management for people with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2018 Jan;57(1):20-24. doi: 10.1002/mus.25712. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28561886.
20. Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S, Bak TH, Abrahams S. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic

Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 Jun;16(3-4):172-9. doi: 10.3109/21678421.2015.1030430. Epub 2015 May 12. PMID: 25967542.

21. Woolley SC, York MK, Moore DH, Strutt AM, Murphy J, Schulz PE, Katz JS. Detecting frontotemporal dysfunction in ALS: utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS). Amyotroph Lateral Scler. 2010 May 3;11(3):303-11. doi: 10.3109/17482961003727954. PMID: 20433413.
22. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci. 1994 Jul;124 Suppl:96-107. doi: 10.1016/0022-510x(94)90191-0. PMID: 7807156.
23. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Dec;1(5):293-9. doi: 10.1080/146608200300079536. PMID: 11464847.
24. De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol. 2008 Mar;119(3):497-503. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.143. Epub 2007 Dec 27. PMID: 18164242.
25. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, Grosskreutz J, Hardiman O, Henderson R, Matamala JM, Mitsumoto H, Paulus W, Simon N, Swash M, Talbot K, Turner MR, Ugawa Y, van den Berg LH, Verdugo R, Vucic S, Kaji R, Burke D, Kiernan MC. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. Clin Neurophysiol. 2020 Aug;131(8):1975-1978. doi: 10.1016/j.clinph.2020.04.005. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32387049.
26. Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Lateral Amiotròfica. Guies SCN. 2020. https://www.scneurologia.cat/wp-content/uploads/2020/07/Guia-ELA_Societat-Catalana-de-Neurologia_2020.pdf
27. Turner MR, Talbot K. Mimics and chameleons in motor neuron disease Pract Neurol 2013;13:153-164.
28. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 5;3:17071. doi: 10.1038/nrdp.2017.71. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 20;3:17085.PMID: 28980624.
29. Lenglet T, Camdessanché, JP. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis or not: Keys for the diagnosis. Revue Neurologique, 173(5), 280-287.
30. Werner J, Jelcic I, Schwarz EI, Probst-Müller E, Nilsson J, Schwizer B, Bloch KE, Lutterotti A, Jung HH, Schreiner B. Anti-IgLON5 Disease: A New Bulbar-Onset Motor Neuron Mimic Syndrome. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Feb 2;8(2):e962. doi: 10.1212/NXI.0000000000000962. PMID: 33531378; PMCID: PMC8057065.
31. Huijbers MG, Niks EH, Klooster R, de Visser M, Kuks JB, Veldink JH, Klarenbeek P, Van Damme P, de Baets MH, van der Maarel SM, van den Berg LH, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis with muscle specific kinase antibodies mimicking amyotrophic lateral sclerosis. Neuromuscul Disord. 2016 Jun;26(6):350-3. doi: 10.1016/j.nmd.2016.04.004. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27133662.
32. Van Daele SH, Moisse M, van Vugt JJFA, Zwamborn RAJ, van der Spek R, van Rheenen W, Van Eijk K, Kenna K, Corcia P, Vourc'h P, Couratier P, Hardiman O, McLaughin R, Gotkine M, Drory V, Ticozzi N, Silani V, Ratti A, de Carvalho M, Mora Pardina JS, Povedano M, Andersen PM, Weber M, Başak NA, Shaw C, Shaw PJ, Morrison KE, Landers JE, Glass JD, van Es MA, van den Berg LH, Al-Chalabi A, Veldink J, Van Damme P. Genetic variability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2023 Sep 1;146(9):3760-3769. doi: 10.1093/brain/awad120. PMID: 37043475; PMCID: PMC10473563.
33. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. Nat Neurosci. 2014 Jan;17(1):17-23. doi: 10.1038/nn.3584. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24369373; PMCID: PMC4544832.
34. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Jul;88(7):540-549. doi: 10.1136/jnnp-2016-315018. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28057713.
35. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EG, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pamphlett R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O; Chromosome 9-ALS/FTD Consortium; French research network on FTLD/FTLD/ALS; ITALSGEN Consortium; Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu CS, Yeh TH, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Le Ber I, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, Traynor BJ. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat

expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2012 Apr;11(4):323-30. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70043-1. Epub 2012 Mar 9. PMID: 224.

36. Van Wijk IF, Van Eijk RPA, Van Boxmeer L, Westeneng HJ, Van Es MA, Van Rheenen W, Van Den Berg LH, Eijkemans MJC, Veldink JH. Assessment of risk of ALS conferred by the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 among first-degree relatives of patients with ALS carrying the repeat expansion. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2023 Oct 20:1-9. doi: 10.1080/21678421.2023.2272187. Epub ahead of print. PMID: 37861203.
37. De Jesús-Hernández M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron. 2011 Oct 20;72(2):245-56. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21944778; PMCID: PMC3202986.
38. Iacoangeli A, Al Khleifat A, Jones AR, Sproviero W, Shatunov A, Opie-Martin S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, Fogh I, Dobson RJ, Newhouse SJ, Al-Chalabi A. C9orf72 intermediate expansions of 24-30 repeats are associated with ALS. Acta Neuropathol Commun. 2019 Jul 17;7(1):115. doi: 10.1186/s40478-019-0724-4. PMID: 31315673; PMCID: PMC6637621.
39. Li HF, Wu ZY. Genotype-phenotype correlations of amyotrophic lateral sclerosis. Transl Neurodegener. 2016 Feb 3;5:3. doi: 10.1186/s40035-016-0050-8. PMID: 26843957; PMCID: PMC4738789.
40. van der Spek RAA, van Rheenen W, Pulit SL, Kenna KP, van den Berg LH, Veldink JH; Project MinE ALS Sequencing Consortium. The project MinE databrowser: bringing large-scale whole-genome sequencing in ALS to researchers and the public. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019 Aug;20(5-6):432-440. doi: 10.1080/21678421.2019.1606244. PMID: 31280677; PMCID: PMC7893599.
41. Gagliardi D, Ripellino P, Meneri M, Del Bo R, Antognozzi S, Comi GP, Gobbi C, Ratti A, Ticozzi N, Silani V, Ronchi D, Corti S. Clinical and molecular features of patients with amyotrophic lateral sclerosis and SOD1 mutations: a monocentric study. Front Neurol. 2023 May 17;14:1169689. doi: 10.3389/fneur.2023.1169689. PMID: 37265463; PMCID: PMC10230028.
42. Trist BG, Genoud S, Roudeau S, Rookyard A, Abdeen A, Cottam V, Hare DJ, White M, Altvater J, Fifita JA, Hogan A, Grima N, Blair IP, Kysenius K, Crouch PJ, Carmona A, Rufin Y, Claverol S, Van Malderen S, Falkenberg G, Paterson DJ, Smith B, Troakes C, Vance C, Shaw CE, Al-Sarraj S, Cordwell S, Halliday G, Ortega R, Double KL. Altered SOD1 maturation and post-translational modification in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. Brain. 2022 Sep 14;145(9):3108-3130. doi: 10.1093/brain/awac165. PMID: 35512359; PMCID: PMC9473357.
43. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3):CD001447. doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub3.
44. Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2017 May 29;7:61-70. doi: 10.2147/DNND.S135748. PMID: 30050378; PMCID: PMC6053101.
45. Fang T, Al Khleifat A, Meurgey JH, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, Al-Chalabi A. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):416-422. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30054-1.
46. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, Wijesekera L, Turner MR, Leigh PN, Shaw CE, Al-Chalabi A. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):847-52. doi: 10.1093/brain/awr351. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271664; PMCID: PMC3286327.
47. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. The ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med. 1994 Mar 3;330(9):585-91. doi:10.1056/NEJM199403033300901.
48. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, and the Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 1996 May 25;347(9013):1425-31. doi:10.1016/ s0140-6736(96)91680-3.
49. Saitoh Y, Aoshima Y, Mukai T, Abe H, Ariga H, Mori-Yoshimura M, Okamoto T, Takahashi Y. Riluzole-induced interstitial lung disease is a rare and potentially life-threatening adverse event successfully treated with high-dose steroid therapy: Case reports and review of the literature. J Neurol Sci. 2019 Dec 27;410:116650. doi: 10.1016/j.jns.2019.116650
50. Tanaka M, Sakata T, Palumbo J,MA. A 24-week, phase III, double blind, parallel-group study of edaravone

(MCI-186) for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neurology. 2015;86:S189

51. Shefner J, Heiman-Patterson T, Pioro EP, Wiedau-Pazos M, Liu S, Zhang J, Agnese W, Apple S. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). Muscle Nerve. 2020 Feb;61(2):218-221. doi: 10.1002/mus.26740.
52. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05178810
53. https://www.ferrer.com/es/resultados-ensayo-ADORE-ELA
54. Jackson C, Heiman-Patterson T, Kittrell P, Baranovsky T, McAnanama G, Bower L, Agnese W, Martin M. Radicava (edaravone) for amyotrophic lateral sclerosis: US experience at 1 year after launch. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019 Nov;20(7-8):605-610. doi: 10.1080/21678421.2019.1645858.
55. Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, Petri S, Günther R, Wolf J, Hermann A, Prudlo J, Cordts I, Lingor P, Löscher WN, Kohl Z, Hagenacker T, Ruckes C, Koch B, Spittel S, Günther K, Michels S, Dorst J, Meyer T, Ludolph AC; German Motor Neuron Disease Network (MND-NET). Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA Neurol. 2022 Feb 1;79(2):121-130. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4893. Erratum in: JAMA Neurol. 2022 Jun 13;:null. PMID: 35006266; PMCID: PMC8749709.
56. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, Genge A, Glass J, Ladha S, Ludolph AL, Maragakis NJ, McDermott CJ, Pestronk A, Ravits J, Salachas F, Trudell R, Van Damme P, Zinman L, Bennett CF, Lane R, Sandrock A, Runz H, Graham D, Houshyar H, McCampbell A, Nestorov I, Chang I, McNeill M, Fanning L, Fradette S, Ferguson TA. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2020 Jul 9;383(2):109-119. doi: 10.1056/NEJMoa2003715. PMID: 32640130.
57. Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Koc Y, Spittel S, Bernsen S, Günther R, Weishaupt JH, Dreger M, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Boentert M, Vidovic M, Meisel C, Münch C, Maier A, Körtvélyessy P. Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: Treatment experience in clinical practice. Muscle Nerve. 2023 Jun;67(6):515-521. doi: 10.1002/mus.27818. Epub 2023 Apr 3. PMID: 36928619.
58. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, Chiò A, Van Damme P, Ludolph AC, Glass JD, Andrews JA, Babu S, Benatar M, McDermott CJ, Cochrane T, Chary S, Chew S, Zhu H, Wu F, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110. doi: 10.1056/NEJMoa2204705. PMID: 36129998.
59. Miller TM, Cudkowicz M, Genge A, et al. Evaluating efficacy and safety of tofersen in adults with SOD1-ALS: results from the phase 3 VALOR trial and open-label extension [abstract no. C05]. In: 33rd International Symposium on ALS/MND. 2022.
60. Kusaczuk M. Tauroursodeoxycholate-Bile Acid with Chaperoning Activity: Molecular and Cellular Effects and Therapeutic Perspectives. Cells. 2019 Nov 20;8(12):1471. doi: 10.3390/cells8121471. PMID: 31757001; PMCID: PMC6952947.
61. Dionísio PA, Amaral JD, Ribeiro MF, Lo AC, D'Hooge R, Rodrigues CM. Amyloid-β pathology is attenuated by tauroursodeoxycholic acid treatment in APP/PS1 mice after disease onset. Neurobiol Aging. 2015 Jan;36(1):228-40. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.034. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25443293.
62. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, Karam C, Caress JB, Owegi MA, Quick A, Wymer J, Goutman SA, Heitzman D, Heiman-Patterson T, Jackson CE, Quinn C, Rothstein JD, Kasarskis EJ, Katz J, Jenkins L, Ladha S, Miller TM, Scelsa SN, Vu TH, Fournier CN, Glass JD, Johnson KM, Swenson A, Goyal NA, Pattee GL, Andres PL, Babu S, Chase M, Dagostino D, Dickson SP, Ellison N, Hall M, Hendrix K, Kittle G, McGovern M, Ostrow J, Pothier L, Randall R, Shefner JM, Sherman AV, Tustison E, Vigneswaran P, Walker J, Yu H, Chan J, Wittes J, Cohen J, Klee J, Leslie K, Tanzi RE, Gilbert W, Yeramian PD, Schoenfeld D, Cudkowicz ME. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):919-930. doi: 10.1056/NEJMoa1916945. PMID: 32877582; PMCID: PMC9134321.
63. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05021536?cond=ALS&term=amx0035&rank=7
64. Huisman MH, de Jong SW, van Doormaal PT, Weinreich SS, Schelhaas HJ, van der Kooi AJ, de Visser M, Veldink JH, van den Berg LH. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Oct;82(10):1165-70. doi: 10.1136/jnnp.2011.244939. Epub 2011 May 27. PMID: 21622937.
65. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2010; 81: 385-90.
66. Heiman-Patterson TD, Cudkowicz ME, De Carvalho M, et al. Understanding the use of NIV in ALS: results of an international ALS specialist survey. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018; 19: 331-341. doi:10.1080/21678421.20 18.1457058.

67. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, Fini N, Tonelli R, Clini E, Marchioni A. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Respirology. 2016 Jul;21(5):932-8. doi: 10.1111/ resp.12759.
68. Jenkins JA, Sakamuri S, Katz JS, et al. Phrenic nerve conduction studies as a biomarker of respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016; 17: 213-220. doi: 10.3109/21678421.2015.1112406.
69. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF Jr, Vander Hoorn S, O'Donoghue FJ, Westlake J, Smith A, Beer F, Mathers S, Talman P. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Mar;87(3):280-6. doi: 10.1136/jnnp-2014-310055.
70. Paipa AJ, Povedano M, Barcelo A, Domínguez R, Saez M, Turon J, Prats E, Farrero E, Virgili N, Martínez JA, Corbella X. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. J Multidiscip Healthc. 2019 Jun 19;12:465-470. doi: 10.2147/JMDH.S205313.
71. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2012;19(3):360-375. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x
72. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review) Neurology. 2009 Oct 13;73(15):1218-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141.
73. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP, Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2011; 10:75-82. https ://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70224-6.
74. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology 1999 Sep 22;53(5):1059-63. doi: 10.1212/wnl.53.5.1059.
75. Marin B, Desport JC, Kajeu P et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011. 82:628-634. doi: 10.1136/jnnp.2010.211474
76. Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, Haraguchi M, Bokuda K, Ishikawa-Takata K, Kawata A, Isozaki E. Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. J Neurol. 2019 Jun;266(6):1412- 1420. doi: 10.1007/s00415-019-09276-2.
77. Steyn FJ, Ioannides ZA, van Eijk RPA, Heggie S, Thorpe KA3, Ceslis A, Heshmat S, Henders AK, Wray NR, van den Berg LH, Henderson RD, McCombe PA, Ngo ST. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Oct;89(10):1016-1023. doi: 10.1136/jnnp-2017-317887.
78. Yang B, Shi X. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus fluoroscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) sufferers with nutritional impairment: A meta-analysis of current studies. Oncotarget. 2017 Nov 6;8(60):102244-102253. doi: 10.18632/oncotarget.22288. PMID: 29254240; PMCID: PMC5731950.
79. Strijbos D, Keszthelyi D, Gilissen LPL, Lacko M, Hoeijmakers JGJ, van der Leij C, de Ridder RJJ, de Haan MW, Masclee AAM. Percutaneous endoscopic versus radiologic gastrostomy for enteral feeding: a retrospective analysis on outcomes and complications. Endosc Int Open. 2019 Nov;7(11):E1487-E1495. doi: 10.1055/a-0953-1524.
80. Cui F, Sun L, Xiong J, Li J, Zhao Y, Huang X. Therapeutic effects of percutaneous endoscopic gastrostomy on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. PLoS One. 2018 Feb 6;13(2):e0192243. doi: 10.1371/journal.pone.0192243.
81. Bond L, Ganguly P, Khamankar N, Mallet N, Bowen G, Green B, Mitchell CS. A Comprehensive Examination of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Its Association with Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Outcomes. Brain Sci. 2019 Sep 4;9(9). pii: E223. doi: 10.3390/brainsci9090223.
82. Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R, Fuller C, Stambler N, Cedarbaum JM. A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. Journal of the Neurological Sciences 1999;169(1-2):118-25.
83. Hardiman O. Multidisciplinary care in motor neurone disease. In: Kiernan M editor(s). The Motor Neurone Disease Handbook. Prymont: Australasian Medical Publishing Company Limited, 2007.
84. A Chiò, E Bottacchi, C Buffa, R Mutani, and G Mora, and the PARALS. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Aug; 77(8): 948-950. doi: 10.1136/jnnp.2005.083402.
85. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral scle-

rosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Sep;74(9):1258-61. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1258.

86. de Almeida FEO, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Multidisciplinary care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci. 2021 Mar;42(3):911-923. doi: 10.1007/s10072-020-05011-2. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33443670.
87. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, de Visser M, Van der Graaff MM, Wokke JH, Van den Berg LH. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. Neurology. 2005 Oct 25;65(8):1264-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000180717.29273.12
88. van der Steen I, van den Berg JP, Buskens E, Lindeman E, van den Berg LH. The costs of amyotrophic lateral sclerosis, according to type of care. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Feb;10(1):27-34. doi: 10.1080/17482960802103131.
89. James E, Ellis C, Brassington R, Sathasivam S, Young CA. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 20;5(5):CD006981. doi: 10.1002/14651858.CD006981.pub3. PMID: 35593746; PMCID: PMC9121913.
90. Garuti G, Rao F, Ribuffo V, Sansone VA. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2019 Mar 20;9:19-26. doi: 10.2147/DNND.S168353.
91. Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2016 Sep;12(9):526-38. doi: 10.1038/nrneurol.2016.111.
92. McGeachan AJ, Hobson EV, Al-Chalabi A, Stephenson J, Chandran S, Crawley F, Dick D, Donaghy C, Ellis CM, Gorrie G, Hanemann CO, Harrower T, Jung A, Malaspina A, Morrison KE, Orrell RW, Talbot K, Turner MR, Williams TL, Young CA, Shaw PJ, McDermott CJ. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017 Feb;18(1-2):1-9. doi: 10.1080/21678421.2016.1221433.
93. Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J, Barohn RJ, Dubinsky R, Simpson CB, McVey A, Kittrell PP, King R, Herbelin L; Muscle Study Group. Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. Muscle & Nerve 2009; 39: 137-143. doi: 10.1002/mus.21213.
94. Restivo DA, Panebianco M, Casabona A, Lanza S, Marchese-Ragona R, Patti F, Masiero S, Biondi A, Quartarone A. Botulinum Toxin A for Sialorrhoea Associated with Neurological Disorders: Evaluation of the Relationship between Effect of Treatment and the Number of Glands Treated. Toxins (Basel). 2018 Jan 27;10(2). pii: E55. doi: 10.3390/toxins10020055.
95. Meijer JW, van Kuijk AA, Geurts AC, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Acute deterioration of bulbar function after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. Am J Phys Med Rehabil. 2008 Apr;87(4):321-4. doi: 10.1097/ PHM.0b013e318164a931.
96. Smith R, Pioro E, Myers K, Sirdofsky M, Goslin K, Meekins G, Yu H, Wymer J, Cudkowicz M, Macklin EA, Schoenfeld D, Pattee G. Enhanced Bulbar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Nuedexta Treatment Trial. Neurotherapeutics. 2017 Jul;14(3):762-772. doi: 10.1007/s13311-016-0508-5. Erratum in: Neurotherapeutics. 2017 Mar 10;: PMID: 28070747; PMCID: PMC5509619.
97. Lévêque N. Speech therapy guidelines in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2006 Jun;162 Spec No 2:4S269-4S272.
98. Green JR, Allison KM, Cordella C, Richburg BD, Pattee GL, Berry JD, Macklin EA, Pioro EP, Smith RA. Additional evidence for a therapeutic effect of dextromethorphan/quinidine on bulbar motor function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A quantitative speech analysis. Br J Clin Pharmacol. 2018 Dec;84(12):2849-2856. doi: 10.1111/bcp.13745.
99. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, Bradley WG, Olney RK, Berg JE, Pope LE, Smith RA; AVP-923 ALS Study Group. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/ quinidine: a randomized trial. Neurology. 2004;63:1364- 70. dos:10.1212/01.wnl.0000142042.50528.2f.
100. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, Hepner A, Kaye R; Safety, Tolerability, and Efficacy Results Trial of AVP-923 in PBA Investigators. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. Ann Neurol. 2010;68:693-702. DOI:10.1002/ana.22093.
101. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, et al; Pseudobulbar Affect in Multiple Sclerosis Study Group. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2006;59(5):780-787. doi: 10.1002/ana.20828.
102. Pattee GL, Wymer JP, Lomen-Hoerth C, Appel SH, Formella AE, Pope LE. An open-label multicenter study to assess the safety of dextromethorphan/quinidine in patients with pseudobulbar affect associated with a range of underlying neurological conditions. Curr Med Res Opin. 2014;30(11):2255-2265.
103. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Oct 9;11:1756285617734734. doi:

10.1177/1756285617734734.

104. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 10;1:CD011776. doi: 10.1002/14651858.CD011776.pub2.
105. Meyer T, Funke A, Münch C, Kettemann D, Maier A, Walter B, Thomas A, Spittel S. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). BMC Neurol. 2019 Sep 7;19(1):222. doi: 10.1186/s12883-019-1443-y.
106. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, Knox AS, Green-blatt DJ, Atassi N, Graves M, Parziale N, Salameh JS, Quinn C, Brown RH Jr, Distad JB, Trivedi J, Shefner JM, Barohn RJ, Pestronk A, Swenson A, Cudkowicz ME; Mexiletine ALS Study Group. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. Neurology 2016; 86: 1474-1481. doi: 10.1212/WNL.0000000000002.
107. Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. Nat Rev Dis Primers. 2022 Aug 4;8(1):52. doi: 10.1038/s41572-022-00380-8. PMID: 35927425.
108. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995 Jan 13;80(1):155-65. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3. PMID: 7813012.
109. Tizzano E, Baiget M. Bases moleculares de la atrofia muscular espinal: el gen SMN [Molecular basis of spinal muscular atrophy: th SMN gene]. Neurologia. 2000 Nov;15(9):393-400. Spanish. PMID: 11195146.
110. Butchbach MER. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. Int J Mol Sci. 2021 Jul 23;22(15):7896. doi: 10.3390/ijms22157896. PMID: 34360669; PMCID: PMC8348669.
111. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. Nat Rev Neurol. 2020 Dec;16(12):706-715. doi: 10.1038/s41582-020-00413-4. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33057172.
112. Riboldi GM, Faravelli I, Rinchetti P, Lotti F. SMN post-translational modifications in spinal muscular atrophy. Front Cell Neurosci. 2023 Feb 17;17:1092488. doi: 10.3389/fncel.2023.1092488. PMID: 36874214; PMCID: PMC9981653.
113. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrandy S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet. 1997 Jul;16(3):265-9. doi: 10.1038/ng0797-265. PMID: 9207792.
114. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur J Paediatr Neurol 1999;3:49-51.
115. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul Disord. 2018 Mar;28(3):208-215. doi: 10.1016/j.nmd.2018.01.003. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29433793.
116. Wan HWY, Carey KA, D'Silva A, Vucic S, Kiernan MC, Kasparian NA, Farrar MA. Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: a scoping systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2020 Mar 12;15(1):70. doi: 10.1186/s13023-020-1339-3. PMID: 32164772; PMCID: PMC7068910.
117. Costa-Roger M, Blasco-Pérez L, Cuscó I, Tizzano EF. The Importance of Digging into the Genetics of SMN Genes in the Therapeutic Scenario of Spinal Muscular Atrophy. Int J Mol Sci. 2021 Aug 21;22(16):9029. doi: 10.3390/ijms22169029. PMID: 34445733; PMCID: PMC8396600.
118. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [updated 2020 Dec 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20301526.
119. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.
120. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord. 2018 Mar;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.

121. Bach JR. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. Paediatr Respir Rev. 2008 Mar;9(1):45-50; quiz 50; discussion 55-6. doi: 10.1016/j.prrv.2007.11.003. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18280979.
122. Tan H, Gu T, Chen E, Punekar R, Shieh PB. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. J Health Econ Outcomes Res. 2019 Dec 2;6(3):185-195. doi: 10.36469/10824. PMID: 37362080.
123. Panagiotou P, Kanaka-Gantenbein C, Kaditis AG. Changes in Ventilatory Support Requirements of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patients Post Gene-Based Therapies. Children (Basel). 2022 Aug 11;9(8):1207. doi: 10.3390/children9081207. PMID: 36010097; PMCID: PMC9406975.
124. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.
125. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Vlodavets D, Wang Y, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):427-435. doi: 10.1056/NEJMoa2102047. PMID: 34320287.
126. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Men-dell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med. 2022 Jul;28(7):1381-1389. doi: 10.1038/s41591-022-01866-4. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35715566; PMCID: PMC9205281.
127. Hully M, Barnerias C, Chabalier D, Le Guen S, Germa V, Deladriere E, Vanhulle C, Cuisset JM, Chabrol B, Cances C, Vuillerot C, Espil C, Mayer M, Nougues MC, Sabouraud P, Lefranc J, Laugel V, Rivier F, Louvier UW, Durigneux J, Napuri S, Sarret C, Renouil M, Masurel A, Viallard ML, Desguerre I. Palliative Care in SMA Type 1: A Prospective Multicenter French Study Based on Parents' Reports. Front Pediatr. 2020 Feb 18;8:4. doi: 10.3389/fped.2020.00004. PMID: 32133329; PMCID: PMC7039815.
128. Tan H, Gu T, Chen E, Punekar R, Shieh PB. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. J Health Econ Outcomes Res. 2019 Dec 2;6(3):185-195. doi: 10.36469/10824. PMID: 37362080.
129. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.
130. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, Daron A, Deconinck N, Servais L, Straub V, Ouyang H, Chand D, Tauscher-Wisniewski S, Mendonca N, Lavrov A; STR-1VE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Oct;20(10):832-841. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9. PMID: 34536405.
131. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, Reash NF, Iammarino MA, Church KR, Kleyn A, Meriggioli MN, Shell R. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA Neurol. 2021 Jul 1;78(7):834-841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272. PMID: 33999158; PMCID: PMC8129901.
132. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW; SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2022 Jan;21(1):42-52. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7. Erratum in: Lancet Neurol. 2022 Feb;21(2):e2. Erratum in: Lancet Neurol. 2022 Mar;21(3):e3. Erratum in: Lancet Neurol. 2022 May;21(5):e5. PMID: 34942136.
133. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? Int J Mol Sci. 2020 May 7;21(9):3297. doi: 10.3390/ijms21093297. PMID: 32392694; PMCID: PMC7246502.
134. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM,

Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198. PMID: 29091557.

135. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Seabrook T, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2021 Mar 11;384(10):915-923. doi: 10.1056/NEJMoa2009965. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626251.
136. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, Antonaci L, Sansone V, Finkel R, Pane M, Mercuri E. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 13;16(1):430. doi: 10.1186/s13023-021-02065-z. PMID: 34645478; PMCID: PMC8515709.
137. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC, Schneider I, Wunderlich G, Schloss N, Lehmann HC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Kamm C, Stolte B, Pietruck L, Totzeck A, Kizina K, Mönninghoff C, von Velsen O, Ose C, Reichmann H, Forsting M, Pechmann A, Kirschner J, Ludolph AC, Hermann A, Kleinschnitz C. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):317-325. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199097.
138. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, Grandis M, Trojsi F, Cerri F, Ferraro M, Bozzoni V, Caumo L, Piras R, Tanel R, Saccani E, Meneri M, Vacchiano V, Ricci G, Soraru' G, D'Errico E, Tramacere I, Bortolani S, Pavesi G, Zanin R, Silvestrini M, Politano L, Schenone A, Previtali SC, Berardinelli A, Turri M, Verriello L, Coccia M, Mantegazza R, Liguori R, Filosto M, Marrosu G, Siciliano G, Simone IL, Mongini T, Comi G, Pegoraro E. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov;91(11):1166-1174. doi: 10.1136/jnnp-2020-323822. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32917822.
139. Mbani CJ, Nekoua MP, Moukassa D, Hober D. The Fight against Poliovirus Is Not Over. Microorganisms. 2023 May 17;11(5):1323. doi: 10.3390/microorganisms11051323. PMID: 37317297; PMCID: PMC10220725.
140. Raymond M. Paralysie essentielle de l'enfance, atro phie musculaire consecutive. Comptes Rendus de la Societé de la Biologie et de ses Filiales 1875;27:158.2.
141. Kidd D, Williams A, Howard RS. Classical diseases revisited—poliomyelitis. Postgrad Med J 1996:72;641-7.
142. Kilpatrick DR, Nottay B, Yang CF, Yang SJ, Mulders MN, Holloway BP, Pallansch MA, Kew OM. Group-specific identification of polioviruses by PCR using primers containing mixed-base or deoxyinosine residue at positions of codon degeneracy. J Clin Microbiol. 1996 Dec;34(12):2990-6. doi: 10.1128/jcm.34.12.2990-2996.1996. PMID: 8940436; PMCID: PMC229447.
143. Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. Epidemiol Rev. 2000;22(2):298-316. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018041. PMID: 11218380.
144. Solomon T, Willison H. Infectious causes of acute flaccid paralysis. Curr Opin Infect Dis. 2003 Oct;16(5):375-81. doi: 10.1097/00001432-200310000-00002. PMID: 14501988.
145. Howard RS. Late post-polio functional deterioration. Pract Neurol. 2003;3:66-77.
146. Dalakas MC. The post-polio syndrome as an evolved clinical entity. Definition and clinical description. Ann N Y Acad Sci. 1995 May 25;753:68-80. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb27532.x. PMID: 7611661.
147. Punsoni M, Lakis NS, Mellion M, de la Monte SM. Post-Polio Syndrome Revisited. Neurol Int. 2023 Apr 13;15(2):569-579. doi: 10.3390/neurolint15020035. PMID: 37092507; PMCID: PMC10123742.
148. Farbu E, Gilhus NE, Barnes MP, Borg K, de Visser M, Driessen A, Howard R, Nollet F, Opara J, Stalberg E. EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2006 Aug;13(8):795-801. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01385.x. PMID: 16879288.
149. Halstead LS. Assessment and differential diagnosis for post-polio syndrome. Orthopedics. 1991 Nov;14(11):1209-17. doi: 10.3928/0147-7447-19911101-09. PMID: 1758788.
150. Cousins S. Accounting for polio survivors in the post-polio world. Lancet. 2017 Apr 15;389(10078):1503-1504. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30999-6. PMID: 28422018.
151. March of Dimes. March of Dimes International Conference on Post Polio Syndrome. Identifying Best Practices in Diagnosis and Care. White Plains, NY, USA: March of Dimes, 2000.
152. Huang YH, Chen HC, Huang KW, Chen PC, Hu CJ, Tsai CP, Tam KW, Kuan YC. Intravenous immunoglobulin for postpolio syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2015 Mar 22;15:39. doi: 10.1186/s12883-015-0301-9. PMID: 25886512; PMCID: PMC4379590.
153. Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Management of postpolio syndrome. Lancet Neurol. 2010 Jun;9(6):634-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70095-8. PMID: 20494327.

154. Li Hi Shing S, Chipika RH, Finegan E, Murray D, Hardiman O, Bede P. Post-polio Syndrome: More Than Just a Lower Motor Neuron Disease. Front Neurol. 2019 Jul 16;10:773. doi: 10.3389/fneur.2019.00773. PMID: 31379723; PMCID: PMC6646725.
155. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB et al (1991) Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 352:77-79. https://doi.org/10.1038/352077a0
156. Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. J Neurol. 2019 Mar;266(3):565-573. doi: 10.1007/s00415-018-8968-7. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30006721.
157. Cortes CJ, Ling SC, Guo LT et al (2014) Muscle expression of mutant androgen receptor accounts for systemic and motor neuron disease phenotypes in spinal and bulbar muscular atrophy. Neuron 82:295-307. https://doi.org/10.1016/j.neuro n.2014.03.001
158. Fernández-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ et al (2011) Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 10:140-147. https://doi.org/10.1016/S1474 -4422(10)70321-5.
159. Querin G, D'Ascenzo C, Peterle E, Ermani M, Bello L, Melacini P, Morandi L, Mazzini L, Silani V, Raimondi M, Mandrioli J, Romito S, Angelini C, Pegoraro E, Sorarù G. Pilot trial of clenbuterol in spinal and bulbar muscular atrophy. Neurology. 2013 Jun 4;80(23):2095-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318295d766. Epub 2013 May 3. PMID: 23645595.
160. Frasquet M, Sevilla T. Hereditary motor neuropathies. Curr Opin Neurol. 2022 Oct 1;35(5):562-570. doi: 10.1097/WCO.0000000000001087. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35942667.
161. Wang H, Tian Y, Wu J, Luo S, Zheng C, Sun C, Nie C, Xia X, Ma X, Lyu F, Jiang J, Wang H. Update on the Pathogenesis, Clinical Diagnosis, and Treatment of Hirayama Disease. Front Neurol. 2022 Feb 1;12:811943. doi: 10.3389/fneur.2021.811943. PMID: 35178023; PMCID: PMC8844368.
162. Meyyazhagan A, Orlacchio A. Hereditary Spastic Paraplegia: An Update. Int J Mol Sci. 2022 Feb 1;23(3):1697. doi: 10.3390/ijms23031697. PMID: 35163618; PMCID: PMC8835766.
163. Balicza P, Grosz Z, González MA, Bencsik R, Pentelenyi K, Gal A, Varga E, Klivenyi P, Koller J, Züchner S, et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary—An analysis of 58 probands. J. Neurol. Sci. 2016;364:116-121. doi: 10.1016/j.jns.2016.03.018.
164. Namekawa M, Ribai P, Nelson I, Forlani S, Fellmann F, Goizet C, Depienne C, Stevanin G, Ruberg M, Dürr A, et al. SPG3A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. Neurology. 2006;66:112-114. doi: 10.1212/01.wnl.0000191390.20564.8e.
165. Legrand N, McGregor S, Bull R, Bajis S, Valencia BM, Ronnachit A, Einsiedel L, Gessain A, Kaldor J, Martinello M. Clinical and Public Health Implications of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection. Clin Microbiol Rev. 2022 Apr 20;35(2):e0007821. doi: 10.1128/cmr.00078-21. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35195446; PMCID: PMC8941934.
166. Gessain A, Ramassamy JL, Afonso PV, Cassar O. Geographic distribution, clinical epidemiology and genetic diversity of the human oncogenic retrovirus HTLV-1 in Africa, the world's largest endemic area. Front Immunol. 2023 Feb 3;14:1043600. doi: 10.3389/fimmu.2023.1043600. PMID: 36817417; PMCID: PMC9935834.
167. Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Nat Rev Dis Primers. 2015 Jun 18;1:15012. doi: 10.1038/nrdp.2015.12. PMID: 27188208.
168. de-Mendoza C, Pérez L, Rando A, Reina G, Aguilera A, Benito R, Eirós JM, Rodríguez-Avial I, Ortega D, Pozuelo MJ, Pena MJ, Soriano V; Spanish HTLV Network. HTLV-1-associated myelopathy in Spain. J Clin Virol. 2023 Dec;169:105619. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105619. Epub 2023 Nov 21. PMID: 38000189.
169. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, Hashiguchi S, Ichinose M, Bangham CR, Izumo S, Osame M. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. J Neurovirol. 1998 Dec;4(6):586-93. doi: 10.3109/13550289809114225. PMID: 10065900.
170. Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, Yamanaka H, Isashiki Y, Osame M, Izumo S. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. Acta Neuropathol. 2000 Sep;100(3):245-52. doi: 10.1007/s004019900170. PMID: 10965793.
171. Shakudo M, Inoue Y, Tsutada T. HTLV-I-associated myelopathy: acute progression and atypical MR findings. AJNR Am J Neuroradiol. 1999 Sep;20(8):1417-21. PMID: 10512222; PMCID: PMC7657762.
172. Hu N, Zhang L, Yang X, Fu H, Cui L, Liu M. Facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN syndrome): Cases series and systematic review. Neurol Sci. 2023 Jun;44(6):1969-1978. doi: 10.1007/s10072-023-06703-1. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36864244.

173. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, Giordana C, Heidbreder A, Kotschet K, Lewerenz J, Macher S, Martí MJ, Montojo T, Pérez-Pérez J, Puertas I, Seitz C, Simabukuro M, Téllez N, Wandinger KP, Iranzo A, Ercilla G, Sabater L, Santamaría J, Dalmau J. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology. 2017 May 2;88(18):1736-1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000003887. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28381508; PMCID: PMC5409845.
174. Zhang YH, Ni Y, Gao YN, Shen DD, He L, Yin D, Meng HY, Zhou QM, Hu J, Chen S. Anti-IgLON5 disease: a novel topic beyond neuroimmunology. Neural Regen Res. 2023 May;18(5):1017-1022. doi: 10.4103/1673-5374.355742. PMID: 36254983; PMCID: PMC9827781.
175. Werner J, Jelcic I, Schwarz EI, Probst-Müller E, Nilsson J, Schwizer B, Bloch KE, Lutterotti A, Jung HH, Schreiner B. Anti-IgLON5 Disease: A New Bulbar-Onset Motor Neuron Mimic Syndrome. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Feb 2;8(2):e962. doi: 10.1212/NXI.0000000000000962. PMID: 33531378; PMCID: PMC8057065.

CAPÍTULO 83

Trastornos de las raíces nerviosas, los plexos y los nervios periféricos

Bruno García Fleitas
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Lorenzo Silva Hernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

1. RADICULOPATÍAS

1.1 Anatomía de las raíces espinales

Las raíces espinales son elementos del sistema nervioso que actúan como conexión entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Cada raíz se compone de una raíz anterior, que se deriva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal y transmite información motora, y una raíz dorsal, que está formada por los axones de las células pseudounipolares del ganglio raquídeo y emite información sensitiva. Las raíces dorsal y ventral se unen después del ganglio raquídeo para formar un nervio espinal mixto, que se divide en una rama dorsal y una rama ventral. La rama dorsal proporciona información motora y sensitiva a la región paraespinal, mientras que la rama ventral se divide en diferentes plexos: cervical, braquial y lumbosacro, así como en nervios intercostales. La piamadre cubre las raíces dorsal y ventral, mientras que el tejido conectivo del nervio espinal es una continuación del epineuro de los nervios distales (Figura 1).

Hay 31 pares de nervios espinales que abandonan la columna vertebral a través del foramen intervertebral de las vértebras correspondientes, que incluyen 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo. Los nervios espinales cervicales salen de la columna justo encima de su vértebra correspondiente, excepto C8 que sale encima de T1. Los nervios espinales torácicos y lumbosacros salen de la columna justo debajo de su vértebra correspondiente. El cono medular alcanza la altura de las vértebras L1-L2 en el desarrollo completo, lo que significa que las raíces lumbares y sacras deben descender caudalmente para alcanzar sus agujeros intervertebrales de salida, formando una disposición llamada cauda equina o cola de caballo. Esta región es especialmente vulnerable a diferentes procesos patológicos debido a la concentración de estructuras nerviosas en este nivel.

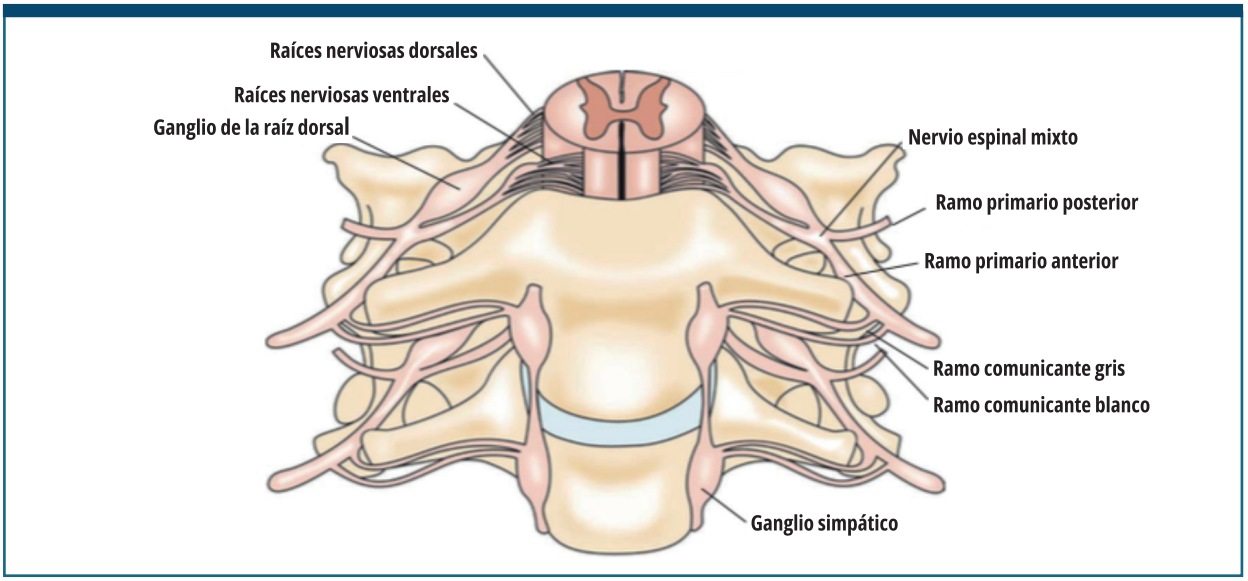
Cuando las raíces se ven afectadas de forma independiente, la clínica de las radiculopatías suele presentarse en forma de dolor y alteración sensitiva en un área del cuerpo específica (dermatoma), así como debilidad muscular (miotoma) en los músculos inervados por la misma raíz (Figura 2). Sin embargo, cuando se ven afectadas múltiples raíces a la vez (polirradiculopatía), los síntomas pueden parecerse a cuadros tan diferentes como las polineuropatías periféricas o los cuadros de motoneurona, así como a cuadros de dolor generalizado como la fibromialgia. En estas situaciones, las pruebas como la punción lumbar, la electromiografía (EMG) o la resonancia magnética (RM) son útiles para el diagnóstico.

1.2. Causas de radiculopatía

1.2.1 Avulsión de la raíz

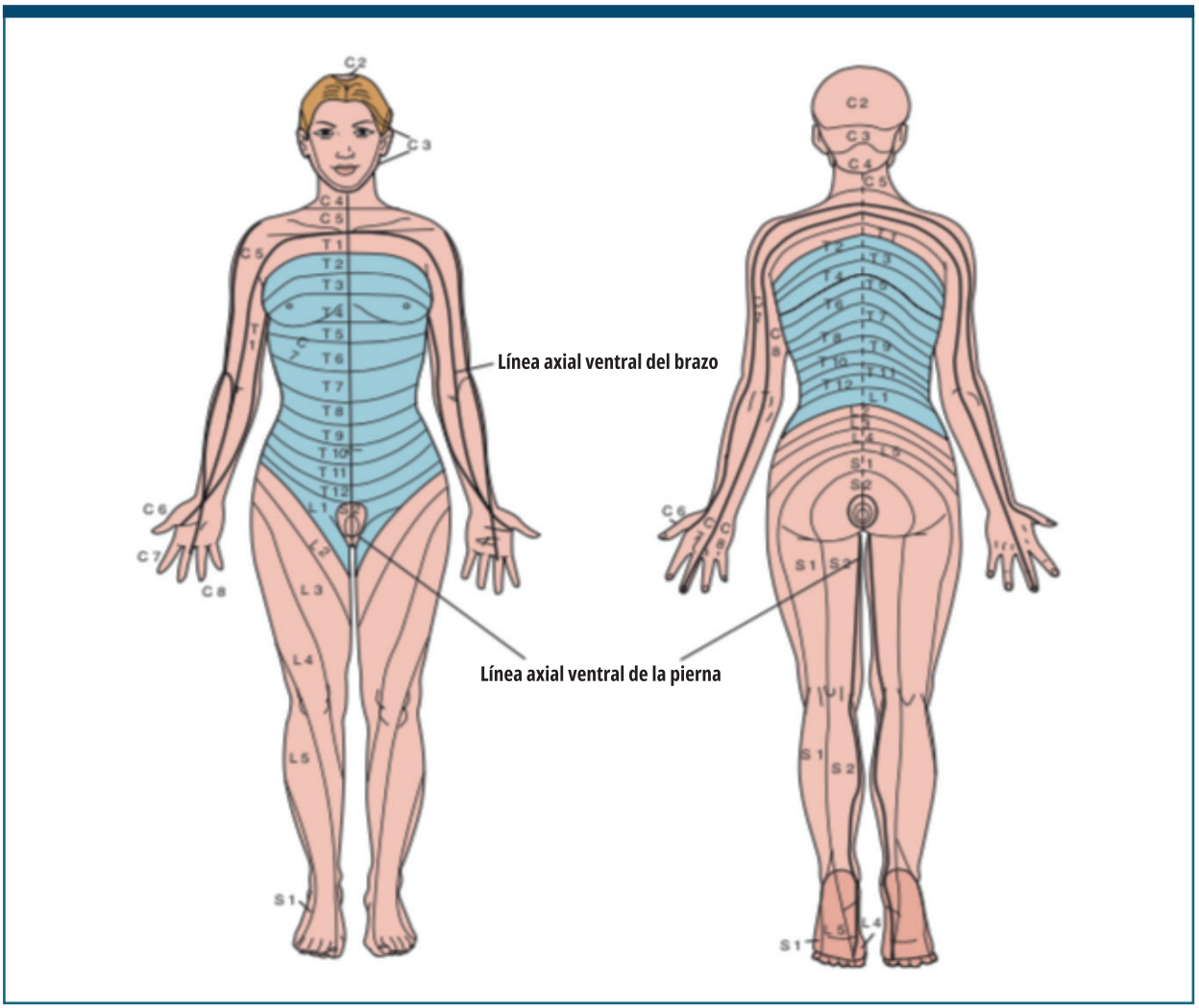
La avulsión de la raíz es una lesión traumática que puede ocurrir en la región de las raíces nerviosas (anteriores y posteriores), siendo la raíz anterior la más vulnerable. Esta lesión suele producir anestesia en el dermatoma o dermatomas afectados

Figura 1. Representación de los nervios espinales



Tomado de Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequences. Muscle Nerve. 2004;30(5):547-568.

Figura 2. Representación territorios dermatoma



Modificado de Keegan JJ, Garret FD. Segmental distribution of the cutaneous nerves in the limbs of man. Anat Rec. 1948;102(4):409-437.

y parálisis de la musculatura dependiente de los miotomas afectados. En el caso de las avulsiones cervicales, existen dos síndromes principales: el síndrome o parálisis de Duchenne-Erb y el síndrome de Dejerine-Klumpke.

El diagnóstico diferencial entre la afectación radicular y la plexopática se realiza mediante electromiografía. En las lesiones radiculares, no se produce alteración del potencial sensitivo, mientras que en las lesiones plexopáticas sí se produce. La electromiografía de aguja también puede ser útil para determinar la localización de la lesión.

El tratamiento de las avulsiones radiculares es complejo y puede producir importantes déficits permanentes. Algunas técnicas, como la neurolisis, el *grafting* nervioso o la transferencia nerviosa, pueden ser parcialmente útiles para tratar esta lesión. Sin embargo, en general, las avulsiones radiculares son lesiones graves que pueden producir discapacidad permanente.

1.2.2 Hernia discal

La hernia discal es un problema que puede ocurrir en los discos intervertebrales cervicales y lumbares alrededor de la tercera o cuarta década de vida. Estos discos pueden herniarse hacia el canal espinal o los agujeros intervertebrales, lo que puede afectar las raíces nerviosas o la médula espinal. A medida que envejecemos, las fibras colágenas del anillo fibroso de los discos intervertebrales se debilitan, lo que permite que el disco se abombe hacia atrás. El ligamento longitudinal posterior refuerza el anillo fibroso, siendo más fuerte a nivel lumbar en el centro y más débil en las partes laterales, lo que hace que los discos tiendan a herniarse en la parte más lateral del canal espinal. En casos raros, la herniación es completamente lateral, lo que compromete directamente la raíz en su salida por el agujero intervertebral. Además, con la edad, ocurren cambios degenerativos conocidos como espondilosis, que generan una reducción del espacio del canal espinal, especialmente en pacientes con cierto grado de estenosis congénita del canal cervical o lumbar.

Los síntomas de la compresión radicular secundaria a una herniación incluyen dolor y alteración sensitiva en la distribución de un dermatoma, debilidad en la distribución del miotoma afectado y reducción o ausencia del reflejo de estiramiento vehiculizado por la raíz afecta. El dolor radicular puede variar desde un dolor punzante hasta un dolor urente y sigue la distribución del dermatoma afectado. Las alteraciones sensitivas suelen ser positivas en forma de parestesias, más referidas en los territorios distales del dermatoma afecto. El dolor se agrava por maniobras como toser, estornudar o realizar prensa abdominal. Aproximadamente el 62-90 % de las radiculopatías ocurren a nivel lumbar, mientras que el 5-36 % restantes son a nivel cervical.

Clínica de las hernias discales cervicales

En la región cervical, las hernias suelen ocurrir en los espacios con mayor movilidad, como C5-C6 y C6-C7. En estas hernias cervicales, la raíz nerviosa afectada es aquella que sale del espacio comprometido. La mayoría de las hernias cervicales afectan C7 (alrededor del 70 % de los casos), seguida de C6 (25 %), C8 (10 %) y C5 (2 %).

La radiculopatía C6 se caracteriza por dolor en el hombro, que se irradia hacia la parte lateral del brazo y el antebrazo, así como hacia el pulgar. Las parestesias suelen sentirse en el primer y segundo dedo de la mano. Los reflejos de estiramiento bicipital y estilorradial están disminuidos o ausentes. La debilidad, si está presente, afecta a músculos dependientes de C6, como el bíceps, el deltoides o el pronador redondo.

En la radiculopatía C7, el dolor se extiende por una amplia zona que incluye el hombro, el pecho, el antebrazo y la mano. Las parestesias se sienten en el dorso del tercer dedo. El reflejo de estiramiento tricipital está reducido o ausente. Si hay debilidad muscular, afecta a varios músculos con inervación preferente de C7, como el tríceps, el flexor radial del carpo y el pronador redondo.

La radiculopatía C8 presenta un dolor con una distribución similar a C7, pero con parestesias que se perciben en el cuarto y quinto dedo. La debilidad afecta preferentemente a la musculatura intrínseca de la mano.

Clínica de las hernias discales lumbares

En la región lumbosacra, la mayoría de las hernias (95 %) ocurren en los niveles L4-L5 y L5-S1, siendo mucho menos comunes en niveles superiores. Solo en el 10 % de los casos, la hernia se produce de forma lateral, lesionando la raíz que sale del canal

por ese agujero. En el resto de los casos, las hernias tienen una ubicación posterolateral habitual, por lo que no comprimen la raíz que sale del espacio afectado, sino la inmediatamente inferior (por ejemplo, en el nivel L4-L5, aunque la raíz L4 sale del espacio, las hernias comunes comprimen la raíz L5, y en L5-S1, la raíz afectada será S1 y no L5).

Cuando las hernias son muy grandes y afectan la parte central del canal, múltiples raíces que salen del canal por agujeros foraminales inferiores a estos niveles pueden verse comprimidas, lo que da lugar al síndrome de cauda equina.

En la radiculopatía S1, el dolor se irradia a nivel del glúteo, cara posterior del muslo y pierna (dolor ciático), llegando habitualmente a zonas distales a la rodilla. Las parestesias suelen localizarse en la cara lateral del tobillo y pie. El reflejo aquíleo se encuentra disminuido o alterado, y la debilidad, en caso de existir, afecta a la musculatura flexora plantar, así como a los flexores de rodilla y extensores de cadera.

En la radiculopatía L5, el dolor se distribuye de manera similar a la radiculopatía S1, pero las parestesias se refieren principalmente al dorso del pie y la porción lateral de la pantorrilla. La musculatura afectada suele ser la que depende de L5 (principalmente los extensores del pie, como el tibial anterior y el extensor hallucis longus, y el glúteo medio). A diferencia de la compresión del nervio peroneo, la afectación del extensor hallucis longus es desproporcionadamente mayor que la del tibial anterior. Si la lesión es grave, el tibial anterior también puede verse afectado, lo que puede producir un pie caído. Tanto en lesiones de L5 como S1, el test de Laséguè puede ser positivo (el paciente refiere dolor irradiado desde la zona lumbar hasta la zona glútea con una elevación de la pierna menor de 60 grados).

En la radiculopatía L4, es mucho menos común que las anteriores. El dolor y las alteraciones sensitivas se localizan principalmente en la cara medial de la rodilla y la pierna. El reflejo rotuliano se encuentra disminuido o ausente, y la debilidad afecta principalmente a la musculatura extensora de la rodilla (cuádriceps) y a los aductores de cadera.

Diagnóstico de las hernias discales

El diagnóstico de radiculopatías causadas por hernias de disco se basa principalmente en estudios de imagen con resonancia magnética (RM), y en caso de duda, se pueden utilizar estudios de electromiografía (EMG). Los estudios de EMG deben incluir tanto estudios de conducción sensitiva de la región afectada para poder diferenciarlos de lesiones más distales como plexopatías o mononeuropatías periféricas, ya que en las radiculopatías el potencial sensitivo se encuentra preservado (ya que el cabo del axón de la neurona del ganglio raquídeo es el proximal que va hacia la médula, de forma que se trata de una lesión preganglionar, y aunque exista degeneración walleriana, esta no puede demostrarse en estudios realizados principalmente en el cabo distal periférico o postganglionar, el cual sí está afectado en plexopatías y neuropatías más distales), así como deben incluir estudio de aguja de musculatura paraespinal afectado en las radiculopatías (por compromiso de la rama dorsal) y preservado en lesiones más distales

Tratamiento de las hernias discales

El tratamiento para las hernias discales se enfoca principalmente en opciones conservadoras, como el reposo, la fisioterapia y el uso de antiinflamatorios. La cirugía descompresiva se reserva para casos en los que el dolor no se pueda controlar con el tratamiento conservador durante al menos 4 semanas, exista debilidad progresiva, o haya síntomas clínicos y/o de imagen que sugieran mielopatía incipiente o síndrome de cola de caballo. Además, las infiltraciones de corticoides en el espacio epidural pueden ser efectivas para reducir el dolor, aunque no tienen la capacidad de revertir el daño neurológico en caso de existir.

1.2.3 Radiculopatía por herpes zóster

La radiculopatía por herpes zóster es causada por la reactivación del virus de varicela zóster (VVZ) que provoca una erupción papulovesiculosa en uno o varios dermatomas característicos. Después de la primoinfección (varicela), el virus permanece latente en los ganglios raquídeos y puede reactivarse en cualquier nivel del neuroeje, aunque es más común en dermatomas torácicos. El herpes zóster afecta a alrededor del 10-20 % de la población a lo largo de la vida, con una incidencia aproximada de 3-5 casos por cada 1000 personas y año. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando una tasa de 10 casos cada 1000 habitantes año en personas mayores de 75 años, y también en personas con inmunodeficiencia.

Clínica de la radiculopatía por herpes zóster

La manifestación clínica de la radiculopatía por herpes zóster se caracteriza por una erupción en la piel en uno o varios dermatomas, que puede incluir dolor neuropático, parestesias, disestesias y/o alodinia en la distribución del mismo dermatoma afectado. Las lesiones cutáneas evolucionan en pocos días a vesículas y costras, y pueden durar de 2 a 4 semanas, con posibles secuelas como hipoestesia, cicatrices y cambios en la pigmentación. En algunos casos, aproximadamente el 30 % de los pacientes, puede haber signos de debilidad muscular focal en el miotoma correspondiente, e incluso debilidad respiratoria o afectación de esfínteres en casos de reactivación a nivel lumbosacro. La debilidad comienza en la segunda semana desde el comienzo de la lesión y el pronóstico de recuperación completa en la mayoría de los pacientes es bueno en el primer año.

Neuralgia postherpética

La mayoría de los pacientes experimenta alivio del dolor a medida que las lesiones se curan, pero entre el 10 % y el 50 % puede experimentar un dolor intenso que persiste por más de 30 días, lo que se conoce como neuralgia postherpética. Esta complicación es más frecuente en ancianos, y puede afectar hasta al 50 % de los pacientes. Sin embargo, la neuralgia postherpética suele mejorar con el tiempo, y el 50 % de los pacientes presenta una resolución del dolor en los primeros 2 meses, y hasta el 80% en el transcurso de un año. Aunque hay un subgrupo de pacientes que continúa experimentando dolor más allá de estos plazos temporales.

Tratamiento de la radiculopatía por herpes zóster

El tratamiento del herpes zóster consiste en la administración de antivirales (aciclovir, valaciclovir o famciclovir) y se recomienda su uso en individuos mayores de 50 años, independientemente de su estado inmunocompetente, y debe iniciarse en las primeras 48 horas desde el inicio del cuadro. En caso de inmunocompromiso grave, se debe administrar aciclovir intravenoso. El tratamiento temprano ha demostrado reducir tanto los tiempos de recuperación como el riesgo de complicaciones sensitivas y/o motoras. Además, una vacuna de glicoproteína E recombinante está disponible para personas mayores de 60 años.

En el caso de la neuralgia postherpética, el tratamiento se basa en medicamentos para el control del dolor neuropático, como GABAérgicos (pregabalina, gabapentina), ISRS (duloxetina, sertralina) y antiepilépticos (carbamazepina y derivados), así como terapias locales como parches de lidocaína o capsaicina. En casos graves y refractarios, se pueden considerar terapias locorregionales invasivas como la infiltración de anestésicos y corticosteroides a nivel epidural en la raíz o raíces afectadas.

1.2.4 Polirradiculopatía sarcoidótica

La polirradiculopatía sarcoidótica es una manifestación neurológica de la sarcoidosis, una enfermedad inflamatoria granulomatosa multisistémica que puede afectar hasta al 5 % de los pacientes. Esta enfermedad puede provocar la infiltración granulomatosa del SNC, afectación meníngea, y afectación de raíces y/o nervios, siendo la afectación radicular la más prominente, lo que puede ocasionar importantes déficits motores y sensitivos. Esta afectación puede confundirse con síndromes de motoneurona, ya que puede presentarse simultáneamente con signos de primera y segunda motoneurona. El diagnóstico es difícil, y requiere de un alto índice de sospecha. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración en tejido de granulomas no caseificantes, aunque en muchos casos se utiliza otra serie de pruebas debido al riesgo que implica la biopsia de tejidos profundos. Algunos de los datos que pueden orientar a un proceso sarcoidótico son la elevación en suero y LCR de enzima convertidora de angiotensina (ECA), proteinorraquia, hipoglucorraquia y pleocitosis linfocitaria en el análisis de LCR, hiperintensidades en T2 o en T1 post-gadolinio en RM a nivel de las raíces, meninges o médula espinal, así como afectación concomitante a nivel de otros órganos. El tratamiento inicial se basa en la inmunoterapia a corto (corticoesteroides a altas dosis en pulsos y/o IgIV) y a largo plazo (azatiorpina, micofenolato, metotrexato). En casos de compromiso medular importante, puede ser necesario realizar procedimientos quirúrgicos descompresivos como la laminectomía.

1.2.5 Polirradiculopatía neoplásica

La polirradiculopatía neoplásica se refiere a la afectación de las raíces nerviosas por la diseminación tumoral de diversas neoplasias, incluyendo tumores sólidos (como el carcinoma de mama, pulmón, gastrointestinal o melanoma), linfomas

no-Hodgkin, leucemias y linfomatosis intravasculares. Los síntomas incluyen dolor y/o alteración sensitiva en uno o varios dermatomas, arreflexia y/o déficits motores congruentes con las raíces afectadas. El diagnóstico se basa en la historia clínica y en la punción lumbar, que suele ser patológica con presencia de linfocitosis monocitaria, hiperproteinorraquia, hipoglucorraquia o células tumorales en líquido. En algunos casos, la primera punción puede ser normal, pero se puede aumentar la sensibilidad con repeticiones y muestras de líquido de volúmenes altos. La resonancia magnética con gadolinio también puede ayudar a completar el diagnóstico, mostrando una captación nodular en las regiones afectadas del neuroeje.

1.3 Trastornos de la cauda equina

1.3.1 Introducción

El síndrome de la cola de caballo se produce cuando las raíces lumbares y sacras de la cauda equina se ven afectadas, lo que puede dar lugar a una variedad de síntomas, como retención y/o incontinencia urinaria, estreñimiento, incontinencia fecal, disfunción sexual, alteraciones sensitivas (que típicamente se distribuyen en una distribución en silla de montar), dolor lumbar bajo y debilidad de extremidades inferiores. La combinación de algunos o todos estos síntomas es lo que define el síndrome de la cola de caballo.

Las raíces afectadas pueden producir una alteración sensitiva que afecta a los miembros inferiores en varios dermatomas (entre L2 y S3), así como en los genitales externos y la región perineal (S2-S4, con la distribución típica de silla de montar) y en el área coccígea (S4-S5). La disfunción esfinteriana puede afectar tanto a la vejiga (S2-S4) como al esfínter anal externo (S2-S4).

La variabilidad en la intensidad y la progresión de los síntomas se debe a la diversidad de patologías responsables, que pueden presentarse de forma aguda (como en el caso de una hernia de disco) o crónica (como la estenosis del canal lumbar o los procesos neoplásicos).

Los signos exploratorios que pueden sugerir la presencia del síndrome de la cola de caballo incluyen la ausencia o disminución de los reflejos en las extremidades inferiores, alteraciones sensitivas en la región perineal y los miembros inferiores, disminución del tono del esfínter anal y debilidad con signos de segunda motoneurona en los miembros inferiores.

1.3.2 Etiología de la cauda equina

Aunque la causa más habitual es la herniación discal lumbosacra, existen una gran variedad de etiologías que pueden dar lugar a este síndrome.

Tabla 1.3.2. Etiología de la cauda equina

Discogénica		**Infecciosas**	
Hernias discales	Estenosis lumbar por lipomatosis epidural	Absceso epidural	Esquistosomiasis
Estenosis canal lumbar		Síndrome de Elsberg (VHS-2)	Sífilis
Vasculares		Enfermedad Lyme	Tuberculosis
Enfermedad aórtica abdominal	Ingurgitación del plexo venoso epidural	CMV, VEB, VVZ	Cisticercosis
Hematomas epidurales	Metástasis leptomeníngea	**Inflamatorias**	
Neoplásicas		CISP	Sarcoidosis
Ependimoma mixopapilar	Metástasis leptomeníngea	Espondilitis anquilosante	Enfermedad injerto contra huésped
Paraganglioma	Metástasis óseas por contigüidad	CIDP	Vasculitis
Schwanoma		**Iatrogénicas**	
Neurofibroma	Meningioma	Pneumorraquis postquirúrgico	Metotrexato/ citarabina intratecal
Cordoma	Hemangioblastoma	Postradioterapia	Aracnoiditis

1.3.3 Clínica de la cauda equina

Los trastornos de la cola de caballo pueden presentarse con diversos síntomas, entre los cuales los más comunes son:

- **Dolor**: se encuentra en un alto porcentaje de los casos y puede ser lumbar bajo o irradiado a miembros inferiores. La ciática (dolor lumbar irradiado en los dermatomas L5-S1) es frecuente y empeora al estar en posición supina.

- **Alteraciones sensitivas**: pueden ser unilaterales o bilaterales y afectar zonas como la cara posterior de los muslos, las nalgas y el periné. La distribución más común es la típica de silla de montar, encontrada en hasta el 93 % de los pacientes con síndrome de cauda equina.

- **Síntomas urinarios**: pueden incluir disminución de la sensibilidad uretral, debilidad del flujo urinario, retención urinaria e incontinencia, la cual puede ser secundaria a la retención.

- **Trastornos de la motilidad intestinal**: pueden ir desde estreñimiento hasta incontinencia fecal, siendo esta última un estadio avanzado de la enfermedad. Se recomienda explorar el tono anal y el reflejo bulbocavernoso en caso de sospecha.

- **Trastornos sexuales**: estos síntomas pueden incluir disfunción eréctil, retraso en la eyaculación, impotencia, priapismo, dispareunia o micción durante las relaciones y se reportan en un rango variable entre el 12 % y el 96 % de los pacientes.

- **Debilidad**: puede presentarse en miembros inferiores de forma proximal o distal, simétrica o asimétrica. La afectación exclusiva de raíces sacras raramente se manifiesta como debilidad y los reflejos de estiramiento suelen estar disminuidos o ausentes.

1.3.4 Diagnóstico de la cauda equina

Diagnosticar el síndrome de cauda equina puede ser un desafío ya que muchos de sus síntomas son comunes en la población, como el dolor lumbar, la alteración sensitiva en las extremidades inferiores o la disfunción eréctil. Por tanto, es necesario tener un alto índice de sospecha y considerar hallazgos clínicos como la reducción de la sensibilidad perineal o la disminución del tono rectal, los cuales presentan mayor sensibilidad en el diagnóstico. En las fases iniciales, un aumento del residuo postmiccional (>200 ml) puede ser un signo predictor de síndrome de cauda equina con una sensibilidad del 94 %.

Después de la historia clínica y la exploración física, la prueba de elección es la resonancia magnética lumbosacra, ya que permite diferenciar eficazmente entre causas discogénicas y no discogénicas. Si la causa parece ser no discogénica, es necesario realizar secuencias contrastadas con gadolinio, ya que la captación de las raíces de la cola de caballo es un hallazgo común en causas neoplásicas, infecciosas o inflamatorias.

Si no se logra un diagnóstico claro con las pruebas de imagen, es necesario ampliar el estudio mediante la evaluación del líquido cefalorraquídeo (para evaluar causas inflamatorias, infecciosas o neoplásicas) o estudios de electromiografía para confirmar el origen preganglionar del proceso o diferenciar de otras patologías no radiculares que puedan simular un síndrome de cauda equina, como la polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica (CIDP).

2. PLEXOPATÍAS

2.1 Plexopatías braquiales

2.1.1 Neuralgia amiotrófica/síndrome de Parsonage-Turner

Introducción y clínica

Se trata de una neuropatía inflamatoria multifocal que suele afectar los miembros superiores. La forma clásica de presentación es un episodio monofásico que comienza con dolor en el brazo proximal que no responde al tratamiento analgésico, seguido de paresia y atrofia multifocal del miembro superior en 1-2 semanas (a menudo con escápula alada). Sin embargo, la variedad clínica de la enfermedad es mucho más amplia.

En aproximadamente el 70 % de los casos, la forma clásica de la neuropatía amiotrófica (NA) afecta preferentemente los nervios torácico largo, supraescapular, radial superficial e interóseo anterior. Otras presentaciones incluyen la forma «distal», que afecta principalmente al tronco inferior del plexo braquial, la afectación del plexo lumbosacro, la afectación del nervio frénico, formas exclusivamen-

te sensitivas, y, con menos frecuencia, la afectación del nervio laríngeo recurrente o formas de inicio no dolorosas. En algunos casos (10-30 %), puede haber afectación bilateral, pero suele ser asimétrica. Las recurrencias no son infrecuentes, y hasta un 25 % de los pacientes pueden experimentar un nuevo episodio entre 5 y 10 años después del evento inicial. Las recurrencias son más frecuentes en casos de neuropatía amiotrófica hereditaria asociados a mutaciones dominantes en SEPT9, donde la tasa de recurrencia puede llegar al 75 %.

Epidemiología y etiología

La NA presenta un pico de incidencia alrededor de los 40 años, aunque puede manifestarse en cualquier momento de la vida. Anteriormente subdiagnosticada, actualmente se estima que la incidencia global es de alrededor de 1 caso por cada 1000 habitantes al año.

Se presume que la fisiopatología de la enfermedad es autoinmune, y existen posibles factores desencadenantes como infecciones, vacunación, cirugía, parto, ejercicio físico intenso o inmunoterapias como interferón o inhibidores del punto de control inmunitario. Entre los microorganismos implicados se incluyen virus como VHE, Parvovirus B19, SARS-CoV-2, VIH, VHS, VEB, CMV, VVZ, VHB y Coxsackie B, y bacterias como *S. aureus, B. burgdorferi, E. coli, Brucella sp, C. burnetii o M. pneumoniae*.

Tratamiento

Durante la fase aguda de la enfermedad, el tratamiento se basa en el uso de corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa, aunque su eficacia es incierta después de las dos semanas desde el inicio de los síntomas. Si hay afectación del nervio frénico, puede ser necesario el uso de presión continua positiva nocturna. Las secuelas más comunes de la enfermedad incluyen dolor crónico y fatiga, así como debilidad focal de los músculos afectados en hasta el 30 % de los pacientes. Si los pacientes continúan experimentando debilidad más allá de los 6 meses desde el inicio de la enfermedad, la neurolisis quirúrgica puede ser un tratamiento efectivo.

2.1.2 Plexopatías neoplásicas

La plexopatía neoplásica se produce cuando los tumores afectan los plexos braquiales por contigüidad (como ocurre en el tumor de Pancoast o en neoplasias de mama) o por diseminación a distancia (linfomas, leucemias, melanoma, etc.). Al igual que en el caso de las radiculopatías, los síntomas predominantes son dolor y alteraciones sensitivas que suelen concentrarse en la cara medial del brazo y antebrazo, así como atrofia de la musculatura intrínseca de la mano debido a una mayor afectación de las raíces C8-T1 y del tronco inferior del plexo braquial. Además, esta afectación del tronco inferior puede dar lugar a la aparición frecuente del síndrome de Horner.

2.1.3 Plexopatía postrádica

Los cambios histológicos causados por la radiación en el plexo pueden generar alteraciones microvasculares y fibrosis en los tejidos subyacentes, lo que puede dañar tanto los axones como las células de Schwann. La plexopatía postradiación puede aparecer meses o incluso años después del tratamiento y su gravedad depende de la dosis de radiación recibida. Por lo general, se afecta más el tronco superior y se caracteriza por una debilidad progresiva de la musculatura intrínseca de la mano, acompañada de alteración sensitiva en el territorio del nervio mediano, y el dolor no suele ser tan predominante como en la plexopatía neoplásica. La presencia de descargas mioquímicas en el electromiograma es un hallazgo frecuente en la plexopatía postradiación, lo que puede ayudar a diferenciarla de la plexopatía neoplásica.

2.1.4 Síndrome del desfiladero torácico neurógeno

El síndrome del desfiladero torácico neurógeno se produce cuando el tronco inferior del plexo braquial se ve afectado y en la mayoría de los casos no hay una asociación clínica, eléctrica o de imagen que lo demuestre. Este síndrome suele presentarse en mujeres con una apófisis transversa prominente de C7 o una costilla cervical, lo que provoca la formación de bandas fibrosas que no se pueden ver en la resonancia magnética y que provocan una angulación en el tronco inferior del plexo braquial. Las fibras dependientes de T1 suelen verse más afectadas que las de C8, lo que causa signos y síntomas como atrofia de la eminencia tenar, parestesias en la región medial del brazo, antebrazo y mano. Los estudios de electrodiagnóstico muestran una afectación motora mayor en el nervio mediano que en el cubital, y a nivel sensitivo, ocurre lo contrario. El tratamiento principal es la resección quirúrgica de la banda fibrosa.

2.2 Plexopatías lumbosacras

2.2.1 Polirradiculoplexopatía diabética

Introducción

La polirradiculoplexopatía diabética es un cuadro que puede afectar las raíces nerviosas en diferentes áreas del cuerpo, como la cervical, toracoabdominal y/o lumbosacra. Esta enfermedad suele presentarse en pacientes diabéticos no insulinodependientes después de varios años de evolución, pero también puede ser la forma de presentación de la enfermedad. Una importante pérdida de peso suele preceder a su aparición. La historia natural de la enfermedad es la recuperación progresiva en torno a 6 meses, aunque en algunos pacientes la clínica puede recurrir.

Formas clínicas

La **forma lumbosacra** es la más común, también conocida como amiotrofia diabética o síndrome de Bruns-Garland. Los pacientes presentan dolor en la cara anterior de los muslos y debilidad en las primeras raíces lumbares (L2-L4), con una evolución aguda en cuestión de días o semanas. Inicialmente, los síntomas suelen ser unilaterales, con debilidad y atrofia en la musculatura L2-L4 (psoas, cuádriceps, aductores), pérdida del reflejo rotuliano y afectación sensitiva, principalmente dolorosa, en la cara anterior del muslo. Algunos pacientes también pueden presentar debilidad en los miotomas L5 y/o S1. Con el tiempo, la clínica se difunde a territorios radiculares proximales o distales a la inicial y hacia el miembro contralateral.

La **forma toracoabdominal** se caracteriza por la presencia de dolor y parestesias de rápida evolución en la pared torácica y/o abdominal, con claros déficits sensitivos en la exploración.

Por su parte, la **forma cervical** es mucho menos frecuente y se ha descrito tanto de forma aislada como asociada temporalmente con la forma lumbosacra.

Pruebas complementarias

- **EMG/ENG**: muestran datos de polineuropatía sensitivo-motora axonal en dos tercios de los pacientes, con datos en el EMG de aguja de polirradiculopatía en distintos grados evolutivos.
- **RM**: pueden mostrar hiperintensidad anómala en secuencias T2 a nivel de raíces y plexo, así como engrosamiento de estas estructuras.
- **Análisis LCR**: normalmente muestra proteinorraquia que en algunos casos puede exceder los 350 mg/dl, siendo inhabitual encontrar pleocitosis.
- **Biopsia**: han demostrado la presencia de una vasculitis microscópica que produce un daño en la microvasculatura, resultando en isquemia de las fibras nerviosas y degeneración axonal y desmielinización segmentaria.

Tratamiento

El tratamiento habitualmente se enfoca en aliviar el dolor, el cual puede ser muy intenso en la mayoría de los casos, mediante el uso de diversos agentes neuromoduladores, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, GABAérgicos, antiepilépticos o tratamientos locales (capsaicina, lidocaína). A pesar de que se ha utilizado inmunoterapia (IgIV, corticoterapia) en el tratamiento, no hay evidencia clara de que sea mejor que el tratamiento conservador.

Además, debido a la tendencia a la recuperación espontánea y los posibles efectos adversos de las inmunoterapias, en muchas ocasiones se evita su uso.

2.2.2 Otras causas de plexopatía lumbosacra

- Hematoma retroperitoneal
- Absceso psoas
- Neoplasias
- Radiculoplexopatía diabética
- Radiculoplexopatía idiopática
- Sarcoidosis
- Cirugía/oclusión aórtica
- Artroplastia de cadera
- Fractura pélvica

3. MONONEUROPATÍAS

La afectación de un solo nervio se denomina mononeuropatía, mientras que cuando varios nervios no contiguos se ven afectados, se habla de mononeuropatía múltiple. En el caso de las mononeuropatías simples, también conocidas como neuropatías por atrapamiento, la causa más frecuente es el daño focal que se produce en un punto concreto del recorrido del nervio. Estas neuropatías son comunes y una de las causas más frecuentes de consulta médica. Diversos factores pueden favorecer su desarrollo, como cambios en el peso, trastornos metabólicos o endocrinos (como la diabetes o el hipotiroidismo), enfermedades crónicas (como la artritis reumatoide) o la presencia de un daño nervioso previo.

Aunque cada tipo de neuropatía por atrapamiento tiene sus propios hallazgos específicos que permiten su diagnóstico, comparten algunos síntomas comunes como el **dolor**, que suele ser nocturno y localizado en la zona del nervio afectado, aunque a veces puede irradiarse a estructuras cercanas y confundirse con otras afecciones como las radiculopatías. Otro hallazgo común es el **signo de Tinel**, que se produce al percutir la zona del nervio sospechoso de atrapamiento y provoca dolor neuralgiforme irradiando la zona sensitiva del nervio afectado. La **desmielinización focal** es el hallazgo inicial en las neuropatías por atrapamiento y puede progresar a una afectación axonal focal y, en última instancia, a una degeneración walleriana distal del nervio si no se trata. El electromiograma es la prueba preferida para detectar la desmielinización focal, que se muestra como un bloqueo parcial o total de la conducción a nivel del punto de atrapamiento.

Los grados de afectación nerviosa pueden ser:

- **Neuropraxia**: se caracteriza por bloqueos transitorios de la conducción. Son debidas a compresión e isquemia segmentaria. El pronóstico es bueno si se trata la causa.

- **Axonotmesis**: existe daño del axón, pero continuidad del epineuro. En este tipo de lesiones se produce degeneración walleriana distal al punto de la lesión. Existe potencial de crecimiento espontáneo con un ritmo de crecimiento aproximado de 1 mm/día.

- **Neurotmesis**: existe pérdida de continuidad de los axones y del epineuro. Muy bajo potencial de regeneración.

3.1 Neuropatías de miembros superiores

3.1.1 Neuropatía supraescapular

Raíz	C5
Plexo	Rama del tronco superior del plexo braquial
Trayecto	Desciende a nivel cervical por la cara interna del trapecio, atraviesa la escotadura supraescapular y se dirige a la fosa supraespinosa
Motor	Músculo supraespinoso (primeros grados de abducción del hombro), músculo infraespinoso (rotación externa del brazo)
Sensitivo	No área cutánea, inerva aferentes sensitivas de la articulación glenohumeral
Clínica	Dolor en hombro (omalgia), que es máximo al realizar una aducción forzada del brazo en extensión. Debilidad para la abducción del hombro. Atrofia de la fosa supra e infraespinosa (esta última más visible dado que la atrofia de la fosa supraespinosa suele no ser evidente dado el volumen del músculo trapecio)
Causas	Trauma directo, microtraumatismos por repetición (halterofilia, gimnasia, voleibol), desplazamiento medial del nervio y atrapamiento contra la escotadura (ej.: roturas del tendón supraespinoso)
DX DIF	Radiculopatía C5-C6, plexopatía tronco superior, síndrome de Parsonage-Turner, tendinopatía del manguito de los rotadores

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.2 Neuropatía axilar (o nervio circunflejo)

Raíz	C5-C6
Plexo	Rama del cordón posterior del plexo braquial
Trayecto	Discurre posterior a la arteria axilar en el hueco axilar, atravesando el espacio cuadrilátero (formado por porción larga del tríceps, músculo redondo mayor, húmero y redondo menor y subescapular), rodea el húmero para introducirse debajo del deltoides
Motor	Músculo subescapular (rotación externa), músculo redondo menor (rotación externa), deltoides (abducción brazo)
Sensitivo	Nervio cutáneo lateral del brazo (inerva cara lateral superior del brazo), aferentes sensitivas de la articulación glenohumeral
Clínica	Debilidad para la abducción del brazo y en menor grado para la rotación externa. Atrofia del contorno del hombro. Área de hipoestesia en la cara lateral del brazo
Causas	Trauma repetido, atrapamiento en el espacio cuadrilátero
DX DIF	Radiculopatía C5-C6, plexopatía braquial (división posterior, donde existirá también afectación de musculatura radial), síndrome de Parsonage-Turner

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.3 Neuropatía torácico largo

Raíz	C5-C6-C7
Plexo	Su formación es anterior al plexo braquial, formándose por la confluencia de las ramas directamente de las raíces espinales
Trayecto	Inferior a la clavícula y borde externo de la primera costilla para descender por la pared torácica lateral
Motor	Músculo serrato anterior
Sensitivo	Ø
Clínica	Escápula alada, con sobreelevación del borde medial de la misma más acusado con el brazo en flexión. Se produce además una debilidad para la flexión del brazo por encima del horizontal debido a la inestabilidad escapular
Causas	Trauma directo, síndrome de Parsonage-Turner
DX DIF	Síndrome de Parsonage-Turner, plexopatía braquial, distrofias musculares con escápula alada

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.4 Neuropatía musculocutáneo

Raíz	C5-C6-C7
Plexo	Cordón lateral del plexo braquial
Trayecto	Inicialmente en la axila entre el nervio mediano y la arteria axilar, desciende perforando el vientre del músculo coracobraquial, y se sitúa entre las fascias del bíceps braquial y el braquial anterior
Motor	Músculo coracobraquial (flexor del brazo), músculo braquial anterior (flexor del codo), bíceps braquial (flexor y supinador del codo)
Sensitivo	Nervio cutáneo lateral del antebrazo
Clínica	Debilidad para la flexión del codo, atrofia del brazo por atrofia del bíceps e hipoestesia en la cara anterior y lateral del antebrazo
Causas	Trauma, compresión repetida por atrapamiento a nivel del músculo coracobraquial (halterofilia)

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.5 Neuropatía escapular dorsal (parte 1)

Raíz	C5
Plexo	Nace directo de la raíz
Trayecto	Atraviesa músculo escaleno medio, inerva el elevador de la escápula y después desciende hasta los romboides mayor y menor
Motor	Elevador de la escápula (eleva la escápula), romboides (elevan y aproximan los bordes mediales y ángulo inferior de las escápulas)
Sensitivo	Ø

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.5 Neuropatía escapular dorsal (parte 2)

Clínica	Rotación de la escápula y desplazamiento lateral del ángulo inferior de la escápula. La maniobra para explorarlo es la aproximación posterior de los codos al situar los brazos en jarras. La atrofia de los romboides raramente es perceptible, debido a que se encuentra muy profundo y esta puede pasar desapercibida por el espesor de la musculatura superficial de la espalda
Causas	Atrapamiento a nivel de escalenos (culturistas)
DX DIF	Radiculopatía C5

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.6 Neuropatía subescapular

Raíz	C5-C6-C7
Plexo	Cordón posterior del plexo braquial
Motor	Músculo subescapular y redondo mayor (rotadores internos)
Sensitivo	Ø
Clínica	Apariencia del brazo en rotación externa. Poca afectación funcional
Causas	Daño del cordón posterior del plexo
DX DIF	Plexopatía braquial

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.7 Neuropatía toracodorsal

Raíz	C6-C7-C8
Plexo	Cordón posterior del plexo braquial
Trayecto	Borde posterior de la axila hasta alcanzar el músculo dorsal ancho
Motor	Dorsal ancho (aducción del brazo, rotación interna)
Sensitivo	Ø
Clínica	Dificultad para la aproximación del brazo al lateral del costado
Causas	Daño del plexo braquial
DX DIF	Plexopatía braquial

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.8 Neuropatía cutáneo braquial y antebraquial medial

Raíz	C8-T1
Plexo	Cordón medial del plexo braquial
Motor	Ø
Sensitivo	Cara medial del brazo (braquial medial) y del antebrazo (antebraquial medial)
Clínica	Hipoestesia en cara medial del brazo y antebrazo
Causas	Traumáticas
DX DIF	Plexopatía braquial del cordón medial/tronco inferior

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.9 Neuropatía mediano

Raíz	C6-C7-C8-T1	
Plexo	Se forma por la unión del cordón lateral (C6-C7) con el cordón medial (C8-T1)	
Trayecto	Desciende por la parte interna del brazo junto a la arteria braquial y llega a la fosa cubital. En este punto, atraviesa entre las dos cabezas del pronador redondo, donde puede sufrir compresión. Después, se divide en el nervio interóseo anterior y una rama superficial que discurre debajo del flexor superficial de los dedos hasta el carpo. Antes de llegar al carpo, el nervio mediano se divide en una rama cutánea palmar superficial que inerva la eminencia tenar. Al atravesar el carpo, da lugar a ramas motoras distales para la eminencia tenar, ramas sensitivas digitales palmares (que inervan la cara palmar del primer, segundo y tercer dedo, así como la cara palmar lateral del cuarto dedo) y ramas sensitivas de la cara posterior de la primera falange del 2º, 3er y mitad lateral del 4º dedo	
Motor	• A nivel del trayecto entre las cabezas del pronador redondo da ramas para: músculo pronador redondo (C6-C7), flexor radial del carpo (C6-C7), palmar mayor (C7-T1), flexor superficial de los dedos (C7-T1) • Nervio interóseo anterior: flexor largo del pulgar (C7-C8), flexor profundo de los dedos 1º y 2º (C7-C8) y pronador cuadrado (C7-C8) • Distal a su paso por túnel del carpo (C8-T1): lumbricales 1º y 2º, oponente del pulgar, abductor corto del pulgar, flexor corto del pulgar su cabeza larga	
Clínica	Afectación proximal o síndrome de Struthers	Se debe a la formación de un túnel fibroso (ligamento de Struthers) a nivel del epicóndilo medial del codo. Se produce una clínica consistente en dolor del antebrazo, afectación motora de toda la musculatura del nervio mediano, y alteración sensitiva de eminencia tenar (rama palmar superficial) y del área sensitiva inervada por las raíces distales al túnel del carpo. El tratamiento consiste en la liberación del nervio a nivel de la estructura
	Síndrome del pronador redondo	Se produce cuando el nervio mediano queda atrapado en los vientres del pronador redondo antes de su división, o en el arco fibroso del flexor superficial de los dedos. Este síndrome se caracteriza por dolor en el antebrazo proximal, especialmente durante la pronación contra resistencia (maniobra de provocación del pronador). Los síntomas incluyen alteraciones sensitivas en los dedos de la mano y la eminencia tenar, así como posible debilidad en la musculatura inervada por el nervio mediano antes de su división. No obstante, las ramas motoras destinadas al pronador y al flexor superficial de los dedos suelen estar cerca del lugar de atrapamiento. El tratamiento conservador implica la interrupción de la actividad muscular causante y la infiltración local de corticoides. En casos refractarios, se puede considerar la cirugía de liberación
	Síndrome del nervio interóseo anterior o síndrome de Kilo-Nevin	La afectación es exclusivamente motora, con debilidad en flexor profundo de los dedos de 2-3º y debilidad del flexor largo del pulgar, con dificultad característica para poder realizar el signo de «OK» con la mano debido a esta debilidad para la flexión de las falanges distales de primer y segundo dedos. Puede existir dolor en la cara medial del antebrazo debido a que el nervio interóseo vehiculiza fibras propioceptivas de las articulaciones radiocarpianas y radiocubitales. En la mayoría de los casos no se encuentra una causa compresiva franca, y actualmente la afectación aislada de este nervio orienta a una afectación disinmunitaria tipo Parsonage-Turner incompleto
	Síndrome del túnel del carpo (STC)	Se produce cuando el nervio mediano se comprime a su paso por el túnel del carpo, formado por los huesos del carpo y el ligamento transverso. El nervio mediano viaja junto con los músculos flexores de los dedos y se divide en sus ramas terminales hacia la eminencia tenar y las ramas digitales sensitivas al salir del túnel. Los síntomas más comunes son dolor y parestesias en el territorio del nervio mediano, pérdida de destreza digital y torpeza de la mano, siendo el dolor más intenso durante la noche o al despertar. A menudo, el dolor y las parestesias se extienden más allá del territorio del nervio mediano, irradiándose hacia el antebrazo y/o brazo, y es común que el paciente experimente las parestesias en toda la palma de la mano. En casos más graves, puede haber un déficit sensitivo establecido y atrofia de la eminencia tenar. Las causas del síndrome del túnel del carpo son diversas, aunque en la mayoría de los casos son idiopáticas. Las mujeres y las personas que realizan movimientos repetitivos de la muñeca, como músicos, deportistas, electricistas y ciclistas, tienen un mayor riesgo de desarrollar esta afección
Causas de STC	Idiopática, tenosinovitis de los flexores, artritis reumatoide, sarcoidosis, traumas, embarazo, hipotiroidismo, diabetes mellitus, acromegalia, amiloidosis, europatía por sensibilidad a la presión	
DX	Es principalmente clínico, existiendo maniobras provocadoras como la maniobra de Phalen (hiperflexión o hiperextensión de la muñeca) que pueden reproducir los síntomas, y también puede existir Tinel a nivel del carpo. Los estudios electrodiagnósticos confirman el enlentecimiento focal de la conducción del nervio a su paso por el carpo, si bien estos pueden ser normales en casos leves o incipientes	
TTO	El tratamiento inicialmente es conservador mediante uso de férulas de posición neutra de la mano o infiltraciones de corticoides, no obstante en caso de afectación más grave ya con pérdida de fibras sensitivas y/o motoras es necesaria la descompresión quirúrgica del nervio	

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.10 Neuropatía cubital

Raíz	C8-T1	
Plexo	Cordón medial del plexo braquial	
Trayecto	Atraviesa la axila bajo el músculo pectoral menor y continúa en el brazo en posición medial a la arteria braquial. En la parte distal del brazo atraviesa el canal epitroclear, para posteriormente avanzar al antebrazo junto al flexor profundo de los dedos. Desciende por el antebrazo hasta el carpo atravesando entre el hueso pisiforme y el gancho del ganchoso (canal de Guyon)	
Motor	• Al salir del canal epitroclear da ramas a los músculos cubital anterior (C8-T1) y flexor profundo de los dedos 3º y 4º (C8) • Atravesando el canal de Guyon, da ramas para los músculos abductor del 5º dedo, oponente del 5º dedo, flexor del 5º dedo, lumbricales 3º y 4º, interóseas ventrales y dorsales, aductor del pulgar y la cabeza profunda del flexor corto del pulgar	
Sensitivo	• Tras abandonar el canal epitroclear da una rama cutánea palmar que inerva la eminencia hipotenar, y una rama cutánea dorsal que inerva la cara dorsal y medial de la mano, y la cara dorsal de 4º y 5º dedo • Tras atravesar el canal de Guyon da una rama sensitiva terminal superficial que inerva la cara ventral de 4º y 5º dedos	
Clínica	Canal epitroclear (codo)	El sitio más común de neuropatía del nervio cubital es a su paso por el codo a través del canal epitroclear donde se puede encontrar comprometido sobre todo durante la flexión del codo. El cuadro se caracteriza por alteración sensitiva del borde medial de la mano y de 4º y 5º dedos, así como afectación motora de la musculatura intrínseca de la mano, con atrofia de la eminencia hipotenar de la musculatura interósea, dando lugar a una mano en aspecto «de garra». El tratamiento es inicialmente conservador con medidas higiénicas para evitar el apoyo directo del codo en superficies rígidas o el uso de ortesis nocturnas para evitar la flexión del codo durante la noche. En casos refractarios o cuando existe una importante afectación motora es necesaria la descompresión quirúrgica
	Canal de Guyon (muñeca)	El otro lugar de compresión del nervio es a nivel del canal de Guyon. Es una lesión rara que se puede producir en traumas directos contra el canal como es el caso de las contusiones en ciclistas al impactar contra el manillar, o la presencia de tumoraciones locales como quistes o gangliones. Al afectarse la rama motora profunda la clínica es eminentemente motora en la musculatura intrínseca de la mano, si bien también puede haber afectación sensitiva de la rama cutánea terminal superficial y presentar alteración sensitiva en cara palmar de 4º y 5º dedo

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.1.11 Neuropatía radial (parte 1)

Raíz	C5-C6-C7-C8	
Plexo	Cordón posterior del plexo braquial	
Trayecto	Después de salir del plexo braquial, el nervio radial desciende por detrás de la arteria axilar, entre los vientres medio y lateral del músculo tríceps. Continúa adherido al húmero en el surco espiral, donde se ubica en la porción lateral del hueso, entre los músculos braquial y braquiorradial en el cóndilo lateral. Luego, se bifurca en dos ramas, una superficial que discurre por la piel del antebrazo, y otra profunda que atraviesa el borde fibroso del músculo extensor radial del carpo, a través de la arcada de Fröhse. La rama profunda se ubica en la cara posterior de la membrana interósea y cambia su nombre a nervio interóseo posterior	
Motor	• En el surco espiral da ramas para los extensores de codo tríceps (C6-C8) y ancóneo (C6-C8) • A su paso entre los músculos braquial y supinador, da ramas para el músculo braquirradial (C5-C6) y extensor radial del carpo (C5-C6) • La rama profunda o interóseo posterior inerva músculo supinador corto (C6-C7), extensor de los dedos 2º a 5º (C7-C8), extensor propio del 5º dedo (C7-C8), extensor cubital del carpo (C7-C8), abductor largo del pulgar (C7-C8), extensor largo del primer dedo (C7-C8), extensor corto del primer dedo (C7-C8) y extensor propio del índice (C7-C8)	
Sensitivo	• En su paso por la axila antes del surco espiral, da una rama que es el nervio cutáneo posterior del brazo que inerva la cara posterior del brazo hasta el olecranon y un poco más distal la rama cutánea posterior del antebrazo que inerva la cara posterior del antebrazo hasta la muñeca • Tras atravesar los vientres del braquial y braquiorradial, la rama superficial o nervio digital dorsal inerva la cara dorsal lateral de la mano y el dorso de los dedos 1º a 4º	
Clínica	Lesión proximal (axila)	Afectación motora y sensitiva completa. Pueden ser debidas a compresiones axilares como por ejemplo la «parálisis del sábado noche» (donde los pacientes se duermen en una posición que involucra compresión constante de la axila como puede ser un banco) o por el uso de muletas que apoyen en la axila. El diagnóstico diferencial es sobre todo con lesiones proximales de plexo o radiculares
	Lesión surco espiral	Se produce un déficit motor extensor tanto del carpo como de la muñeca (con respeto motor del tríceps) característico en «mano caída», afectándose también la función del braquiorradial. Se produce también por compresión contra el húmero como en el caso de la «parálisis del sábado noche», o por fracturas del hueso

3.1.11 Neuropatía radial (parte 2)

	Síndrome interóseo posterior	La función del braquirradial está conservada. Existe una debilidad marcada para la extensión de los dedos, no obstante, está preservada la acción del músculo extensor radial del carpo aunque afectada la del extensor cubital del carpo, de forma que al intentar extender la muñeca se produce una desviación característica de la misma hacia radial. Esta lesión se produce por compresión a nivel en la arcada de Fröhse, o por traumatismos repetidos de prono-supinación
	Queiralgia parestésica	Se produce por la afectación de la rama cutánea superficial a nivel del antebrazo. Se produce un síndrome sensitivo con hipoestesia o parestesias en cara dorsal de mano y dedos, pero sobre todo a nivel de la tabaquera anatómica. Suele haber Tinel al percutir el trayecto del nervio en el antebrazo, y existen maniobras de provocación habitualmente positivas como la pronación del brazo con la muñeca en flexión cubital. El tratamiento es esencialmente conservador, aunque se pueden infiltrar corticoides en el espacio de la tabaquera en caso de asociar mucho dolor

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2 Neuropatías de miembros inferiores

3.2.1 Neuropatía obturador

Raíz	L2-L3-L4
Plexo	La unión de las raíces forma un nervio que discurre en la cara posterior del psoas por la pelvis hasta el canal del obturador, y posteriormente se dividirá en ramas anterior y posterior
Motor	Antes de dividirse da una rama al músculo obturador externo, posteriormente la rama anterior inerva músculo aductor largo, aductor corto y grácilis, y la rama posterior el músculo aductor mayor y aductor corto
Sensitivo	De la rama anterior sale una rama que inerva la cara medial del muslo
Clínica	Paresia de aducción y atrofia del compartimento medial del muslo, así como alteración sensitiva de la región medial del muslo
Causa	Agudas, sobre todo tras posturas mantenidas como en cirugías o partos

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.2 Neuropatía ilioinguinal

Raíz	L1
Trayecto	Desciende junto al nervio iliohipogástrico hasta llegar a la cresta ilíaca donde se curva para para avanzar entre el músculo oblicuo interno y transverso del abdomen, para luego descender hacia el cordón espermático/ligamento redondo y alcanzar el ligamento inguinal
Motor	Músculo oblicuo interno, músculo transverso del abdomen
Sensitivo	Piel por encima del ligamento inguinal y cara interna superior del muslo. En el varón inerva la base del pene y parte superior del escroto y en mujeres el pubis y los labios mayores
Clínica	Habitualmente sensitiva en forma de dolor en cara superior e interna del muslo y la ingle. El dolor empeora con la deambulación
Causa	Habitualmente secundarias a posturas mantenidas (cirugías) o compresiones

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.3 Neuropatía iliohipogástrico

Raíz	L1-L2
Trayecto	Atraviesa el músculo psoas, y da dos ramas, una espermática externa y otra lumboinguinal. La rama genital atraviesa el conducto inguinal y acaba en el músculo cremastérico
Motor	Músculo cremastérico (ascenso testicular)
Sensitivo	Escroto y labios mayores (rama genital) y triángulo femoral (rama lumboinguinal)
Clínica	Dolor en la región que inerva, y abolición del reflejo cremastérico

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.4 Neuropatía glúteo superior

Raíz	L4-L5-S1
Trayecto	Abandona la pelvis por la escotadura ciática mayor por encima del músculo piriforme
Motor	Músculos glúteos medio e inferior y músculo tensor de la fascia lata (abductores y rotadores internos)
Sensitivo	Ø
Clínica	Se produce una debilidad en la abducción glútea y además una desestabilización de la pelvis durante la marcha, con ascenso de la pelvis hacia el lado sano al cargar el peso en el lado afecto (signo de Trendelenburg)
Clínica	Agudas traumáticas, compresivas por hipertrofia del músculo piriforme

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.5 Neuropatía glúteo inferior

Raíz	L5-S1-S2
Trayecto	Abandona la pelvis por la escotadura ciática mayor por debajo del músculo piriforme
Motor	Músculo glúteo mayor (extensor cadera)
Sensitivo	Ø
Clínica	Debilidad para la extensión de cadera
Causas	Agudas traumáticas como inyecciones intramusculares, compresivas por hipertrofia del músculo piriforme

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.6 Neuropatía cutáneo femoral lateral

Raíz	L2-L3
Trayecto	Emerge del borde lateral del psoas, descendiendo por el lateral de la pelvis a escasos milímetros de la espina ilíaca anterosuperior para atravesar por debajo del ligamento inguinal
Motor	Ø
Sensitivo	Inerva la cara anterior y lateral del muslo
Clínica	La compresión del nervio a nivel de la espina ilíaca o del ligamento inguinal, da lugar a un cuadro de alteración sensitiva habitualmente dolorosa en la cara lateral de la pierna conocida como meralgia parestésica. El diagnóstico es eminentemente clínico, no siendo necesario salvo en casos de duda realizarse estudios de conducción nerviosa y/o imagen
Causas	Agudas por traumatismo, crónicas compresivas por protrusión del abdomen (embarazo, obesidad, ascitis), uso de ropa ceñida
TTO	Inicialmente conservador, suele resolver en meses con la pérdida de peso. En casos refractarios se puede recurrir a infiltración local de corticoides

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.7 Neuropatía femoral (Parte 1)

Raíz	L2-L3-L4
Trayecto	Es la rama más voluminosa del plexo lumbar. Desciende en el borde lateral del psoas, para posteriormente introducirse entre los vientres de psoas e ilíaco. Pasa por debajo del ligamento inguinal lateral al paquete vascular. Al llegar al muslo desciende sobre el triángulo femoral y se divide en dos ramas una anterior y otra posterior
Motor	Antes de su división inerva músculos psoas e ilíaco (flexores de cadera). Su rama anterior inerva músculo sartorio (flexión y rotación externa de cadera), y la rama posterior inerva el músculo pectíneo (aductor y flexor del muslo) y cuádriceps (extensor de rodilla)

3.2.7 Neuropatía femoral (Parte 2)

Sensitivo	De la rama anterior salen los nervios femoral cutáneo intermedio y medial que inervan la cara anterior y parte medial del muslo, y de la rama posterior nace el nervio safeno que inerva la cara medial de la pierna hasta el tobillo incluyendo el maléolo interno
Clínica	Su lesión proximal provoca atrofia de muslo y debilidad para la flexión de cadera y extensión de rodilla, así como alteraciones sensitivas en cara anterior de muslo y en región medial de la pierna. Si la lesión es inferior al ligamento inguinal, existirá preservación de la flexión de cadera, pero afectación de la extensión de rodilla
Causas	Agudas traumáticas sobre todo en posturas de tracción mantenidas durante parto o cirugía

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.8 Neuropatía ciático

Raíz	L4-L5-S1-S2-S3
Trayecto	Es el nervio más grande del cuerpo humano y se origina en el plexo lumbo-sacro. Sale de la pelvis a través del agujero ciático mayor, situado debajo del músculo piriforme. A medida que desciende por la cara posterior del glúteo, se dirige hacia el músculo que se encuentra entre el trocánter mayor y la tuberosidad isquiática, y luego desciende por la parte posterior hasta la fosa poplítea. En esta zona, el nervio se divide en dos ramas, la ciática poplítea externa e interna, aunque en realidad estos dos nervios son distintos desde su origen
Motor	Antes de dividirse, inerva los músculos isquitibiales (cabeza larga de bíceps femoral, semitendinoso, semimembranoso inervados por el ciático poplíteo interno y la cabeza corta del bíceps femoral por el ciático poplíteo externo, siendo todos musculatura L4-S2) encargados de la flexión de rodilla, y parte del músculo aductor mayor inervado también por el nervio obturador (L2-L4)
Sensitivo	Antes de su división en la fosa poplítea recoge sensibilidad de la cara posterior del muslo
Clínica	Puede ser afectado por lesiones agudas de compresión en su nivel proximal, como en el caso de las posturas prolongadas durante el parto o cirugías, o por compresión proximal alta en el síndrome del piriforme, cuando sale de la escotadura ciática mayor. En el síndrome del piriforme, se caracteriza por dolor en el glúteo que se agrava con frecuencia al adoptar una posición de pie desde una posición sentada, o al realizar una abducción prolongada del muslo con la cadera flexionada

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.9 Neuropatía peroneo (ciático poplíteo externo)

Raíz	L4-L5-S1-S2
Trayecto	Justo en la división del ciático a nivel de la parte superior de la fosa poplítea el nervio peroneo da nada más aparecer dos ramas sensitivas (n. sural lateral y n. cutáneo lateral de la pantorrilla), y posteriormente desciende para rodear la cabeza del peroné, para posteriormente dividirse en las ramas peroneo profundo y peroneo superficial
Motor	El nervio peroneo profundo inerva los músculos extensores del tobillo y los dedos tibial anterior (L4-L5), extensor largo del dedo gordo (L5-S1), extensor largo de los dedos (L5-S1), y extensor corto de los dedos (L5-S19). El nervio peroneo superficial inerva los músculos peroneos corto y largo (L5-S1) encargados de la eversión del pie
Sensitivo	Aparte de las ramas sural lateral y cutáneo lateral de la pantorrilla, el peroneo profundo inerva el primer espacio interdigital del pie, y el peroneo superficial inerva la región lateral distal de la pierna, el dorso de los pies y los dedos
Clínica	La causa más habitual de daño es la compresión a nivel de la cabeza del peroné. Este tipo de afectación puede verse por ejemplo tras posturas mantenidas como cruzar las piernas, o recolectores (enfermedad de los aceituneros). Pérdidas rápidas de peso también pueden provocar daño a este nivel. El diagnóstico es principalmente clínico, y los pacientes presentan un cuadro caracterizado por «pie caído» debido a la debilidad de extensores de tobillo y pies. En la neuropatía compresiva del peroneo el déficit sensitivo suele ser importante afectando a la cara lateral de la pierna y el dorso del pie habitualmente en forma de hipoestesia de la región
DX DIF	El diagnóstico diferencial más importante es con la radiculopatía L5 que también produce pie caído, pero a diferencia del peroneo, la extensión del dedo gordo del pie y la eversión se encuentra respetada

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

3.2.10 Neuropatía tibial (ciático poplíteo interno)

Raíz	L4-L5-S1-S2
Trayecto	Después de dividirse, el nervio ciático poplíteo interno, también conocido como nervio tibial, discurre por la cara posterior de la pierna en dirección distal. En la pantorrilla, emite una rama sensitiva conocida como nervio cutáneo sural medial, que se une a la rama sensitiva del nervio peroneo (nervio cutáneo sural lateral) para formar el nervio sural. En la porción distal de la pierna, el nervio tibial pasa por el túnel del tarso y se divide en las ramas plantar medial, plantar lateral y calcáneo medial
Motor	A nivel de la pantorrilla da ramas a los músculos flexores de tobillo y dedos, músculo gastrocnemios y sóleo (S1-S2), músculo tibial posterior (L4-L5), músculo flexor largo de los dedos (L5-S2) y flexor largo del primer dedo (S1-S2). El nervio plantar medial inerva músculo aductor del primer dedo, flexor corto de los dedos y flexor del primer dedo. El plantar lateral inerva el músculo abductor corto del 5º dedo, aductor del primer dedo, flexor del 5º dedo y músculos interóseos
Sensitivo	La rama cutánea sural medial inerva la cara posterior de la pantorrilla. El nervio plantar medial inerva la piel de los dos tercios mediales de la planta y la plantar lateral el tercio lateral de la planta. El calcáneo está inervado por la rama calcánea
Clínica	El nervio tibial es vulnerable a lesiones en varios puntos de su trayecto. Por ejemplo, en la fosa poplítea, puede ser comprimido por un quiste de Baker o tumores propios del nervio, lo que produce un déficit motor y sensitivo en todas sus ramas. Sin embargo, la zona más frecuentemente afectada del nervio tibial es su compresión en el túnel del tarso. El síntoma característico es el dolor en la planta y los dedos del pie, acompañado de debilidad en la musculatura intrínseca del pie, especialmente en la flexión y separación de los dedos. Los síntomas pueden agravarse con la postura de pie mantenida o con la presión sobre el túnel (como usar zapatos apretados) justo detrás del maléolo interno

Modificado de Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, 2017.

4. SÍNDROME DEL DOLOR REGIONAL COMPLEJO

4.1 Introducción y clínica

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) engloba una serie de síndromes previamente conocidos como distrofia simpático-refleja (DSR), causalgia, síndrome de Sudeck y osteoporosis transitoria. Este síndrome se caracteriza por dolor regional (localizado) y alteraciones sensitivas que ocurren después de un evento nocivo, siendo una lesión de partes blandas (en el 40 % de los casos), una fractura ósea (en el 25 %) o un infarto de miocardio (en el 12 %) los eventos más comunes. El dolor que se experimenta es mayor de lo esperado para el tipo de lesión sufrida, y se asocia con cambios en la coloración y temperatura de la piel, actividad sudomotora alterada y edema. El SDRC tipo I se refiere a pacientes con DSR sin una lesión nerviosa definible, mientras que el SDRC tipo II se refiere a pacientes en los cuales la lesión nerviosa puede ser delimitada (previamente conocido como causalgia). Aunque la fisiopatología del síndrome es desconocida, se cree que tiene su origen en las vías del sistema nervioso simpático y la modulación cortical central de las mismas, ya que muchos pacientes responden a bloqueos simpáticos y presentan hallazgos autonómicos prominentes. Además, se ha observado una hipersensibilidad catecolaminérgica de la zona afectada y se sabe que las alteraciones emocionales o situaciones de estrés pueden precipitar o agravar los síntomas.

4.2 Estadios clínicos

El síndrome se divide en tres etapas de progresión:

- En la primera etapa (estadio I), se presentan alteraciones sensitivas como quemazón, dolor, hiperestesia o hiperalgesia térmica y edema localizado. También pueden aparecer cambios en la temperatura y coloración de la piel.
- En la segunda etapa (estadio II), el edema progresa y se produce un engrosamiento cutáneo y del tejido articular, así como la atrofia muscular. Esta fase puede durar de 3 a 6 meses.
- En la tercera etapa (estadio III), se limita el movimiento de la extremidad afectada y se presentan contracturas dolorosas, cambios atróficos en la piel y en las uñas. En esta etapa, se pueden observar importantes desmineralizaciones óseas. Además, se pueden presentar alteraciones motoras, como temblor o distonía.

4.3 Diagnóstico

Se puede realizar el diagnóstico principalmente de forma clínica, aunque existen técnicas de evaluación autonómica que pueden ser útiles para confirmarlo, como la evaluación de la respuesta sudomotora a través de pruebas como el QSART (*quantitative su-*

domotor axon reflex test) o el sudoscan, que también pueden predecir la efectividad del bloqueo simpático. En los estadios iniciales, la gammagrafía ósea es muy sensible para el diagnóstico, aunque su utilidad disminuye a medida que la enfermedad progresa.

4.4 Tratamiento

El tratamiento es multidisciplinar, y se basa en el uso combinado de fármacos (prazosina, propranolol, nifedipino, verapamilo, algunos antidepresivos, bifosfonatos), bloqueos simpáticos y terapias cognitivo-conductuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amato A, Russell J. Focal Neuropathies of the Upper Extremities and Trunk: Radiculopathies, Plexopathies, and Mononeuropathies. En: Amato A, Russell J. Neuromuscular disorders. 2nd edition. McGrawHill; 2016:491-536.
2. Amato A, Russell J. Focal Neuropathies of the Lower Extremities: Radiculopathies, Plexopathies, and Mononeuropathies. En: Amato A, Russell J. Neuromuscular disorders. 2n dedition. McGrawHill; 2016:537-580.
3. Chad DA, Bowleey MP. Disorders of Nerve Roots and Plexuses. En: Jankovic J, Mazziota JC. Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. 8th edition. Elsevier; 2021.1829-1852.
4. Gutiérrez-Rivas E, Gutiérrez-Gutiérrez G, Goizueta G, Alonso-Ortiz A. Mononeuropatías agudas. En: Gutiérrez-Rivas Manual de enfermedades neuromusculares. 1ªedición; 2017:227-246.
5. IJspeert J, Janssen RMJ, van Alfen N. Neuralgic amyotrophy. Curr Opin Neurol. 2021 Oct 1;34(5):605-612.
6. LoRusso S. Disorders of the Cauda Equina. Continuum (Minneap Minn). 2021 Feb 1;27(1):205-224.

CAPÍTULO 84

Enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares. Miopatías congénitas. Parálisis episódicas y miotonías no distróficas

Ana Vesperinas Castro
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

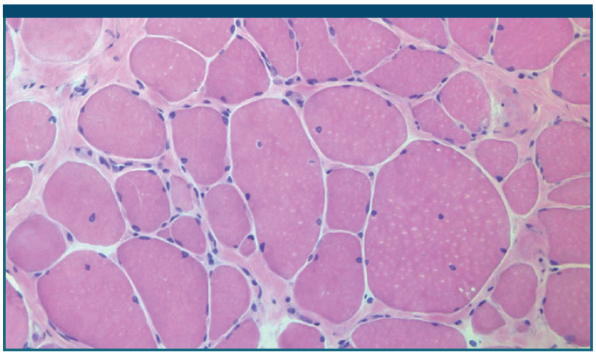
Ana Martínez Viguera
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Montse Olivé Plana
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

1. ENFERMEDAD DE DUCHENNE Y OTRAS DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son un grupo de trastornos hereditarios que se caracterizan por debilidad y atrofia muscular progresiva de distribución y gravedad variable y por un patrón distrófico en la biopsia muscular[1] (Figura 1). De forma global, presentan una prevalencia de 16,14 por 100 000 habitantes[2].

Figura 1



Biopsia muscular de un paciente afecto de una distrofia muscular de Becker, que muestra un patrón distrófico característico. Propiedad de la Unidad de Neuromuscular del Hospital Santa Creu i Sant Pau.

Se trata de un grupo clínica y genéticamente muy heterogéneo. En los últimos años, se ha producido un espectacular avance en el conocimiento de las bases moleculares de las distintas formas de distrofia, lo que permite establecer un diagnóstico genético preciso, facilitando prevenir y tratar las potenciales complicaciones específicas, asesorar a las familias desde el punto de vista genético y facilitar el desarrollo de nuevas terapias dirigidas[3].

1.1 Distrofinopatías

1.1.1 Introducción

Las distrofinopatías son un grupo de distrofias musculares causadas por una mutación (generalmente una deleción o una duplicación) en el gen de la distrofina (*DMD*), localizado en el cromosoma X. Por ello, afecta a varones mientras que las mujeres generalmente, aunque no siempre, son portadoras asintomáticas. Los diferentes fenotipos de distrofinopatías se resumen en la Tabla 1. Las distrofinopatías incluyen las enfermedades de Duchenne (DMD) y de Becker (DMB), mujeres portadoras sintomáticas, así como fenotipos intermedios, entre otros.

Tabla 1. Clasificación fenotípica de las distrofinopatías

Distrofinopatías
Distrofia muscular de Duchenne (DMD)
Distrofia muscular de Becker (DMB)
Portadoras sintomáticas
Miocardiopatía dilatada ligada al X
Síndrome de mialgias y calambres

1.1.2 Epidemiología

Las distrofinopatías son las distrofias musculares más frecuentes en niños, la prevalencia de DMD es de 19,8 por 100 000 varones nacidos vivos[4] y de menos de 8 por 100 000 para la DMB[5].

La esperanza de vida de los pacientes con DMD se ha incrementado en las últimas décadas, extendiéndose hasta la tercera o cuarta década[6], por lo que cada vez tienen mayor presencia en las consultas de neurología de adultos.

1.1.3 Fisiopatología

El gen *DMD* (*locus* Xp21.2) es uno de los genes de mayor tamaño en humanos. Codifica la distrofina, una proteína que se expresa en los músculos esquelético y cardíaco, neuronas corticales y células de Purkinje del cerebelo[7]. Su función principal es conectar la actina del aparato contráctil intracelular con la matriz extracelular. Su deficiencia comporta pérdida de estabilidad de la membrana muscular y de protección durante la contracción muscular.

Debido a su gran tamaño, la tasa de mutaciones espontáneas en el gen *DMD* es relativamente alta[8]. Las mutaciones que alteran el marco de lectura ocasionan una distrofina truncada, responsable del fenotipo grave de DMD y representan el 93 % de los casos; mientras que las mutaciones que respetan dicho marco dan lugar al fenotipo de DMB, de menor gravedad[9,10]. Existen otros factores ambientales, socioeconómicos y modificadores genéticos que pueden dar lugar a variabilidad fenotípica en pacientes con genotipo común[11].

1.1.4 Clínica

Los pacientes con DMD suelen debutar sobre los 1-3 años. Los niños afectos presentan un retraso en la adquisición de habilidades motoras, hiperlordosis lumbar, hipertrofia de pantorrillas, caídas frecuentes y dificultad para levantarse del suelo (signo de Gowers)[12].

La debilidad muscular sigue un patrón característico, con progresión de proximal a distal y pérdida de la deambulación sobre los 12-13 años. Con el curso de la enfermedad presentan debilidad diafragmática que conduce a dificultad respiratoria, así como afectación bulbar en etapas avanzadas. Pueden asociar síntomas cognitivos o conductuales, siendo frecuentes la discapacidad intelectual, autismo y/o déficit de atención[13].

En la DMB el fenotipo es más leve, e incluso puede manifestarse en edad adulta. Habitualmente la pérdida de deambulación acontece pasados los 16 años, o incluso en etapas avanzadas de la vida. Los pacientes con DMB suelen tener con mayor frecuencia afectación cardíaca, siendo esta independiente del grado de afectación muscular esquelética[14].

Existen formas de fenotipo intermedio (generalmente con pérdida de deambulación entre los 12-16 años), otras de afectación exclusivamente cardíaca y pacientes que presentan mialgias y calambres.

Las mujeres portadoras sintomáticas pueden presentar mialgias y aumento en los niveles de CK, siendo menos frecuente la debilidad muscular que, cuando existe, es asimétrica. La detección de portadoras asintomáticas es esencial para poder realizar planificación reproductiva y por el riesgo de cardiomiopatía, que debe ser valorada de manera periódica[15].

1.1.5 Pruebas complementarias

Las exploraciones complementarias empleadas en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con distrofinopatías se resumen en la Tabla 2[7,14,16-19].

1.1.6 Diagnóstico

Se debe sospechar en pacientes varones con retraso de adquisición de hitos motores (retraso de deambulación, signo de Gowers, marcha de puntillas) o hipertrofia de pantorrillas, con o sin historia familiar de DMD, así como en casos de hipertransaminasemia o hiperCKemia no explicada por otras causas[12,20]. El diagnóstico se confirma mediante estudio genético o, en su defecto, biopsia muscular, demostrando la reducción o ausencia de distrofina.

Tabla 2. Exploraciones complementarias de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con distrofinopatías

Analítica	• Suele ser la primera prueba diagnóstica empleada • Muestra CK elevadas (10-100x)
Test genético	• De elección, permite confirmar el diagnóstico de pacientes afectos y portadoras • Otorga información pronóstica relevante para planificar el manejo y detectar candidatos a tratamientos específicos o participación en ensayos clínicos • Hasta hace poco se iniciaba mediante un *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) del gen DMD para detectar delecciones o duplicaciones (mutaciones más frecuentes). Si es negativo, se puede completar con secuenciación del gen de DMD. Actualmente, en la mayoría de laboratorios se realiza mediante secuenciación de un panel de genes
Biopsia muscular	• En la actualidad, está indicada cuando los test genéticos son negativos, con el objetivo de demostrar reducción (DMB) o ausencia (DMD) de distrofina en el músculo esquelético. Para ello, se emplean técnicas de inmunohistoquímica ± *Western blot*. También permite el análisis del RNA en tejido muscular (detección de mutaciones intrónicas) cuando el test genético en sangre periférica ha sido negativo • Independientemente del grado de severidad, el patrón histológico muestra cambios distróficos característicos (necrosis y regeneración de fibras musculares con aumento de tejido conectivo y graso endomisial)
Pruebas funcionales cronometradas	• Permiten evaluar la capacidad física, siendo una herramienta útil a nivel pronóstico y como marcador de progresión en distrofinopatías y otras enfermedades neuromusculares • El más frecuentemente empleado es el test de la marcha de 6 minutos, apto para niños a partir de 4 años
RM muscular	• Permite detectar la presencia de afectación muscular profunda e identificación precoz de fibrosis muscular, sustitución grasa e inflamación • Presenta buena correlación con la función motora, siendo un buen biomarcador de la progresión en distrofinopatías y otras enfermedades neuromusculares

1.1.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades que cursan con debilidad muscular progresiva, incluyendo varias distrofias musculares de cinturas, atrofia muscular espinal, déficit de maltasa ácida, y distrofias musculares congénitas[14]. En pacientes adultos con cardiomiopatía aislada, el diagnóstico diferencial incluye causas cardiológicas primarias, infecciosas, tóxico-farmacológicas, enfermedades de depósito o autoinmunes, entre otras.

1.1.8 Tratamiento

Durante las últimas dos décadas ha habido cambios significativos en el tratamiento, con impacto en la morbimortalidad. El estándar de atención incluye uso de corticoides, asistencia ventilatoria nocturna precoz, monitorización cardiológica y, cuando se requiera, cirugía de la escoliosis[21]. Por tanto, actualmente es imperativo un diagnóstico molecular precoz para planificar un abordaje multidisciplinar (rehabilitación, ortopedia, nutrición, salud mental y apoyo social)[13,22] y seleccionar pacientes candidatos a las nuevas terapias dirigidas.

- **Corticoides**

  El empleo de corticoides orales a partir de los 4-7 años en niños con DMD permite prolongar la capacidad de deambulación 1,5-2 años y preservación de fuerza muscular en extremidades superiores, disminuir el riesgo de escoliosis y aporta beneficios cardiopulmonares[23,24]. Los más empleados son prednisona (0,75 mg/kg/d) o deflazacort (0,9 mg/kg/d)[20]. Se pueden administrar en todos los pacientes con DMD independientemente de la mutación causal.

- **Terapias mutación-específicas**

  Actualmente existen múltiples ensayos clínicos centrados en terapias mutación-específicas con resultados esperanzadores. Ataluren, aprobada por la EMA en 2014, es una molécula pequeña que permite proseguir la lectura a través de los codones de parada prematura, aplicable en pacientes con mutaciones sin sentido (hasta un 10 %)[17].

  Otros tratamientos empleados hoy en día aprobados por la FDA (no la EMA) son los oligonucleótidos antisentido, capaces de unirse al pre-RNA mensajero, restaurando el marco de lectura mediante la omisión de un exón concreto mutado (eteplirsen omite el exón-51, golodirsen y vitolarsen el exón 53, casimersen el exón 45)[21,25,26].

- **Vigilancia cardiológica**

  Se recomienda seguimiento cardiológico desde el diagnóstico o infancia temprana. El tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de angiotensina II está recomendado en varones con DMD a partir de los 10 años[22].

- **Vigilancia respiratoria**

  Evaluación de trastornos respiratorios del sueño e hipoventilación nocturna. Los pacientes se pueden beneficiar de técnicas de tos asistida, así como soporte ventilatorio.

1.1.9 Resumen/puntos clave

- Las distrofias musculares de Duchenne y Becker son causadas por variantes patogénicas (generalmente deleciones, más raramente duplicaciones o mutaciones puntuales) en el gen de la distrofina.

- La DMD constituye el fenotipo grave mientras que la DMB presenta un debut más tardío y progresión más lenta. Existen pacientes con un fenotipo intermedio, así como pacientes que presentan cardiomiopatía aislada.

- Los pacientes con DMD presentan debilidad muscular progresiva, cardiomiopatía y escoliosis. Pueden asociar afectación cognitiva. Suelen requerir silla de ruedas sobre los 12-13 años y fallecen alrededor de la tercera década de vida.

- Los pacientes con DMB presentan menor grado de afectación muscular, con deambulación preservada hasta más allá de los 16 años.

- Es importante la detección de mujeres portadoras por su posible afectación clínica, especialmente a nivel cardiológico, y para poder realizar planificación reproductiva.

- Ante la sospecha clínica en pacientes con debilidad muscular progresiva, con o sin antecedentes familiares de enfermedad, se confirma el diagnóstico habitualmente mediante estudio genético, y en menor frecuencia, biopsia muscular.

- El tratamiento con corticoides permite cambiar el curso de la enfermedad. Actualmente existen múltiples ensayos clínicos centrados en terapias mutación-específicas con resultados esperanzadores. Dichos tratamientos se deben contextualizar en un marco de abordaje multidisciplinar.

1.2 Distrofias miotónicas tipo 1 (enfermedad de Steinert) y tipo 2

1.2.1 Introducción

Son enfermedades de herencia autosómica dominante, producidas por la expansión de tripletes. La tríada clínica característica consiste en debilidad muscular progresiva, miotonía (retraso en la relajación muscular) y cataratas precoces. Son trastornos multisistémicos, pudiendo cursar con afectación a nivel cerebral, cardíaco, gastrointestinal, cutáneo, endocrino y respiratorio. Este hecho dificulta y retrasa su diagnóstico, llegando a los 7 años de retraso en la distrofia miotónica de tipo I (DM1) o 12 años en la de tipo 2 (DM2)[27].

1.2.2 Epidemiología

La DM1 es la miopatía más prevalente en el adulto; un estudio reciente de cribado genético demostró una prevalencia de 1/2100, 5 veces mayor a lo previamente reportado, por lo que probablemente esté infradiagnosticada[28]. Se desconoce la prevalencia exacta de DM2, aunque se estima menos frecuente. La esperanza de vida se sitúa sobre los 70 años en la DM1 y se estima similar a la población general en la DM2[27].

1.2.3 Fisiopatología

Las DM1 y DM2 se producen por la expansión del triplete CTG en la región 3' del gen *DMPK* en cromosoma 19 y del cuatriplete CCTG en el intrón 1 del gen *ZNF9* en el cromosoma 3 respectivamente[29]. En ambos casos dicha mutación da lugar a un mRNA tóxico, no codificante, que secuestra proteínas moduladoras del *splicing*[30], alterándolo y provocando secundariamente pérdida de funcionalidad de numerosas proteínas, hecho que justifica la afectación multisistémica[31]. Adicionalmente, presentan heterogeneidad somática, con número variable de repeticiones en distintos tejidos, explicando la pleiotropía asociada a esta enfermedad[32].

Existe correlación moderada entre el número de repeticiones y la presentación clínica y fenómeno de anticipación por rama materna en la DM1, no evidenciados en DM2[31,33].

1.2.4 Clínica

La DM1 presenta elevada heterogeneidad, existiendo cuatro formas clínicas: congénita, de inicio en la infancia, de inicio adulto (la más frecuente), y oligosintomática, de inicio tardío[34]. Las formas de inicio precoz suelen presentar síntomas más graves.

Las formas adultas cursan típicamente con miotonía, que es más marcada que en la DM2, empeora con el frío y estrés y mejora con la actividad muscular (*warm-up phenomenon*)[35]. Presentan debilidad afectando característicamente a flexores largos de los dedos, musculatura facial (ptosis), cervical y dorsiflexores del tobillo. Suele debutar entre la segunda y cuarta década de vida y progresar lentamente, siendo poco frecuente que requieran silla de ruedas[36]. Puede existir disartria y disfagia.

La causa de muerte más frecuente es el fallo respiratorio, seguida por trastornos del ritmo cardíaco. Muchos pacientes requieren implantación de un marcapasos por bloqueos de conducción y/o arritmias cardíacas. Otros síntomas incluyen cataratas precoces (<50 a), alteraciones cognitivas (fatiga, apatía y bajo coeficiente intelectual[37]), endocrinológicas (resistencia a la insulina, hipogonadismo, alteraciones tiroideas), dislipemia[38], hipersomnolencia, alteraciones gastrointestinales e hipoacusia neurosensorial.

Los pacientes con DM2 debutan de media 10 años más tarde que la DM1 del adulto[27] y suele progresar más lentamente que la DM1. No existe la forma congénita[39]. Presentan debilidad proximal, generalmente leve. La miotonía es menos frecuente, puede aparecer a nivel proximal y empeora con el calor. Es común el dolor muscular[39]. A nivel sistémico pueden presentar trastornos del ritmo cardíaco y cataratas, pero otras manifestaciones son excepcionales[38].

Ambas entidades presentan riesgo incrementado de cáncer, incluyendo melanoma, tiroides, colon y útero.

Las principales diferencias entre la DM1 y la DM2 se resumen en la Tabla 3[30,34,40].

1.2.5 Pruebas complementarias

- **Analítica**: los niveles de CK pueden estar elevados de forma leve o moderada.
- **Electromiografía**: se pueden identificar descargas miotónicas (descargas espontáneas de amplitud y frecuencia fluctuante; menos pre-

Tabla 3. Diferencias principales de las distrofias miotónicas de tipo 1 y 2

	DM1	DM2
Prevalencia	1/2100	Desconocida
Herencia; anticipación	AD; +++	AD; no
Cromosoma, *locus*, gen	19q13.3, DMPK	3q21.3, CNBP
Expansión	CTG	CCTG
Forma congénita	Sí	No
Características clínicas		
Miotonía clínica	+++	<50 %
Localización de la debilidad	Afectación facial, temporal, ptosis frecuente. Predominio distal en extremidades, progresiva afectación proximal con evolución. En estadios tardíos afectación bulbar y respiratoria	Predominio proximal en extremidades. Menos frecuente: flexor profundo de los dedos, ptosis leve
Discapacitante	A partir de los 30-50 años	A partir de los 60-85 años
Cataratas	+++	+
Dolor muscular	- / +	+++
Atrofia muscular	Facial, temporal, distal en manos, piernas	Generalmente ausente
Hipertrofia pantorrillas	-	50 %
Trastornos del ritmo cardíaco	+++	Variable
Otros síntomas	Alteraciones conductuales y cognitivas, hipersomnia, SAHS, DM, calvicie frontal en varones, hipotiroidismo, hipogonadismo, disfunción eréctil	La afectación sistémica puede aparecer pero es excepcional
Esperanza de vida	Disminuida	Normal

valente en DM2) y patrón electromiográfico con rasgos miopáticos.

- **Test genético**: permite confirmar el diagnóstico. Se realiza mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o, si las expansiones son mayores de 180 CTG, con técnicas de *Southern blot*[41].

1.2.6 Tratamiento

Las recomendaciones sobre tratamiento y revisiones periódicas se resumen en la Tabla 4[41-44].

No disponemos de terapias modificadoras del curso de la enfermedad, aunque existen ensayos clínicos en curso dirigidos a atenuar la toxicidad del RNA.

1.2.7 Resumen/puntos clave

- Las DM1 y DM2 son enfermedades autosómicas dominantes debidas a la expansión de tripletes CTG en el gen *DMPK* (DM1) y cuatriplete *CCTG* en CNBP (DM2). Pese a la heterogeneidad genética comparten manifestaciones clínicas con afectación miopática, miotonía y afectación multisistémica.
- La DM1 cursa con debilidad distal, flexores de los dedos, flexores del cuello, orofacial, faríngea y respiratoria, así como miotonía. Las formas precoces son más graves.
- La DM2 presenta un debut más tardío y suele haber un retraso diagnóstico importante. Presentan debilidad en flexores del cuello y musculatura proximal, generalmente leve. La miotonía es menos prevalente y pueden asociar mialgias.
- La causa de muerte más frecuente en la DM1 es fallo respiratorio, seguida por arritmias cardíacas.
- Son frecuentes los trastornos gastrointestinales, cataratas precoces, alteraciones endocrinológicas y riesgo incrementado de cáncer.

Tabla 4. Manejo multisistémico de pacientes con distrofia miotónica tipos 1 y 2

	Diagnóstico y seguimiento	Recomendación
Neurología	• Diagnóstico genético • Debilidad muscular, evaluación/1-2 años • Miotonía • Mialgias y calambres • Fatiga, hipersomnolencia (Epworth) • Deterioro cognitivo (test neuropsicológico)	• Consejo genético • Rehabilitación*, ortopedia, cirugía • Mexiletina (150 mg/8h), si no contraindicaciones cardiológicas • Ensayar AINE/neuromoduladores. Evitar estatinas que pueden empeorar • Psicoestimulantes (modafinilo) • Terapia cognitivo-conductual
Cardiología	• ECG anual. Ecocardiograma/3-5 años, Holter y estudios electrofisiológicos si es necesario	• Marcapasos/desfibrilador implantable. Tratamiento médico de los trastornos del ritmo
Respiratorio	• Revisión anual. Función pulmonar seriada; vigilancia de trastornos de sueño (PSG) e infecciones pulmonares	• Ventilación no invasiva (BiPAP o CPAP) • Vacunación neumococo + gripe anual
Gastroenterología	• Disfagia, náuseas/vómitos postprandiales, intestino irritable, pérdida ponderal	• Tratamiento sintomático • Valoración nutricional. Gastrostomía si disfagia grave (poco frecuente)
Oftalmología	• Revisión anual. Cataratas, ptosis	• Cirugía
Endocrinología	• Vigilancia DM. Glucosa/HbA1c anual • TSH, calcio/vitamina D, fertilidad	• Manejo similar a la población general
Urología	• Incontinencia	• Derivación urología
Dermatología	• Vigilancia pilomatrixomas y otros tumores cutáneos	• Cirugía
Oncológico	• Riesgo incrementado de melanoma, cáncer de tiroides, colon y útero	• Pruebas de cribado convencionales
Anestesia	• Riesgo incrementado de reacciones adversas farmacológicas	• Precaución con uso de fármacos anestésicos y algunos analgésicos como opioides

ECG: electrocardiograma; PSG: polisomnografía; BiPAP: *Bilevel Positive Airway*; CPAP: *Continuous Positive Airway*; TSH: hormona tirotropina.

- No existen terapias modificadoras de la enfermedad.

1.3 Distrofia facioescapulohumeral

1.3.1 Introducción

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresión variable. El 30 % de los casos son esporádicos debidos a mutaciones *de novo*[45]. La distrofia facioescapulohumeral (FSH) en su forma clásica, presenta un fenotipo característico con debilidad facial, musculatura escapular, braquial proximal, y más tarde afectación axial y de las piernas.

1.3.2 Epidemiología

La FSH es uno de los trastornos musculares hereditarios más frecuentes, siendo probablemente infradiagnosticada y con una prevalencia estimada entre 5-12/100 000[46].

1.3.3 Fisiopatología

Se distinguen dos formas genéticas, con presentación clínica indistinguible, que convergen en la pérdida de la represión epigenética del gen *DUX4* y su consecuente expresión, siendo tóxico para las células musculares[47]. El gen *DUX4* se encuentra en el cromosoma 4q, dentro de un conjunto de repeticiones del macrosatélite D4Z4, que varía entre 11-100 unidades de repetición en población sana[48]. Distinguimos:

- **Tipo I (FSH1)**: 95 % de los casos, autosómica dominante. Causada por una deleción de D4Z4, generando <10 repeticiones, hecho que produce una mayor apertura estructural de la cromatina que permite la transcripción del gen *DUX4*.

- **Tipo II (FSH2)**: 5 % restante, de carácter digénico. Presentan una reducción del número de repeticiones de D4Z4 en rango intermedio (11-30) y una variante patogénica en un factor modificador de la cromatina (genes *SMCHD1, DNMT3B o LRIF1*)[47,49].

1.3.4 Clínica

Suele debutar sobre los 15-30 años, aunque puede presentarse desde la infancia (10 %, de los casos, con fenotipos más graves) hasta época adulta tardía[50]. El curso suele ser lentamente progresivo. La esperanza de vida no se ve comprometida, aunque hasta el 20 % llega a precisar silla de ruedas sobre los 50 años[51].

Presentan un patrón de debilidad muscular asimétrico característico. Ver Tabla 5[52-54]. El dolor muscular es frecuente[55]. Recientemente se ha demostrado que algunos pacientes presentan insuficiencia ventilatoria, antes considerada infrecuente[56]. No hay afectación cardíaca.

Ocasionalmente pueden presentar manifestaciones extramusculares, incluyendo vasculopatía retiniana e hipoacusia neurosensorial, especialmente en casos con deleciones grandes, generalmente de debut infantil[57].

Existen formas atípicas, sin debilidad facial o de fijadores de la escápula, lo que puede dificultar el diagnóstico (Figura 2).

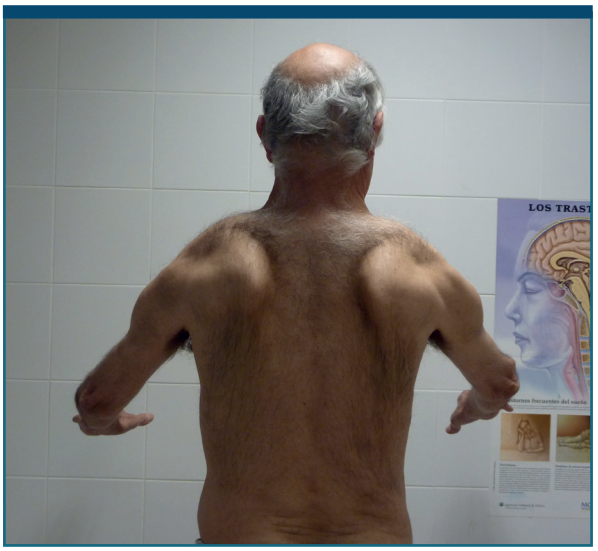
1.3.5 Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias son poco específicas. El valor de CK en suero puede ser normal o discretamente elevado. La biopsia muscular suele presentar cambios miopáticos inespecíficos. Por ello, se precisa un estudio genético para confirmar el diagnósti-

Tabla 5. Características clínicas de la debilidad muscular en FSH

Debilidad	Características
Facial	Debilidad para el cierre ocular sin ptosis ni afectación oculomotora Sonrisa asimétrica o plana Dificultad para silbar
Periescapular	Serrato anterior y romboides, respeta supraespinoso e infraespinoso Dificultad para elevar brazos >90 ° Escápula alada
Pectoral	Pliegue axilar horizontal Clavícula plana
Braquial proximal	Deltoides respetado, atrofia bíceps y tríceps (hombro en charretera)
Extremidad inferior distal	Compartimento anteroexterno (pie caído)
Abdominal	Abdomen prominente, a veces asimétrico Signo de Beevor (desplazamiento del ombligo en sentido craneal al pasar del decúbito a la sedestación)
Paraespinal	Hiperlordosis lumbar

Figura 2. Escápula alada bilateral en un paciente con distrofia facioescapulohumeral de tipo 1



Propiedad de la Unidad de Neuromuscular del Hospital Santa Creu i Sant Pau.

co. En el caso de la FSH2, por su carácter digénico, se precisa detectar las dos mutaciones patogénicas para confirmar el diagnóstico[54].

1.3.6 Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades que cursan con un patrón de debilidad similar, tal como algunas distrofias musculares de cinturas (particularmente la calpainopatía), déficit de maltasa ácida, algunas formas de miopatía miofibrilar, la miopatía causada por mutaciones en valosina (*VCP*), o algunas miopatías mitocondriales[47,58,59].

1.3.7 Tratamiento

Actualmente el manejo consiste en medidas de soporte. El ejercicio aeróbico de baja intensidad ha demostrado ser beneficioso[60].

Existen varios ensayos clínicos en curso de terapias dirigidas a la reducción de la expresión del gen DUX4[61,62].

1.3.8 Resumen/puntos clave

- La FSH es una de las distrofias musculares más frecuentes en adultos.
- Presenta un fenotipo característico de variable gravedad y dos formas genéticas distintas que convergen en la expresión del gen DUX4, normalmente silenciado.
- Ante la sospecha clínica el diagnóstico se confirma mediante test genético.
- No disponemos de tratamientos que permitan modificar el curso de la enfermedad.

1.4 Distrofias de cinturas

Este término engloba un grupo muy heterogéneo de más de 30 enfermedades musculares, de herencia autosómica recesiva o dominante, que cursan con debilidad muscular de predominio en la cintura escapular y pelviana, de inicio tras adquisición de la deambulación[63]. Presentan una prevalencia estimada de 1,63/100 000[2]. En la práctica, algunas distrofias de cinturas se presentan con debilidad distal. Las formas recesivas presentan un debut más temprano, curso en general más rápidamente progresivo y valor de CK más elevado respecto a las formas dominantes, que suelen tener un debut tardío y curso más benigno[64]. Algunas formas pueden cursar con afectación cardíaca y/o respiratoria. El diagnóstico definitivo se establece mediante análisis genético. La clasificación de las distrofias de cinturas ha sido motivo de discusión en los últimos años por el número creciente de genes identificados (Tabla 6).

Las características de las principales distrofias de cinturas se resumen en la Tabla 7.

1.5 Distrofias musculares congénitas

Constituyen otro grupo heterogéneo de enfermedades que debutan al nacimiento o durante el primer año de vida, caracterizadas por hipotonía neonatal, debilidad muscular progresiva y cambios distróficos en la biopsia muscular. En ocasiones se asocian a malformaciones cerebrales y oculares graves.

La prevalencia estimada es de 0,99/100 000[2].

Existe una tendencia creciente a realizar un estudio genético como primera prueba diagnóstica y a emplear clasificaciones genéticas en sustitución a las definiciones clásicas de fenotipos clínicos e histopatológicos[65]. El manejo requiere un equipo

Tabla 6. Clasificación actual de las distrofias musculares de cinturas basada en el patrón de herencia, gen responsable y *locus* cromosómico

Herencia autosómica dominante	LGMDD 1: DNAJB6; 7q36 LGMDD 2: TNPO3; 7q32 LGMDD 3: HNRPDL; 4q21 LGMDD 4: Calpain-3; 15q15 LGMDD 5 (Bethlem 1) COL6A1: 21q22 COL6A2: 21q22 COL6A3: 2q37
Herencia autosómica recesiva	LGMDR 1: Calpain-3; 15q15 LGMDR 2: Dysferlin; 2p13 LGMDR 3: α-Sarcoglycan; 17q21 LGMDR 4: β-Sarcoglycan; 4q12 LGMDR 5: γ-Sarcoglycan; 13q12 LGMDR 6: δ-Sarcoglycan; 5q33 LGMDR 7: Telethonin; 17q12 LGMDR 8: TRIM32; 9q33 LGMDR 9: FKRP; 19q13 LGMDR 10: Titin; 2q24 LGMDR 11: POMT1; 9q34 LGMDR 12: ANO5; 11p14 LGMDR 13: Fukutin; 9q31 LGMDR 14: POMT2; 14q24 LGMDR 15: POMGnT1; 1p32 LGMDR 16: DAG1; 3p21 LGMDR 17: Plectin 1f; 8q24 LGMDR 18: TRAPPC11; 4q35 LGMDR 19: GMPPB; 3p21 LGMDR 20: ISPD; 7p21 LGMDR 21: POGLUT1; 3q13 LGMDR 22: COL6A2; 21q22 LGMDR 23: LAMA2; 6q22 LGMDR 24: POMGNT2; 3p22 LGMDR 25: POPDC1; 6q21 LGMDR 26: POPDC3; 6q21 LGMDR 27: JAG2; 14q32 LGMDR 28: HMGCR; 5q13 LGMDR 29: SNUPN; 15q24

LGMDD: *Limb Girdle Muscle Dystrophy Dominant*; LGMDR: *Limb Girdle Muscle Dystrophy Recessive.*

multidisciplinar, con vigilancia cardiopulmonar, nutricional y ortopédica.

Algunas de las más frecuentes son las causadas por mutaciones en genes que codifican la merosina, el colágeno VI, o la lamina A/C o las que resultan de defectos en la glicosilación del α-distroglicano.

1.6 Distrofia oculofaríngea

Enfermedad que cursa de manera característica con ptosis y disfagia lentamente progresivas, así como debilidad de la musculatura proximal de los miembros inferiores en etapas avanzadas. La prevalencia varía en las diferentes etnias, estimándose de 1/100 000-1 000 000 en Europa[66]. Suele debutar sobre la quinta o sexta década de vida.

Generalmente se transmite de forma autosómica dominante, aunque existe una variante menos frecuente autosómica recesiva. Ambas formas están causadas por expansiones cortas (triplete GCN) en el gen de *PABPN1* (*poly (A) binding protein nuclear 1 protein*)[67].

En la biopsia muscular se observan vacuolas ribeteadas e inclusiones tubulofilamentosas intranucleares características al ser visualizadas con microscopio electrónico[68].

El tratamiento actual es de soporte, a veces requiriendo la colocación de una gastrostomía por riesgo de aspiraciones.

1.7 Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Es una enfermedad poco frecuente (0,39/100 000[2]) pero importante reconocer ya que da lugar a manifestaciones cardiológicas potencialmente letales[69].

Es genéticamente heterogénea, con formas de herencia ligada a X, autosómicas dominantes y recesivas. Varias formas presentan mutaciones en genes que codifican proteínas de la membrana nuclear, incluyendo la emerina (gen *EMD*), lamina A/C (*LMNA*) y nesprina 1 y 2 (*SYNE1* y *2*) entre otras[70].

Clínicamente presentan debilidad muscular lentamente progresiva, con afectación predominante humeroperoneal, contracturas articulares precoces y rigidez de la columna[3,70]. Típicamente causa trastornos de conducción cardíacos y/o cardiomiopatía dilatada, por lo que se recomienda la implantación de un desfibrilador de forma preventiva.

2. MIOPATÍAS CONGÉNITAS

2.1 Introducción

Las miopatías congénitas engloban un conjunto heterogéneo de enfermedades clínicamente caracterizadas por debut neonatal con hipotonía y debilidad muscular de curso estático o lentamen-

Tabla 7. Resumen de las características de las distrofias de cinturas más frecuentes (Parte 1)

Gen	Prevalencia	Debut	Patrón de debilidad	Afectación cardiaca	Afectación respiratoria	Particularidades	Pérdida de la deambulación	Nivel de CK	Biopsia
Calpaina-3 •AR •AD	La más frecuente	Primera a quinta década (precoz las formas AR)	Predominio de musculatura proximal de EEII y abdominal. Asocian debilidad de cintura escapular. Respeto facial	No	No		20 años tras el debut. 50 % en la 3ª década	Normal a 11000 U/L	Cambios distróficos. Focos de eosinófilos. Ausencia o reducción de Calpaina en *Western blot*
Disferlina •AR	2ª en frecuencia, 1ª en Asia	15-30 años	Inicio en EEII con debilidad del compartimento posterior de pierna (distal) y anterior y posterior proximal. Afectación de brazos de predominio distal	No	Rara, tardía en la enfermedad	Diferentes fenotipos de afectación distal (miopatía de Miyoshi), proximal y distal, de inicio tardío, elevación de CK asintomática o mialgias aisladas…	Suele mantenerse más allá de la cuarta década	5000-30000 U/L	Cambios distróficos. Algunas mutaciones se asocian a infiltrados inflamatorios
α-sarcoglicano •AR	5-10 %	2-15 años.	Afectación simétrica de predominio proximal Fenotipos graves cursan con escápula alada y predominio en cuádriceps	Raramente	Sí, con VMNI	Hipertrofia de gemelos Existe un fenotipo de intolerancia al ejercicio y mialgias	2ª-4ª década Fenotipos más leves de inicio tardío pueden mantenerla	>5000	Cambios distróficos Ausencia de alfa-SG en la tinción específica
β-sarcoglicano •AR	Común en población amish	Primera década	Fenotipo grave con debilidad proximal y escápula alada	Más frecuente que en otros sarcoglicanos		Hipertrofia muscular Macroglosia	Segunda década	>5000	Cambios distróficos y ausencia de todos los sarcoglicanos en tinción específica
δ-sarcoglicano •AR	La menos frecuente de SG	Primera década	Debilidad simétrica proximal grave	No		Hipertrofia de gemelos Calambres Fallecimiento en 2ª década	1ª-2ª década	X10-x50 U	Cambios distróficos y ausencia de SG en tinción específica
γ-sarcoglicano •AR		Primera década	Debilidad grave de predominio proximal. Fenotipo similar a DMD	En ocasiones, especialmente tardía	En la tercera década	Macroglosia, hipertrofia de gemelos Puede presentar un fenotipo con debilidad parcheada y respeto de cuádriceps	10-35 años	Valores muy elevados	En ocasiones puede haber cambios inflamatorios Ausencia de gamma-SG con el resto de SG normales o reducidos
***Fukutin-related protein* (FKRP)** •AR	Típica en norte de Europa	Más del 50 % en la infancia	Debilidad de predominio proximal en EEII (aductor, psoas y cuádriceps) y EESS (periescapular, bíceps, tríceps). En casos tardíos, debilidad facial	Miocardiopatía dilatada y fibrosis miocárdica	Hasta el 30 % necesidad de VMNI	Mioglobinuria y mialgias con ejercicio	En la adolescencia en casos de inicio precoz	X10	Cambios distróficos

Tabla 7. Resumen de las características de las distrofias de cinturas más frecuentes (Parte 2)

Gen	Prevalencia	Debut	Patrón de debilidad	Afectación cardiaca	Afectación respiratoria	Particularidades	Pérdida de la deambulación	Nivel de CKs	Biopsia
Anoctamina 5 •AR	10-20 %	3ª-4ª década	Predominio en cuádriceps y bíceps con respeto de abduc-ción de hombro Frecuentemente asimétrica	Cardiomiopatía dilatada o hipertrófica. Trastornos de conducción	No	Frecuentes calambres, mialgias en gemelos. Fatiga. En casos raros, rabdomiollisis	Se mantiene, progresión lenta	Normal a 35000 U/L	Cambios distróficos. Depósito amiloide en el 50%
Colágeno VI •AD •AR		2-80 años Las formas de inicio infantil se denominan miopatía de Ulrich; las adultas, miopatía de Bethlem	Debilidad axial y proximal de extremidades	10 % trastornos del ritmo	Sí, pero VMNI poco frecuente	Contracturas articulares, hiperlaxitud distal Cicatrices hipertróficas (queloides) Hiperqueratosis folicular	Habitualmente curso lento y benigno. Pérdida de ambulación en la 6ª-7ª década	Normal a 2000 U/L	Cambios distróficos

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; CK: *creatin kinasa*; SG: sarcoglicanopatía.

te progresivo[71,72], que se definen en base a las características histopatológicas observadas en la biopsia muscular.

Históricamente, estas enfermedades se han clasificado en cuatro subtipos histopatológicos principales: miopatías nemalínicas, miopatías con *cores*, miopatías centronucleares y miopatías con desproporción congénita del tipo de fibras[73,74]. Junto a estos grandes subtipos, existen otras formas menos frecuentes, a menudo clasificadas en otros grupos.

Con el desarrollo de las nuevas técnicas de secuenciación masiva del ADN, en los últimos años se ha hecho más evidente que establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo clínico e histopatológico en estas enfermedades es complejo. Mutaciones en distintos genes pueden dar lugar a fenotipos similares, mientras que variantes en un mismo gen pueden dar cuadros clínica e histológicamente heterogéneos[71,75].

2.2 Epidemiología

Las miopatías congénitas son la causa del 14 % de casos de hipotonía neonatal[76].

Se estima que la prevalencia de estas enfermedades en Estados Unidos es de 1/26 000 niños en edad pediátrica; mientras que la prevalencia poblacional en Reino Unido alcanza 1/35 000 personas[77].

2.3 Fisiopatología

Las miopatías congénitas son enfermedades genéticamente determinadas que afectan a proteínas del músculo esquelético[78].

En los últimos años, se ha incrementado la idea de que los diferentes hallazgos histológicos no representan entidades patológicas diferenciadas, sino que constituyen una manifestación de los procesos fisiopatológicos subyacentes y que pueden ser comunes a mutaciones en diferentes genes, explicando la variabilidad en el genotipo-fenotipo de estas enfermedades[79].

La mayoría de las proteínas implicadas mutadas en estas enfermedades están relacionadas con el proceso de acoplamiento excitación-contracción, un conjunto de eventos encargados de la transformación del potencial eléctrico de la fibra muscular en un estímulo químico capaz de desencadenar la contracción muscular[78,80]. Otras proteínas implicadas participan

en el ensamblaje e interacción de los filamentos del sarcómero. Mecanismos más infrecuentes pueden implicar defectos en las mitocondrias, en unión neuromuscular, o en la autofagia, entre otros[78,79].

2.4 Clínica

El espectro clínico es muy variable, pudiendo presentarse como formas neonatales con debilidad generalizada grave hasta pacientes adultos con debilidad sutil[71,75].

La mayor parte de los pacientes debuta en periodo neonatal en forma de hipotonía[73,81] que se puede manifestar con una postura en abducción de las caderas denominada *frog leg position*[82]. Los niños afectos presentan debilidad muscular, observándose una reducción de los movimientos antigravitatorios[73,82]. Si hay afectación de la musculatura facial y bulbar pueden causar problemas de alimentación e insuficiencia respiratoria, con necesidad de soporte enteral y ventilación mecánica[81,83].

Si la debilidad está presente en el periodo antenatal, la reducción de movimientos fetales da lugar a polihidramnios y contracturas articulares, con deformidades en forma de artrogriposis distal o pie equinovaro[84]. Además, son características otras dismorfias tales como *pectum excavatum*, hiperlaxitud que favorezca la dislocación de cadera o pies cavos si hay debilidad en la musculatura distal[85,86].

Un rasgo típico en algunas formas es el cráneo dolicocéfalo con cara alargada y paladar ojival, propio de la debilidad facial (facies miopática)[73]. Además, puede aparecer ptosis y oftalmoparesia que guían el diagnóstico hacia ciertos genotipos[84,87].

Salvo las formas más graves, muchos pacientes adquieren las habilidades motoras y la ambulación independiente en un periodo normal inferior a los 18 meses. El curso suele ser estable o lentamente progresivo[81,83]. Sin embargo, en algunos pacientes, la afectación respiratoria puede ser desproporcionada a la debilidad de las extremidades, pudiendo necesitar ventilación mecánica incluso en pacientes que conservan la deambulación[84].

Por último, existen manifestaciones extramusculares que se pueden presentar con más frecuencia en determinadas enfermedades. La aparición de cardiomiopatía puede sugerir mutaciones en gen de la titina (*TTN*) o en *MYH7*. Otra asociación es el riesgo de hipertermia maligna en pacientes con mutaciones en *RYR1*, cuadros de fiebre o incluso rabdomiólisis desencadenado por la exposición a determinados anestésicos[84,86].

2.5 Pruebas complementarias

2.5.1 Análisis de sangre

Los niveles de CK suelen ser normales o estar ligeramente elevados, lo que puede ayudar en el diagnóstico diferencial con las distrofias musculares congénitas, que suelen presentar niveles más altos[74].

2.5.2 Resonancia magnética

La resonancia magnética muscular es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de las miopatías congénitas, y en general de las enfermedades neuromusculares, puesto que permite identificar patrones característicos de una determinada entidad lo que a su vez facilita guiar el diagnóstico genético[88]. Es también útil para detectar cambios subclínicos que apoyen la patogenicidad de una variante genética identificada, así como para seleccionar el músculo adecuado para llevar a cabo la biopsia muscular (Figura 3). Finalmente, la RMN es útil para el seguimiento evolutivo y monitorización de respuesta a tratamientos.

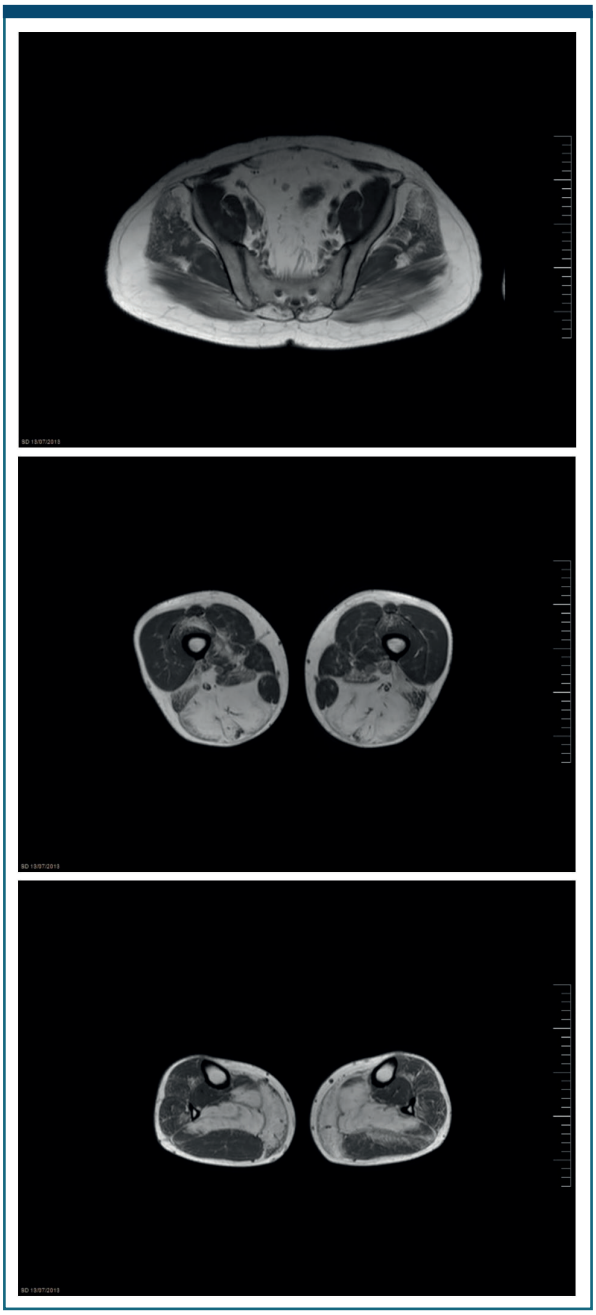
2.5.3 Biopsia muscular

Los hallazgos histopatológicos más comunes y que se han utilizado clásicamente para clasificar las miopatías congénitas son:

- **Bastones nemalínicos**: son pequeñas inclusiones de proteínas presentes en la línea Z de los sarcómeros. Pueden ser variables en cuanto al número, distribución por tipo de fibra y localización en el interior de la fibra[74,84].

- ***Cores***: áreas redondeadas de la fibra muscular que no presentan actividad con enzimas oxidativas, dejando zonas claras que traducen una ausencia de mitocondrias y desorganización sarcomérica[89]. Pueden ser únicos o múltiples y situarse en el centro o la periferia de la fibra. Un subtipo particular son los ***multiminicores***, múltiples áreas focales sin actividad oxidativa, de menor tamaño que los *cores*[84].

Figura 3



RMN muscular de un paciente afecto de una distrofia muscular cinturas por mutación en el gen de la disferlina (LGMDR2). Nótese la importante sustitución adiposa en los músculos del compartimento posterior del muslo, así como del sóleo y gemelo externo a nivel de las piernas. Propiedad de la Unidad de Neuromuscular del Hospital Santa Creu i Sant Pau.

- **Núcleos centrales**: aumento de núcleos en posiciones internas y/o centrales de la fibra, característica principal de las miopatías centronucleares[90].

- **Desproporción congénita del tipo de fibras**: este patrón se observa cuando las fibras de tipo 1 tienen un diámetro al menos un 40 % menor que las de tipo 2, y además existe un predominio de ellas. Este hallazgo ha de ser el principal en la biopsia para definir el subtipo histopatológico[84].

2.5.4 Estudios genéticos

Establecer un diagnóstico molecular es fundamental en pacientes con una miopatía congénita. Esto nos permitirá conocer mejor la historia natural de las enfermedades y dar información pronóstica a los pacientes y familiares, y facilita la oportunidad de ofrecer consejo genético y el desarrollo de nuevas terapias[76].

La heterogeneidad clínica y el solapamiento de los hallazgos histológicos a menudo dificultan alcanzar un diagnóstico preciso. Hoy en día, gracias a la implementación de las técnicas de secuenciación masiva del ADN, se llega a obtener el diagnóstico molecular hasta en un 60-70 % de los pacientes[73,81,91,92].

La lista de genes asociados a miopatías congénitas se encuentra en creciente expansión (Tabla 8).

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de las miopatías congénitas requiere una aproximación sistemática, englobando los datos clínicos, semiológicos y una historia familiar detallada, los datos de la resonancia muscular, el examen exhaustivo de las biopsias musculares y el resultado del estudio genético[76].

Los diferentes subtipos de miopatías congénitas se resumen en la Tabla 9.

2.7 Diagnóstico diferencial

La presentación clínica de las miopatías congénitas no suele ser específica y puede existir un solapamiento con otras enfermedades neuromusculares. El diagnóstico diferencial incluye las distrofias musculares congénitas, la distrofia miotónica congénita, síndromes miasténicos congénitos, algunas miopatías metabólicas y mitocondriales o la atrofia muscular espinal. Además, existen otros síndromes no neuromusculares que pueden presentarse con hipotonía neonatal, tales como el síndrome de Prader-Willi[82,86].

Existen algunos hallazgos que pueden constituir «banderas rojas» que nos deben hacer pensar diag-

Tabla 9. Clasificación de las miopatías congénitas según histopatología, principales etiologías genéticas de cada subgrupo y características diferenciales de las formas más frecuentes

Categoría principal	Características generales	Genes causantes	Características diferenciales
Miopatía nemalínica	Cuatro formas clínicas: • Neonatal severa (16 %), formas graves con necesidad de soporte ventilatorio • Forma congénita intermedia • Congénita típica, la más frecuente: debilidad leve-moderada de músculos axiales y proximales, 75 % mantienen ambulación • Formas tardías con debut adulto Elevada frecuencia de afectación bulbar: 66 % asistencia ventilatoria y 55 % tienen disfagia Biopsia: presencia de bastones nemalínicos	*Nebulina (NEB)*	Autosómica recesiva Causa más frecuente (hasta un 50 %)
		α-actina (ACTA1)	Autosómica dominante > recesiva Segunda en frecuencia (15-25 %) pero 50 % de las formas congénitas graves (formas *de novo*)
		Otras causas: • *α-Tropomiosina (TPM3)* • *β-Tropomiosina (TPM2)* • *Troponina-T (TNNT1)* • ...	
Miopatía con *cores*	*Cores* centrales:	*Rianodina-1 (RYR1)*	Suelen ser formas AD Formas benignas, escasa afectación respiratoria Son típicas las deformidades musculoesqueléticas Riesgo de hipertermia maligna en algunos pacientes
	Multiminicores	• *Selenoproteína (SEPN1)*	SEPN1 constituye hasta el 50 %. Fenotipo con debilidad axial grave y escoliosis que dan un trastorno restrictivo. Insuficiencia ventilatoria desproporcionada a la debilidad de las extremidades
		• *RYR1*	Formas AD o AR. Las recesivas suelen ser más graves y afectar a músculos oculomotores
		• *Cadena pesada de la miosina 7 (MYH7)* • *Titina* • ...	Sospechar MYH7 y TTN si hay asociación con cardiopatía
Miopatías centronucleares	Formas autosómicas	• *Dinamina 2 (DNM2)*	Miopatía AD con debilidad variable pero suele involucrar oculomotores y músculos distales
		• *Striated Muscle Enriched Protein Kinase (SPEG).*	Fenotipo similar a MTM1 pero más leve
		• *Titina (TTN)* • *Bridging Integrator-1 (BIN1)* • *Otras*	Asociación frecuente a cardiopatía Severidad variable
	Formas ligadas al X	• *Miotubularina 1 (MTM1)*	El 80 % de casos debuta en periodo neonatal con debilidad grave y necesidad de soporte enteral y ventilatorio. 25 % fallece en el primer año
Desproporción congénita del tipo de fibra	En la biopsia: las fibras de tipo 1 son al menos un 40 % más pequeñas que las de tipo 2	• *α-Tropomiosina (TPM3)*	Es la causa más frecuente (25-50 %). Formas habitualmente leves que mantienen la ambulación
		• *RYR1*	20% de pacientes, más similar a formas recesivas
		• α-actina (ACTA1) • SEPN1 • MYH7	

nósticos alternativos. Por ejemplo, la asociación con hiperreflexia o patología del sistema nervioso central es más sugestiva de las distrofias musculares congénitas. Las fasciculaciones en la lengua pueden orientar a una atrofia muscular espinal. La acidosis metabólica, alteraciones hepáticas o empeoramiento clínico desencadenado por estresores metabólicos suele sugerir una miopatía metabólica[84].

2.8 Tratamiento

En el momento actual, no existe un tratamiento modificador de la historia natural de las miopatías congénitas, por lo que el manejo es sintomático.

En el año 2012, el International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies, publicó un documento de consenso para guiar el cuidado de pacientes con miopatías congénitas[93]. En estas guías se establece la necesidad de un abordaje interdisciplinar con implicación de neurólogos, genetistas, rehabilitadores, fisioterapeutas, logopedas, traumatólogos y ortopedistas, neumólogos y nutricionistas.

Hoy en día se encuentran en desarrollo múltiples estrategias terapéuticas que abarcan desde diferentes fármacos que pueden favorecer la contracción muscular o disminuir el papel de la fibrosis y atrofia; terapias de reemplazamiento de las proteínas disfuncionantes o terapia génica dirigida con resultados prometedores en algunas enfermedades[94,95].

2.9 Resumen/puntos clave

- Las miopatías congénitas constituyen un grupo de enfermedades musculares con gran heterogeneidad clínica y genética.
- El cuadro clínico típico se caracteriza por un debut neonatal con hipotonía y debilidad de predominio proximal y una evolución lentamente progresiva. En la mayor parte de los pacientes el pronóstico viene determinado por la afectación respiratoria.
- Clásicamente estas enfermedades se han clasificado en función de los hallazgos histopatológicos en cuatro subgrupos: miopatías nemalínicas, miopatías con *cores*, miopatías centronucleares y desproporción congénita del tipo de fibras.
- Actualmente se conocen más de treinta genes relacionados con miopatías congénitas. A pesar de ello, hasta un 25-30 % de los pacientes permanece sin diagnóstico genético.
- No existe un tratamiento capaz de modificar el curso de estas patologías, por lo que el manejo se debe basar en el soporte de los síntomas y complicaciones mediante equipos multidisciplinares.

3. MIOTONÍAS NO DISTRÓFICAS

3.1 Introducción

Las miotonías no distróficas son un conjunto de enfermedades causadas por mutaciones en los genes que codifican proteínas de los canales iónicos de la membrana de la fibra muscular[96]. La principal característica clínica es el retraso en la relajación del músculo esquelético tras la contracción voluntaria o la percusión, lo que se conoce como miotonía[96,97].

La Figura 4 muestra una clasificación según la alteración genética y fisiopatológica.

3.2 Epidemiología

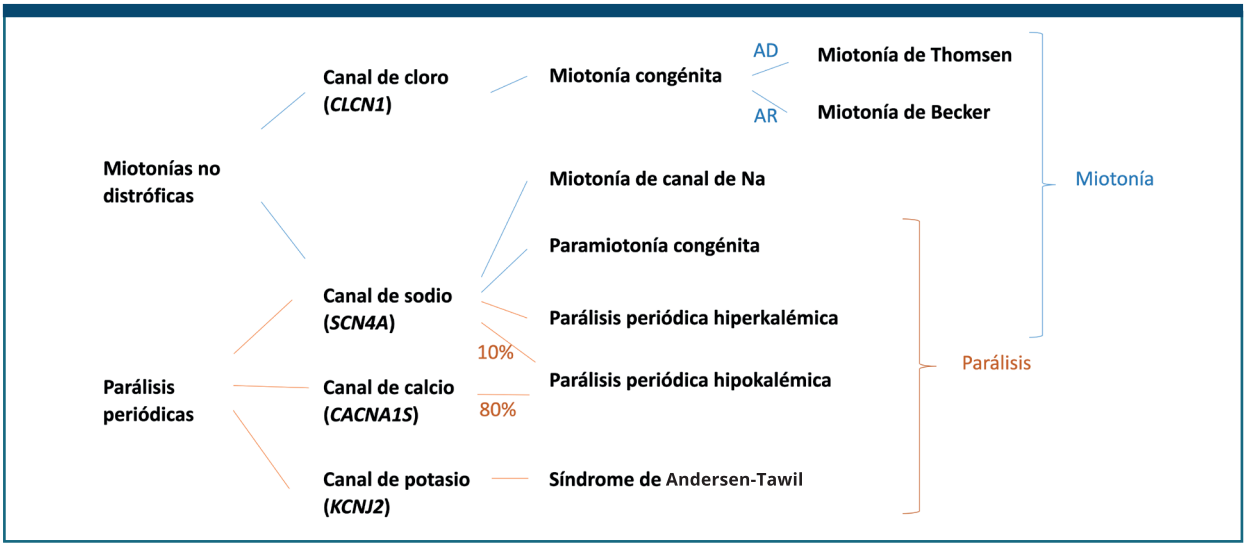
Se trata de enfermedades raras con una prevalencia estimada de grupo de 1/100 000 habitantes, siendo más frecuentes las causadas por mutaciones en el gen que codifica el canal de cloro (*CLCN1*) canal de cloro (0,2-7,3 cada 100 000 personas)[97,98].

3.3 Fisiopatología

El potencial de acción del músculo se genera a través de la activación de canales de sodio dependientes de voltaje, mientras que la repolarización y el mantenimiento del potencial de reposo de la membrana dependen principalmente de la actividad de canales de cloro y, en menor medida, de potasio.

Mutaciones causantes de pérdida de función en proteínas del canal de cloro o de ganancia de función en canales de sodio generan un estado de hiperexcitabilidad de la fibra muscular de forma que, tras una despolarización inicial por contracción voluntaria, se producen una serie de descargas anómalas que impiden la relajación normal del músculo. Estas descargas sostenidas son lo que se

Figura 4. Las canalopatías del músculo esquelético, según etiología genética y fisiopatológica, y sintomatología



identifica en estudios electrofisiológicos como miotonía eléctrica[99,100].

3.4 Clínica

El síntoma principal es la miotonía, que se suele describir por los pacientes como «rigidez». La miotonía puede empeorar con factores ambientales como el frío o el estrés emocional[98].

En algunas formas, pueden presentar episodios de debilidad transitoria y, en algunos casos, desarrollar debilidad fija en fases tardías de la enfermedad, generalmente en musculatura proximal[98]. Las características epidemiológicas y clínicas de las diferentes formas de miotonía no distrófica se resumen en la Tabla 10.

La fatiga y dolor muscular son síntomas frecuentes, que impactan en la calidad de vida lo que justifica la necesidad de optimizar el manejo de estos pacientes[100,101].

En la exploración física, además de la miotonía, un hallazgo típico es la musculatura hipertrófica, que concede a algunos pacientes un aspecto hercúleo[97].

3.5 Diagnóstico

Ante la sospecha clínica, el primer paso en el proceso diagnóstico es el estudio electrofisiológico, que permitirá confirmar la presencia de miotonía eléctrica[102].

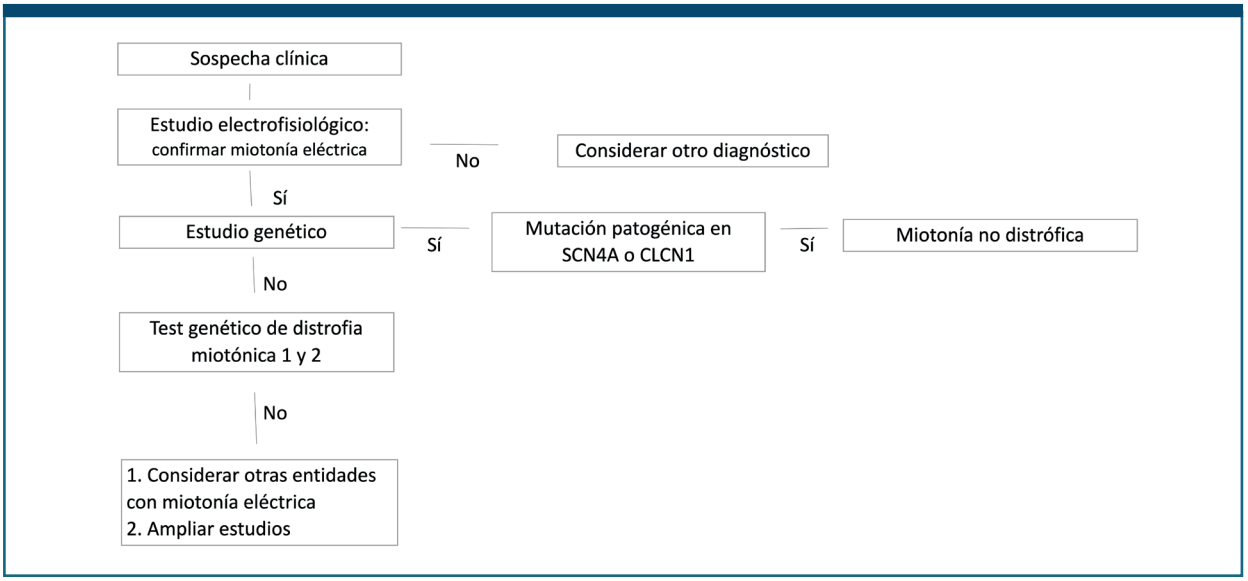
Tabla 10. Características principales de las miotonías no distróficas

	Miotonía congénita	Paramiotonía congénita
Prevalencia	0,2-7,3/100 000	0,17/100 000
Gen causante	*CLCN1*	*SCN4A*
Herencia	AD o AR	AD
Fisiopatología	Pérdida de función	Ganancia de función
Edad de debut	1ª-2ª década	Más precoz (1ª década)
Miotonía	Predominio en piernas	Predominio en cara
Exposición al ejercicio	Mejora con ejercicio *(Warm-up phenomenon)*	Empeoran con ejercicio (Miotonía paradójica)
Empeoramiento con el frío	Presente	Más frecuente
Debilidad transitoria	Debilidad transitoria (segundos) al iniciar el movimiento	Episodios de debilidad de horas tras el ejercicio
Debilidad fija	Miotonía de Becker	Más frecuente
Hipertrofia muscular	Sí, sobre todo gemelos	Sí, generalizada

El diagnóstico de certeza se establece mediante el estudio genético de los genes CLCN1 y SCN4A[101].

En caso de no confirmarse, en un paciente con miotonía clínica o eléctrica, es necesario descartar una distrofia miotónica. Aunque la presentación clínica es diferente y las manifestaciones sistémicas pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, se han descrito casos de distrofias miotónicas con un

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de las miotonías no distróficas



fenotipo leve que solo presentan miotonía[98,101]. El algoritmo diagnóstico de las miotonías no distróficas se resume en la Figura 5.

3.6 Tratamiento

El tratamiento comienza por reconocer y evitar la exposición a los desencadenantes ambientales en la medida de lo posible.

El tratamiento farmacológico se basa fundamentalmente en bloqueantes de canal de sodio. La mexiletina se considera la primera línea de tratamiento y es el único fármaco aprobado con esta indicación. Este medicamento ha demostrado reducir la miotonía clínica y mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero debido a su potencial arritmogénico, está indicado realizar una valoración cardiológica con ECG previo y al mes de tratamiento[101,103].

Otra consideración a tener en cuenta es la posibilidad de complicaciones con la exposición a relajantes musculares despolarizantes durante la anestesia, pudiendo inducir una crisis miotónica que puede dar lugar a espasmos laríngeos y maseterinos, provocando un compromiso de la vía aérea[103].

3.7 Resumen/puntos clave

- Las miotonías no distróficas son un grupo de enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican canales de cloro (miotonía congénita) o de sodio (paramiotonía y miotonía del canal de sodio) clínicamente caracterizadas por la dificultad para la relajación muscular tras una contracción voluntaria.

- La manifestación principal es la miotonía clínica, referida en forma de rigidez por los pacientes. El dolor muscular y la fatiga son síntomas comunes que impactan de manera negativa en la calidad de vida de los pacientes.

- La electromiografía constituye el primer paso para demostrar la presencia de miotonía eléctrica. El *gold standard* para el diagnóstico es el estudio genético. En pacientes con miotonía y estudio genético negativo, se deben plantear como alternativa diagnóstica las distrofias miotónicas.

- El tratamiento se basa principalmente en evitar la exposición a desencadenantes y bloqueantes de canales de sodio que han demostrado mejorar la miotonía.

4. PARÁLISIS PERIÓDICAS

Las parálisis periódicas son un conjunto de patologías neuromusculares hereditarias, autosómico dominantes, causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas de los canales relacionados con el transporte de sodio, potasio y calcio en la fibra muscular[97].

Se caracterizan por episodios paroxísticos de debilidad aguda que pueden durar de minutos a días y que son variables en gravedad y duración. En el caso del síndrome de Andersen-Tawil estos episodios se asocian a dismorfismos y cardiopatía. Los subtipos de parálisis periódicas, las características diferenciales y tratamientos específicos se resumen en la Tabla 11.

En cuanto al diagnóstico, el *gold standard* es el estudio genético, pero hasta en un 30 % de los casos no se alcanza el diagnóstico molecular[104]. En estos casos, es fundamental descartar causas de parálisis periódica secundaria, por ejemplo, por alteraciones tiroideas[96].

El manejo de estos pacientes en la fase aguda depende de los niveles plasmáticos de potasio. En cuanto a la fase crónica, el tratamiento con inhibidores de anhidrasa carbónica (acetazolamida o diclorfenamida) ha demostrado reducir la frecuencia y duración de las crisis[103,104].

4.1 Resumen/puntos clave

- Las parálisis periódicas son enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican canales de sodio, potasio o calcio.
- Cursan con episodios de debilidad flácida arrefléctica de gravedad y duración variables. Las crisis pueden asociarse a alteraciones de los niveles de sodio plasmático.
- El *gold standard* para el diagnóstico es el estudio genético.

Tabla 11. Características principales de los tipos de parálisis periódicas

	HipoPP	HiperPP	Síndrome Andersen-Tawil
Prevalencia	El más frecuente (0,1/100 000)	1/200 000	1/1 000 000
Herencia	AD	AD	AD
Genética	80 % CACNA1S 10 % SCN4A	SCN4A	KCNJ2
Canal disfuncionante	80 % canal de calcio 10 % canal de sodio	Canal de sodio	Canal de potasio
Edad de presentación	5-35 años	<10 años	1ª-2ª década
Episodios de debilidad	Presentes	Presentes	Presentes
Duración	Horas a días	1-4 horas	1-36 horas
Niveles de potasio ictal	<2,5 mEq/L	Alto o normal	Normal/alto/bajo
Desencadenantes	Carbohidratos Alcohol Descanso tras ejercicio	Dieta rica en K+ Ayuno Descanso tras ejercicio Estrés emocional Embarazo	Descansos prolongados Descanso tras ejercicio
Clínica asociada	Debilidad proximal fija	Debilidad proximal fija (80 %) Miotonía o paramiotonía	Cardiopatía (arritmias ven-triculares, QT largo, onda U prominente) Dismorfismos
Tratamiento en fase aguda	Ejercicio suave Reposición de K+ (preferiblemente V.O.) Evitar sueros glucosados	Ejercicio suave Ingesta de carbohidratos Betaagonistas (salbutamol)	Depende de los niveles de potasio durante la crisis
Medidas preventivas	Evitar CH Suplementos de K+	Ingesta frecuente de CH Evitar comidas ricas en K+	Monitorización cardíaca
Tratamiento farmacológico crónico	Diclorfenamida Acetazolamida Diuréticos ahorradores de K+	Diclorfenamida Acetazolamida Tiazidas	Depende de los niveles de potasio durante las crisis Valorar necesidad de anti-arrítmicos

- El tratamiento en fase aguda se basa en la normalización de los niveles de potasio. En fase crónica, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden ser útiles.

- Es fundamental hacer un estudio cardiológico para la detección precoz de arritmias ventriculares que pueden asociarse con el síndrome de Andersen-Tawil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emery AE. The muscular dystrophies. Lancet. 2002 Feb;359(9307):687-95.
2. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol. 2016 Jan 24;43(1):163-77.
3. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2019 Nov;394(10213):2025-38.
4. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2020 Dec 5;15(1):141.
5. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2014 Jun;24(6):482-91.
6. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy. Neurology. 2021 Dec 7;97(23):e2304-14.
7. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Prim. 2021 Feb 18;7(1):13.
8. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet. 2016 Mar;53(3):145-51.
9. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. Genomics. 1988;2(1):90-5.
10. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. Hum Mutat. 2015 Apr;36(4):395-402.
11. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. Lancet Neurol. 2003 Dec;2(12):731-40.
12. Fox H, Millington L, Mahabeer I, van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. BMJ. 2020 Jan 23;368(January):l7012.
13. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):445-55.
14. Lee BH. The Dystrophinopathies. Contin Lifelong Learn Neurol. 2022 Dec;28(6):1678-97.
15. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, von Niederhausern A, Gurvich OL, Swoboda KJ, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. Neuromuscul Disord. 2010 Aug;20(8):499-504.
16. Salas AC. Distrofia muscular de Duchenne. An Pediatría Contin. 2014 Mar;12(2):47-54.
17. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología. 2019;34(7):469-81.
18. Flanigan KM. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. Neurol Clin. 2014 Aug;32(3):671-88.
19. Ropars J, Gravot F, Ben Salem D, Rousseau F, Brochard S, Pons C. Muscle MRI. Neurology. 2020 Jan 21;94(3):117-33.
20. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol. 2018 Mar;17(3):251-67.
21. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Curr Opin Neurol. 2019 Oct;32(5):722-7.
22. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018 Apr;17(4):347-61.
23. Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. Muscle Nerve. 2013 Jul;48(1):55-67.
24. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. Lancet. 2018 Feb;391(10119):451-61.

25. Markati T, Oskoui M, Farrar MA, Duong T, Goemans N, Servais L. Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. Lancet Neurol. 2022 Sep;21(9):814-29.
26. Elangkovan N, Dickson G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2021;8(s2):S303-16.
27. Hamel JI, McDermott MP, Hilbert JE, Martens WB, Luebbe E, Tawil R, et al. Milestones of progression in myotonic dystrophy type 1 and type 2. Muscle and Nerve. 2022;66(4):508-12.
28. Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, Newcomb T, Imburgia C, Dunn D, et al. Population Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of State-wide Blood Screening Program. Neurology. 2021 Jan 20;96(7):10.1212/WNL.0000000000011425.
29. Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. Biochem Soc Trans. 2009 Dec 1;37(6):1281-6.
30. Meola G. Myotonic dystrophy type 2: The 2020 update. Acta Myol. 2020;39(4):222-34.
31. Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: Emerging mechanisms for DM1 and DM2. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2007 Feb;1772(2):195-204.
32. Martorell L, Johnson K, Boucher CA, Baiget M. Somatic Instability of the Myotonic Dystrophy (CTG)n Repeat during Human Fetal Development. Hum Mol Genet. 1997 Jun 1;6(6):877-80.
33. Arsenault M-E, Prevost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. Neurology. 2006 Apr 25;66(8):1248-50.
34. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2012 Oct;11(10):891-905.
35. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. Neurol Clin. 2014 Aug;32(3):705-19.
36. Bouchard J-P, Cossette L, Bassez G, Puymirat J. Natural history of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 1: a retrospective study in 204 cases. J Neurol. 2015 Feb 8;262(2):285-93.
37. Miller JN, Kruger A, Moser DJ, Gutmann L, van der Plas E, Koscik TR, et al. Cognitive Deficits, Apathy, and Hypersomnolence Represent the Core Brain Symptoms of Adult-Onset Myotonic Dystrophy Type 1. Front Neurol. 2021 Jul 1;12(July):1-10.
38. Hamel JI. Myotonic Dystrophy. Contin Lifelong Learn Neurol. 2022 Dec;28(6):1715-34.
39. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2. Neurology. 2003 Feb 25;60(4):657-64.
40. Vihola A, Bachinski LL, Sirito M, Olufemi SE, Hajibashi S, Baggerly KA, et al. Differences in aberrant expression and splicing of sarcomeric proteins in the myotonic dystrophies DM1 and DM2. Acta Neuropathol. 2010;119(4):465-79.
41. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. Neurología. 2020 Apr;35(3):185-206.
42. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. Neurol Clin Pract. 2018 Dec;8(6):507-20.
43. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: Diagnosis, management and new therapies. Curr Opin Neurol. 2014;27(5):599-606.
44. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: Diagnosis and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(4):358-67.
45. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, Gronseth G, Benatar M. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology. 2015 Jul 28;85(4):357-64.
46. Deenen JCW, Arnts H, van der Maarel SM, Padberg GW, Verschuuren JJGM, Bakker E, et al. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. Neurology. 2014 Sep 16;83(12):1056-9.
47. Jia FF, Drew AP, Nicholson GA, Corbett A, Kumar KR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2: an update on the clinical, genetic, and molecular findings. Neuromuscul Disord. 2021;31(11):1101-12.
48. Himeda CL, Jones PL. The Genetics and Epigenetics of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2019 Aug 31;20(1):265-91.
49. Lemmers RJLF, Tawil R, Petek LM, Balog J, Block GJ, Santen GWE, et al. Digenic inheritance of an SMCHD1 mutation and an FSHD-permissive D4Z4 allele causes facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2. Nat Genet. 2012 Dec 11;44(12):1370-4.
50. Mul K, Lassche S, Voermans NC, Padberg GW, Horlings CGC, van Engelen BGM. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Pract Neurol. 2016 Jun;16(3):201-7.
51. Statland JM, Tawil R. Risk of functional impairment in Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2014 Apr;49(4):520-7.
52. Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. 1st ed. Vol. 148, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. 541-548 p.
53. DeSimone AM, Pakula A, Lek A, Emerson CP. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Compr Physiol. 2017;7(4):1229-79.

54. Mul K. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Contin Lifelong Learn Neurol. 2022 Dec;28(6):1735-51.
55. Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic Pain in Persons With Myotonic Dystrophy and Facioscapulohumeral Dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 2008 Feb;89(2):320-8.
56. Henke C, Spiesshoefer J, Kabitz H, Herkenrath S, Ran derath W, Brix T, et al. Respiratory muscle weakness in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2019 Dec 23;60(6):679-86.
57. Statland J, Tawil R. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Neurol Clin. 2014 Aug;32(3):721-8.
58. Tawil R, van der Maarel S, Padberg GW, van Engelen BGM. 171st ENMC International Workshop: Standards of care and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2010 Jul;20(7):471-5.
59. Preston MK, Tawil R, Wang LH. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. GeneReviews® [Internet]. 2020;1-23.
60. Voet NBM, van der Kooi EL, van Engelen BGM, Geurts ACH. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 6;2019(12).
61. Cohen J, DeSimone A, Lek M, Lek A. Therapeutic Approaches in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Trends Mol Med. 2021 Feb;27(2):123-37.
62. Ghasemi M, Emerson CP, Hayward LJ. Outcome Measures in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Clinical Trials. Cells. 2022 Feb 16;11(4):687.
63. Murphy AP, Straub V. The Classification, Natural History and Treatment of the Limb Girdle Muscular Dystrophies. J Neuromuscul Dis. 2015;2:S7-19.
64. Johnson NE, Statland JM. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies. Contin Lifelong Learn Neurol. 2022;28(6):1698-714.
65. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019 Dec;25(6):1640-61.
66. Yamashita S. Recent progress in oculopharyngeal muscular dystrophy. J Clin Med. 2021;10(7).
67. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. In: Handbook of Clinical Neurology. 1st ed. Elsevier B.V.; 2011. p. 181-92.
68. Ogasawara M, Eura N, Iida A, Kumutpongpanich T, Minami N, Nonaka I, et al. Intranuclear inclusions in muscle biopsy can differentiate oculopharyngodistal myopathy and oculopharyngeal muscular dystrophy. Acta Neuropathol Commun. 2022;10(1):1-7.
69. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery Dreifuss muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2020 Apr 28;61(4):436-48.
70. Puckelwartz M, McNally E m. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. 1st ed. Vol. 101, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., pp.155-166, 2011.
71. North. KN., Clínical approach to the diagnosis of congenital myopathies. Semin Pediatr Neurol, p. 18:216, 2011.
72. Romero N. Congenital Myopathies. Handbook of Clinical Neurology, vol. 113, 2013.
73. Natera-de Benito, D. The phenotype and genotype of congenital myopathies based on a large pediatric cohort. Pediatric Neurology, 2020.
74. Butterfield, RJ. Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy. Continuum Neurology, p. 1640-1661, 2019.
75. Claeys, K. Congenital Myopathies: an update. Developmental medicine and child neurology, nº 62, p. 297-302, 2019.
76. Cassandrini, D. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. Italian Journal of Pediatrics, nº 43, p. 101, 2017.
77. Lawal T. A. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies: Diagnostic and Therapeutic Approaches. Neurotherapeutics, nº 15, pp. 885-899, 2018.
78. Jungbluth, H. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. Nature Reviews, nº 191, 2018.
79. Ravenscroft, G. Pathophysiological concepts in the congenital myopathies: blurring the boundaries, sharpening the focus. Brain , nº 138, pp. 246-268, 2015.
80. Lawal, TA. Ryanodine receptor 1- related disorders: an historical perspective and proposal for a unified nomenclature. Skeletal Muscle, vol. 32, nº 10, 2020.
81. Maggi, L. Congenital myopathies - Clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. Neuromuscular Disorders, nº 23, pp. 195-205, 2013.
82. Mercuri, E. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. Handbook of Clinical Neurology, vol. 162, 2019.
83. Colombo, I. Congenital myopathies: natural history of a large pediatric cohort. Neurology, vol. 84, 2015.
84. North, K. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. Neuromuscular Disorders, nº 24, pp. 97-116, 2014.
85. Jungbluth, H. Congenital myopathies: not only a paediatric topic. Current Opinion Neurology, vol. 29, nº 5, 2016.
86. Phadke, R. Myopathology of congenital myopathies: bridging the old and the new. Seminars in Pediatric Neurology, 2019.
87. Gonorazky, H. Signs and Symptoms in Congenital Myopathies. Seminars in Pediatric Neurology, 2019.

88. Venturelli, N. Contribution of muscle MRI for diagnosis of myopathy. Revue neurologique, vol. 179, pp. 61-80, 2023.
89. Topaloglu, H. Core myopathies - a short review. Acta Myologica, vol. 39, pp. 266-273, 2020.
90. Jeub, M. Dynamin2-related centronuclear myopathy: clinical, histological and genetic aspects of further patients and review of the literature. Clinical Neuropathology, vol. 27, pp. 430-438, 2008.
91. Oliveira, J. New massive parallel sequencing approach improves the genetic characterization of congenital myopathies. Journal of Human Genetics, nº 16, pp. 1434-5161, 2016.
92. Savarese, M. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies. Results from 504 patients. Neurology., nº 87, p. 71-76, 2016.
93. Wang, CH. Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies. Journal of Child Neurology, vol. 27, nº 3, pp. 363-382, 2012.
94. Findlay, AR. Genetic-Based Treatment Strategies for Muscular Dystrophy and Congenital Myopathies. Continuum Neurology, vol. 28, nº 6, pp. 1800-1816, 2022.
95. Gineste, C. Therapeutic approaches in different congenital myopathies. Current Opinion in Pharmacology, vol. 68, 2023.
96. Matthews, E. Skeletal muscle channelopathies: a guide to diagnosis and management. Practical Neurology, vol. 21, pp. 196-205, 2021.
97. Trivedi, J. Muscle channelopathies. Continuum Neurology, vol. 28, pp. 1778-1799, 2022.
98. Duno, M. Myotonia Congenita. Gene Review, Seattle, 2005 [Updated 2021].
99. Morales, FP. An Up-to-Date Overview of the Complexity of Genotype-Phenotype Relationships in Myotonic Channelopathies. Frontiers in Neurology, vol. 10, 2020.
100. Matthews, E. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and management. Brain, nº 133, pp. 9-22, 2010.
101. Stunnenbert, BC. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. Muscle and Nerve, vol. 62, nº 4, pp. 430-444, 2021.
102. Gutierrez-Rivas, E. Enfermedades miotónicas. Manual de Electromiografía Clínica, Madrid, ERGON, 2021, pp. 331-340.
103. Jitpimolmard, N. Treatment Updates for Neuromuscular Channelopathies. Current Treatment Options in Neurology, pp. 22-34, 2020.
104. Statland, J. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. Muscle Nerve, vol. 57, pp. 522-530, 2018.

CAPÍTULO 85

Miopatías metabólicas y mitocondriales

Alicia Pérez Pérez
Servicio de Neurología, Hospital Ruber Juan Bravo, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Las miopatías metabólicas son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que afectan al metabolismo energético del músculo esquelético, alterándose la capacidad del músculo de obtener energía en forma de ATP desde los sustratos. Los síntomas se producirán por la alteración en el balance entre demanda y aporte de energía[1,2]. Los procesos metabólicos que suelen alterarse se engloban en tres categorías principales: enfermedades por depósito de glucógeno, trastornos del metabolismo lipídico y miopatías mitocondriales[3].

El fenotipo clínico y la edad de presentación de estas enfermedades son variables. Existe importante variación fenotípica (incluso intrafamiliar) en pacientes que comparten la misma mutación genética[2]. En las formas que debutan al nacer o en la infancia precoz podemos encontrar afectación de múltiples órganos, episodios de hipoglucemia, encefalopatía e hipotonía[4]. La mayoría de casos debutan en la infancia o en el adulto joven y normalmente incluyen la presencia de debilidad muscular e intolerancia al ejercicio con aparición de calambres, fatiga, contracturas o dolor durante este. El tipo de ejercicio que desencadena los síntomas varía en función del tipo de defecto metabólico. En las alteraciones del metabolismo del glucógeno los síntomas aparecerán tras un ejercicio intenso y de corta duración; mientras que en los trastornos del metabolismo lipídico y en las miopatías mitocondriales, los síntomas serán desencadenados por ejercicio de intensidad leve y mantenido en el tiempo, el ayuno, fiebre, infecciones intercurrentes o el consumo de tóxicos. En algunas enfermedades se pueden producir episodios de rabdomiólisis (rotura de la fibra muscular con elevación de CK más de 10 veces el límite alto de la normalidad). Otra forma de presentación clínica de estas enfermedades es en forma de debilidad muscular progresiva[3,4].

Por otro lado, en determinadas patologías, podemos encontrar signos o síntomas de afectación extra-muscular, como en el caso de las enfermedades mitocondriales, que característicamente cursan con una afectación multisistémica[3-6].

El diagnóstico de este tipo de enfermedades es imprescindible de cara a un manejo óptimo del paciente, tratamiento de posibles complicaciones, despistaje de patología sistémica asociada al defecto genético concreto, aportación de consejo genético y posibilidad de administrar un tratamiento para determinadas enfermedades como en la enfermedad de Pompe.

2. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO O ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO

2.1 Introducción

El glucógeno se encuentra almacenado principalmente en el hígado y el músculo. En el músculo, constituye una fuente de obtención rápida de glucosa durante los primeros minutos de la actividad muscular intensa. Las enfermedades por depósito de glucógeno se van a deber a alteración en las enzimas implicadas en el metabolismo de este (tanto síntesis como degradación)[3].

Son enfermedades raras cuyo tipo de herencia mayoritario es autosómico recesivo (AR). Dentro de este

grupo, la miopatía metabólica más común es la enfermedad de McArdle con una prevalencia estimada en caucásicos de aproximadamente de 1/40 000[7].

2.2 Cuadro clínico

La mayoría de las enfermedades por depósito de glucógeno cursan con intolerancia al ejercicio, con aparición de dolor muscular y calambres característicamente al inicio de la actividad física (a los segundos o minutos de su inicio) y/o durante ejercicios de alta intensidad (en los que se supera el umbral anaeróbico)[4,6]. La aparición de contracturas dolorosas puede darse en estos pacientes y se debe a una alteración de la relajación muscular al no satisfacerse las necesidades energéticas necesarias para ella[2]. Pueden producirse también episodios de rabdomiólisis con mioglobinuria, con riesgo de necrosis tubular aguda[6]. Este tipo de presentación clínica es característica de la enfermedad de McArdle (GSD V) o de la enfermedad de Tauri (GSD VII). En estos pacientes, la exploración neurológica suele ser normal entre los episodios de rabdomiólisis, si bien en etapas más avanzadas en alguna de estas enfermedades (GDS V) puede finalmente desarrollarse debilidad fija[4].

Existe otro grupo de enfermedades que cursan con debilidad proximal fija como la enfermedad de Pompe (GSD II)[3].

2.3 Diagnóstico

El diagnóstico es a menudo tardío en estas patologías. La anamnesis (síntomas de intolerancia al ejercicio, tipo de ejercicio que desencadena los síntomas, historia de consanguineidad en la familia...) y la exploración neurológica son herramientas fundamentales en el diagnóstico de estos pacientes.

El nivel de CK basal puede ser normal en muchos trastornos, aunque en la enfermedad de McArdle y en la enfermedad de Pompe suele estar elevado crónicamente (ayudando en el diagnóstico diferencial). Podemos encontrar hiperuricemia miógena y en un 25 % de los pacientes episodios de gota por la utilización de vías metabólicas alternativas ($ADPD_1$ y xantino oxidasa)[4].

El estudio electromiográfico suele ser normal en la mayoría de estas patologías (salvo en las que muestran una miopatía fija progresiva, donde podemos encontrar un patrón miopático inespecífico en musculatura proximal y axial). En la GSD III, podemos encontrar tanto signos neurógenos como miopáticos[1].

Recientemente se están describiendo patrones de afectación muscular en resonancia magnética característicos de determinadas patologías (Pompe, McArdle) que pueden ser de ayuda en el diagnóstico etiológico[8,9].

El test de esfuerzo no isquémico en antebrazo (preferible al isquémico por reducir el riesgo de rabdomiólisis y síndrome compartimental) muestra, en la mayoría de estas enfermedades una ausencia de elevación de lactato (por bloqueo de la glucogenólisis), con elevación de los niveles de amonio, cuando lo normal en población general es una elevación tanto de los niveles de amonio como de los de lactato tres veces por encima de los niveles basales[4].

Actualmente, ante un cuadro clínico compatible, los estudios genéticos se suelen anteponer a la biopsia muscular. El cuadro clínico nos puede guiar en la elección del gen a secuenciar, pero también existen paneles genéticos que incluyen múltiples genes asociados a miopatía metabólica[2].

La biopsia muscular, actualmente, se suele utilizar en los casos de pacientes en los que el estudio genético no ha resultado diagnóstico y la sospecha de miopatía metabólica es alta o en casos atípicos donde es posible encontrar hallazgos histológicos que ayuden en el diagnóstico diferencial con otras miopatías no metabólicas[4].

2.4 Tratamiento

El tratamiento en este tipo de enfermedades se basa en modificaciones dietéticas y de la actividad física.

Se recomienda al paciente evitar realizar actividad física de alta intensidad, mientras que es aconsejable la realización de ejercicio físico ligero con un entrenamiento progresivo ajustando la intensidad y duración de este para mejorar progresivamente la tolerancia al esfuerzo y reducir el riesgo de daño muscular[4].

La terapia dietética es fundamental. En la enfermedad de McArdle el consumo de hidratos de carbono que contengan glucosa antes del ejercicio puede mejorar la tolerancia al esfuerzo al aportar un sus-

trato que evitará la vía glucogenolítica[4]. Sin embargo, en los defectos glucolíticos, los pacientes toleran mejor el ejercicio cuando se encuentran en ayunas pues utilizan como vía alternativa de obtención de energía los ácidos grasos libres de la lipólisis[4].

En los pacientes con debilidad fija, debe vigilarse también la función respiratoria y realizar terapia física según sus necesidades. En la enfermedad de Pompe debe monitorizarse periódicamente la función cardíaca pues puede asociar cardiomiopatía y defectos en la conducción cardíaca[3].

Por último, la enfermedad de Pompe tiene un tratamiento específico que consiste en la terapia de sustitución enzimática[3].

2.5 Enfermedades más frecuentes

A continuación, se describirán las enfermedades más frecuentes dentro de este grupo de miopatías metabólicas, divididas en glucogenosis con síntomas relacionados con la actividad física y glucogenosis con síntomas consistentes en debilidad muscular fija y progresiva.

2.5.1 Glucogenosis que cursan con intolerancia al ejercicio

Enfermedad de McArdle

También denominada glucogenosis tipo V (GSD V) es la miopatía metabólica más frecuente, de herencia AR y producida por una mutación en la enzima miofosforilasa (isoenzima muscular de la glucógeno fosforilasa), codificada por el gen PYGM, y encargada de la degradación del glucógeno[1,3].

Los síntomas en la enfermedad de McArdle suelen comenzar en la infancia, aunque también puede haber casos de debut en el adulto[2].

Los síntomas en la enfermedad de McArdle suceden a los pocos minutos de iniciada la actividad, ya que la enzima miofosforilasa es la encargada de la degradación del glucógeno en la transición del reposo al ejercicio[5]. En el ejercicio de fuerza (contracciones isométricas) juega un papel importante la glucogenólisis, pues la energía necesaria para este tipo de actividad física se obtiene a través de la glucólisis anaeróbica para lo cual es necesario la movilización de glucógeno intracelular[2]. Los pacientes con enfermedad de McArdle experimentarán síntomas (dolor, calambres, fatiga…) realizando ejercicios de fuerza o de alta intensidad (*sprints*, levantamiento de pesos…). También es necesario el glucógeno en la fosforilación oxidativa, motivo por el cual estos pacientes también tendrán síntomas durante el ejercicio de intensidad moderada mantenido (subir una cuesta, en una carrera…)[1]. En esta enfermedad es característico el fenómeno de *second wind* o «segundo aliento», en el que el paciente experimenta un alivio o mejoría de los síntomas tras reposar o reducir la intensidad del ejercicio, permitiéndole reanudar la actividad tras unos minutos. Este fenómeno se debe a la utilización por parte del músculo de otros sustratos energéticos (glucosa y ácidos grasos)[5].

La mitad de los pacientes con esta enfermedad han tenido uno o más episodios de pigmenturia, y en torno a un 10 % ha presentado fallo renal[1].

La exploración neurológica en estos pacientes suele ser normal entre los episodios, si bien en torno a un 25 % de los pacientes pueden desarrollar debilidad muscular fija, sobre todo a partir de los 40 años[1,5].

En estos pacientes los niveles de CK suelen encontrarse elevados, incluso en condiciones basales (5-10 veces el límite alto de la normalidad)[1]. El test de esfuerzo no isquémico en antebrazo mostrará una elevación del amonio con ausencia de pico de lactato[4].

El diagnóstico, ante un cuadro clínico compatible es mediante estudio genético. La mutación p.Arg50Ter (R50X) es la más frecuente (85 % de los casos en pacientes caucásicos)[1,2].

La biopsia muscular con estudio inmunohistoquímico de miofosforilasa permite llegar al diagnóstico en los casos en los que el estudio genético no ha sido concluyente[5]. El estudio morfológico puede ser normal o mostrar vacuolas subsarcolemales rellenas de material PAS positivo (debido a un aumento del glucógeno intramuscular)[2].

Se recomienda a los pacientes evitar ejercicio físico de alta intensidad. Un entrenamiento de tipo aeróbico de intensidad ligera, activándose vías metabólicas alternativas a la del metabolismo del glucógeno, consigue mejorar la tolerancia al ejercicio y disminuir el riesgo de rabdomiólisis[1,2].

Se aconseja una dieta rica en hidratos de carbono para utilizar la glucosa como sustrato alternativo

(obtención a partir del glucógeno hepático y su liberación a sangre). La ingesta de hidratos de carbono simples minutos antes del ejercicio físico mejora la tolerancia del paciente a este[5]. Se aconseja también una ingesta adecuada de proteínas para ayudar en la reparación muscular y porque son necesarias en la gluconeogénesis hepática[1].

Enfermedad de Tauri o enfermedad por acúmulo de glucógeno tipo VII (GSD VII)

Se debe a deficiencia de la enzima fosfofructokinasa muscular (PFK) dando lugar a un bloqueo completo de la glucólisis en músculos y un bloqueo parcial de esta en los hematíes. La sintomatología de estos pacientes varía en función de la mutación genética. En la forma de inicio tardío la sintomatología es muy similar a la que experimentan los pacientes con enfermedad de McArdle, si bien en este caso no se da el fenómeno de *second wind* ya que el aporte de glucosa no puede evitar el bloqueo en la glucólisis. En estos pacientes la ingesta de carbohidratos empeora los síntomas (inhibe la vía de la lipolisis). Los pacientes presentan además anemia hemolítica compensada. El diagnóstico es mediante medición de la actividad enzimática en músculo, inmunohistoquímica en músculo o estudio genético. El tratamiento se basa en evitar el ejercicio de alta intensidad y evitar la ingesta de hidratos de carbono antes del ejercicio. Se recomienda a los pacientes realizar ejercicio aeróbico moderado[1,2].

Dentro de este grupo existen otras enfermedades de baja frecuencia como la deficiencia de fosfoglicerato kinasa, la deficiencica de la fosforilasa B kinasa (GSD IX), la deficiencia de fosfoglicerato mutasa (GSD X), la deficiencia de lactato deshidrogenasa (GSD XI), la deficiencia de fosfoglucomutasa (GSD XIV) o la deficiencia de beta enolasa muscular (GSD VIII). Su descripción excede los objetivos de este capítulo.

2.5.2 Glucogenosis que cursan con debilidad muscular progresiva

Enfermedad de Pompe

También denominada glucogenosis tipo II. Es una enfermedad rara con un patrón de herencia AR[3]. Su incidencia estimada es de 1/138 000 en la forma clásica y 1/57 000 en la forma de inicio tardío[5]. Es debida a mutaciones en el gen GAA que codifica la enzima 1,4-alfa glucosidasa ácida lisosomal, también denominada maltasa ácida, alterándose la degradación del glucógeno dentro de los lisosomas y dando lugar a un acúmulo de este en todos los tejidos[10]. Actualmente se considera dentro del grupo de las enfermedades lisosomales[5]. Constituye una enfermedad multisistémica con afectación predominantemente muscular[11].

Su espectro clínico es amplio. Existen formas de inicio temprano y tardío que se correlacionan con los niveles de actividad enzimática[2]. La afectación clásica infantil (congénita), en la que la actividad enzimática se encuentra ausente, cursa con un cuadro de debilidad muscular generalizada y rápidamente progresiva, con afectación cardíaca y respiratoria. En la enfermedad de Pompe de inicio tardío, en la que existe actividad enzimática residual, se produce un debut a partir del año de edad (en la infancia, juventud o edad adulta). La enfermedad de Pompe del adulto se caracteriza por un cuadro de debilidad muscular axial y proximal de extremidades de curso lentamente progresivo con afectación respiratoria precoz, sin afectación cardíaca[5,10].

Los niveles basales de CK suelen encontrarse elevados. El estudio EMG mostrará un patrón miopático en musculatura proximal y axial, pudiendo asociar la presencia de descargas miotónicas[5]. Un resultado positivo en el test de la «gota seca» puede utilizarse como técnica diagnóstica inicial para valorar la actividad enzimática residual pero debe ser confirmado con otro test[11]. La biopsia muscular puede mostrar una miopatía vacuolar PAS positiva pero puede ser también normal o inespecífica[2]. El diagnóstico se confirma mediante medición de la actividad enzimática (en leucocitos, fibroblastos o músculo esquelético) o mediante la secuenciación genética del gen. Esto último también nos permitirá identificar a portadores del gen y ofrecerles consejo genético y detectar la posibilidad de «pseudodeficiencia enzimática» (más común en población asiática) y con ello evitar errores diagnósticos[2].

Es crucial sospechar la enfermedad de Pompe y llegar al diagnóstico definitivo pues existe un tratamiento eficaz de esta enfermedad mediante la terapia de reemplazo enzimático consistente en la administración intravenosa de la enzima deficitaria, concretamente una alfa glucosidasa ácida humana recombinante. El tratamiento con esta enzima en la enfermedad de Pompe tardía ha demostrado mejoras en la fuerza muscular, función pulmonar, actividades de la vida diaria y distancia caminada, con un pico de mejoría durante los primeros 2-3

años del tratamiento[1]. En la forma clásica, la terapia de reemplazo enzimático normalmente mejora la función cardiorrespiratoria y motora y aumenta la supervivencia de los pacientes[11].

El tratamiento de soporte con terapia física y la monitorización periódica de la función ventilatoria de los pacientes también es clave[2].

Dentro de este grupo existen otras enfermedades como: GSD III o enfermedad de Cori o deficiencia de la enzima desramificadora del glucógeno, GSD 0, GSD IV o enfermedad de Andersen, GSD XII o deficiencia de aldolasa[1].

3. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

3.1 Introducción

Los ácidos grasos se usan como fuente de energía durante el reposo y el ayuno, así como durante el ejercicio físico de baja intensidad y duración prolongada[5]. Los lípidos se clasifican en función del número de carbonos que presentan en cortos, medios, largos y muy largos.

El sistema de transporte mitocondrial carnitina palmitoiltransferasa es necesario para los ácidos grasos de cadena larga y muy larga, mientras que los cortos y medios pueden acceder a la matriz mitocondrial directamente para su metabolismo[2,4]. Los trastornos del metabolismo lipídico con afectación muscular pueden darse por afectación en diferentes pasos de su metabolismo: degradación endocelular de triglicéridos, captación de carnitina, transporte mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga o beta-oxidación[12].

Son enfermedades raras cuyo tipo de herencia es AR. Dentro de este grupo, la enfermedad más frecuente en adultos es la deficiencia de la enzima carnitina palmitoiltransferasa 2 (CPT2)[2,4]. Otros trastornos menos frecuentes, pero clínicamente similares son TFP (proteína trifuncional) y VLCAD (deficiencia de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)[4].

3.2 Cuadro clínico

En estas enfermedades los síntomas aparecen durante actividades de intensidad baja o larga duración. También se han descrito síntomas en el contexto de ayuno o estrés metabólico (fiebre, infección, cirugía, etc.)[6]. Los síntomas en este grupo de enfermedades, suelen ser mialgias o, debilidad durante la actividad física (a diferencia de los calambres de las enfermedades por depósito de glucógeno). Puede aparecer pigmenturia horas después de la actividad física[4]. Los pacientes también pueden presentar otros síntomas como miopatía fija, hipoglucemia no cetósica y rabdomiólisis[3].

3.3 Diagnóstico

Los niveles de CK suelen ser normales en situación basal. Durante un episodio de rabdomiólisis se elevan los niveles de CK y puede aparecer hipoglucemia no cetósica[4].

El estudio ENG/EMG suele ser normal. La asociación de polineuropatía puede orientar en el diagnóstico etiológico (LCHAD)[4].

La evaluación del perfil sérico de acilcarnitina puede hacerse en condiciones basales, aunque aumenta su sensibilidad si se hace en ayunas, tras un ejercicio aeróbico o durante un episodio de rabdomiólisis[4,6]. El patrón específico de elevación de acilcarnitina puede ayudar a identificar la deficiencia enzimática específica y orientar el estudio genético[4,6]. También será de utilidad a la hora valorar la patogenicidad de variantes de significado incierto (VUS)[4].

Los niveles de carnitina total se encontrarán disminuidos solo en determinados casos muy concretos como en la deficiencia de carnitina debida a mutaciones en SLC22A5[4].

También pueden medirse los ácidos orgánicos en orina (ácidos dicarboxílicos) en los defectos de la beta-oxidación[4].

La biopsia muscular no suele realizarse de rutina, aunque puede ser de utilidad en caso de estudio genético no concluyente (interpretación de VUS...). Puede mostrar un aumento en los lípidos neutros no específico en las tinciones de *Oil-Red* o *Sudan Black*, aunque en algunos casos como es el déficit de CPT2 puede ser normal[4,6]. Dentro de los trastornos del metabolismo lipídico existen también enfermedades que mostrarán una acumulación masiva de lípidos (lipidosis) con estas tinciones

en la biopsia, que se detallan más abajo en este capítulo[4].

El diagnóstico definitivo es el genético, dirigido al gen sospechoso (en caso de cuadro clínico y perfil de acilcarnitina orientativo) o mediante paneles genéticos que incluyen las miopatías metabólicas más frecuentes ya que los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden ser similares en muchos de estos trastornos[4,6].

3.4 Tratamiento

Se recomienda evitar los desencadenantes como el ayuno, realizar comidas ligeras pero frecuentes, que sean ricas en hidratos de carbono complejos y con baja proporción de grasa. Se aconseja también una adecuada hidratación y consumo de carbohidratos antes y durante el desarrollo de actividad física y evitar desarrollarla si existe un proceso intercurrente como fiebre[3,4]. También es recomendable realizar una actividad física adaptada, evitando un ejercicio de resistencia prolongado en el tiempo[4].

El tratamiento es sintomático. En las enfermedades en las que existe un déficit de carnitina o riboflavina se recomienda su suplementación[4]. Otros tratamientos farmacológicos no han demostrado aportar un beneficio en diferentes estudios.

Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2 (CPT2)

Es la enfermedad por alteración del metabolismo lipídico más frecuente (aproximadamente 1/250 000). Su herencia es de tipo AR[4]. Constituye también la causa de rabdomiólisis y mioglobinuria de repetición más frecuente en la edad adulta[1,5].

La enzima CPT2 se localiza en el aspecto interno de la membrana mitocondrial y se encarga de transportar los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, donde tendrá lugar la beta-oxidación de estos[1].

Existen variaciones fenotípicas y en la edad de presentación que se relacionan con la actividad enzimática residual que exista (formas neonatales graves con encefalopatía, cardiomegalia, hepatomegalia y malformaciones congénitas; formas infantiles con afectación hepática, hipoglucemia y crisis epilépticas y la forma adulta normalmente restringida al músculo esquelético). En el adulto cursa con un cuadro clínico consistente en episodios de mialgias y rabdomiólisis (con mioglobinuria) en relación a un ejercicio de baja intensidad pero de duración prolongada, más aún si se dan otros factores intercurrentes como el ayuno o la fiebre[1,2]. Sin embargo, estos pacientes, a diferencia de los que tienen enfermedades por depósito de glucógeno son capaces de tolerar ejercicios cortos de intensidad elevada (ya que implica una vía metabólica diferente)[1].

La CK se eleva de forma muy marcada en los episodios de rabdomiólisis pero es normal entre estos. El perfil de aumento de acilcarnitinas se corresponderá con las de cadena larga (C18, C18:1, C16). La biopsia suele ser normal o puede mostrar un aumento leve e inespecífico de lípidos. El test de ejercicio en antebrazo suele ser normal. El diagnóstico de confirmación ser realizará mediante la medición de la actividad enzimática CPT2 en diferentes tejidos (músculo, fibroblastos o linfocitos), aunque actualmente se suele realizar antes el estudio genético ante un cuadro clínico y/o perfil analítico compatible[5]. La mutación genética más frecuente es p.Ser113Leu (se da en aproximadamente un 60-70 % de los casos)[1,2,12].

El tratamiento se basa en las recomendaciones generales para este grupo de enfermedades pues no existe un tratamiento específico para esta patología. Consistirá por tanto en evitar períodos de ayuno y ejercicios muy prolongados, más aún durante procesos intercurrentes que pueden aumentar el riesgo de rabdomiólisis. Se recomienda una dieta rica en hidratos de carbono y suplementar esta con ácidos grasos de cadena corta (pues no requieren el transportador mutado para entrar en la mitocondria). Cuando el paciente se encuentre activo físicamente puede suplementar la dieta con pequeñas cantidades de hidratos de carbono entre comidas[1].

Deficiencia de acil-coA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)

Ubicada en la membrana interna mitocondrial, participa en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga tras su entrada a la mitocondria. Se produce por mutaciones en el gen ACADVL, con amplia variación fenotípica según el tipo de mutación que se dé. En las formas de inicio en la edad adulta el cuadro clínico y el tratamiento serán como

en el caso de la deficiencia de CPT2. El perfil de acilcarnitinas acumulado también es de cadena larga, si bien predomina la C14:1.11[1].

Deficiencia de proteína trifuncional (TP)/deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Participa en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Como en las anteriores existe importante variación fenotípica con diferentes edades de presentación y con diferente agresividad clínica. Como hallazgo diferencial con respecto a las anteriores enfermedades descritas por acúmulo de lípidos, estos pacientes asocian a menudo una neuropatía sensitivo-motora axonal y una retinopatía pigmentaria[1,4,10].

Deficiencia de fosfatasa ácida fosfatídica (LIPIN) por mutaciones en el en LPIN1[1,3]

Existen otras miopatías por acúmulo de lípidos, con un patrón de herencia AR y que suelen cursar con una miopatía fija progresiva y una biopsia muscular con acúmulo de lípidos importante (lipidosis). Aunque son extremadamente raras, se describen brevemente pues en varias existen tratamientos disponibles que pueden modificar el pronóstico de la enfermedad. Dentro de este grupo podemos encontrar:

- **Déficit primario de carnitina**

  Se produce por mutaciones en el gen SLC22A5 que codifica el transportador de la membrana plasmática de carnitina (OCTN2). Existe variabilidad fenotípica (desde formas neonatales graves hasta formas del adulto con intolerancia al esfuerzo leve). Encontraremos un depósito de lípidos en la biopsia muscular y una deficiencia importante de carnitina libre y acilcarnitinas en diferentes tejidos. La suplementación con L-carnitina mejora el pronóstico de estos pacientes. Es necesaria una monitorización cardíaca periódica (cardiomiopatía y arritmias)[1,10].

- **Enfermedad por almacenamiento de lípidos neutros con miopatía (NLSDM)**

  Producida por mutaciones en el gen PNPLA2 que codifica una lipasa responsable del primer paso en la degradación de los triglicéridos. Los pacientes pueden asociar cardiopatía dilatada. En estos pacientes la anomalía de Jordans ayuda al diagnóstico (acúmulo de lípidos en los leucocitos en sangre periférica). Característicamente en algunos pacientes la debilidad puede ser de predominio distal. La CK suele estar elevada también en situación basal. No existe un tratamiento específico para esta enfermedad[1,10].

- **Déficit de múltiple acil-CoA deshidrogenasa (MADD) o aciduria glutárica tipo II**

  Producida por mutaciones en la flavoproteína transferente de electrones (EFE) A o B o por mutaciones en la flavoproteína deshidrogenasa transferente de electrones (ETFDH). Su función es el transporte de electrones generados durante la beta-oxidación de los ácidos grasos hacia la cadena respiratoria mitocondrial[1,5]. Existe variación fenotípica importante. Podemos encontrar elevación de acilcarnitina de todas las longitudes y una disminución de los niveles de carnitina sérica. Es importante conocer esta enfermedad pues la suplementación con riboflavina ha mostrado mejoría de los síntomas en un subgrupo de los pacientes con mutación del gen ETFDH. En algunos pacientes con esta última mutación se puede encontrar también un déficit secundario de coenzima Q que deberá suplementarse[1,10].

4. MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Las miopatías mitocondriales son un grupo amplio de patologías, con amplia variabilidad clínica, de origen genético[1,6]. La incidencia estimada de enfermedad mitocondrial primaria es de 1/4300[3].

La mitocondria se encarga de suplir hasta un 90 % de las necesidades energéticas de los tejidos mediante la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa[5,13]. Las enfermedades mitocondriales primarias son debidas a mutaciones en genes implicados en la función mitocondrial, localizados en el ADN nuclear (ADNn) o en el ADN mitocondrial (ADMmt). Las mutaciones en estos genes pueden dar lugar a una ausencia de proteínas encargadas del ensamblaje o la estructura de la mitocondria o pueden afectar a componentes enzimáticos críticos. Esto va a dar lugar a una producción deficiente de energía aeróbica o una producción excesiva de radicales libres[3], una mayor dependencia de fuentes de energía alternativas y un mayor uso de la glucólisis (lactato elevado en sangre)[4].

Aunque en algunos casos existe afectación de un único órgano, las enfermedades mitocondriales suelen cursar con afectación multisistémica, ya que las mitocondrias se encuentran en todas las células humanas excepto en los eritrocitos. Los órganos más afectados suelen ser aquellos que tienen altos requerimientos energéticos[3].

La mayoría de los genes implicados en el mantenimiento y funcionamiento mitocondrial se encuentra en el ADNn y su patrón de herencia sigue las leyes mendelianas. También pueden encontrarse en el ADNmt, cuyo patrón de herencia es materno (una mutación del ADN mitocondrial en la madre será transmitida a toda su descendencia, mientras que si se da en el padre no será transmitida)[3]. Existen también mutaciones de origen esporádico o *de novo*[5].

En un tejido puede existir una población del ADNmt normal y otra mutada (heteroplasmia), que se segregarán al azar durante la división celular. Dependiendo de la cantidad de ADNmt mutado que encontremos en una célula tendremos variaciones en el fenotipo[5]. Además el ADNmt mutado solo causará disfunción en un tejido cuando supere un umbral concreto que variará en función de la dependencia que tenga cada célula del metabolismo oxidativo. Esto dará lugar a diferentes fenotipos clínicos dependiendo de en qué tejidos se supere este umbral patológico. Durante la segregación mitótica la carga mutacional puede variar entre las diferentes generaciones celulares y que esto suponga sobrepasar el umbral patológico (o lo contrario)[14].

Por todo lo anterior, las miopatías mitocondriales van a ser un grupo muy heterogéneo de enfermedades con genotipos y fenotipos variables incluso en pacientes con una misma mutación genética (pudiendo darse diferente edad de inicio, diferente gravedad clínica y diferente patrón de afectación sistémica para un mismo defecto genético)[3,6].

4.1 Clasificación

Podemos clasificar las miopatías mitocondriales según el tipo de mutación genética[3,5]:

1) Enfermedades debidas a mutaciones en el ADNmt (esporádicas o con un patrón de herencia materno): a) Mutaciones puntuales del ADNmt: en este caso el patrón de herencia es materno. Dentro de este grupo se encuentra el síndrome MELAS; b) Deleción del ADNmt: normalmente debidas a mutaciones esporádicas. Dentro de este grupo encontramos el síndrome de Kearns-Sayre.

2) Enfermedades debidas a mutaciones en el ADNn (patrón de herencia mendeliano u otros: a) Mutaciones puntuales en el ADNn: son en conjunto la causa más frecuente de enfermedad mitocondrial. Dentro de este grupo el fenotipo puede ser muy variable: miopatía, POLG, oftalmoplejía externa progresiva plus...; b) Mutaciones en el ADNn por variación en el número de copias (típicamente microdeleción); c) Depleción del ADNmt: se debe al acúmulo de mutaciones puntuales del ADNn que produce esta depleción en el ADNmt. Su patrón de herencia habitual es AR. Se incluye en este grupo la miopatía pura progresiva por mutaciones en el gen TK2.

4.2 Cuadro clínico

Los pacientes con miopatías mitocondriales pueden cursar con intolerancia al ejercicio, típicamente de baja intensidad y larga duración (como en el caso de los trastornos del metabolismo lipídico) consistente en mialgias y fatiga asociado a cifras de CK elevadas. Los episodios de rabdomiólisis son infrecuentes y se han relacionado más con algún tipo de enfermedad en concreto (mutaciones en COX y TK2...)[4-6]. Los síntomas también pueden aparecer en el contexto de ayuno, infección, etc., ya que suponen momentos de alta demanda de ATP[4].

También es frecuente como presentación clínica la presencia de una miopatía proximal fija con la asociación de fatiga e intolerancia al ejercicio con o sin rabdomiólisis[4,6]. Este último patrón puede darse en mutaciones en TK2, oftalmoplejía externa progresiva plus, etc.[4]. La miopatía suele manifestarse más típicamente en la edad adulta[3].

La afectación de la musculatura ocular, se denomina también oftalmoplejía externa progresiva (OEP) y consiste en ptosis palpebral y parálisis progresiva de los músculos oculares dando lugar a una oftalmoplejía compleja[2]. Se puede encontrar formando parte de algún síndrome mitocondrial o ser la sintomatología principal asociada o no a otros síntomas. Su origen genético es variado (mutaciones en ADNn como POLG, deleción ADNmt...)[5]. Constituye una manifestación clínica frecuente en los trastornos mitocondriales (está presente en un 50 % de los pacientes)[14].

Además, podemos encontrar datos de afectación multisistémica, por afectación de otros tejidos con alta demanda energética. Manifestaciones frecuentes son: estatura corta, atrofia óptica, bloqueo de la conducción, cardiomiopatía, sordera o hipoacusia, encefalopatía, diabetes, epilepsia, episodios *ictus-like*, neuropatía periférica, pseudoobstrucción intestinal... La combinación de síntomas suele ser la presentación clínica más habitual[6]. Esta afectación multisistémica puede ocurrir de forma aleatoria, aunque puede presentarse como síndromes clínicos que combinan unos signos y síntomas característicos que nos ayudarán al diagnóstico. Por ejemplo: epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas (MERRF); encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *ictus-like* (MELAS); síndrome de Kearns-Sayre; OEP, etc. En algunos casos los síndromes clínicos pueden orientar en la etiología genética, sin embargo, no siempre es así, como es el caso de la OEP en el que un único fenotipo puede ser debido a diferentes causas genéticas. Por otro lado, un mismo defecto genético puede producir fenotipos clínicos muy diferentes (heterogeneidad fenotípica y genotípica)[3,4]. Por este motivo, hoy en día se intenta realizar una clasificación del paciente tanto por genotipo como por fenotipo[3].

4.3 Diagnóstico

Es importante la historia clínica en busca del patrón de herencia pues puede ayudar en el estudio genético[6]. También será de ayuda el patrón de afectación sistémica o si el cuadro clínico encaja en algún síndrome mitocondrial concreto.

Debido al metabolismo aneróbico de la glucosa en la producción de ATP por la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial, un 65 % de los pacientes presentarán elevación del lactato sérico. Es importante procesar la muestra con prontitud para evitar falsos positivos, que también se han descrito en pacientes diabéticos o tras un consumo reciente de hidratos de carbono[4-6].

Los niveles de CK pueden encontrarse ligera o moderadamente elevados (normalmente menos de 3 veces el límite alto de la normalidad)[4], salvo en las miopatías relacionadas con mutaciones en TK2 donde los valores son más elevados[5]. También pueden determinarse ácidos orgánicos en orina y alanina en plasma[4].

El estudio electromiográfico será normal o mostrará un patrón miopático inespecífico. Puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial dentro de este grupo de enfermedades la presencia de una polineuropatía (ej.: neuropatía sensitiva axonal en POLG o neuropatía sensitivo-motora en MERRF)[4,6].

La biopsia es más informativa que en las miopatías metabólicas pues a menudo muestra alteraciones. Podemos encontrar hallazgos histológicos característicos como la presencia de fibras rojo rasgadas (que se corresponde con la acumulación subsarcolémica de mitocondrias, visibles con la tinción de tricrómico de Gomori modificada). La presencia de fibras COX negativas es un marcador de la función mitocondrial (representa una actividad deficiente del complejo IV de la cadena respiratoria, codificado por el ADNn y el ADNmt). Esta tinción se complementa con la de la succinato deshidrogenasa (SDH), que es un reflejo de la actividad del complejo II de la cadena respiratoria, codificada únicamente por ADNn y por tanto, no se afectará en mutaciones del ADNmt[5]. En la microscopía electrónica pueden evaluarse alteraciones en la estructura mitocondrial. A la hora de interpretar los resultados de la biopsia muscular se debe tener en cuenta que estas alteraciones no son específicas de enfermedad mitocondrial primara y pueden verse en otras patologías e incluso en pacientes sanos de edad avanzada por mutaciones puntuales y deleciones espontáneas en el ADNmt[5]. La biopsia muscular será también de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras patologías. Además, el análisis genético del ADNmt es más sensible en músculo que en sangre para la determinación de heteroplasmia y para el diagnóstico de deleción o duplicación del ADNmt[3].

Puede realizarse también un estudio de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Aunque no debe basarse únicamente el diagnóstico en este estudio, su actividad disminuida apoya el diagnóstico de enfermedad mitocondrial y además si el defecto es aislado o múltiple ayudará a orientar el estudio genético[5].

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio genético. Puede realizarse un análisis genético dirigido en caso de un síndrome conocido o utilizarse paneles genéticos. Las mutaciones del ADNn, mutaciones homoplásmicas del ADNmt y algunas mutaciones heteroplásmicas del ADNmt pueden evaluarse en sangre periférica[5]. Los estudios de exoma o genoma completos cada vez se utilizan

más, si bien en muchos casos puede ser necesario apoyarse en otras pruebas en el caso de hallazgo de variantes de significado incierto[6].

4.4 Tratamiento

El tratamiento de las miopatías mitocondriales es sintomático. En el momento actual no existen tratamientos específicos que modifiquen el curso de la enfermedad. En algunos centros se usan combinaciones de fármacos que incluyen coenzima Q10, creatina, riboflavina, vitaminas C y K y ácido fólico entre otros[4,5], si bien su eficacia no ha sido demostrada[15]. En el caso de mutaciones en POLG el uso de ácido valproico está contraindicado[3].

Es importante también el despistaje de afectación de otros órganos según el síndrome del paciente o el déficit genético que presente[3]. En pacientes con miopatía es aconsejable vigilar periódicamente la función ventilatoria[3].

Se aconseja al paciente realizar un entrenamiento progresivo de resistencia pues se ha demostrado que mejora la calidad de vida de los pacientes, entre otros parámetros[4].

Por último, es importante el consejo genético, pudiendo realizarse la técnica de transferencia nuclear en el caso de mutaciones del ADNmt.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se realiza sobre todo con miopatías estructurales que pueden tener una presentación «pseudometabólica». Las más comunes son algunas distrofias de cinturas (ej.: ANO5, LGMD2B…), la distrofia muscular de Becker, la distrofia miotónica tipo 2 o las miopatías asociadas con mutaciones en RYR1. Existen también factores adquiridos como la toma de estatinas, el déficit de vitamina D y el hipotiroidismo que pueden predisponer a intolerancia al ejercicio, elevación de CK y episodios de rabdomiólisis[2,4].

6. CONCLUSIÓN

Las miopatías metabólicas y mitocondriales son un grupo muy heterogéneo de enfermedades cuyo diagnóstico implica una alta sospecha clínica. De importancia clave es la historia clínica, (investigando el tipo de ejercicio que desencadena los síntomas y el patrón de herencia) y la exploración física (con el fin de valorar la presencia o no de debilidad fija y la presencia o no de síntomas o signos de afectación multisistémica).

Con el desarrollo de la genética, se ha permitido llegar a un diagnóstico final en muchas de estas patologías, de forma rápida y evitando pruebas diagnósticas más invasivas.

Llegar a un diagnóstico definitivo es importante pues implicará la posibilidad de realizar un tratamiento dirigido que incluya modificaciones en la actividad física y dieta. Permitirá también poder realizar un despistaje de determinados problemas médicos asociados al defecto genético concreto y poder aportar al paciente y familiares de un adecuado consejo genético. Un diagnóstico precoz es de especial importancia en enfermedades con un tratamiento farmacológico disponible como en la enfermedad de Pompe o en el déficit primario de carnitina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharp LJ, Haller RG. Metabolic and mitochondrial myopathies. Neurol Clin. 2014 Aug;32(3):777-99.
2. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, et al. Metabolic myopathies: a practical approach. Pract Neurol. 2018 Feb;18(1):14-26.
3. Cohen BH. Mitochondrial and Metabolic Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2019 Dec;25(6):1732-1766.
4. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2022 Dec 1;28(6):1752-1777.
5. Domínguez-González C, Martín-Casanueva MA. Miopatías metabólicas, mitocondriales y tóxicas. Medicine. 2019; 12(76):4497-506.
6. Hussain Y, Miller S. Other Myopathies. Neurol Clin. 2020 Aug;38(3):619-635.
7. De Castro M, Johnston J, Biesecker L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next-generation sequencing data. Genet Med. 2015 Dec;17(12):1002-6.
8. Díaz-Manera J, Walter G, Straub V. Skeletal muscle magnetic resonance imaging in Pompe disease. Muscle Nerve. 2021 May;63(5):640-650.
9. Løkken N, Revsbech KL, Jacobsen LN, et al. Muscle MRI in McArdle Disease: A European Multicenter Observational Study. Neurology. 2022 Jul 19:10.1212/WNL.0000000000200914. doi: 10.1212/

WNL.0000000000200914. Epub ahead of print. PMID: 35853747.
10. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2365-2373.
11. Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, et al. European Pompe Consortium. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. Eur J Neurol. 2017 Jun;24(6):768-e31.
12. Laforêt P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. Neuromuscul Disord. 2010 Nov;20(11):693-700.
13. Ahuja AS. Understanding mitochondrial myopathies: a review. PeerJ. 2018 May 21;6:e4790.
14. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Rossi A, et al. Mitochondrial Syndromes Revisited. J Clin Med. 2021 Mar 17;10(6):1249.
15. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;2012(4):CD004426.

CAPÍTULO 86

Miopatías infecciosas, tóxicas, por fármacos, inmunomediadas y paraneoplásicas

Borja Cabal Paz
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. Instituto de Neurociencias, Hospital Universitario Vithas Madrid La Milagrosa, Madrid.

Lorenzo Silva Hernández
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Velina Nedkova Hristova
Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

1. MIOPATÍAS INFECCIOSAS

Las miositis infecciosas son un grupo infrecuente de miopatías inflamatorias con mayor incidencia en **regiones tropicales**. Pueden estar causadas por un amplio abanico de agentes infecciosos (bacterias, hongos, parásitos y virus). Su diagnóstico se fundamenta en la combinación de clínica, estudio microbiológico (cultivos, serologías, secuenciación molecular), pruebas de imagen y hallazgos de biopsia muscular. Por lo general, las miositis bacterianas y fúngicas tienden a manifestarse como una infección muscular local, mientras que las víricas y parasitarias presentan una expresión más difusa con mialgias generalizadas y/o miositis multifocal.

1.1 Miositis bacterianas

El músculo esquelético es resistente a infecciones bacterianas, por lo que la invasión suele producirse por diseminación contigua de focos adyacentes (lesión, cirugía, isquemia —etiología polimicrobiana—) o por vía hematógena (con frecuencia *Staphylococcus aureus*)[1]. En la Tabla 1 se exponen las principales bacterias implicadas.

Se denomina **piomiositis** a la infección muscular bacteriana aguda con presencia de **supuración** (infiltrados ricos en neutrófilos). Afecta con mayor frecuencia a varones y pacientes con comorbilidades asociadas (enfermedades crónicas e inmunosupresión)[2]. ***Staphylococcus aureus*** está implicado en el 90 % de los casos, aunque *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, Salmonella* y *E. coli* también se aíslan con frecuencia[3]. Puede cursar clínicamente con 3 fases: invasiva subaguda (caracterizada por inflamación local, dolor, fiebre y malestar), supurativa (inflamación y mialgia grave; suele llevar al diagnóstico por reconocimiento del absceso por imagen o en el estudio anatomopatológico) y séptica[1]. La musculatura más frecuentemente afectada es la de **miembros inferiores** (cuádriceps, glúteos, gemelos y sóleo) por su tendencia a lesiones y mayor sobrecarga. Su diagnóstico pasa por pruebas de imagen (ultrasonidos, TC y RM de partes blandas, con evidencia de lesión hipodensa/hipointensa respectivamente rodeada de realce en anillo), analítica de sangre (elevación de reactantes de fase aguda, leucocitosis con neutrofilia) y estudio microbiológico (hemocultivos y extracción de muestra del exudado local), este último imprescindible para optimizar antibioterapia. Su diagnóstico diferencial engloba osteomielitis, artritis séptica, celulitis, trombosis vascular, rotura/desgarro muscular y hematoma local. Su tratamiento requiere **drenaje** guiado por imagen junto con **antibioterapia** intravenosa[1].

Tabla 1. Agentes infecciosos frecuentemente implicados en miositis

Bacterias Gram positivas
Staphylococcus aureus, Streptococcus spp
Bacterias Gram negativas
Aeromonas hydrophila, Burkholderia mallei y *pseudomallei, Citrobacter freundii, Enterobacter* spp, *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca* y *pneumoniae, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella* spp, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp, *Salmonella* spp, *Serratia marcescens, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica*
Bacterias anaerobias
Bacteroides spp, *Clostridium* spp, *Fusobacterium necrophorum* y *nucleatum, Streptococcus* spp (anaerobios), *Villanelle* spp, *Mycobacterium* spp *(M. tuberculosis, bovis, haemophilum, leprae* y *avium complex)*
Bacterias atípicas
Actinomices spp, *Bacillus* spp, *Bartonella* spp, *Borrelia burgdorferi, Brucella* spp, *Coxiella burnetti, Francisella tularensis, Leptospira* spp, *Mycoplasma pneumoniae, Nocardia* spp, *Rickettsia rickettsii* y *conorii, Treponema pallidum*
Hongos
Aspergillus spp, *Blastomyces dermatitidis, Candida* spp, *Coccidioides* spp, *Cryptococcus neoformans, Fusarium* spp, *Histoplasma capsulatum, Pneumocystis jiroveci*
Parásitos
Helmintos: *Echinococcus* spp, *Onchocerca volvulus, Schistosoma* spp, *Spirometra mansonoides, Taenia solium, Toxocara canis, Trichinella* spp Protozoos: *Entamoeba histolytica, Plasmodium* spp, *Sarcocystis* spp, *Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi*
Virus
Adenovirus, citomegalovirus, virus del dengue, enterovirus (Coxsackie B, ECHO), virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y C, virus herpes simple tipo 2, VIH, HTLV-1, influenza A y B, parainfluenza, virus de la parotiditis, parvovirus B19, SARS-CoV-2, virus varicela zóster

Adaptado de Narayanappa G, Nandeesh BN. Infective myositis. Brain Pathol. 2021 May;31(3):e12950.
© 2021 The Authors. Brain Pathology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of International Society of Neuropathology.

Cuando una infección bacteriana compromete músculo esquelético sin formación de abscesos, se habla de **miositis bacteriana** y no de piomiositis. Entre sus agentes etiológicos más frecuentes también se encuentran *S. aureus* y estreptococos del grupo A. La miositis **estreptocócica** puede manifestarse con diferentes grados de gravedad, desde formas agudas/subagudas leves hasta la expresión más grave e infrecuente: **miositis necrotizante (o mionecrosis) estreptocócica**, que puede asociarse a fascitis necrotizante y síndrome del shock tóxico, inducir un síndrome compartimental en la musculatura afectada y evolucionar en cuestión de días a fallo multiorgánico[4]. Los hallazgos analíticos en esta entidad son similares a los evidenciados en la piomiositis. Por la presencia de mionecrosis, las enzimas musculares están elevadas. La RM muscular puede ayudar a su diagnóstico, así como el estudio histopatológico. Su tratamiento debe incluir **exploración quirúrgica y desbridamiento**[1].

La miositis provocada por ***Clostridium perfringens*** se denomina **gangrena gaseosa**. Suele producirse por heridas traumáticas con tierra contaminada, cirugía gastrointestinal, abortos sépticos, uso de drogas por vía parenteral, tejido desvitalizado y cuerpos extraños (con esporas de *C. perfringens*). Clínicamente cursa con una miopatía inflamatoria necrotizante rápidamente progresiva con presencia de gas (que se traduce en la exploración muscular por la presencia de crepitantes y burbujas gaseosas). *C. septicum* también puede provocar mionecrosis y suele asociarse a patología gastrointestinal subyacente (cáncer, infarto, enterocolitis o diverticulitis). Su tratamiento requiere **desbridamiento quirúrgico**, escisión de los tejidos infectados y fasciotomía junto con cobertura antibiótica (penicilina G, clindamicina)[5].

1.2 Miositis fúngicas

Los hongos son una causa infrecuente pero importante (Tabla 1) de miositis, que cobra relevancia en el paciente **inmunodeprimido**, donde la afectación muscular suele formar parte de una infección fúngica diseminada, como sucede en la **candidiasis** y en la **criptococosis**. Por lo general, la presentación clínica de las miositis fúngicas es similar a la de las bacterianas, con afectación muscular focal. Por ejemplo, la expansión de la **mucormicosis** rinocerebral a la musculatura extraocular cursa con oftalmoparesia, proptosis y edema palpebral[6]. El estudio microbiológico con cultivos y, en ocasiones, histopatología, es fundamental para su diagnóstico. En lo que respecta a tratamiento, se requiere ocasionalmente la combinación de antifúngicos junto con desbridamiento quirúrgico[1].

1.3 Miositis parasitarias

Un amplio repertorio de parásitos (Tabla 1) puede afectar al músculo esquelético de forma focal o difusa. La presencia de mialgias en el contexto clínico-epidemiológico adecuado, junto con **eosinofilia**, debe alertar de esta posibilidad diagnóstica.

El nematodo ***Trichinella spiralis*** puede afectar al ser humano (**triquinosis**) como hospedador incidental tras el consumo de carne de cerdo infectada poco cocinada. La larva, resistente al entorno ácido gástrico, llega al intestino delgado y, tras atravesar la lámina propia, se disemina por vía linfática o hematógena hasta el músculo esquelético. Con su invasión muscular, *Trichinella* provoca una disrupción y desintegración de la red miofibrilar. Este proceso se correlaciona clínicamente con la aparición de mialgias, inflamación y debilidad muscular entre las semanas 5-6 tras la infección, que acaban cesando cuando la larva queda encapsulada (como respuesta defensiva del hospedador) y calcificada a nivel intramuscular[1]. La musculatura **extraocular** puede afectarse precozmente, seguida de maseteros, diafragma y resto de musculatura axial y apendicular. La presencia de eosinofilia se puede detectar a partir de la semana 2 y se correlaciona bien con el grado de mialgia[6]. La analítica de apoyo se puede completar con recuento de leucocitos, niveles de IgE, enzimas musculares y estudio serológico de anticuerpos anti-*Trichinella*. La biopsia muscular dirigida ayuda al diagnóstico con la detección de transformación basofílica de fibras musculares, incluso en situaciones donde la larva no se detecta[7]. El tratamiento **antihelmíntico** precoz (albendazol/mebendazol/tiabendazol) es esencial ante la presencia de larvas viables. Se puede plantear corticoterapia concomitante en situaciones de gravedad o compromiso de órganos vitales (corazón, pulmón, cerebro), aunque el pronóstico por lo general suele ser bueno[1].

La forma larvaria del cestodo ***Taenia solium*** puede infectar al ser humano (**cisticercosis**) como hospedador intermedio a través del consumo de alimentos poco cocinados contaminados con sus huevos. Tras la invasión intestinal, la larva se disemina por vía hematógena a diferentes regiones del organismo, con especial tropismo por el sistema nervioso central (60 %), ojos y órganos con propiedades contráctiles como el músculo esquelético (5 %)[8]. La afectación muscular está presente en el **75 % de los pacientes con neurocisticercosis**, frecuentemente de forma asintomática, salvo cuando existe afectación de musculatura extraocular[1]. La presencia de mialgias y **pseudohipertrofia muscular asimétrica** sin debilidad asociada, junto con crisis epilépticas y deterioro cognitivo subagudo, en el contexto epidemiológico adecuado, obliga a plantearse una cisticercosis diseminada en el diagnóstico diferencial[9]. Durante el transcurso de la enfermedad, los quistes previamente viables degeneran y acaban calcificándose, lo que sucede con anterioridad en músculo estriado que en parénquima cerebral. Como pruebas de imagen, la TC ayuda a la detección de quistes calcificados y, junto con la RM y la ecografía, facilitan el diagnóstico de quistes viables con escólex. El diagnóstico de apoyo se complementa con estudio serológico (ELISA) y, si es necesario y factible, histopatológico. La presencia de quistes viables con afectación muscular requiere tratamiento **antihelmíntico** (albendazol/praziquantel)[1].

El cestodo ***Echinococcus granulosus*** rara vez afecta el músculo estriado (entre <1 % y 4 %) con formación de quistes hidatídicos. Si esto sucede, la musculatura del muslo es la más frecuentemente afectada, seguida de paraespinales y cinturas[6].

Por otro lado, las infecciones **protozoarias** con afectación muscular (mialgias, debilidad muscular y desgaste) cobran mayor importancia en el paciente **inmunodeprimido**. Es el caso de la toxoplasmosis (por *Toxoplasma gondii*) y la **enfermedad de Chagas** (por *Trypanosoma cruzi*)[1].

1.4 Miositis víricas

Los virus son la **causa más frecuente** de miositis infecciosa, fundamentalmente a través de un efecto miotóxico directo y de mecanismos inmunomediados. Los **niños** son más vulnerables (por el tropismo vírico por células musculares inmaduras)[10]. Las miositis víricas cursan, por lo general, como un cuadro agudo o subagudo de **mialgias autolimitadas** precedido de una infección respiratoria o gastrointestinal, aunque pueden presentarse como polimiositis, rabdomiólisis (con mioglobinuria, insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas y síndrome compartimental) e incluso en casos graves como mionecrosis extensas. La historia clínica y los estudios microbiológicos (serologías y moleculares) son esenciales en su diagnóstico, puesto que los hallazgos analíticos (elevación de CK, LDH y transaminasas), electromiográficos (potenciales miopáticos) y de biopsia muscular pueden ser indistinguibles de las miopatías inmunomediadas[1]. En la Tabla 1 se exponen los principales virus implicados en miositis.

Como ejemplos, **Influenza A y B** pueden cursar con miositis (desde inflamación leve a la infrecuente mionecrosis grave) con especial predilección por la musculatura de la pantorrilla[10]. De los enterovirus,

Coxsackie B (especialmente el serotipo B5) es otro agente causante de miositis. La miositis por **VIH** suele cursar con paresia proximal simétrica, mialgias y elevación de CK. Se correlaciona en biopsia muscular con infiltrados de linfocitos T CD8 y macrófagos en epimisio, perimisio y zonas intersticiales, por lo que se considera que su etiopatogenia es inmunomediada[11]. Otros trastornos neuromusculares presentes en pacientes VIH con los que se debe establecer el diagnóstico diferencial son la miopatía asociada a tratamiento antirretroviral (zidovudina, telbivudina), miopatía nemalínica, miositis por cuerpos de inclusión esporádica, polimiositis, síndrome de desgaste por VIH o el síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa[1]. La infección por **HTLV-1** puede provocar miositis aislada o combinada con paraparesia espástica tropical. El **virus del dengue** (*Flavivirus*) y el **virus de Chikungunya** (*Alphavirus*) son ejemplos de arbovirus (transmitidos por artrópodos como, en estos casos, el mosquito *Aedes*) que cursan con síndrome poliartrálgico asociado a mialgias, miositis y/o rabdomiólisis[12]. En pacientes con **COVID-19**, se ha descrito mialgia en el 50 % de los casos y elevaciones asintomáticas de CK hasta en el 33 %[13]. Se han reportado, además, casos de rabdomiólisis (muchos de ellos en el enfermo crítico), dermatomiositis clásica (algunos con positividad para anticuerpos anti-MDA-5, anti-Mi-2 y anti-SAE) y miositis paraespinal aislada[14]. En estudios post mórtem de pacientes fallecidos por COVID-19 se evidenciaron datos histopatológicos de miopatía necrotizante (25 %) y de inflamación primaria (20 %) sin detección del virus a nivel muscular, lo que sugiere un mecanismo patogénico basado en la activación de la inmunidad innata y adaptativa inducida por el mismo[15]. En pacientes con síndrome COVID-19 post-agudo (PACS), los síntomas más comunes de posible origen muscular son debilidad, intolerancia al ejercicio y mialgias[16].

2. MIOPATÍAS TÓXICAS Y POR FÁRMACOS

Muchas sustancias tóxicas y fármacos pueden provocar una miopatía a través de múltiples mecanismos patogénicos. Se requiere un alto índice de sospecha por tratarse, por lo general, de complicaciones infrecuentes con una clínica muy variable, desde mialgias o calambres hasta cuadros de debilidad grave, mioglobinuria y fallo renal. Los síntomas suelen aparecer al poco de iniciar el fármaco, pero en ocasiones es necesario cierto tiempo de exposición para alcanzar una dosis acumulativa tóxica. Como suelen cursar con **debilidad proximal subaguda**, se suele plantear el diagnóstico diferencial con las miopatías inflamatorias inmunomediadas[17]. No obstante, existen datos clave clínicos, electromiográficos e histopatológicos que pueden ayudar en su diagnóstico diferencial.

Su reconocimiento precoz es esencial, pues en la mayoría de los casos la discontinuación del tratamiento se traduce en una mejoría rápida. Pese a ello, en algunos casos pueden producirse respuestas inmunomediadas pese a la suspensión del mismo, como sucede en la miopatía necrotizante inmunomediada asociada a inhibidores del *checkpoint* inmunitario y en la miopatía necrotizante inmunomediada asociada a estatinas.

2.1 Miopatía por estatinas

Las estatinas actúan como hipolipemiantes a través de la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR). El mecanismo por el cual producen miopatía no está del todo dilucidado, pero se especula que se deba a una inestabilidad del sarcolema debido a la reducción del colesterol dentro de la membrana[17]. La elevación asintomática de CK ocurre en el 5 % de pacientes en tratamiento con estatinas y hasta un 20 % experimentan calambres y mialgias[18]. Estos síntomas suelen aparecer en los primeros 6 meses de tratamiento. Conviene recordar que hasta un 30-50 % de pacientes con mialgia mientras toman estatinas presentan otra causa posible que la justifique[19], por lo que debe realizarse una valoración etiológica adecuada (por ejemplo, a través de la herramienta *statin-associated muscle symptoms clinical index*[20]) antes de plantear su suspensión. La combinación de estatinas con gemfibrozilo o ciclosporina incrementa el riesgo de miopatía grave (tan solo presente en el 0,10 % de los pacientes) y rabdomiólisis sintomática. El riesgo de miopatía tóxica es dosis dependiente y entre sus factores de riesgo se incluyen sexo masculino, edad >65 años, fallo hepático o renal e hipotiroidismo[17]. La resolución de mialgias y calambres suele ocurrir pasados 2 meses tras el cese de la estatina[21].

Estos pacientes presentan elevación marcada de CK (entre 5000-10 000 U/L) y hallazgos en EMG típicos de miopatía irritativa (fibrilaciones, ondas positivas, descargas repetitivas complejas e incluso descargas miotónicas). Su biopsia muscular evidencia una **miopatía necrotizante**, con presencia de fibras necróticas y en regeneración.

Rara vez, las estatinas pueden provocar una **miopatía necrotizante inmunomediada con desarrollo de anticuerpos anti-HMGCR**[22], que suele cursar con debilidad muscular proximal con o sin mialgias y puede ser indistinguible clínicamente de la forma necrotizante tóxica. En estos casos, sin embargo, la miopatía no mejora a pesar de la suspensión de la estatina y se requerirá tratamiento inmunomodulador (Apartado 3).

En pacientes con intolerancia a estatinas y otros hipolipemiantes, los inhibidores del PCSK9 (alirocumab y evolocumab) presentan un buen perfil de seguridad en relación con efectos musculares adversos[17].

2.2 Miopatía por inhibidores del *checkpoint* inmunitario

Los inhibidores del *checkpoint* inmunitario son fármacos antineoplásicos que buscan la destrucción tumoral mediante la activación del sistema inmunitario del paciente. Ipilimumab inhibe el CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*); nivolumab y pembrolizumab inhiben el receptor PD-1 (*programmed cell death-1*), y durvalumab y atezolizumab inhiben su ligando, PD-L1. El incremento de la activación inmunitaria puede provocar el desarrollo de cuadros neurológicos inmunomediados (en el 0,1-0,8 % de los pacientes) como neuropatías desmielinizantes o vasculíticas, miastenia *gravis*, miositis, meningoencefalitis o combinaciones de todos ellos[23].

La miositis relacionada con inhibidores del *checkpoint* inmunitario cursa con debilidad muscular proximal de cinturas de aparición en los meses 1-2 tras el inicio del tratamiento, y puede asociar afectación de musculatura axial **(extensores del cuello), extraocular** (con diplopia y ptosis, pero sin fatigabilidad —salvo que se haya desarrollado una miastenia *gravis* concomitante—), bulbar y facial, miocarditis y linfopenia. El hallazgo de triple M (miositis, miastenia y miocarditis) confiere un pronóstico infausto con mala respuesta al tratamiento inmunosupresor agresivo[17].

La biopsia muscular muestra signos de **miopatía necrotizante inmunomediada** con grupos de fibras necróticas y, en menor medida, inflamación. Los niveles de CK se encuentran elevados, pero menos que en otros casos de miopatía necrotizante inmunomediada. El estudio electromiográfico evidencia datos de miopatía irritativa con fibrilaciones y ondas positivas.

Su tratamiento requiere la suspensión del fármaco causante y el empleo de corticoides. En los casos más graves se pueden utilizar corticoides combinados con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis. Adicionalmente se pueden emplear agentes inmunosupresores como micofenolato de mofetilo o rituximab[14,17].

2.3 Miopatía esteroidea

Se trata de un cuadro de debilidad **proximal (con respeto de musculatura distal, facial y oculomotora)** que puede desarrollarse en pacientes con hipercortisolismo, tanto endógeno (ej.: enfermedad de Cushing) como iatrogénico por uso exógeno de corticoides. Para entender su fisiopatología, conviene recordar que los corticosteroides regulan la expresión génica e inducen una disminución en la síntesis proteica, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y alteraciones mitocondriales[24].

La miopatía puede desarrollarse en semanas tras dosis muy altas de corticoides, pero es más habitual su aparición tras un uso prolongado de dosis equivalentes de prednisona por encima de 30 mg/día. La CK no suele encontrarse elevada y el EMG suele ser normal. No suele ser necesaria la biopsia muscular, que en todo caso mostraría atrofia de fibras de tipo 2. El descenso gradual de esteroides provoca la recuperación clínica. Para su prevención, se recomienda emplear corticoides en ciclos cortos de tratamiento y/o a días alternos[17].

2.4 Miopatía asociada a consumo de alcohol

Hasta en un tercio de los pacientes con alcoholismo crónico puede aparecer una **miopatía crónica proximal** de predominio en miembros inferiores[25]. Para su desarrollo, se estima necesaria una dosis acumulada de 10 kg de etanol por kg corporal. Su mecanismo patogénico probablemente sea multifactorial: efecto tóxico del alcohol, déficit nutricional y quizás trastornos electrolíticos. Puede coexistir con neuropatía y miocardiopatía concurrentes. La CK está elevada en un 60 % de los casos y el EMG suele mostrar potenciales miopáticos sin fibrilaciones ni ondas positivas. La mejoría en la fuerza sucede tras 2-12 meses de abstinencia[17].

Por otro lado, el alcohol puede provocar **debilidad aguda y rabdomiólisis** durante un **consumo excesivo**[26]. En esta situación, la debilidad muscular junto con mialgias y edema, así como una elevación marcada de CK se desarrollan en cuestión de horas-días. En casos graves, la mioglobinuria puede llevar a fallo renal.

3. MIOPATÍAS INMUNOMEDIADAS Y PARANEOPLÁSICAS

Las miopatías inflamatorias inmunomediadas son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan a múltiples órganos, incluyendo músculos (**debilidad proximal subaguda**, elevación de enzimas musculares y datos de disfunción inmunitaria en la biopsia muscular), piel, pulmón y articulaciones. En los siguientes subapartados se expondrán los 5 tipos principales: dermatomiositis, miopatía necrotizante inmunomediada, miositis *overlap*, polimiositis y miopatía por cuerpos de inclusión esporádica.

3.1 Dermatomiositis

Los pacientes con dermatomiositis cursan con debilidad muscular de cinturas de instauración subaguda (semanas, meses) acompañada de alteraciones cutáneas, como son el **exantema heliotropo** (descoloración violácea periorbicular), las **pápulas de Gottron** (placas eritematosas sobre articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas), el signo de la «V», el signo del chal y el signo de la pistolera (*rash* eritematoso en áreas fotoexpuestas: escote, cuello/hombros y cara lateral del muslo respectivamente). Pueden existir signos cutáneos sin debilidad muscular (dermatomiositis amiopática)[14].

La CK habitualmente se encuentra elevada y el EMG muestra un patrón de afectación miopático con potenciales de unidad motora de baja amplitud y alta polifasia, coexistiendo con un **incremento de la actividad espontánea** en reposo (fibrilaciones y ondas positivas). En RM se pueden evidenciar hiperintensidades en T2 en la musculatura afecta (debido a la inflamación y necrosis muscular), que suelen rodear la circunferencia muscular debido al compromiso fascial —hallazgo poco común en el resto de miositis—. La biopsia muscular muestra atrofia perifascicular con un infiltrado inflamatorio perimisial de macrófagos, linfocitos T-**CD4**, linfocitos B y células dendríticas plasmocitoides, y con sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (**MHC-I**) en el sarcolema[27].

Aproximadamente el 70 % de los pacientes presentan anticuerpos específicos que pueden asociarse a un fenotipo clínico concreto[14].

3.2 Miopatía necrotizante inmunomediada

Los pacientes con miopatía necrotizante inmunomediada cursan con debilidad proximal y una elevación excepcional de enzimas musculares en sangre. Las manifestaciones extramusculares son mínimas. En EMG se evidencian datos irritativos (fibrilaciones y ondas positivas) con un patrón miopático. La biopsia muscular muestra necrosis muscular y regeneración con infiltrados linfocitarios mínimos y sobreexpresión del **MHC-I**[27].

En torno a dos tercios de los pacientes expresan anticuerpos. Aquellos con **anti-HMGCR** (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) suelen presentar historia de exposición previa a **estatinas o extractos de arroz rojo** y en ocasiones pueden cursar con una progresión lenta de meses-años. Existe otro grupo de miopatía necrotizante inmunomediada asociada a estos anticuerpos también lentamente progresiva en pacientes que nunca fueron expuestos a estatina. Por ello, debe considerarse esta entidad en pacientes con sospecha de distrofia de cinturas con estudios de secuenciación exómica negativos[28]. Pueden estar asociados a **malignidad**. Por otro lado, los pacientes con anticuerpos **anti-SRP** (*signal recognition particle*) cursan con una debilidad muscular más grave, mayor número de fibras musculares necróticas, mayor enfermedad pulmonar intersticial y mayor inflamación miocárdica. Las formas **seronegativas**, igual que los anti-HMGCR, también parecen asociarse con más frecuencia a **malignidad** y una biopsia con evidencia de necrosis es necesaria para su clasificación[14].

3.3 Miositis *overlap*

En la miositis *overlap* existe un solapamiento de afectación con otras enfermedades del tejido conjuntivo (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren, esclerosis sistémica).

Su forma más representativa es el **síndrome antisintetasa** con anticuerpos dirigidos contra aminoa-

cil-tRNA sintetasa (anti-Jo-1, anti-PL-7 y anti-PL-12). Clínicamente cursa con miopatía proximal, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fenómeno de Raynaud, fiebre, **manos de mecánico** (erupciones hiperqueratósicas en pulgar y la porción radial del resto de dedos) y lesiones cutáneas similares a la dermatomiositis. Los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 presentan miopatía con mayor frecuencia (90 %) mientras que aquellos con anti-PL-7 y anti-PL-12 cursan con mayor afectación pulmonar[27]. La biopsia muscular muestra más fibras necróticas perifasciculares que en la dermatomiositis.

La presencia de anticuerpos anti-Pm/Scl y anti-Ku se asocia a miositis *overlap* en pacientes con esclerosis sistémica[29]. Los anticuerpos anti-U1RNP se asocian a miopatía con esclerodactilia y hallazgos clínicos típicos del LES (glomerulonefritis o anti-DNAds positivos). En pacientes con síndrome de Sjögren, especialmente mujeres, puede haber asociada una miopatía por cuerpos de inclusión[14].

3.4 Polimiositis

La polimiositis cursa con debilidad proximal, elevación de CK, hallazgos miopáticos en EMG e infiltrado inflamatorio tipo **CD8 endomisial**. Hoy en día se considera una entidad rara cuyo diagnóstico es de exclusión, pues muchos pacientes previamente diagnosticados de la misma cumplirían criterios para miopatía necrotizante inmunomediada, síndrome antisintetasa o miopatía por cuerpos de inclusión[14].

3.5 Miopatía por cuerpos de inclusión (MCI) esporádica

A diferencia del resto de miopatías inflamatorias, su frecuencia es mayor en varones (ratio 2:1), aparece en edades por encima de 50 años y su curso es más lentamente progresivo. Clínicamente se manifiesta con una debilidad asimétrica de predominio distal que afecta a la musculatura flexora de muñecas y manos (predilección especial por el músculo **flexor profundo de los dedos**), **cuádriceps** y dorsiflexores del tobillo. No es infrecuente la disfagia[30].

La MCI no está asociada con anticuerpos específicos, pero un 30-60 % de los pacientes puede presentar **anti-NT5C1a**, también presente en otras entidades como la polimiositis (5-10 %), dermatomiositis (15-20 %), Sjögren (12 %) o LES (10 %)[31]. La biopsia muscular evidencia inflamación (afectación endomisial linfocitaria T **CD8**), vacuolas ribeteadas dentro de las miofibras, agregados proteicos patológicos con marcadores de autofagia (**p62 y TDP-43**) y disfunción mitocondrial[30].

La RM muscular puede ayudar a dirigir a la biopsia a través de la confirmación de los grupos musculares afectos, pero evitando los músculos con extensa sustitución grasa. Es característica la afectación del compartimento anterior del muslo, especialmente de **vastos lateral y medial con respeto del recto femoral**[32].

3.6 Cribado de cáncer en las miopatías inflamatorias inmunomediadas

Diversas neoplasias hematológicas o sólidas pueden ocurrir en las miopatías inflamatorias idiopáticas (pulmón, mama, ovario, gastrointestinales, linfoma, melanoma). La mayoría se identificarán en los **primeros 3 años** desde el diagnóstico. Por ello, debe realizarse su *screening* en todos los adultos por encima de 40 años con dermatomiositis (especialmente con anticuerpos anti-TIF-1-γ y anti-NXP-2) o miopatía necrotizante inmunomediada seronegativa o con anticuerpos IgG anti-HMGCR (independientemente de la exposición previa a estatinas). Aunque no existe un consenso establecido, en el *screening* se podrían emplear TC toraco-abdomino-pélvico (+/- PET), endoscopia gastrointestinal y mamografía con controles periódicos durante 3 años[14].

3.7 Tratamiento de las miopatías inflamatorias inmunomediadas

El tratamiento de las **miositis no-cuerpos de inclusión** está basado en la inmunosupresión. Los **corticoides** son la primera línea de tratamiento (prednisona oral 1-1,5 mg/kg/día 4-6 semanas con descenso paulatino posterior, con posibilidad de pulsos de metilprednisolona 500-1000 mg durante 3-5 días previos al régimen oral). Como **ahorradores de corticoides**, se suelen emplear otros tratamientos de forma concomitante, como son metotrexato (20-25 mg/semana, oral o intramuscular), azatioprina (2-2,5 mg/kg/día, oral) o micofenolato de mofetilo (hasta 3 g al día en dosis divididas). Para casos refractarios, las inmunoglobulinas in-

travenosas (IVIg) son una tercera línea terapéutica apoyada por un ensayo clínico en dermatomiositis[33]. Como cuarta línea se incluyen rituximab, los inhibidores de la calcineurina ciclosporina y tacrolimus, y ciclofosfamida[14].

Algunos subtipos de miopatías inmunomediadas se pueden beneficiar de regímenes más específicos. Por ejemplo, las miopatías necrotizantes inmunomediadas requieren un manejo agresivo y una combinación precoz de más de un inmunomodulador. En ellas, y especialmente en la debida a anticuerpos anti-HMGCR, las IVIg (2 g/kg/mes) se pueden ofrecer de primera línea terapéutica, en combinación con corticoides y otro inmunosupresor[34]. Rituximab ha ofrecido resultados prometedores en la miopatía necrotizante inmunomediada por anticuerpos anti-SRP, en el síndrome antisintetasa con anticuerpos anti-Jo-1 y en la dermatomiositis con anticuerpos anti-Mi-2. El metotrexato, sin embargo, debe evitarse en pacientes con síndrome antisintetasa debido a que puede exacerbar la enfermedad pulmonar intersticial. En estos casos, sería más idónea la combinación de corticoterapia con tacrolimus o ciclofosfamida[14].

Existen otras alternativas terapéuticas en estudio como son inhibidores del complemento (eculizumab, zilucoplan), de la Janus kinasa (ruxolitinib, baricitinib), del factor activador de la célula B (belimumab) o de la interleucina 6 (tocilizumab)[14].

En la **miositis por cuerpos de inclusión**, las terapias inmunitarias no han demostrado mejoría, por lo que en la mayoría de los casos el tratamiento es de soporte. Sirolimus y un anticuerpo anti-KLRG1 (molécula expresada en los linfocitos T CD8 citotóxicos) se están testando en ensayos clínicos[30].

4. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- Las miositis infecciosas bacterianas y fúngicas suelen cursar con afectación más focal, mientras que las parasitarias y víricas suelen cursar con afectación más difusa.

- La piomiositis es una infección intramuscular con presencia de supuración producida como resultado de una bacteriemia transitoria en el contexto de una lesión muscular. Su agente más frecuente es *S. aureus* y su tratamiento engloba drenaje y antibioterapia intravenosa.

- La gangrena gaseosa es una infección rápidamente progresiva del músculo esquelético que cursa con necrosis y formación de gas. Su causa más frecuente es *C. perfringens* y su tratamiento incluye exploración quirúrgica, desbridamiento y antibioterapia intravenosa.

- Las miositis parasitarias suelen acompañarse de eosinofilia. En la triquinosis (*T. spiralis*) existe afectación precoz de la musculatura extraocular y la cisticercosis (*T. solium*) puede cursar con afectación muscular pseudohipertrófica. La presencia de larvas viables obliga al tratamiento antihelmíntico.

- Las miositis víricas son las miopatías infecciosas más frecuentes. Pueden manifestarse como mialgias autolimitadas precedidas de infección respiratoria o gastrointestinal, pero también como rabdomiólisis e incluso en casos graves como mionecrosis extensas.

- Las miopatías tóxicas y por fármacos presentan clínica y mecanismos patogénicos muy variados. Su detección precoz es esencial, pues en la mayoría, la discontinuación del tratamiento se traduce en mejoría rápida.

- Las estatinas pueden provocar una miopatía necrotizante tóxica y una miopatía necrotizante inmunomediada, esta última con frecuencia asociada a anticuerpos anti-HMGCR. Los inhibidores del *checkpoint* inmunitario también pueden provocar una miopatía necrotizante inmunomediada. En estos casos, es fundamental asociar un tratamiento inmunomodulador además de suspender el fármaco responsable.

- En la miopatía esteroidea, la CK y el EMG suelen ser normales.

- Existen 5 tipos de miopatías inflamatorias inmunomediadas: dermatomiositis, miopatía necrotizante inmunomediada, miositis *overlap*, polimiositis y miopatía por cuerpos de inclusión esporádica. Su denominador común es la afectación de múltiples órganos: músculos (debilidad proximal subaguda, elevación de enzimas musculares, datos de disfunción inmunitaria en biopsia y EMG con patrón miopático asociado a actividad irritativa), piel, pulmón y articulaciones.

- Debe realizarse cribado de cáncer en los primeros 3 años del diagnóstico de toda dermatomiositis (especialmente con anticuerpos anti-TIF-1-γ y anti-NXP-2) y miopatía necrotizante inmunomediada seronegativa o con anticuerpos IgG anti-HMGCR (independientemente de la exposición previa a estatinas).

- El tratamiento de las miopatías inflamatorias inmunomediadas se basa en la combinación de corticoides con otros inmunomoduladores. En la miositis por cuerpos de inclusión estos fármacos no han demostrado mejoría, por lo que su tratamiento es de soporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Narayanappa G, Nandeesh BN. Infective myositis. Brain Pathol. 2021 May;31(3):e12950.
2. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. Am J Med. 2004 Sep 15;117(6):420-8.
3. Ansaloni L. Tropical pyomyositis. World J Surg. 1996;20:613-7.
4. Kallen PS, Louie JS, Nies KM, et al. Infections myositis and related syndromes. Semin Arthritis Rheum. 1982 May;11(4):421-39.
5. Pasternack MS, Swartz MN. Myositis and Myonecrosis. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:1216-1225.e2.
6. Crum NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. Clin Microbial Rev. 2008;21:473-94.
7. Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. Clin Microbiol Rev. 2009 Jan;22(1):127-45.
8. Sotelo J. Neurocysticercosis. In: Kennedy PGE, Johnson RT, eds. Infections of the nervous system. London: Butterworths & Co; 1987:145-55.
9. Wadia NH. Disseminated cystericercosis: pseudohypertrophic muscular type. In: Rose FC, ed. Recent advances in tropical neurology. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1995:119-30.
10. Agyeman P, Duppenthaler A, Heininger U, et al. Influenza-associated myositis in children. Infection. 2004;32:199-203.
11. Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. Ann Neurol. 1991;29:474-81.
12. Filippone C, Legros V, Jeannin P, et al. Arboviruses and muscle disorders: from disease to cell biology. Viruses. 2020;12:616.
13. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, et al. COVID-19 and myositis: what we know so far. Curr Rheumatol Rep 2021;23(8).
14. Manousakis G. Continuum (Minneap Minn) 2022;28(6, Muscle and neuromuscular junction disorders):1643-1662.
15. Suh J, Mukerji SS, Collens SI. Skeletal muscle and peripheral nerve histopathology in COVID-19. Neurology 2021;97(8).
16. Silva-Hernández L, Cabal-Paz B, Mayo-Canalejo D, et al. Post-COVID symptoms of potential peripheral nervous and muscular origin. Neurology Perspectives. 2021 Dec;1:S25-30.
17. Doughty CT, Amato AA. Continuum (Minneap Minn) 2019; 25(6, Muscle and neuromuscular junction disorders):1712-1731.
18. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA 2003; 289(13):1681-1690.
19. Taylor BA, Thompson PD. Statin-associated muscle disease: advances in diagnosis and management. Neurotherapeutics 2018;15(4):1006-1017.
20. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. Cardiovasc Drugs Ther 2017;31(2):179-186.
21. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med 2005;165(22):2671-2676.
22. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. Muscle Nerve 2010;41(2):185-190.
23. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. Neurology 2018;91(10):e985-e994.
24. Kissel J, Mendell J. The endocrine myopathies. In: Rowland L, DiMauro S, eds. Handbook of clinical neurology. Vol 18, no 62. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science Publishers, 1992:527-551.
25. Urbano-Márquez A, Fernández-Solà J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. Muscle Nerve 2004;30(6):689-707.
26. Riggs JE. Alcohol-associated rhabdomyolysis: ethanol induction of cytochrome P450 may potentiate myotoxicity. Clin Neuropharmacol 1998;21(6):363-364.
27. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol. 2018 Sep;17(9):816-828.
28. Mohassel P, Landon-Cardinal O, Foley AR, et al. Anti-HMGCR myopathy may resemble limb-girdle

muscular dystrophy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018 Dec 12;6(1):e523.
29. De Lorenzo R, Pinal-Fernandez I, Huang W. Muscular and extramuscular clinical features of patients with anti-PM/Scl autoantibodies. Neurology 2018;90(23).
30. Goyal, NA. Continuum (Minneap Minn) 2022;28(6, Muscle and neuromuscular junction disorders):1663-1677.
31. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. Ann Neurol 2013;73(3):408-418.
32. Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CSP, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. Rheumatology (Oxford) 2011;50(6):1153-1161.
33. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 1993 Dec 30;329(27):1993-2000.
34. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1680-2. .

BLOQUE XV

Temas transversales

Coordinadores

Elda María Alba Suárez
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias Vithas Madrid.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

María Dolores Jiménez Hernández
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
Profesora titular de Medicina, Universidad de Sevilla.

Francisco Carlos Pérez Miralles
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Unitat d'Esclerosi Múltiple-Neuroimmunologia (CSUR). Miembro de ERN-RITA (European Reference Network for Immunodeficiency, Autoinflammatory, Autoimmune and Paediatric Rheumatologic Diseases).
Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Sonia Santos Lasaosa
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Juan Francisco Vázquez Costa
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Coordinador de la Unidad Funcional de Enfermedades de Motoneurona, Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.
Profesor asociado de la Universitat de València.
Miembro de CIBERER (U763).
Miembro de ERN-NMD, ENCALS y TRICALS.

CAPÍTULO 87

Patología funcional en neurología

Jesús Porta Etessam
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Francisco Carlos Pérez Miralles
Unitat d'Esclerosi Múltiple - Neuroimmunologia (CSUR), Miembro de ERN-RITA (European Reference Network for Immunodeficiency, Autoinflammatory, Autoimmune and Paediatric Rheumatologic Diseases).
Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades funcionales suponen unas de las patologías más prevalentes e importantes en la práctica clínica. Tanto el proceso diagnóstico como el terapéutico necesitan de conocimiento de la especialidad y un manejo individualizado. Aunque tradicionalmente se les dio poca importancia, en los últimos años se ha ampliado el conocimiento y descubierto aspectos fundamentales para la compresión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen y justifican la expresión clínica y la evolución. Por otro lado, la discapacidad asociada no es menor que la observada en otros trastornos neurológicos. Aun así, es sorprendente que no exista una formación adecuada en la universidad[1].

Dentro de los trastornos funcionales el diagnóstico diferencial continúa siendo fundamental y en la práctica clínica debemos tener en cuenta la posibilidad de cuadros neurológicos complejos, pacientes que exageran los síntomas, la concurrencia de trastornos funcionales con otras enfermedades neurológicas, los trastornos facticios y personas simuladoras malintencionadas (Figura 1).

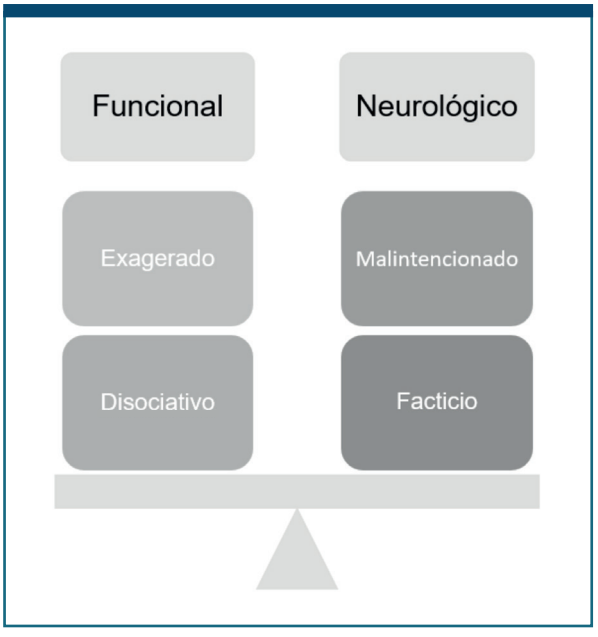
Otro aspecto importante es que la ausencia de diagnóstico hace que el pronóstico del paciente sea peor, además de suponer un mayor gasto sanitario[2]. De ahí que sea absolutamente fundamental tener una formación adecuada y hacer un diagnóstico en positivo de cara a explicar la patología al paciente y a definir una adecuada aproximación terapéutica.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia poblacional de los trastornos funcionales neurológicos es desconocida, por la complejidad diagnóstica y la variada expresión clínica. Aun así en algunos estudios es el tercer motivo de consulta neurológica. En pacientes ingresados se ha observado que pueden representar hasta un 20 % en algunos estudios, especialmente crisis funcionales y manifestaciones ictales[3].

En las clínicas especializadas en dolor se ha observado que hasta un 17 % de los pacientes puede

Figura 1. Diagnóstico diferencial de los trastornos funcionales



presentar un dolor crónico funcional, superponiéndose en muchos pacientes al dolor neuropático o nociceptivo[4].

Los síntomas neurológicos funcionales también son frecuentes en la población pediátrica. Es especialmente importante su diagnóstico temprano, dado que una adecuada actuación terapéutica es fundamental para evitar iatrogenia y mejora claramente el pronóstico[5].

3. FISIOPATOLOGÍA

A pesar de la complejidad de la fisiopatología de los trastornos funcionales, en los últimos años hemos avanzado mucho en su conocimiento. Se han observado algunos factores predisponentes, pero con frecuencia no están presentes (Tabla 1). Además, a menudo existen factores precipitantes, tales como: traumatológicos, como una fractura o un golpe banal; de la esfera mental, como un ataque de pánico, un cuadro de depresión; o neurológico, como una crisis de vértigo, epiléptica o un trastorno neurológico de debut[6,7].

«Las comorbilidades, en especial en la esfera psiquiátrica, son uno de los aspectos más importantes a valorar. Se debe distinguir si forman parte del núcleo principal del cuadro funcional, o bien son síntomas o comorbilidades accesorias. Entre ellos, los síntomas de ansiedad y fatiga son los más frecuentes; esta última puede aparecer en más de la mitad de los pacientes. Otro grupo de síntomas habituales concomitantes a los trastornos funcionales son los trastornos cognitivos, especialmente los problemas de memoria, a veces definidos como "niebla mental"»[7,8].

Tabla 1. Factores predisponentes y comorbilidad de los trastornos funcionales

Factores predisponentes
Estresores, ambientales, psicológicos y socioeconómicos • Bajo nivel cultural o de educación • Maltrato infantil • Baja integración o presión social • Ansiedad y depresión • Situaciones de estrés • Catástrofes naturales: pandemias, atentados, intoxicaciones...
Algunos trastornos de la personalidad, especialmente del grupo B
Algunos factores genéticos
Síndromes de dolor crónico
Trabajadores del ámbito de la sanidad
Comorbilidades
Ansiedad y depresión
Fatiga crónica
Alteraciones de la memoria
Otros síndromes funcionales digestivos o uro-ginecológicos

4. CLÍNICA

La clínica de los trastornos funcionales es muy variada, lo que la hace especialmente compleja. Además puede asociarse a otros trastornos neurológicos, puede manifestarse como un trastorno del conocimiento, un proceso cognitivo, dolor crónico, alteraciones neurootológicas o neurooftalmológicas... El elemento común es la incongruencia clínica del proceso, y que, independientemente de la manifestación clínica, a día de hoy sostenemos que comparten una base fisiopatológica común[9-11].

Explicaremos algunos aspectos definitorios y de manera somera algunas de las herramientas diagnósticas más habituales.

4.1 Cognitivo

Dentro de los trastornos de la esfera cognitiva nos podemos encontrar episodios de bajo nivel de consciencia, alteraciones del habla y problemas mnésicos[12].

En los pacientes con bajo nivel de consciencia tenemos una serie de hallazgos exploratorios que pueden ser de utilidad:

- La postura del paciente: el paciente con trastorno funcional con frecuencia tiene los brazos sobre el abdomen o cruzados en el pecho, a diferencia del coma que los tiene en los laterales de la camilla.
- Retirada al dolor en abducción: los pacientes con trastornos funcionales suelen retirar en abducción frente al dolor en la cara medial de los brazos, en el coma siempre es en aducción.
- Fenómeno de la cortina, o resistencia para la apertura forzada de los ojos.
- La posición ocular, los pacientes en coma o dormidos suelen tener los ojos en supravergencia y con una exotropía bilateral (si no han tenido

lesiones previas) mientras que los pacientes funcionales mantienen la ortotropía.

- La falsa hipotonía, los pacientes con trastornos funcionales evitan el golpe en la cara cuando se suelta con delicadeza el brazo sobre su rostro.

- Clásicamente se realizaban reflejos oculovestibulares, algo que no es necesario, dado que puede desencadenar un desagradable vértigo al paciente con trastorno funcional.

- Como prueba complementaria de elección, un EEG mostrará un ritmo de fondo alfa o beta, a diferencia de los pacientes en coma.

Dentro de los trastornos del lenguaje/habla, los más habituales son el mutismo aislado, el habla enlentecida, la espasmofemia ocasional o la rinolalia. Habitualmente no es constante, durante la exploración irá modificándose y puede que se corrija con la lectura.

Dentro de los fallos de la memoria, una característica definitoria es la ausencia de evolutividad, a diferencia de los trastornos mnésicos que son expresión de enfermedades neurodegenerativas. Existen una serie de detalles que pueden ser de utilidad, pero se debe hacer una evolución en conjunto (Tabla 2)[12-14].

Además de las técnicas exploratorias y los estudios neuropsicológicos se puede recurrir a test sencillos en los que en ocasiones los pacientes con trastornos funcionales fallarán más del 50 % de las preguntas, o a series de fácil recuerdo (Figura 2).

Tabla 2. Algunos datos sugerentes de trastorno funcional cognitivo

Paciente es el que consulta y suele venir solo a la consulta
Está más preocupado que el entorno, que ve el proceso como normal
Responde directamente y discute con sus acompañantes
Da detalles con frecuencia prolijos o lleva libreta
Explica las citas anteriores y corrige datos que se comentaron
Detalla pérdidas en momentos concretos
Conoce fechas concretas
Variabilidad exploratoria y vivencial
Curso longitudinal fluctuante no evolutivo

Figura 2. Algunos ejemplos sencillos que podemos utilizar en la evaluación de pacientes con sospecha de problema mnésico funcional

París es la capital de francia	Recuerde: verde, manzana, cobre, taburete, natación, dentista	Recuerde:
Los elefantes son mamíferos	Era:	A1 2B
El Karate es un arte marcial	Azul o verde	1492
El 7 es un número par	Manzana o pera	ABBA
Kubrik es un director de cine	Taburete o silla	
El aire caliente baja	Natación o tenis	
	Dentista o arquitecto	

4.2 Síntomas neurooftalmológicos

Es uno de los síntomas más frecuentes. Habitualmente cursarán como pérdida de visión o alteraciones en el campo visual. Con menos frecuencia observamos alteraciones en la alineación ocular, como los espasmos de visión cercana, pseudoptosis o alteraciones del movimiento como los nistagmus o *flutter* voluntarios.

En paciente con ceguera visual completa puede ser útil en la exploración:

- La presencia de reflejo fotomotor, exceptuando en las lesiones corticales, o en algunas neuropatías ópticas, como en la neuropatía óptica hereditaria de Leber, en la que suele estar alterado.

- Los fallos en las maniobras propioceptivas, como juntar las puntas de los dedos índices delante de uno.

- La presencia de un nistagmus optoquinético o un test del espejo positivo (Figura 3).

En pacientes con ceguera monocular podemos realizar:

- La presencia de defecto pupilar aferente relativo. Presente en las neuropatías ópticas unilaterales, con la excepción de la antes mencionada neuropatía óptica hereditaria de Leber.

- Test del prisma vertical forzando una tropía observable en el *cover cover*, donde observaremos una refijación.

- Test del prisma horizontal, forzando una diplopía al paciente que le dificultará la lectura (Figura 4).

- La búsqueda de la esteropsis, que se pierde en la visión monocular.

Figura 3. Ejemplo del test del espejo, útil en la evaluación de pacientes con ceguera visual funcional



Figura 4. Ejemplo de test del prisma horizontal



Dentro de los trastornos campimétricos el más habitual es la visión en cañón de escopeta, o la visión concéntrica. En esta situación es especialmente útil valorar el tamaño del campo de la visión en función de la distancia, que habitualmente aumentará con la misma, excepto en los pacientes con trastornos funcionales de la visión (Figura 5).

La presencia de un espasmo de visión cercana o de convergencia aparecerá durante la exploración oculomotora, especialmente si la hacemos de cerca, y especialmente tras realizar el movimiento por la región central de la visión, se produce una miosis acomodativa. No lo observaremos durante otras tareas que realicemos durante la exploración general y además disminuirá con la exploración de los ojos de manera independiente.

En las pseudoptosis observaremos que el paciente realizará una contracción del orbicular y veremos un descenso de la ceja, a diferencia de las ptosis de otra etiología donde habitualmente se contrae el frontal y se eleva la ceja (Figura 6).

4.3 Pérdida de fuerza

La pérdida de fuerza es uno de los síntomas clásicos de los pacientes con trastornos funcionales. Disponemos de varias maniobras exploratorias dependiendo de la región en la que observamos la pérdida de fuerza, además de la evaluación detallada de la pérdida de fuerza por regiones, reflejos…

- En los miembros superiores, observar una pérdida de la anteversión braquial, antes del fallo en la pronación o la excavación de la mano.
- En los miembros inferiores, la clásica maniobra de Hoover, que consiste en que al realizar la elevación de la pierna parética, el paciente en condiciones normales debería hacer fuerza en extensión (glúteo mayor, fuerza con el talón contra nuestra mano) con la pierna sana, situación que no realiza el paciente con una debilidad ficticia o facticia (Figura 6).
- Pérdida de la inercia: sosteniendo el explorador un miembro en el que se está evaluando la fuerza, al realizar el movimiento en un sentido, el explorador suelta sin advertencia el miembro supuestamente parético, observando que queda suspendido en el aire, dado que está haciendo co-contracción de agonistas y antagonistas. Es típico, además, que al darse cuenta, el paciente baje de golpe el miembro explorado.
- Resoplidos, quejas y gruñidos (*huffing and puffing*) que realiza el paciente durante la exploración de la fuerza.

4.4 Trastorno de la sensibilidad

Es otro de los síntomas funcionales clásicos. Habitualmente, observaremos síndromes hemicorporales sensitivos o regiones anatómicas corporales que no se corresponden con dermatomas completos o territorios de troncos nerviosos. Para la evaluación tenemos varias maniobras exploratorias:

- Buscar la región de hipoestesia y compararla con los dermatomas habituales.
- La presencia de límites netos en los pacientes funcionales, habitualmente en la línea media, que no ocurre en la afectación de las vías sensitivas.

Figura 5. Ejemplo de evaluación campimétrica en un paciente con visión en cañón de escopeta

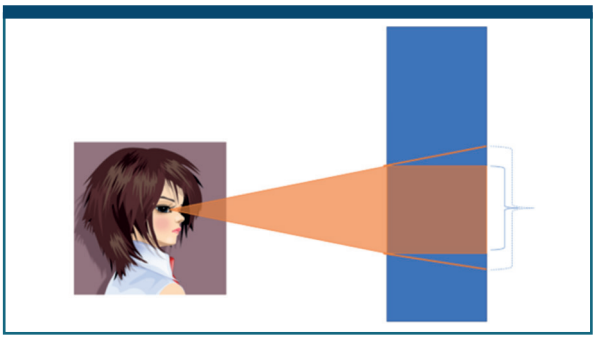


Figura 6



La figura de la izquierda muestra una ptosis en la que el paciente contrae el frontal y sube la ceja para compensar la caída del párpado, a diferencia de la paciente funcional (derecha) que contrae el orbicular y baja la ceja.

- El test del sí/no: la técnica consiste en aplicar un estímulo con un umbral superior al que se aplica luego. Si al explorar la zona afectada, el paciente con los ojos cerrados, con un estímulo inferior al expuesto previamente responde inmediatamente que no lo ha notado, está implícito que sí lo ha notado.

- En la región del trigémino, el no respeto del ángulo de la mandíbula que no es territorio de nervio trigémino, sino C2, o la hipoestesia periorbitaria. Se debe tener atención en que la hipoestesia de la punta de la nariz se ve en algunas polineuropatías, al ser un territorio distal trigeminal (Figura 7).

- Test de Bowlus-Currier, que consiste en entrelazar los brazos, de forma que el dorso de la mano derecha esté a la izquierda y viceversa. Al explorar la sensibilidad y pedir al paciente que responda de forma rápida, el paciente con trastorno funcional se equivocará o responderá después de pensárselo mucho.

4.5 Inestabilidad

Los trastornos de la estabilidad y de la marcha no suelen corresponder con los patrones habituales y llevan a los pacientes a arrastrar uno de los pies o a posturas que requieren necesidad de un equilibrio marcado. Es inhabitual que se manifiesten con un discreto aumento de la base de sustentación con los brazos en discreta abducción (pingüino).

4.6 Trastornos de la marcha

Es un trastorno funcional frecuente. Conociendo la marcha normal y los patrones clásicos podemos diagnosticar los trastornos funcionales[15].

En los trastornos de la marcha se observan cuadros bizarros como hacer resbalar ambos pies sobre el piso (marcha sobre hielo), en enlentecimiento marcado de los pasos y las caídas provocadas por la pérdida de fuerza brusca de los cuádriceps. El cruce de las piernas es muy frecuente, así como las caídas «balísticas» de las piernas. Para distinguir la inestabilidad funcional de la pérdida de reflejos posturales de la enfermedad de Parkinson, el test de golpeo en los hombros es útil. En vez de empujar hacia atrás al paciente, daremos un golpe en sentido vertical inferior al paciente. Los pacientes con parkinsonismos no suelen desplazarse, mientras que con frecuencia los pacientes con trastorno funcional o hipervigilante tenderán a caerse.

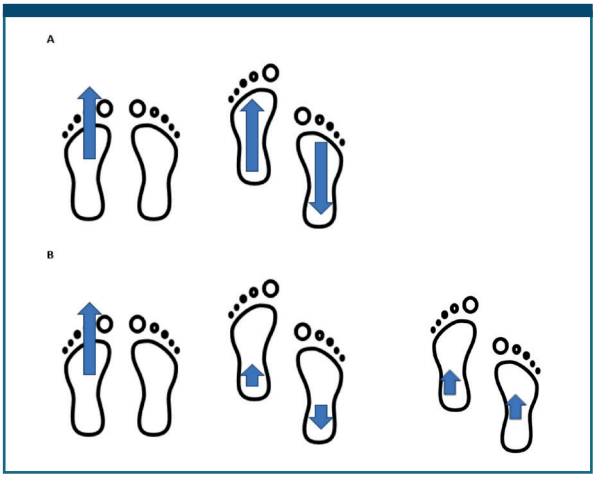
4.7 Trastornos del movimiento

Las alteraciones funcionales de los trastornos del movimiento es uno de los campos donde más se ha investigado. Prácticamente se puede observar cualquier alteración, aunque la más habitual es la distonía fija[16-18]. En la mano suele ser en garra o como en espasmo, y en la pierna en inversión del pie y los dedos en flexión. Con frecuencia son dolorosos y suelen ejercer resistencia a la movilización pasiva.

Durante el sueño la contracción desaparece.

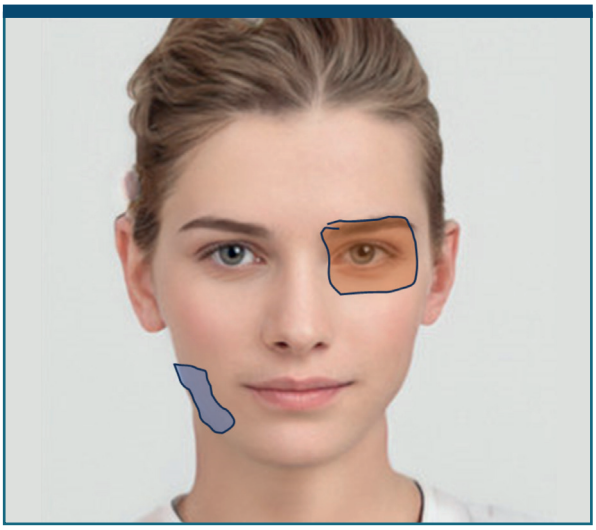
El temblor funcional típicamente varía en amplitud y frecuencia, habitualmente es episódico y suele desaparecer con maniobras de distracción y acompasarse con las maniobras rítmicas realizadas con la mano contralateral.

Figura 7



Ejemplo de la maniobra de Hoover. A) Paciente normal, para elevar el pie parético, izquierdo, hace fuerza en extensión con el derecho. B) Paciente con pérdida de fuerza funcional, hace escasa fuerza en extensión o incluso realizar una flexión durante la maniobra.

Figura 8



Hipoestesia periorbitaria en naranja. Región facial inervada por C2 en azul.

4.8 Crisis funcionales

Es otro de los trastornos funcionales más frecuentes, que hasta en un 20-40 % de los pacientes se puede asociar a crisis epilépticas. Los estudios EEG o video-EEG durante los episodios son normales.

Hay algunos datos semiológicos característicos:

- El paciente suele permanecer con los ojos fuertemente cerrados, a diferencia de las crisis epilépticas.
- Los más habituales son movimientos bruscos espasmódicos, en ocasiones con buena comunicación con el medio.
- Suelen prologarse durante muchos minutos y posteriormente pueden no tener fase de confusión.
- En el caso de tener mordedura de la lengua solo suele ser la punta.

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El estudio de un paciente con sospecha de trastorno funcional debe estar dirigido a resolver las dudas clínicas planteadas en el diagnóstico diferencial, evitando pruebas innecesarias, especialmente aquellas que puedan presentar falsos positivos o que dependan directamente de la colaboración del paciente. Además, los hallazgos siempre se deberán integrar dentro de la sospecha clínica, y no darles valor por sí mismos, si son inespecíficos o no parecen guardar relación con el cuadro que padece el paciente.

6. DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico es eminentemente clínico, es fundamental el plantearse un diagnóstico diferencial con otros cuadros neurológicos en los que los marcadores de imagen pueden ser normales al comienzo. La sospecha clínica inicial es importante a la hora de dirigir la exploración y la anamnesis de cara a encontrar maniobras exploratorias sugerentes del origen funcional (Tabla 3).

Es frecuente que el cuadro clínico esté relacionado con un proceso traumático local, en ocasiones banal, y que secundariamente se desarrolle el trastorno funcional; pero en ocasiones este antecedente no existe y el debut es directo. Clásicamente se hablaba de la presencia generalizada de ganancias secundarias, que no se ha observado en los últimos estudios.

En la exploración observaremos una evidente disarmonía entre los datos objetivos y subjetivos en la exploración. El diagnóstico, que debe ser en positivo, se basará en la ausencia de coherencia entre los hallazgos semiológicos y las pruebas complementarias.

Tabla 3. Algunos datos sugerentes

Inconsistencia clínica
Incongruencia con proceso neurológico y topografía
Inducibles
Autolesiones
Enlentecimiento frente a los estímulos
Incapacidad exagerada con respecto a la exploración

Es recomendable la videofilmación con permiso del paciente, no solo para analizar los hallazgos, sino para explicárselo al paciente y a los familiares que autorice en la fase del tratamiento.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los trastornos neurológicos funcionales tiene varios ejes:

- Otras enfermedades psiquiátricas.
- Por la sintomatología con enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cuya clínica puede cursar con trastorno funcional.

Dentro de las enfermedades psiquiátricas se debe plantear el diagnóstico diferencial con los trastornos facticios. Pacientes que tienen la necesidad de estar enfermos y se inventan síntomas o exageran los síntomas, en este caso es consciente, a diferencia del trastorno funcional, pero a diferencia de los simuladores malintencionados, son enfermos y tienen la necesidad de expresar la enfermedad sin otro fin.

En ocasiones es complejo el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurológicas, dado que la expresión de la enfermedad puede ser compleja (distonícas, apraxias...) Por otro lado, muchos pacientes padecen otra enfermedad neurológica además del trastorno funcional. Además, es frecuente que el trastorno funcional consista en agravar síntomas o signos ya presentes fruto de una enfermedad previa, como las crisis no epilépticas en pacientes epilépticos, o debilidad o trastornos sensitivos en pacientes con esclerosis múltiple, por ejemplo. Por este motivo es importante en algunos casos la evaluación por neurólogos experimentados.

En ocasiones, la sintomatología funcional es la expresión de otra enfermedad, como se observa en algunos pacientes con deterioro cognitivo, especialmente en la afectación frontal.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de los trastornos funcionales es complejo, debe ser individualizado y con frecuencia el neurólogo debe contar con un equipo multidisciplinar. Es frecuente que, dependiendo de los síntomas que padece el paciente, parte de la aproximación terapéutica varíe. Se debe realizar un informe detallado con el diagnóstico en positivo para evitar futura iatrogenia[13-16,19].

8.1 El primer punto es explicar el diagnóstico

Es fundamental que tanto el paciente como el entorno entiendan la naturaleza de los trastornos funcionales. Explicar además el proceso diagnóstico e incluso analizar los hallazgos de la exploración. Debemos transmitir la realidad de que no son trastornos inhabituales, que no son voluntarios ni imaginarios, que aunque se pueden asociar a ansiedad o depresión no son la causa de los mismos, y que el paciente no es culpable de padecerlos. Otro punto fundamental es explicar que habitualmente son reversibles.

8.2 Fisioterapia

Para los pacientes que presentan trastornos del movimiento o paresia la fisioterapia específica es una buena opción terapéutica en centros especializados. Para la fatiga la terapia gradual es una buena opción.

8.3 Evaluación psicológica y psiquiátrica. Otras terapias

Durante la evaluación muchos de los pacientes se pueden beneficiar de una adecuada aproximación psicológica o psiquiátrica. Es importante explicar detalladamente el objetivo de la consulta, especialmente en aquellos donde no existe ansiedad, depresión o estrés como comorbilidad.

En muchos pacientes es necesario hacer una evaluación del entorno para explicar la patología y adaptar la dinámica de una manera adecuada.

8.4 Tratamiento

Se debe diseñar un tratamiento adecuado para comorbilidad asociada que vaya adaptándose de manera dinámica. También es necesario tratar los síntomas para disminuir dentro de lo posible la aparición de la clínica.

Dentro de lo posible se deben evitar los opiáceos y las benzodiacepinas por el riesgo de tolerancia y adicción. Los bloqueantes de los canales de calcio son útiles cuando se asocia ansiedad o dolor neuropático. En caso de depresión los duales y los tricíclicos, teniendo en cuenta el perfil de efectos adversos, son especialmente útiles.

9. RECURSOS PARA PACIENTE

Existen varios recursos para pacientes. Es especialmente interesante la página *Neurosymptoms*, que además está en español.

https://neurosymptoms.org/es_ES/

En esta página los pacientes encontrarán recursos útiles para entender lo que padecen y el manejo actual de una forma clara y digna.

Otras páginas interesantes:

https://fndhope.org/

https://www.sth.nhs.uk/services/a-z-of-services?id=115&page=293

10. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

- Los trastornos funcionales neurológicos son una patología importante donde el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales.
- El neurólogo debe tener un conocimiento completo de la patología y una visión integral del proceso.
- La evaluación debe ser individualizada dependiendo de los síntomas que presenta el paciente.
- Las pruebas complementarias deben decidirse en función de los síntomas y evitando aquellas que dependan de la colaboración o que presentan falsos positivos frecuentes.
- Los hallazgos inespecíficos se deben analizar en el contexto clínico.
- El diagnóstico debe ser en positivo.
- El tratamiento del paciente comienza con una adecuada explicación del proceso que padece.
- El proceso diagnóstico se debe individualizar y tener una aproximación multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escribano-Paredes JB, Natera-Villalba E, Porta-Etessam J, et al. ¿Qué piensan los estudiantes de Medicina sobre los trastornos neurológicos funcionales? [What do medical students think about functional neurological disorders?]. Rev Neurol. 2023 Apr 16;76(8):265-271. Spanish. doi: 10.33588/rn.7608.2022409. PMID: 37046395; PMCID: PMC10478140.
2. Kyle K, Wu AD. The Impact of Diagnosis on Health Care Utilization in Functional Movement Disorders. Mov Disord Clin Pract. 2020 Sep 19;7(7):868-869. doi: 10.1002/mdc3.13038. PMID: 33043089; PMCID: PMC7534002.
3. Ramsay N, Stone J, Fadiloglu K, et al. Functional neurological disorder: A common reason for a neurology inpatient referral. Eur J Neurol. 2023 Dec;30(12):3886-3889. doi: 10.1111/ene.16003. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37505203.
4. Mason I, Renée J, Marples I, et al. Functional neurological disorder is common in patients attending chronic pain clinics. Eur J Neurol. 2023 Sep;30(9):2669-2674. doi: 10.1111/ene.15892. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37227931.
5. Perjoc RS, Roza E, Vladacenco OA, et al. Functional Neurological Disorder-Old Problem New Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 8;20(2):1099. doi: 10.3390/ijerph20021099. PMID: 36673871; PMCID: PMC9859618.
6. Macchi ZA, Kletenik I, Olvera C, Holden SK. Psychiatric Comorbidities in Functional Movement Disorders: A Retrospective Cohort Study. Mov Disord Clin Pract. 2021 Apr 26;8(5):725-732. doi: 10.1002/mdc3.13226. PMID: 34307745; PMCID: PMC8287186.
7. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, et al. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. Lancet Neurol. 2022 Jun;21(6):537-550. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00422-1. Epub 2022 Apr 14.

Erratum in: Lancet Neurol. 2022 Jun;21(6):e6. PMID: 35430029; PMCID: PMC9107510.
8. Delgado C, López-Jiménez A, López-Valdés E, et al. Functional movement disorder comorbidity in Parkinson's disease: A multicenter descriptive study. Parkinsonism Relat Disord. 2023 Sep;114:105776. doi: 10.1016/j.parkreldis.2023.105776. Epub 2023 Jul 29. PMID: 37544162.
9. Ducroizet A, Zimianti I, Golder D, et al. Functional neurological disorder: Clinical manifestations and comorbidities; an online survey. J Clin Neurosci. 2023 Apr;110:116-125. doi: 10.1016/j.jocn.2023.02.014. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36871491.
10. Carle-Toulemonde G, Goutte J, Do-Quang-Cantagrel N, et al. Overall comorbidities in functional neurological disorder: A narrative review. Encephale. 2023 Aug;49(4S):S24-S32. doi: 10.1016/j.encep.2023.06.004. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37414721.
11. Galli S, Béreau M, Magnin E, Moulin T, Aybek S. Functional movement disorders. Rev Neurol (Paris). 2020 May;176(4):244-251. doi: 10.1016/j.neurol.2019.08.007. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31606137.
12. Cabreira V, Frostholm L, McWhirter et al. Clinical signs in functional cognitive disorders: A systematic review and diagnostic meta-analysis. J Psychosom Res. 2023 Oct;173:111447. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111447. Epub 2023 Aug 5. PMID: 37567095.
13. Cabreira V, McWhirter L, Carson A. Functional Cognitive Disorder: Diagnosis, Treatment, and Differentiation from Secondary Causes of Cognitive Difficulties. Neurol Clin. 2023 Nov;41(4):619-633. doi: 10.1016/j.ncl.2023.02.004. Epub 2023 Mar 15. PMID: 37775194.
14. McWhirter L, Carson A. Functional cognitive disorders: clinical presentations and treatment approaches. Pract Neurol. 2023 Apr;23(2):104-110. doi: 10.1136/pn-2022-003608. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36601750.
15. Mermelstein S, Barbosa P, Kaski D. Neurological gait assessment. Pract Neurol. 2023 Dec 22:pn-2023-003917. doi: 10.1136/pn-2023-003917. Epub ahead of print. PMID: 38135498.
16. Frucht L, Perez DL, Callahan J, et al. Functional Dystonia: Differentiation From Primary Dystonia and Multidisciplinary Treatments. Front Neurol. 2021 Feb 4;11:605262. doi: 10.3389/fneur.2020.605262. PMID: 33613415; PMCID: PMC7894256.
17. Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders - Clinical presentations. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22 Suppl 1(0 1):S149-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.036. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26365778; PMCID: PMC4662613.
18. Hallett M. Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology. Curr Neurol Neurosci Rep. 2006 Jul;6(4):269-71. doi: 10.1007/s11910-006-0015-x. PMID: 16822346.
19. Higson L, Hipgrave W, O'Brien TJet al. Improving the treatment of functional seizures through a public specialist outpatient clinic. Epilepsy Behav. 2023 Jul;144:109259. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109259. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37271019.

CAPÍTULO 88

Neurointensivos

Jon Equiza Bazan
Servicios de Neurología y Neurocirugía, Hospital Universitario Donostia.

Patricia de la Riva Juez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia.

Miren Maneiro Vicente
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia.

En los distintos capítulos del *Manual del Residente* se han tratado de forma específica las diferentes patologías que pueden requerir de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), tales como la hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa, encefalitis/meningitis, traumatismo craneal y raquídeo, etc. En el presente capítulo se van a tratar temas transversales relevantes en el manejo de estas patologías, tales como la fisiopatología de la hipertensión intracraneal y su tratamiento, autorregulación y perfusión cerebral, alteraciones del sodio, fármacos de utilización específica en UCI, etc.

1. BREVE HISTORIA DEL NEUROINTENSIVISMO

A pesar de que el neurointensivismo se considera una subespecialidad moderna, los orígenes de esta se sitúan en la década de 1920, cuando el Dr. Walter Dandy, neurocirujano del Johns Hopkins Hospital (Baltimore, Maryland, Estados Unidos) estableció dos habitaciones para pacientes neuroquirúrgicos en la unidad de cuidados intensivos[1,2]. En las siguientes décadas, las plantas para pacientes con poliomielitis que requerían ventilación mecánica supusieron otro paso importante en el desarrollo de la subespecialidad[1]. Inicialmente estas plantas eran responsabilidad de neurólogos, aunque pronto fueron sustituidos por anestesistas, y en las siguientes décadas el neurólogo asumió un rol de «diagnosticador», con un rol de consultor en lugar de principal responsable de estos pacientes[1,2]. En la década de 1980, gracias al mayor conocimiento en torno al daño cerebral secundario y su prevención, se sentaron las bases para el desarrollo de la subespecialidad[1,2]. Finalmente, en la década de 1990, con el comienzo de la utilización de la alteplasa en el ictus isquémico agudo, y con el posterior desarrollo de sistemas para la atención de estos pacientes, la figura del neurólogo comenzó a cobrar de nuevo relevancia como responsable de la atención del paciente neurológico crítico[1,2].

2. UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEUROLÓGICOS: ESPECIALIZACIÓN, ESTRUCTURA, FUNCIONAMIENTO Y PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES

2.1 Especialización en neurointensivos

En la actualidad coexisten dos modelos diferenciados en función de la formación y especialización de los equipos médicos que atienden al paciente neurocrítico[1,2]:

- **El modelo «tradicional»** (predominante en Europa y Canadá): el médico intensivista responsable tiene una formación base en medicina interna, anestesiología, neumología, cirugía general o cuidados intensivos generales, y el médico especialista en neurociencias (neurólogo o neurocirujano) actúa como consultor[1,2].

- **El modelo «moderno»** (predominante en Estados Unidos y actualmente en expansión a

nivel mundial): el médico intensivista es también el especialista en neurociencias (neurólogo o neurocirujano con formación específica en neurocríticos), y habitualmente trabaja en unidades especializadas de cuidados intensivos neurológicos[1,2].

En 2002 se constituyó la Neurocritical Care Society, una sociedad científica multidisciplinar e internacional con el objetivo de mejorar el cuidado y tratamiento del enfermo neurológico crítico[3]. Posteriormente, la subespecialidad de neurointensivos se convirtió en 2005 en la sexta subespecialidad neurológica reconocida del United Council for Neurologic Subspecialties (UCNS) de Estados Unidos[4]. Para la certificación en la subespecialidad, los candidatos deben haber realizado un periodo de formación específico en neurointensivos (*fellowship*) tras la finalización de la especialidad de origen (neurología, neurocirugía, medicina interna, anestesiología, cirugía general, urgencias o pediatría)[4].

2.2 Estructura y funcionamiento de las unidades de cuidados intensivos neurológicos (neuro-UCI)

El equipo de las neuro-UCI está formado por personal médico, de enfermería y de otras profesiones sanitarias (incluyendo fisioterapeutas, nutricionistas, farmacéuticos, etc.), con un trabajo centrado en la monitorización del estado neurológico (mediante exploraciones neurológicas seriadas y herramientas de neuromonitorización multimodal) con el objetivo de prevenir y tratar el daño neurológico[1,5].

En función de su estructura, estas unidades pueden clasificarse de diferente manera[1,5]:

- **Neuro-UCI abierta**: el médico responsable del paciente habitualmente es un neurólogo o neurocirujano, y la presencia de un neurointensivista no es obligatoria, aunque este es consultado electivamente principalmente en lo referente a aspectos específicos de cuidados intensivos.

- **Neuro-UCI semi-cerrada**: el médico responsable del paciente habitualmente es un neurólogo o neurocirujano, siendo responsable de las decisiones de ingreso y alta, pero el neurointensivista es corresponsable en todos los casos y toma las decisiones de forma conjunta con el médico responsable.

- **Neuro-UCI cerrada**: el médico responsable es el neurointensivista (independientemente de su especialidad originaria), y es responsable de las decisiones de ingreso y alta de los pacientes.

Los últimos dos modelos (neuro-UCI semi-cerrada y cerrada), son los que se han asociado con un mejor pronóstico en términos de mortalidad y situación funcional[1,5]. Además, las neuro-UCI, en numerosos estudios comparativos con las UCI generales, se han asociado con mejor pronóstico en términos de mortalidad y situación funcional, así como a una reducción de la estancia media en UCI, hospitalaria y reducción de costes en la atención a los pacientes[1,6-8].

2.3 Patologías más frecuentes

El grupo de patologías tratadas dentro de la neuro-UCI puede variar ligeramente en función de la estructura de la unidad, dado que algunas neuro-UCI actúan como unidades de neuro-trauma. Las patologías tratadas habitualmente incluyen la hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa, ictus isquémico grave, estatus epiléptico, encefalitis y meningitis de origen infeccioso/autoinmune y las urgencias neuromusculares. Otras patologías que pueden incluirse, en función de la estructura, incluyen el traumatismo craneoencefálico y paciente politraumatizado, la encefalopatía hipóxico-isquémica, así como el postoperatorio de pacientes neuroquirúrgicos.

3. FISIOPATOLOGÍA DE INTERÉS EN EL PACIENTE NEUROCRÍTICO: DOCTRINA DE MONRO-KELLIE Y AUTORREGULACIÓN CEREBRAL

3.1 Doctrina de Monro-Kellie

La presión intracraneal (PIC) se define como la suma de las presiones ejercidas por los distintos componentes intracraneales: la masa encefálica, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el líquido cefalorraquídeo (LCR), en una estructura rígida como la bóveda craneal. La doctrina o teoría de **Monro-Kellie** establece que la cantidad total del volumen de estos tres componentes debe permanecer constante y que cualquier incremento en alguno de estos componentes debe ser compensado por la disminución de otro[9].

Existe una relación no-lineal entre el volumen intracraneal y la PIC. Esta relación se suele ilustrar

mediante una curva sigmoide con tres segmentos diferenciados. Un segmento inicial donde existe una buena compensación que evita la elevación de la PIC ante el incremento de unos o más componentes intracraneales, un segundo segmento donde la compensación y autorregulación son insuficientes para contrarrestar el aumento de volumen y la elevación de la PIC tiene casi una relación lineal con el aumento de volumen intracraneal, y un tercer y último segmento donde la autorregulación falla y la PIC crece de forma exponencial y puede alcanzar niveles críticos (Figura 1[10,11]). En pacientes con atrofia cerebral el porcentaje del volumen cerebral que ocupa el LCR es mayor y por lo tanto tienen una mayor tolerancia para compensar los aumentos de volumen intracraneal sin elevar la PIC[11].

3.2 Autorregulación cerebral

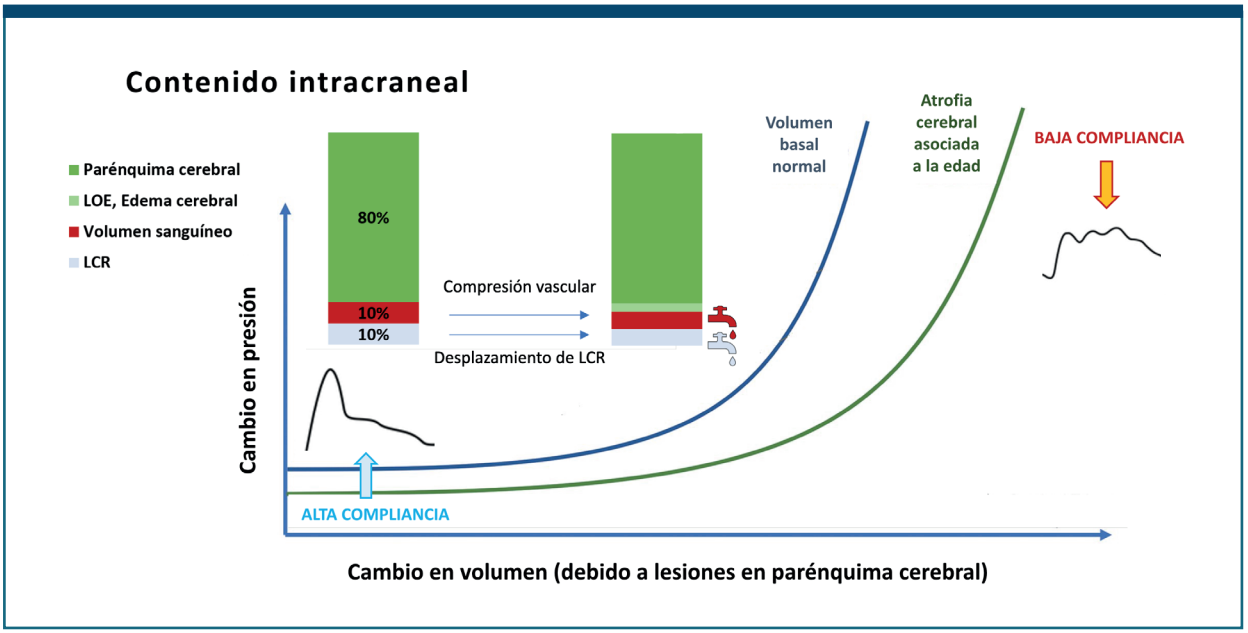
La **autorregulación cerebral** es un mecanismo protector que se puede definir como el mantenimiento de un FSC constante pese a los cambios generados en la presión de perfusión cerebral (PPC), la cual es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC) (PPC = PAM - PIC). Los límites superior e inferior de PPC dentro de los cuales los mecanismos de autorregulación cerebral son efectivos son de 60 a 100 mmHg. Dentro de estos valores, gracias al proceso de autorregulación cerebral, a pesar de cambios en la PPC, el FSC se mantiene constante mediante cambios en la RVC (resistencia vascular cerebral), produciendo vasoconstricción y vasodilatación cerebral (por lo tanto, FSC = PPC / RVC)[12] (Figura 2[13,14]). Este mecanismo protector puede perderse ante una lesión cerebral (TCE, HSA, etc.), lo cual produce que el FSC sea dependiente de los valores de PPC y tiene implicaciones significativas en el tratamiento del paciente neurocrítico.

4. EDEMA CEREBRAL E HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL. TRATAMIENTO

4.1 Edema cerebral: definición y tipos

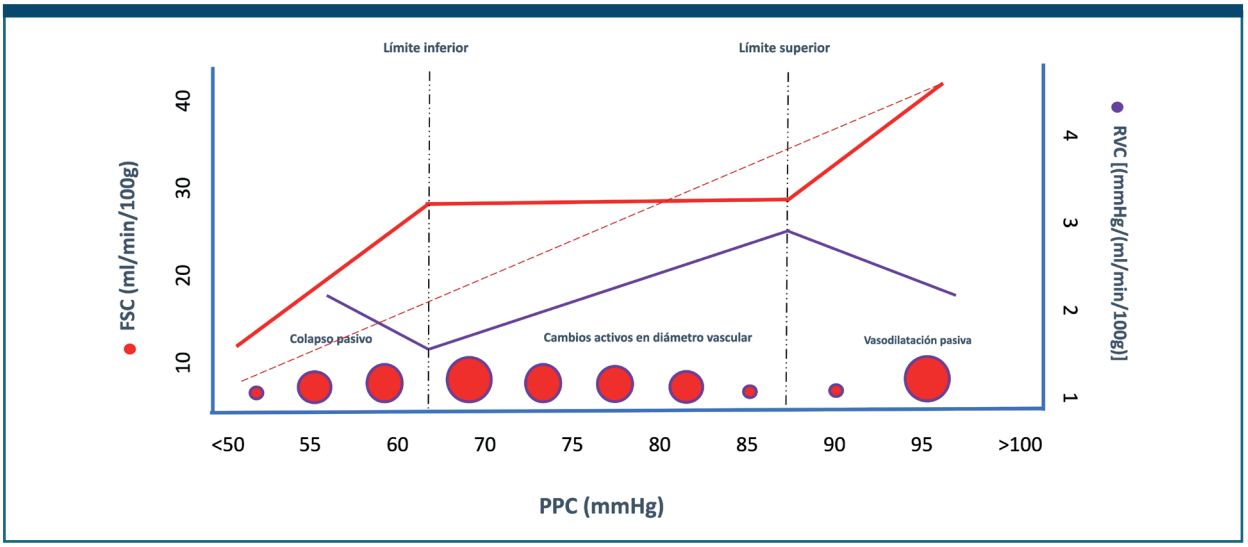
Se define como edema cerebral al aumento en el contenido de agua cerebral que conlleva la expansión del volumen cerebral. Este edema puede ocurrir de forma focal o difusa y puede ser secundario a una enfermedad primaria cerebral o una enfermedad sistémica. Identificarlo y abordarlo lo antes posible es clínicamente importante porque contribuye al daño cerebral secundario (posterior al daño cerebral primario por enfermedades intra o extracerebrales) mediante la compresión de estructuras cerebrales,

Figura 1. Curva que muestra la relación compensatoria intracraneal entre el volumen y los cambios de presión intracraneal



Se muestran las distintas curvas en paciente con volumen cerebral normal (azul) y con atrofia cerebral asociada a la edad (verde). En la gráfica de barras se ilustra la proporción del contenido intracraneal, junto con los mecanismos iniciales de compensación en caso de aparición de una lesión ocupante de espacio (LOE) o edema cerebral (compresión vascular, aumento de retorno venoso, desplazamiento de LCR...) en la fase de alta compliancia cerebral. Se ilustran asimismo las ondas de monitorización PIC en la fase de alta compliancia y en fase de baja compliancia cerebral. Adaptado de Liotta *et al.*[10,11].

Figura 2. Mecanismos de autorregulación cerebral



En la figura se ilustran los límites superiores e inferiores de PPC en los que la autorregulación cerebral permite mantener un FSC constante (línea roja), mediante cambios activos en la resistencia vascular cerebral (RVC) (línea morada). En la línea discontinua se ilustra la evolución del FSC en un paciente con alteración severa de la autorregulación, en la que cambios en la PPC modificarán de forma lineal el FSC, siendo éste completamente dependiente de la PPC. Adaptado de Budohoski KP *et al.*[13] y Hawryluk GWJ *et al.*[14].

la herniación de tejido cerebral o al compromiso de del FSC a través del aumento de la PIC.

Se puede identificar de forma indirecta en las técnicas de neuroimagen o de forma directa cuando existe monitorización invasiva. Existen cuatro tipos de edema cerebral: vasogénico, citotóxico, hidrostático y osmótico, siendo los dos primeros los que se encuentran con más facilidad. El **edema vasogénico** ocurre por disfunción de la barrera hematoencefálica que resulta en la extravasación de iones y macromoléculas desde el plasma que genera presión osmótica y conlleva el desplazamiento de agua al tejido cerebral. Se asocia a tumor cerebral, absceso cerebral y leucoencefalopatía posterior reversible (PRES). El **edema citotóxico** es secundario a la alteración del metabolismo celular que altera los gradientes iónicos y conlleva también desplazamiento de agua al tejido cerebral. Se asocia a ictus, encefalopatía hipóxico-isquémica, traumatismo craneoencefálico y fallo hepático agudo.

4.2 Tratamiento de la hipertensión intracraneal

La monitorización de la PIC y los métodos disponibles para realizarla se detallan en el apartado de neuromonitorización. El umbral de PIC a partir del cual se debe tratar la hipertensión intracraneal (HTIC) no está claramente definido pero las guías de la Brain Trauma Foundation establecen el valor de 22 mmHg de forma sostenida durante 5-10 minutos a partir del cual iniciar medidas dirigidas[15]. La existencia de algoritmos protocolizados, desarrollados y revisados periódicamente por equipos multidisciplinares, mejora la consistencia de los cuidados y el resultado clínico de los pacientes con HTIC[16].

El manejo de la HTIC se debe hacer de forma escalonada según la Tabla 1[11,17] y estas son las medidas que se pueden utilizar:

1) Medidas generales (nivel 0)

- Tratamiento médico de soporte si lo precisa (ABC).
- Elevación del cabecero de la cama a 30-45° y posición cervical neutra: disminuye la PIC por facilitar el retorno venoso y evitar la compresión de vena yugular.
- Evitar y tratar la hipertermia, hiperglicemia e hipoxia (SO2 <90 %) ya que pueden exacerbar el daño isquémico cerebral.
- Evitar estreñimiento porque puede elevar la presión abdominal y dificultar la compensación del LCR a nivel lumbar.

Tabla 1. Niveles de tratamiento de hipertensión intracraneal

Nivel	Medidas terapéuticas
0	• Medidas generales: analgesia y/o sedación apropiada, normotermia, evitar estreñimiento (por aumento de la presión intraabdominal) • Postura craneal centrada y a 30-45° de elevación para favorecer retorno venoso • Fluidoterapia isotónica o hipertónica con objetivo de sodio normal (>135 mmol/l) • Corticoides en casos seleccionados (tumor cerebral, absceso cerebral, meningitis, enfermedad neuroinflamatoria)
1	• Terapia hiperosmolar: manitol o suero hipertónico con objetivo sintomático de niveles de osmolalidad/sodio • Considerar colocación de drenaje ventricular externo en casos seleccionados • Consideración individualizada de cirugía: descompresiva o resección de lesión focal • Hiperventilación leve (medida temporal, con objetivo PaCO2 de 30-35 mmHg)
2	• Suero salino hipertónico si no respuesta a manitol (considerar objetivos de osmolalidad/sodio más altos) • Sedación y analgesia más profunda • Reconsiderar cirugía para supervivencia • Hiperventilación leve (medida temporal, con objetivo PaCO2 de 30-35 mmHg)
3	• *Paciente no candidato a cirugía de forma definitiva* • Sedación con barbitúricos con objetivo de control de PIC o de patrón de onda-supresión en el EEG • Hipotermia moderada (Tª 32-34 °C) • Hiperventilación moderada (medida temporal, con objetivo PaCO2 de 25-35 mmHg)

Adaptada de Liotta[11] y Morrison *et al.*[17].

- Evitar dolor con analgesia y agitación con sedantes a la mínima dosis posible para preservar la monitorización con exploración neurológica.

2) Corticoides (nivel 0)

Recomendados en casos de tumor cerebral, absceso cerebral, meningitis o enfermedad neuroinflamatoria como la encefalomielitis aguda desmielinizante diseminada. Se puede administrar una dosis inicial de dexametasona intravenosa de 10 a 20 mg seguida de una dosis diaria de 4 a 24 mg repartidas en cuatro tomas[18].

3) Terapia hiperosmolar (nivel 1 y 2)

Los agentes utilizados son el manitol y el suero hipertónico y ejercen su función mediante el aumento de gradiente osmótico plasmático entre la sangre y el tejido cerebral. El suero hipertónico puede tener concentraciones entre el 2-23,4 % y se puede administrar en bolo o infusión continua. La infusión en bolo se realiza administrando entre 150 y 500 ml de suero salino al 3 % en un periodo entre 15 y 30 minutos. La infusión de sueros más concentrados asocia riesgo de insuficiencia cardíaca derecha por sobrecarga. Si la concentración es <7,5 % los sueros hipertónicos se pueden administrar por vía periférica, aunque con vigilancia; para concentraciones mayores se precisa el uso de vía central. El manitol es un diurético osmótico que se puede administrar por vía periférica al 20 % de concentración y en bolo de 0,5 a 2 g/kg dependiendo de la gravedad de la indicación. Los bolos se repiten cada 4 o 6 horas y vigilando la osmolaridad plasmática, se debe evitar una osmolaridad >320 mOsm/kg o *anion-gap* >de 20 mOsm/kg.

4) Drenaje ventricular externo o cirugía descompresiva (nivel 1 y 2)

En pacientes con hidrocefalia sintomática el drenaje externo de LCR se considera tratamiento de primera línea, aunque en determinados casos la contribución de la hidrocefalia a la clínica puede no estar clara y dudar de su indicación. En los casos de masa en fosa posterior se desaconseja el drenaje externo si no se acompaña de cirugía descompresiva por el riesgo de herniación cerebral ascendente. En pacientes seleccionados con lesiones focales compresivas que impiden la compensación intracraneal de la PIC, la intervención quirúrgica puede ser una terapia de nivel 1: un ejemplo sería un paciente menor de 60 años con un infarto maligno de la

arteria cerebral media donde la craniectomía descompresiva ha demostrado ser útil para disminuir la mortalidad y mejorar el resultado funcional del paciente[19]. Sin embargo, no se ha demostrado que la craniectomía descompresiva con o sin evacuación del hematoma sea eficaz para mejorar el resultado funcional en el caso de hemorragias supratentoriales, y se considera una medida de supervivencia en aquellos casos que presentan deterioro clínico a pesar del mejor tratamiento médico[20]. En el traumatismo craneoencefálico con múltiples lesiones focales, la craniectomía descompresiva es una medida de nivel 2[21]. Las técnicas de cirugía mínimamente invasiva podrían ser de utilidad en casos seleccionados y se encuentran en estudio y desarrollo, por ejemplo en el escenario de hemorragia supratentorial[22].

5) Anestésicos para supresión metabólica cerebral (nivel 2 y 3)

Reducen el FSC y mejoran la PIC manteniendo una buena oxigenación cerebral. Para ello se pueden utilizar propofol o benzodiacepinas como medidas de nivel 2 y en caso de PIC refractaria se reserva el uso de pentobarbital.

6) Hipotermia inducida (nivel 3)

Temperaturas entre 32 y 34 °C han demostrado bajar la PIC refractaria, pero no ha demostrado ser beneficioso para el resultado clínico del paciente[15]. La hipotermia se consigue mediante dispositivos de superficie o intravasculares y se requiere un protocolo anti-tiritona con medidas específicas. Se requiere una monitorización estrecha de la situación cardiovascular y de los electrolitos. En la fase de inducción hay riesgo de hipopotasemia grave, aumento de diuresis y necrosis cutánea. Tras el tratamiento el recalentamiento debe ser progresivo con monitorización estrecha.

7) Hiperventilación (nivel 1 a 3)

La hiperventilación consigue disminuir la PIC mediante vasoconstricción cerebral. Su uso está limitado temporalmente y se debe reservar como medida de emergencia[23]. El objetivo es una CO2 entre 25 y 35 mmHg (sin considerarse los pacientes EPOC con retención de carbónico en esta recomendación). Su uso debe suspenderse de forma gradual para evitar una elevación de la PIC como efecto rebote.

5. CONCEPTOS BÁSICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA Y SEDACIÓN

Las dificultades en la oxigenación y/o ventilación adecuada son un problema frecuente en el paciente neurocrítico[24]. Estas dificultades son manejadas inicialmente con oxigenoterapia suplementaria, siguiendo una escalada en los diferentes modalidades[24]:

Gafas nasales → Mascarilla tipo Venturi → Mascarilla con reservorio → Ventilación no-invasiva → Ventilación invasiva

5.1 Ventilación no-invasiva

Incluyen los modos de ventilación sin colocación de tubo endotraqueal, por lo que no se aísla la vía área, y precisan que el esfuerzo respiratorio pueda ser iniciado por el paciente (por lo tanto precisando un buen nivel de conciencia), por lo que las indicaciones recomendadas son limitadas (exacerbación EPOC, edema agudo de pulmón)[24]. En el caso particular del paciente neurocrítico, esta opción podrá considerarse en pacientes con crisis miasténica con síntomas bulbares mínimos que permitan un adecuado manejo de secreciones y con sintomatología más leve[25]. Las diferentes modalidades de ventilación no-invasiva incluyen[24]:

- **Gafas nasales de alto flujo**: permite administrar oxigenoterapia en fracción inspirada de hasta oxígeno (FiO2) al 100 % con flujo elevado además de proporcionar un componente de PEEP (presión positiva al final de la espiración). La indicación principal es en la insuficiencia respiratoria hipóxica.

- **CPAP (presión positiva continua de las vías respiratorias)**: permite administrar presión positiva de forma continua, pudiendo ajustarse el nivel de la presión positiva y la FiO2 en función de la SO2.

- **BiPAP (presión positiva de dos niveles de las vías respiratorias)**: permite administrar presión durante la inspiración (IPAP) y la espiración (EPAP). La hipoxia puede tratarse mediante el

incremento de la EPAP o de la FiO2, mientras que la hipercapnia puede tratarse mediante el incremento de la diferencia entre la IPAP y la EPAP. La indicación principal es en la insuficiencia respiratoria hipercápnica y ésta es la modalidad de interés en el paciente neuromuscular.

5.2 Ventilación invasiva

El paso a una ventilación invasiva tiene implicaciones muy relevantes ya que precisa de la necesidad de intubación orotraqueal, lo cual junto con la necesidad de administración de fármacos anestésicos y relajantes neuromusculares tiene implicaciones a varios niveles. Es por ello por lo que previo a la intubación del paciente neurocrítico, deben valorarse los siguientes aspectos: urgencia del manejo de vía aérea, valoración de la capacidad para proteger la vía aérea, riesgo de aspiración, presión intracraneal, situación hemodinámica y las necesidades de inmovilización (principalmente en pacientes con sospecha de lesión de columna cervical)[26].

1) Indicaciones de intubación orotraqueal[26]

- No protección de vía área.
- Incapacidad para mantener vía área.
- Incapacidad para mantener oxigenación adecuada.
- Incapacidad para mantener ventilación adecuada.
- Deterioro clínico inminente.
- Necesidad de anestesia general.

2) Contraindicaciones de intubación orotraqueal clásica[26]

- Traumatismo craneofacial grave con pérdida de referencias anatómicas.
- Obstrucción completa de vía área (requiriendo traqueostomía).
- Vía área difícil (contraindicación relativa).

Los objetivos de la ventilación mecánica invasiva van a ser mantener[27]:

- **Adecuada oxigenación**: monitorizada mediante pulsioximetría (SpO2) y gasometría arterial (PaO2). Los parámetros del ventilador para mejorarla son el incremento de la FiO2 (21-100 %) y de la PEEP (habitualmente 5-8 cmH2O).
- **Adecuada ventilación**: monitorizada mediante capnógrafo (EtCO2) y gasometría arterial (PaCO2, pH). Los parámetros del ventilador para mejorarla son el incremento de la frecuencia respiratoria (FR, habitualmente 16-18 rpm) y del volumen tidal (VT, volumen de aire programado para ser entregado con cada insuflación y que habitualmente es de 6-8 ml/kg de peso ideal).
- Asegurar el **confort** y sincronía del ventilador con el paciente.
- **Facilitar proceso de destete** posterior.

Las modalidades de ventilación mecánica invasiva se clasifican fundamentalmente en modalidades de presión y modalidades de volumen, teniendo cada cual ventajas e inconvenientes. Cada modalidad tiene 3 características definitorias: *trigger*/disparo (T, que inicia una ventilación), ciclo (C, que termina una ventilación) y límite (L, que detiene una ventilación tempranamente)[27]. En la Tabla 2 se resumen las características básicas de cada modalidad[27].

5.3 Sedación y analgesia

La necesidad de sedación es un hecho frecuente en la neuro-UCI por diversos motivos (ventilación mecánica, hipertensión intracraneal, etc.)[24]. El objetivo principal es reducir la agitación y asegurar el confort de los pacientes, pero sin causar un efecto de sobre-sedación que pueda interferir con una monitorización clínica seriada de la situación neurológica[24]. De cara a evitar la sobre-sedación (así como la infra-sedación), es importante monitorizar el nivel de profundidad de la sedación mediante escalas validadas (escala de la agitación y sedación Richmond o RASS, Tabla 3[28]). Además, como norma general, deben evitarse en la medida de lo posible fármacos con riesgo de acumulación y/o vida media larga (benzodiacepinas tipo midazolam) y optar por fármacos de vida media corta con la dosis mínima necesaria (propofol, dexmedetomidina)[29,30]. Es recomendable realizar una o varias ventanas de sedación diariamente de cara a detectar cambios en la situación neurológica del paciente, salvo en excepciones

Tabla 2. Resumen de las características de las modalidades de ventilación mecánica

Modalidad	Descripción	Características	Parámetros ajustables
VC Volumen control	Cada ventilación (tanto mandatoria como iniciadas por el paciente) es del mismo volumen programado	T: tiempo/presión/flujo C: volumen L: volumen	FR, VT, PEEP, FiO2
PC Presión control	Cada ventilación (tanto mandatoria como iniciadas por el paciente) es de la misma presión programada por un tiempo programado	T: tiempo/presión/flujo C: tiempo L: presión	FR, PI, TI, Rampa, PEEP, FiO2 *PI: presión inspiratoria* *TI: tiempo inspiratorio*
PRVC o VC+ Control de volumen regulado por presión	Modo PC híbrido que dinámicamente cambia la presión inspiratoria para obtener un volumen deseado	T: tiempo/presión/flujo C: volumen L: volumen	FR, VT, TI, Rampa, Pmax, PEEP, FiO2 *Pmax: presión máxima*
SIMV Ventilación mandatoria intermitente sincronizada	Realiza respiraciones mandatorias con un volumen fijo, pero el paciente no puede desencadenarlas; puede utilizar PS	T: tiempo C: volumen L: volumen	FR, VT, PEEP, FiO2
PS Presión soporte	Todas las respiraciones son iniciadas por el paciente, siendo la frecuencia determinada únicamente por él. Es el método idóneo para realizar el proceso de *weaning* del ventilador	T: presión/flujo C: flujo L: presión	PS, PEEP, FiO2

Sombreado gris: modalidades volumen; sombreado amarillo: modalidades presión; rojo: parámetros que modifican ventilación; azul: parámetros que modifican oxigenación. Adaptado de Mark N[27].

Tabla 3. Escala de la agitación y sedación Richmond o RASS

Nivel RASS	Descripción
+4	**Combativo:** combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
+3	**Muy agitado:** agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres
+2	**Agitado:** movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el respirador
+1	**Inquieto:** ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos
0	**Alerta y tranquilo**
-1	**Somnoliento:** no está plenamente alerta, pero se mantiene despierto más de 10 segundos
-2	**Sedación leve:** despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos
-3	**Sedación moderada:** movimiento o apertura ocular a la voz, sin contacto visual
-4	**Sedación profunda:** sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	**Sedación muy profunda:** sin respuesta a la voz o al estímulo físico

Adaptado de Ely *et al.*[28].

como casos de estatus epiléptico súper-refractario o pacientes con hipertensión intracraneal no controlada, así como pacientes con insuficiencia respiratoria severa con riesgo de asincronía con el ventilador[26,30].

En caso de que un paciente presente agitación a pesar de una correcta sedación, es fundamental descartar que esta sea debida a dolor no tratado, dado que tanto las benzodiacepinas como el propofol no tienen propiedades analgésicas[29]. La analgesia se realiza principalmente con opiáceos, idealmente aquellos con inicio de acción rápido y vida media corta, como fentanilo y remifentanilo[29]. Otras causas de agitación a pesar de una correcta sedación y analgesia incluyen la hipertensión intracraneal, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión y abstinencia a alcohol o drogas[24]. En la Tabla 4 se resumen las principales características de los distintos fármacos utilizados.

Tabla 4. Principales de características de fármacos utilizados para sedación y analgesia en neuro-UCI

	Dosis bolo inicial	Dosis perfusión	Indicaciones/ventajas en neuro-UCI	Reacciones adversas/desventajas
Propofol	0,3-0,6 mg/kg	5-50 mcg/kg/min	• Primera elección • Farmacocinética • Antiepiléptico • Reducción PIC	• Inestabilidad hemodinámica (HipoTA) • Riesgo de síndrome de propofol (monitorizar CK, triglicéridos, ± lactato, amilasa y lipasa) • Depresión respiratoria • No analgésico
Midazolam	0,01-0,05 mg/kg	0,02-0,1 mg/kg/h	• Segunda línea, como adyuvante • Sedación en pacientes inestables hemodinámicamente • Antiepiléptico	• Riesgo de acumulación, *delirium*, aumento de días con VM y estancia en UCI • Depresión respiratoria • No analgésico
Dexmedetomidina	No recomendado	0,2-1,5 mcg/kg/h	• Sedación consciente, ligera • Útil en casos de agitación tras retirada de otros sedantes • No depresión respiratoria • Leve efecto analgésico	• HipoTA y bradicardia • No posibilidad de sedación profunda en monoterapia
Fentanilo	25-50 µg	10-400 µg/h	• Analgesia • Tolerancia a VM	• Dependencia • Riesgo de acumulación • Depresión respiratoria
Remifentanilo	No recomendado	0,05-0,2 µ/kg/min	• Analgesia • Tolerancia a VM • Vida media muy corta	• Dependencia • Hiperalgesia • Depresión respiratoria

Adaptado de Darsie *et al.*[24], Lee *et al.*[29] y Opdenakker *et al.*[30].

6. CONCEPTOS BÁSICOS DE TRATAMIENTO CON VASOACTIVOS Y ANTIHIPERTENSIVOS

El paciente neurocrítico requiere frecuentemente de fármacos vasoactivos para el soporte hemodinámico por diferentes motivos (inestabilidad hemodinámica, sedación, necesidad de optimizar la PPC, etc.). Por otro lado, en otros casos, es también importante el empleo de fármacos antihipertensivos para el control estricto de las cifras de tensión arterial.

6.1 Fármacos vasoactivos

Cada fármaco vasoactivo tiene diferentes propiedades y mecanismos de acción, las cuales lo hacen más o menos adecuado en función del escenario clínico. Para ello es interesante recordar conceptos básicos de fisiología que ayudan a entender su indicación en distintos escenarios[31]:

- **Estimulación β1 adrenérgica**: inotropismo positivo (incremento contractilidad) y cronotropismo positivo (incremento frecuencia cardíaca).
- **Estimulación β2 adrenérgica**: vasodilatación y broncodilatación.
- **Estimulación α1 adrenérgica**: vasoconstricción.

Su administración debe realizarse idealmente mediante una vía central (de acceso periférico o central), aunque su administración inicial durante un periodo corto de tiempo a través de vía periférica en casos urgentes parece segura[32,33]. Asimismo, es recomendable una monitorización invasiva de la tensión arterial durante su administración. En la Tabla 5 se resumen las principales características de estos fármacos[24,31].

6.2 Fármacos antihipertensivos

Los fármacos antihipertensivos intravenosos se utilizan con frecuencia dado que determinados escenarios clínicos precisan de un control estricto y estable de las cifras de tensión arterial, utilizándose fármacos con vida media corta y con efectos dosis-dependientes predecibles[24]. Estas cifras objetivo son de principal interés en los diferentes tipos de patología vascular cerebral:

- Ictus isquémico agudo tratado mediante terapias de reperfusión (fibrinólisis intravenosa o trombectomía mecánica): objetivo de cifras ≤180/105 mmHg[19].

Tabla 5. Características de los principales fármacos vasoactivos utilizados

Fármaco	Mecanismo de acción	FC	TA	RVS	GC	Indicación	Dosis
Noradrenalina	α >>β1>β2	=/↑	↑	↑	↑	• Shock distributivo (séptico y neurogénico) • Shock cardiogénico	0,01-3 mcg/kg/min (sepsis) o 1-30 mcg/min
Fenilefrina	α	↓	↑	↑	↓	• Hipotensión farmacológica (periintubación)	0,5-9 mcg/kg/min o 50-300 mcg/min
Adrenalina	α > β1, β2	↑	↑	↑	↑	• Shock cardiogénico • Shock distributivo • Bradicardia sintomática	0,05-2 mcg/kg/min o 1-10 mcg/min
Vasopresina	V1	=	↑	↑	=/↓	• Shock cardiogénico • Shock distributivo	0,03-0,04 U/min
Dobutamina	β1 > α, β2	↑	=/↓	↓	↑	• Insuficiencia cardíaca • Disfunción cardíaca secundaria a sepsis • Bradicardia sintomática	2-20 mcg/kg/min

Adaptado de Darsie *et al.*[24], Albin *et al.*[31].

- **Hemorragia intraparenquimatosa**: objetivo de cifras de descenso en fase aguda a cifras de TA sistólica 140 mmHg y mantenimiento posterior en 130-150 mmHg[20].

- **Hemorragia subaracnoidea con aneurisma no tratado**: objetivo de cifras ≤160/110 mmHg[34].

En la Tabla 6 se resumen las características de los fármacos utilizados con más frecuencia en nuestro entorno.

7. FLUIDOTERAPIA Y DISNATREMIAS EN LA NEURO-UCI

7.1 Fluidoterapia

La fluidoterapia es otra parte fundamental del soporte hemodinámico del paciente neurocrítico. De cara a la selección de la fluidoterapia, es importante tener en cuenta la osmolaridad, así como los contenidos de sodio y agua libre. Como norma general, la fluidoterapia de mantenimiento con suero salino fisiológico (SSF 0,9 %) es la más adecuada en la mayoría de los casos. Debe evitarse la administración de sueros glucosados (SG 5 %) por tratarse de sueroterapia hipotónica (con el consiguiente probable efecto negativo sobre el edema cerebral) y de asociarse a un peor control glucémico.

7.2 Disnatremias en la neuro-UCI

Las alteraciones del sodio son frecuentes en el paciente neurocrítico y habitualmente secundarias a la patología neurológica de base, e identificar su etiología es necesario para un adecuado tratamiento. En la Figura 3 se esquematizan de forma sencilla e intuitiva las 3 alteraciones específicas de estos pacientes (síndrome de secreción inadecuada de ADH [SIADH], síndrome pierde sal cerebral [SPSC] y diabetes insípida central [DI]), así como sus causas más frecuentes y tratamiento[24,31]. Las causas sistémicas y iatrógenas de alteraciones del sodio (deshidratación, hipervolemia por ICC, etc.) exceden los objetivos de este capítulo.

8. NEUROMONITORIZACIÓN MULTIMODAL AVANZADA

La monitorización multimodal tiene como objetivo integrar, mediante herramientas informáticas avanzadas, múltiples datos obtenidos con diferentes técnicas para conocer mejor la situación fisiológica de los pacientes neurocríticos, y aportar información complementaria a la exploración neurológica y las técnicas de neuroimagen[35,36].

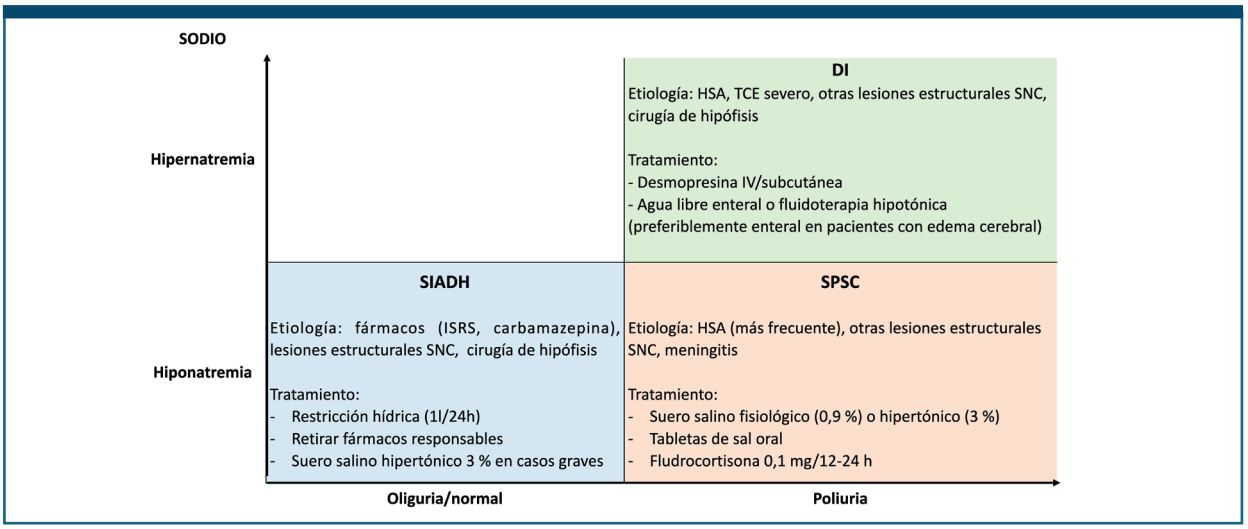
Existen muchas técnicas diferentes, invasivas y no invasivas, que permiten medir parámetros fisioló-

Tabla 6. Características de los principales fármacos antihipertensivos intravenosos utilizados

Fármaco	Mecanismo de acción	FC	Contractilidad cardíaca	Dosis en bolo	Dosis en perfusión	Contra indicaciones y riesgos
Labetalol	Bloqueante α, β1, β2	↓	↓	10-20 mg cada 10 minutos	1-4 mg/h (máximo recomendado en 24 h de 300 mg)	Contraindicado en bradiarritmias, asma-EPOC y ICC descompensada Dosis prolongadas pueden producir bradicardia e hipotensión
Urapidilo	Bloqueante α1, α2	=/↓	=	25 mg cada 5 minutos	9-30 mg/h	Contraindicado en estenosis aórtica grave y *shunt* arteriovenoso
Clevedipino	Calcioantagonista	↑	↓	No recomendado	1-32 mg/h	20 % emulsión lipídica, efectos desaparecen a los 15 minutos de discontinuación

Adaptado de Darsie *et al.*[24], Albin *et al.*[31].

Figura 3. Alteraciones del sodio específicas en el paciente neurocrítico



Mediante la determinación del sodio plasmático (hiper/hiponatremia) y de la diuresis del paciente (poliuria, normal u oliguria) se puede determinar de una forma sencilla cuál es la causa de la alteración hidroelectrolítica: síndrome pierde sal cerebral (SPSC), secreción inadecuada de ADH (SIADH) y diabetes insípida (DI). Se detallan las etiologías más frecuentes de estas alteraciones así como su tratamiento[24,31].

gicos y metabólicos cerebrales relacionados con el aporte de oxígeno, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el metabolismo, con el objetivo de mejorar la detección de los cambios fisiológicos, optimizar el tratamiento y prevenir la lesión cerebral secundaria[35,36]. Dichas técnicas pueden dividirse en:

8.1 Medidas de alteración estructural[35,36]

- **Pupilometría automatizada**: escáner óptico infrarrojo que permite realizar la exploración pupilar de manera objetiva y consistente. Es de especial utilidad, por una parte, en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica en los que una mínima reactividad pupilar puede no ser detectada a la inspección visual y puede dar lugar a un falso mal pronóstico, así como en pacientes con riesgo de HTIC en los que cambios sutiles y progresivos en la reactividad pupilar pueden predecir un incremento de la PIC[37]. En la Figura 4 se ilustra la realización de pupilometría automatizada y sus valores[38].

8.2 Medidas de flujo cerebral[35,36]

- **TCD** (dúplex transcraneal) permite monitorizar el flujo sanguíneo cerebral de forma no invasiva (detecta vasoespasmo, microembolias...).

- **Flujometría de difusión térmica**: sonda intraparenquimatosa insertada en el tejido a riesgo, que permite la medición continua del FSC.

8.3 Medidas de PIC y PPC[35,36]

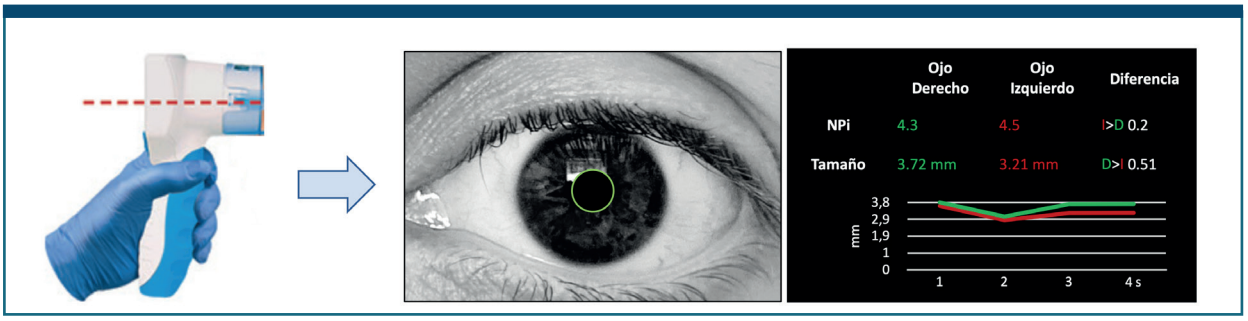
- **Monitorización invasiva intraventricular** (acoplada al drenaje intraventricular) e **intraparenquimatosa**

  Los métodos invasivos consisten en la colocación de un drenaje ventricular externo (DVE) con sensor de PIC o la colocación de un sensor intraparenquimatoso (Figura 5[14]). Estos son los métodos de neuromonitorización más ampliamente establecidos en la práctica habitual de las unidades cuidados intensivos. La monitorización de la PIC produce una onda característica que se detalla en la Figura 6[39] y que aporta información relevante respecto a la compliancia cerebral.

- **Monitorización no invasiva mediante ONSD** (diámetro de vaina del nervio óptico por ultrasonidos) **y papiledema**

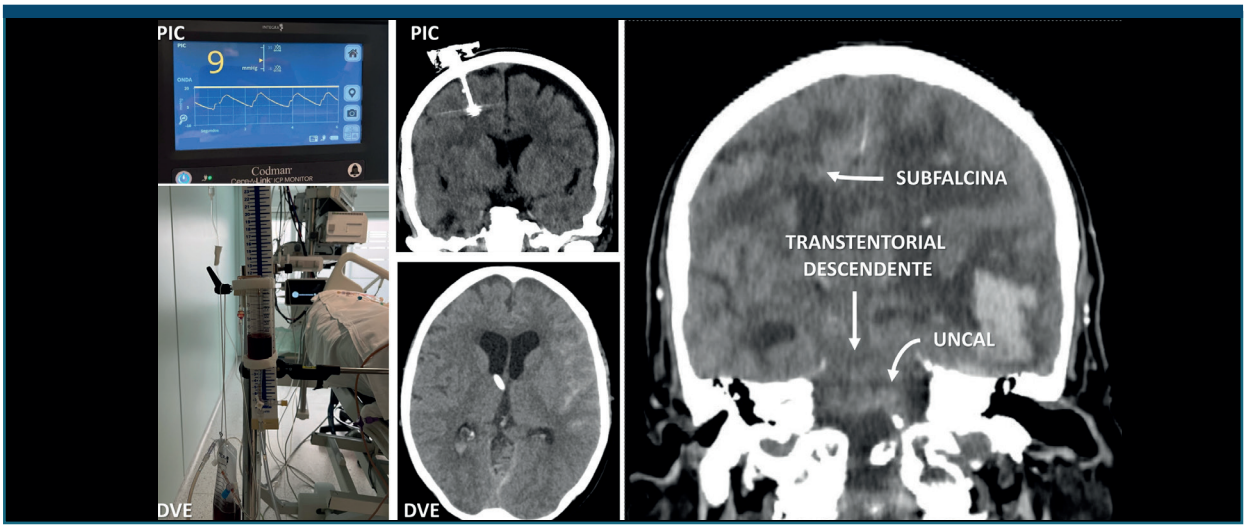
  Valores de ONSD mayores de 4,9-6,3 mm, junto con el hallazgo de papiledema son indicativos de HTIC[40]. En la Figura 7 se ilustra cómo debe realizarse esta determinación.

Figura 4. Pupilometría automatizada



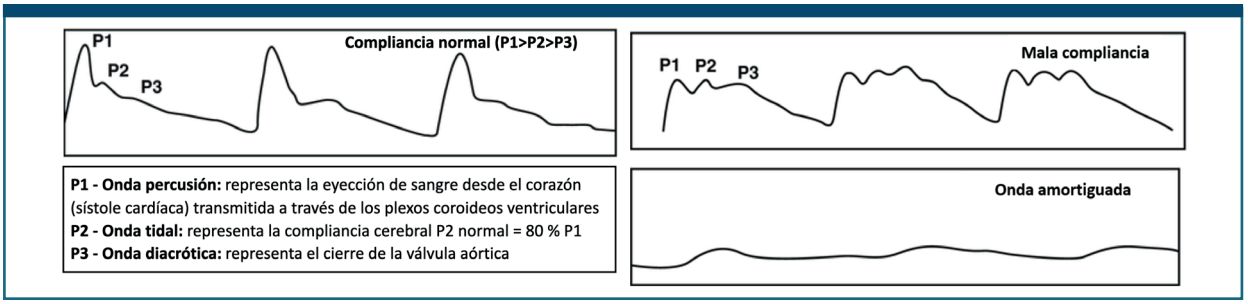
Se realiza un escaneo bilateral de ambas pupilas, obteniéndose los valores del tamaño pupilar y del índice reactividad pupilar NPi (*Neurological Pupil Index*). Los valores de NPi de 3.0-4.9 son considerados normales, siendo los valores <3.0 considerados anormales y secundarios a hiporreactividad pupilar, y el valor de 0 es compatible con arreactividad pupilar. Adaptado de NeurOptics[38].

Figura 5. Neuromonitorización, PIC y síndromes de herniación cerebral



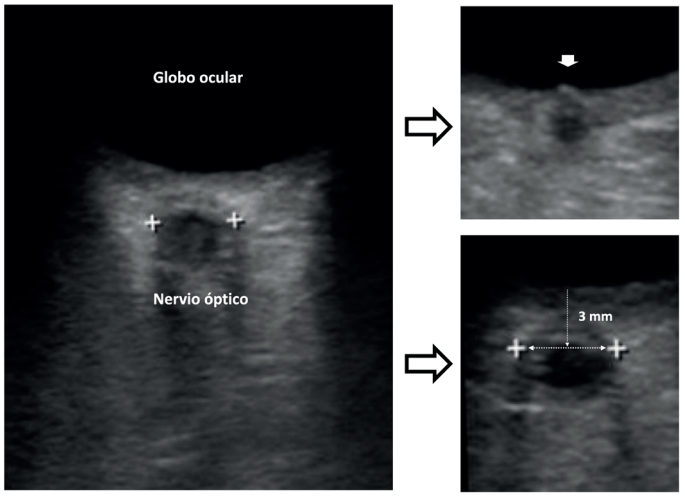
La monitorización de la PIC puede realizarse mediante la colocación de un drenaje ventricular externo (DVE) o de un sensor intraparenquimatoso de PIC. En la imagen se muestra la onda de monitorización obtenida mediante sensor PIC (arriba) y la columna de recogida de LCR de un DVE (abajo), cuya altura condicionará el límite de PIC a partir del cual se drenará LCR (en la imagen la altura está colocada a una altura de 10 cmH2O, obteniendo un LCR hemático). Se muestran asimismo imágenes de TC de la colocación anatómica de ambos dispositivos. Las diferentes lesiones con efecto de masa o edema pueden resultar en los subtipos de herniación: subfalcina, transtentorial descendente y uncal (mostradas en la imagen), amigdalar y transtentorial ascendente (no mostradas), frecuentemente asociados con aumento de la PIC y que producen daño cerebral por compresión titular o de vasos sanguíneos[14].

Figura 6. Morfología de la onda de PIC



En un cerebro con una compliancia normal, los tres componentes de la onda son P1>P2>P3. A medida que la P2 va aproximándose a la P1 y finalmente la supera, la compliancia cerebral va disminuyendo. Estos cambios pueden preceder a los cambios en el valor de PIC. En el caso de un sensor de PIC integrado en un DVE, la aparición de una onda amortiguada se debe descartar una obstrucción del DVE por sangre o colapso ventricular por sobre-drenaje de LCR. Adaptado Radhakrishnan, S *et al.*[39].

Figura 7. Ultrasonografía ocular



La determinación debe realizarse mediante sonda lineal, con los ajustes pertinentes para realizar ultrasonografía ocular de forma segura. La cabeza de flecha demuestra la presencia de edema de papila. La determinación de la vaina del nervio óptico debe realizarse a 3 mm de la retina, como se muestra en la imagen[40,41].

- **Monitorización no invasiva mediante TCD**: Valores de índice de pulsatilidad (PI) >1,2 junto con velocidades diastólicas (Vd) de <20 cm/s son indicativos de HTIC[41].

8.4 Medidas de oxigenación cerebral[35,36]

- **NIRS** (*near-infrared spectroscopy*): medición no invasiva de oxigenación cerebral, similar a la pulsioximetría.

- **PbtO2** (tensión de oxígeno en tejido cerebral): monitorización invasiva que mide la PbtO2 en la sustancia blanca normalmente frontal del lado no dominante.

- **SjvO2** (*jugular venous oxygen saturation*): canulación retrógrada de la vena yugular interna que mide la saturación de oxígeno en la sangre que sale del cerebro, medida indirecta de la oxigenación y metabolismo cerebral.

8.5 Medidas de actividad eléctrica[35,36]

- **cEEG** (EEG continuo): indicado para detección de crisis en todos los pacientes con nivel de consciencia alterado tras daño cerebral agudo.

- **BIS**: procesa señales EEG para generar un valor que correlaciona con el grado de consciencia en relación con la sedación.

8.6 Medidas de bioquímica cerebral[35,36]

- **Catéter de microdiálisis cerebral**: sonda intraparenquimatosa que mide la glucosa extracelular, el lactato, el piruvato y el glutamato, con intención de detectar la presencia de metabolismo anaeróbico, que exacerba la lesión cerebral secundaria.

En resumen, aunque estas herramientas aportan información que puede ser útil, solo tiene valor de forma combinada como monitorización multimodal[35,36]. Técnicas como la monitorización invasiva de la PIC y el cEEG están ampliamente aceptadas e implantadas en la práctica clínica habitual y su utilización es altamente recomendable. No obstante, determinadas técnicas de monitorización multimodal avanzada (como la microdiálisis cerebral, por ejemplo) aún están en una fase muy precoz y no hay por el momento datos concluyentes que demuestren que su uso mejore los resultados de los pacientes neurocríticos[35,36].

BIBLIOGRAFÍA

1. Layon AJ, Gabrielli A, Friedman Editors WA. Textbook of Neurointensive Care. Second Edition. Elsevier; 2013.
2. Wijdicks EFM. The history of neurocritical care. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 140. Elsevier B.V.; 2017:3-14. doi:10.1016/B978-0-444-63600-3.00001-5
3. Livesay S, Vespa P, Yeager S, Greer D, Varelas P. Neurocritical Care Society. Published 2020. Accessed March 13, 2023. https://www.neurocriticalcare.org/about/about-ncs
4. Bulson T. United Council for Neurologic Subspecialties. Published 2023. Accessed March 6, 2023. https://www.ucns.org/
5. Torbey M. Neurocritical Care. Second Edition. Cambridge; 2019.
6. Kramer AH, Zygun DA. Do neurocritical care units save lives? measuring the impact of specialized ICUs. Neurocrit Care. 2011;14(3):329-333. doi:10.1007/s12028-011-9530-y
7. Kim SH, Yum KS, Jeong JH, et al. Impact of neurointensivist co-management in a semiclosed neurocritical-care unit. Journal of Clinical Neurology (Korea). 2020;16(4):681-687. doi:10.3988/jcn.2020.16.4.681
8. Pham X, Ray J, Neto AS, et al. Association of Neurocritical Care Services With Mortality and Functional Outcomes for Adults With Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2022;79(10):1049-1058. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2456
9. Kawoos U, McCarron RM, Auker CR, Chavko M. Advances in Intracranial Pressure Monitoring and Its Significance in Managing Traumatic Brain Injury. Int J Mol Sci. 2015;16(12):28979-28997. doi:10.3390/ijms161226146
10. Liotta EM, Kimberly WT. Cerebral edema and liver disease: Classic perspectives and contemporary hypotheses on mechanism. Neurosci Lett. 2020;721. doi:10.1016/j.neulet.2020.134818
11. Liotta EM. Management of Cerebral Edema, Brain Compression, and Intracranial Pressure. Continuum (Minneap Minn). 2021;27(5):1172-1200. doi:10.1212/CON.0000000000000988
12. Wang A, Ortega-Gutierrez S, Petersen NH. Autoregulation in the Neuro ICU. Curr Treat Options Neurol. 2018;20(6):20. doi:10.1007/s11940-018-0501-x
13. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. Nat Rev Neurol. 2013;9(3):152-163. doi:10.1038/nrneurol.2013.11
14. Hawryluk GWJ, Citerio G, Hutchinson P, et al. Intracranial pressure: current perspectives on physiology and monitoring. Intensive Care Med. 2022;48(10):1471-1481. doi:10.1007/s00134-022-06786-y
15. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. 2017;80(1):6-15. doi:10.1227/NEU.0000000000001432
16. Clayton TJ, Nelson RJ, Manara AR. Reduction in mortality from severe head injury following introduction of a protocol for intensive care management. Br J Anaesth. 2004;93(6):761-767. doi:10.1093/bja/aeh249
17. Morrison C, Bhalla P, Ruzas CM, Tran DNP DS, Qualls S. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation, 5th Edition. Neurocrit Care.
18. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. Neurosurgery. 2019;84(3):E189-E191. doi:10.1093/neuros/nyy546
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):E344-E418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
20. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideli-

ne From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2022;53(7):E282-E361. doi:10.1161/STR.0000000000000407
21. Cooper DJ, Rosenfeld J V, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. N Engl J Med. 2011;364(16):1493-1502. doi:10.1056/NEJMoa1102077
22. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. The Lancet. 2019;393(10175):1021-1032. doi:10.1016/S0140-6736(19)30195-3
23. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. Neurocrit Care. 2020;32(3):647-666. doi:10.1007/s12028-020-00959-7
24. Darsie M, Moheet A. The Pocket Guide to Neurocritical Care. 2nd edition. (Lau W, ed.). Neurocritical Care Society; 2019.
25. Birch TB. Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. Published online 2021. http://journals.lww.com/continuum
26. Frontera, Jennifer A. Decision Making in Neurocritical Care. 1st Edition. Thieme; 2010.
27. Mark N. Ventilator Basics. One Pager ICU. Published 2020. Accessed March 9, 2023. https://onepagericu.com/vent-basics
28. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA. Published online 2003. http://jama.jamanetwork.com/
29. Lee K. The NeuroICU Book. 2nd edition. McGraw-Hill Education; 2017.
30. Opdenakker O, Vanstraelen A, De Sloovere V, Meyfroidt G. Sedatives in neurocritical care: an update on pharmacological agents and modes of sedation. Curr Opin Crit Care. 2019;25(2):97-104. doi:10.1097/MCC.0000000000000592
31. Albin CSW, Zafar SF. The Acute Neurology Survival Guide A Practical Resource for Inpatient and ICU Neurology. Springer; 2022.
32. Araiza A, Duran M, Varon J. Administration of vasopressors. CMAJ. 2022;194(21).
33. Pancaro C, Shah N, Pasma W, et al. Risk of Major Complications After Perioperative Norepinephrine Infusion Through Peripheral Intravenous Lines in a Multicenter Study. Anesth Analg. 2020;131(4):1060-1065. doi:10.1213/ANE.0000000000004445
34. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43(6):1711-1737. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
35. Rajagopalan S, Sarwal A. Neuromonitoring in Critically Ill Patients. Crit Care Med. 2023;51(4):525-542. doi:10.1097/ccm.0000000000005809
36. Lara LR, Hans M;, Püttgen A. Multimodality Monitoring in the Neurocritical Care Unit. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(6):1776-1788. http://journals.lww.com/continuum
37. Sandroni C, Citerio G, Taccone FS. Automated pupillometry in intensive care. Intensive Care Med. 2022;48(10):1467-1470. doi:10.1007/s00134-022-06772-4
38. NeurOptics. NPi Pupillometer System: Start Guide. Published 2021. Accessed April 1, 2023. https://neuroptics.com/resources-critical-care-npi-200
39. Radhakrishnan S, Butler E. Extraventricular Drains and Ventriculostomy. In: Interventional Critical Care. Springer International Publishing; 2016:213-224. doi:10.1007/978-3-319-25286-5_23
40. Dinsmore M, Venkatraghavan L. Clinical applications of point-of-care ultrasound in brain injury: a narrative review. Anaesthesia. 2022;77(S1):69-77. doi:10.1111/anae.15604
41. Robba C, Taccone FS. How I use Transcranial Doppler. Crit Care. 2019;23(1). doi:10.1186/s13054-019-2700-6.

CAPÍTULO 89

Neurofisiología clínica

Josep Valls Solé
Investigador emérito, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

1. ESCENARIO

La neurofisiología clínica es una especialidad médica distinta de la neurología en España. A pesar de ello, en muchos hospitales la neurofisiología clínica está integrada en los servicios de neurología como unidad docente o sección y, en algunos centros, está compuesta por neurólogos que han elegido prepararse suficientemente en las técnicas neurofisiológicas para ser competentes profesionales en su ámbito. En la mayoría de los hospitales docentes españoles, los residentes de neurología efectúan una rotación por la unidad, sección o servicio de neurofisiología clínica que, según el programa de formación vigente de la especialidad (BOE nº 59 del 9-3-07 págs. 10 298-10 306), debería ser de un mínimo de 3 meses de duración, comprendiendo electroencefalografía (EEG), potenciales evocados (PES), electromiografía (EMG) u electroneurografía (ENG). Los objetivos de dicha rotación son «conocer las indicaciones, utilización e interpretación de las pruebas neurofisiológicas». La realización supervisada de pruebas por parte del neurólogo en formación se deja a la decisión de los centros formadores. En muchos hospitales, principalmente en aquellos en que la organización del departamento de neurofisiología clínica depende de neurología, se separan unidades de EEG de las de EMG. En la unidad de EEG se incluye el examen de potenciales evocados auditivos, somatosensoriales y visuales, mientras que en las unidades de EMG se incluyen técnicas para el estudio de la conducción nerviosa (o ENG), potenciales evocados motores y procedimientos específicos para el examen de fibras pequeñas (potenciales evocados nociceptivos, pruebas sensoriales cuantitativas, etc.), así como otras técnicas. En hospitales donde las unidades de EEG/PES están separadas de las unidades de EMG/ENG, la rotación del residente de neurología puede ser de 2 meses en cada unidad. A pesar del corto tiempo de exposición a la neurofisiología clínica, según sentencia del Tribunal Supremo, dictada en 21 de diciembre de 2012 y ratificada en abril de 2015 y mayo de 2016 en respuesta a una solicitud de la Sociedad Española de Neurofisiología, los neurólogos españoles son competentes para la realización de todas las pruebas neurofisiológicas.

Es bien posible que, al finalizar su especialización, al neurólogo recién titulado se le ofrezca entre otras posibilidades laborales la de efectuar estudios neurofisiológicos como un añadido a su actividad clínica. Esta situación plantea algunas cuestiones relevantes: ¿está el neurólogo español suficientemente preparado para esta tarea? Y, si lo está, ¿está tan motivado para este trabajo como para con sus otros compromisos profesionales? O ¿podría llegar a tener una gratificación profesional suficientemente satisfactoria por su dedicación a la neurofisiología clínica? Las respuestas a estas preguntas contienen muchos matices derivados no solamente de la complejidad de algunos estudios neurofisiológicos y de las limitaciones del tiempo de formación sino también del lugar que ocupa la neurofisiología clínica en España, a caballo entre prueba diagnóstica complementaria y especialidad diferenciada dentro de las neurociencias.

2. FORMACIÓN DEL RESIDENTE

En la publicación de la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS) sobre las recomendaciones para la formación del especialista en neurología (UEMS, 2022), se mencionan las técnicas neurofisiológicas que el residente debería conocer con mayor o menor profundidad al finalizar su formación (Tabla 1) en comparación a las técnicas que

Tabla 1. Nivel de conocimiento de las técnicas neurofisiológicas recomendado por la UEMS para el neurólogo, al terminar su formación

Área	Tema	Nivel de conocimiento
EEG	Métodos de registro. Problemas técnicos	B
	Interpretación. Hallazgos normales según edad	B
	Video EEG. Potenciales evocados. Mapeo cortical	A
	Polisomnografía. Pruebas sueño/vigilia	A
EMG	Estudios de conducción nerviosa y ondas reflejas	B
	Estudios de cuantificación de la sensibilidad	B
	Electromiografía de aguja. Registro de fibra única	A
	Pruebas de función autónoma. Estimulación magnética	A

A) Conocer la existencia B) Tener conceptos básicos
No mencionados en la Tabla estarían los niveles C (poder practicar la prueba) y D (conocimiento profundo).
Adaptado de UEMS, 2022.[26].

son asequibles en la mayoría de los centros de tercer nivel en Europa (Tabla 2; Cole *et al.*, 2022). En síntesis, la formación más básica en EEG incluye métodos de registro y su interpretación, el conocimiento de los valores normales y de los problemas técnicos, y en EMG los estudios de conducción nerviosa y los métodos de cuantificación de la sensibilidad. Estos requisitos se cumplen con creces en la mayoría de los casos. En encuestas de satisfacción, los residentes de neurología de 49 hospitales españoles (Rodríguez-Antigüedad *et al.*, 2011) manifestaron estar satisfechos con su formación, aunque con un nivel bajo de responsabilidad en la práctica clínica. De todos modos, aunque se cumpla con los requerimientos, no es fácil que el neurólogo en formación llegue a sentirse atraído por la neurofisiología como disciplina que no solamente contribuye al diagnóstico y seguimiento de enfermedades neurológicas, sino que permite profundizar en el conocimiento de la fisiología del sistema nervioso (que es, precisamente, el significado literal de la palabra «neurofisiología»).

En la práctica, la formación del residente de neurología en neurofisiología está condicionada por la actividad clínica cotidiana del centro formativo y esta está a su vez condicionada por las solicitudes de exploración que se reciben. En las unidades de EEG, las exploraciones más frecuentes son la evaluación de las alteraciones del nivel de conciencia, sospecha de crisis epilépticas, trastornos del sueño, examen de pacientes con manifestaciones cerebrales de enfermedades generalizadas de tipo metabólico, degenerativo o infeccioso y confirmación de muerte cerebral. El EEG puede ser también informativo en algunos casos específicos de cefaleas, demencias, tumores cerebrales u otras. Existen publicadas indicaciones del EEG y normas para la estandarización de las pruebas (Beniczky *et al.*, 2017; Peltola *et al.*, 2023), de tal manera que la mayoría de las pruebas EEG pueden ser realizadas por técnicos en electrodiagnóstico. En las unidades de EMG, las exploraciones son, en su gran mayoría, de pacientes con afecciones neuromusculares, añadiéndose exploraciones ocasionales de pacientes con dolor neuropático, con trastornos del movimiento o con varias otras afecciones. Los estudios EMG son considerados generalmente como una prolongación de la exploración clínica y, por ello, son más explorador-dependientes que los estudios EEG. Los datos clínicos son más influyentes en la decisión de las pruebas a realizar, y el papel de técnico es más restringido en EMG/ENG que en EEG/PES.

El residente de neurología debería tener información suficiente para conocer en qué situaciones las pruebas neurofisiológicas pueden ser de ayuda diagnóstica o pronóstica, estar al corriente de las pruebas más apropiadas para responder a las preguntas clínicas y saber interpretar los datos suministrados por la exploración. Es conveniente que el neurólogo en formación observe, participe y colabore con el técnico en el registro EEG/PES a fin de familiarizarse con los procedimientos, que contribuya decididamente a la evaluación clínica del paciente en EMG/ENG para poder captar la sutileza de la relación clínico-electrodiagnóstica, y que aprenda a juzgar la conveniencia de las indicaciones y evaluar el grado

Tabla 2. Técnicas neurofisiológicas más prevalentes en países europeos

Electroencefalografía
• EEG • EEG-polisomnografía • Video EEG • Electrocorticografía • Magnetoencefalografía
Electromiografía y estudios de conducción nerviosa
• EMG/ENG • EMG de fibra única • Macro EMG • EMG cuantitativa • EMG de superficie de alta densidad • Técnicas de estudio de reflejos espinales • Técnicas de estudio de reflejos troncoencefálicos • Técnicas de estudio de excitabilidad axonal • Ecografía de nervio periférico y músculo • Microneurografía
Potenciales evocados
• Potenciales evocados visuales • Electrorretinograma • Potenciales evocados auditivos • Pruebas vestibulares • Potenciales evocados somatosensoriales • Potenciales evocados nociceptivos • Potenciales evocados motores
Otros
• Monitorización neurofisiológica peroperatoria • Evaluación peroperatoria electrodos intracraneales • Estimulación transcraneal magnética repetitiva • Estimulación transcraneal por corriente eléctrica directa • Técnicas de estudio cuantitativo de la sensibilidad

Adaptado de Cole J, *et al*. 2022[7].

de contribución que la prueba puede tener en el contexto clínico del paciente. La formación debe incluir también la interpretación de los resultados de las pruebas realizadas y la confección del informe al solicitante, ya que es en estos aspectos donde más necesaria es la experiencia y el conocimiento especializado de la neurofisiología clínica.

3. PRÁCTICA CLÍNICA

El neurólogo recién titulado tiene que tomar una decisión que marcará su camino profesional: escoger una subespecialidad de la neurología en la que pueda desarrollar su potencial laboral y que, a su vez, sea suficientemente gratificante para poder disfrutar de su práctica. Cada vez más, la práctica de la neurología se compartimenta en áreas que, excepto en casos puntuales, no tienen mucha relación entre sí. Es irrevocable la tendencia actual a enfocar la medicina en el paciente y no en la especialidad y, como consecuencia, a la creación de unidades multidisciplinarias dedicadas a afecciones determinadas, en las que se comparten protocolos de actuación donde se incluyen técnicas neurofisiológicas. Por ejemplo, el neurólogo especializado en patología cerebrovascular tiene a su disposición la posibilidad de examinar la excitabilidad de la vía córtico-espinal, el tamaño de los potenciales evocados motores y varios otros aspectos de relevancia clínica y pronóstica en sus pacientes con ictus (Bembenek *et al.*, 2012; Groppa *et al.*, 2012). Y el neurólogo especializado en trastornos del movimiento puede usar varias técnicas de ayuda para el diagnóstico diferencial entre síndromes de hiperactividad, parkinsonismos o trastornos funcionales (Chen *et al.*, 2021; Van der Veen *et al.*, 2022).

La implementación de técnicas neurofisiológicas en unidades funcionales nace de la necesidad clínica y, con esta motivación, el neurólogo puede sentirse interesado en profundizar en el conocimiento de la parte de la neurofisiología clínica que atañe más directamente a su subespecialidad. Indudablemente, las unidades en las que la neurofisiología tiene más relevancia son las de epilepsia y sueño para EEG y la de enfermedades neuromusculares para EMG. En estas unidades, las pruebas neurofisiológicas son esenciales para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes y el neurólogo que quiera especializarse en estas áreas debe poder sentirse capacitado para llegar a realizar él mismo pruebas neurofisiológicas con un alto nivel de competencia. En una muestra de la compartimentación de la especialidad de neurofisiología clínica, la UEMS (2017) incluye la posibilidad de especialización en un área determinada, donde otros médicos podrían llegar a tener el mismo nivel de competencia que los neurofisiólogos clínicos. Por otra parte, la Sociedad Española de Electrodiagnóstico Neurológico (SELECNE), afiliada a la Federación Internacional de Sociedades de Neurofisiología Clínica (IFCN), ofrece una plataforma científica a los neurólogos y médicos de otras especialidades que muestren su interés por la neurofisiología, tengan o no el título de especialista en neurofisiología clínica.

Una situación particular se da en las unidades de EMG/ENG que reciben a menudo (más del 50 % en algunos centros) solicitudes de exploración cursadas por compañeros no neurólogos. En muchas ocasiones, estas solicitudes esconden una interconsulta neurológica más que la necesidad de una prueba complementaria. Por ello, la evaluación clínica del paciente antes de realizar la prueba es esencial para confirmar, perfilar o adecuar la pregunta del solicitante. En algunos de estos casos, la exploración del paciente puede ser de gran interés, aunque aparente ser rutinaria. Las técnicas disponibles para estudios EMG/ENG de pacientes con afecciones neuromusculares se han descrito ya en el capítulo 30. No obstante, los dos casos que se presentan a continuación son ejemplos de que, incluso cuando las pruebas a realizar son relativamente sencillas, el estudio neurofisiológico puede ser atractivo para el neurólogo interesado en profundizar en aspectos fisiológicos de las afecciones neurológicas sin perder de vista la práctica clínica:

- El estudio neurofisiológico del proceso de reinervación motora y sensitiva tras neurotmesis y reparación quirúrgica de nervio periférico ofrece la oportunidad de observar los mecanismos fisiológicos subyacentes a la regeneración axonal, utilizando técnicas neurofisiológicas convencionales como la EMG, la ENG y el estudio de respuestas reflejas. Con estas técnicas se puede documentar hiperactividad transitoria en territorios correspondientes a nervios vecinos, errores inevitables de dirección de los axones en crecimiento cuando se encuentran con ramificaciones, incremento en la efectividad de impulsos excitatorios que alcanzan la motoneurona afecta y otros fenómenos ligados a la reinervación (Navarro *et al.*, 2007). El estudio neurofisiológico aporta información cuantitativa acerca de la calidad de la reinervación, cuya correlación con datos clínicos del progreso de la recuperación funcional puede ser muy útil en ensayos clínicos.

- El síntoma dolor es de alta prevalencia en la población general, pero su fisiopatología no siempre está clara. Aquellos pacientes que presentan dolor relacionado con afección del sistema nervioso (dolor neuropático) serían los que conciernen al neurólogo. No obstante, llegan a las unidades de EMG/ENG muchas solicitudes de pruebas a pacientes con dolor, no seleccionados. Estos pacientes merecen la atención médica necesaria para entender el origen de su dolor y el neurólogo que incorpora pruebas neurofisiológicas en su práctica clínica está en la posición adecuada para ello. En muchas ocasiones, una buena historia clínica y exploración física deberían ser suficientes para la clasificación sindrómica del dolor, mientras que el examen neurofisiológico de la conducción nerviosa sensitiva, la cuantificación psicofísica de la sensibilidad y la evaluación de potenciales evocados cerebrales y respuestas reflejas a partir de estímulos somatosensoriales y/o nociceptivos son herramientas que permiten documentar la posible lesión neurológica y los mecanismos fisiopatológicos implicados (García-Larrea, 2012).

El neurólogo que en su práctica clínica incluye la neurofisiología no debería reducir el valor de la información a una mera aportación de laboratorio. Incuestionablemente, el objetivo final de cualquier procedimiento médico es la atención al paciente y, en este contexto, puede ser claramente beneficioso estandarizar pruebas y métodos y, finalmente, asignar la práctica de la neurofisiología a personal técnico. No obstante, la neurofisiología no debe entenderse solamente como una prueba complementaria, ya que ofrece la posibilidad de profundizar en el conocimiento de los procesos fisiológicos y mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la presentación clínica de las enfermedades neurológicas mediante el uso de técnicas relativamente sencillas y mínimamente invasivas. La homogeneización de pruebas tiene un indudable beneficio clínico, pero reduce el atractivo de la neurofisiología clínica y comporta el arrinconamiento de pruebas relativamente sofisticadas con fundamento fisiológico. El especialista en neurofisiología debe navegar delicadamente entre estos dos mundos, para mantener la responsabilidad de la práctica clínica sin sacrificar el atractivo de la neurofisiología.

4. CARRERA PROFESIONAL

La habilidad en el uso de técnicas neurofisiológicas no se adquiere durante el tiempo de formación ni con una práctica clínica rutinaria. Al igual que sucede con cualquier otra subespecialidad de la neurología, el neurólogo interesado en las técnicas neurofisiológicas que más beneficio pueden aportar a sus pacientes progresa en el conocimiento a lo largo de toda su carrera profesional. En este pro-

ceso, el neurólogo comparte interés y objetivos con colegas de otras disciplinas tales como los mismos especialistas en neurofisiología clínica, neurocirujanos, psicólogos, especialistas en medicina física y deporte, bioingenieros, fisioterapeutas y expertos en otras áreas de conocimiento.

La neurofisiología comparte con otras pruebas el protagonismo en el estudio funcional del sistema nervioso, pero se distingue de la resonancia funcional magnética, el PET, la ecografía u otras por la posibilidad de evaluación de algo tan importante como la excitabilidad de circuitos y estructuras del sistema nervioso. Una parte importante de la neurofisiología es el estudio de los reflejos. En realidad, nuestra conducta está regida por la modulación de reflejos integrados en circuitos del sistema nervioso central, principalmente en el tronco del cerebro. La neurofisiología permite acceder al estudio de estos reflejos y obtener evidencia documental y cuantitativa de cómo se modula la excitabilidad de los circuitos implicados en importantes funciones sensitivo-motoras incluyendo mecanismos de aprendizaje, sensibilización, potenciación, adaptación, inhibición, etc. Los párrafos siguientes pretenden ser una muestra necesariamente parcial e incompleta de algunos de los avances más significativos en el conocimiento de la fisiología y fisiopatología del sistema nervioso que ha aportado en los últimos años la neurofisiología clínica y que han constituido la base de una carrera profesional satisfactoria para muchos neurólogos.

1) Cuantificación del EEG y control eferente

Las oscilaciones EEG modifican su frecuencia según el estado (Herrmann *et al*., 2016). En la práctica clínica, la cuantificación de las oscilaciones EEG (alfa, beta, theta, delta, gamma) puede ser útil en la monitorización de accidentes vasculares cerebrales, pacientes en UCI, demencia o encefalopatías. Pero, más allá de su uso clínico, tienen aplicación para el control de sistemas externos. Típicamente, la potencia de las oscilaciones alfa disminuye con la atención focalizada, al mismo tiempo que aumenta la potencia de frecuencias más altas (por ejemplo, beta o gamma). Por ello, el cociente alfa/beta constituye un simple dato fisiológico a usar para el control de sistemas informáticos y, a partir de ello, desarrollar métodos cada vez más sofisticados de interfaz cerebro-máquina.

2) Relación EEG-EMG

La contribución de la neurofisiología a la biotecnología no se limita a la cuantificación de las bandas de frecuencia de las oscilaciones EEG, sino que incluye el control de la actividad muscular. Usando la promediación retrógrada del EEG de áreas motoras a partir de la señal EMG ligada a una enérgica pero mínima actividad muscular se puede obtener el *Bereitschaftpotential* (Shibasaki and Hallett, 2006), conocido también como potencial premotor. El análisis de la coherencia entre las señales EEG y EMG y su relación temporal ha permitido ampliar el conocimiento de la todavía poco conocida relación entre actividad cerebral y actividad muscular, un campo de innegable interés para el futuro de la neurofisiología.

3) Neurofisiología en los trastornos de la consciencia

Aparte de la conocida importancia clínica del EEG en epilepsia y sueño, la neurofisiología tiene un papel cada vez más relevante en la monitorización del coma y, en general, en pacientes en UCI. La simple monitorización mediante registro EEG continuo permite observar tendencias en la actividad cerebral y contribuir al pronóstico. Pero varios avances técnicos están mejorando la aportación pronóstica de la neurofisiología en este campo en rápido desarrollo, desde el estudio de la reactividad a estímulos sensoriales por medio de la evaluación del potencial de disparidad (*mismatch negativity* en inglés; Pfeiffer *et al.*, 2018) hasta la captación de la respuesta EEG a impulsos viscerales, especialmente el latido cardíaco (Babo-Rebelo *et al*., 2016; Candia-Rivero *et al.*, 2021).

4) Estimulación cerebral

La estimulación cerebral entró a formar parte del bagaje científico del neurólogo desde que Penfield desarrolló el mapa de la representación cortical de los músculos del organismo. Dos líneas de avance en el conocimiento se han desarrollado desde entonces: la estimulación cortical no invasiva y la estimulación intracerebral. La estimulación cortical magnética es una herramienta única en electrodiagnóstico para medir el tiempo de conducción central

en la vía motora. Por otra parte, el posible uso terapéutico de la estimulación cortical magnética repetitiva ha atraído el interés de muchos especialistas, abocados a encontrar un tratamiento eficaz en un número cada vez más grande de afecciones neurológicas y no neurológicas, aunque los resultados siguen siendo pobres (Lefaucheur *et al*., 2020). El uso de electrodos insertados en estructuras intracerebrales para estimulación con fines terapéuticos ha permitido acceder a dichas estructuras y utilizar las conexiones del electrodo con sistemas externos para estimulación o registro de modo controlado y así documentar diversas funciones cerebrales (Valls-Solé *et al*., 2008).

5) Vía motora

Si bien la estimulación cortical magnética permite la medición del tiempo de conducción en la vía córtico-espinal, otras vías descendentes desde el tronco del cerebro participan en la ejecución de movimientos voluntarios en el ser humano. Aunque estas vías reciben impulsos provenientes de la corteza motora, responden también con respuestas reflejas generalizadas a estímulos sensoriales, como es el caso de la reacción de sobresalto por activación de la vía retículo-espinal. Pero la reacción de sobresalto no es una simple reacción refleja, sino que está modulada por el programa motor que el individuo tenga preparado. Esto se demuestra mediante la aplicación de estímulos que generan la reacción de sobresalto cuando el individuo está a punto de ejecutar un movimiento voluntario. En estas condiciones, el movimiento se ejecuta más rápidamente y con más fuerza (Anzak *et al.*, 2011). Este fenómeno, denominado StartReact, es de interés no solamente fisiológico sino también clínico, dada la preservación de las vías motoras subcorticales en pacientes con lesiones hemisféricas.

6) Control oculomotor

La neurofisiología de la motilidad ocular constituye un capítulo extraordinariamente extenso. Los movimientos sacádicos realizados en respuesta a estímulos externos son más rápidos que los movimientos oculares voluntarios, indicando la robustez de los circuitos reflejos implicados (Shaikh and Zee, 2018). Fenómenos como las sacadas exprés o la inhibición de retorno ejemplifican la base fisiológica de los mecanismos de control visomotor común con otros mamíferos y revelan la existencia de circuitos básicos que no se han modificado mucho con la evolución de las especies. Los síndromes neurológicos que afectan la motilidad ocular cubren un rango muy amplio y tienen fisiopatologías diversas, incluyendo miopatías, neuropatías autoinmunes, afecciones otoneurológicas, cerebelosas, hemisféricas, del tronco del encéfalo y otras.

7) Funciones y reflejos de tronco cerebral.

El reflejo más paradigmático del tronco cerebral es el reflejo de parpadeo. Aunque se estudia principalmente como respuesta a estímulos trigeminales, el reflejo de parpadeo expresa la reactividad fisiológica a estímulos supraumbral de cualquier modalidad. Se considera la mínima expresión de una reacción de sobresalto, generada a nivel de la formación reticular. La formación reticular es una parte poco conocida del tronco del cerebro, alguna de cuyas funciones se pueden mostrar mediante pruebas neurofisiológicas. Un área de trabajo actual importante en este aspecto es la de la inhibición por prepulso (Garcia-Rill *et al.*, 2019): un estímulo de intensidad tan baja que no induce ninguna respuesta por sí mismo causa inhibición del reflejo de parpadeo o de la reacción de sobresalto a estímulos subsiguientes. La inhibición por prepulso indica el control atencional a impulsos aferentes y es una herramienta única para el estudio del procesamiento preconsciente de impulsos sensoriales en sujetos sanos o pacientes con afecciones neurológicas. El reflejo de parpadeo aumenta cuando estímulos potencialmente molestos se aplican dentro del espacio peripersonal (Sambo *et al.*, 2012) y disminuye si la estimulación la efectúa uno mismo (Versace *et al.*, 2020).

8) Control sensitivo

Un fenómeno ligado con la inhibición por prepulso es la atenuación sensorial que ocurre cuando dos estímulos se aplican dentro de un lapso de tiempo corto. Es un hecho conocido que un ruido fuerte enmascara uno más débil, pero puede ser menos conocido que un estímulo débil tenga efectos transitorios de inhibición de la percepción de otro aplica-

do al cabo de un tiempo. El sistema nervioso humano es capaz de focalizar la atención selectivamente a un estímulo desatendiendo otros que podrían interferir. Este fenómeno se conoce con el nombre inglés *gating*, cuya traducción más fiel sería «puerta». El *gating* se produce también con el movimiento. Sabemos por experiencia que mover la extremidad donde hemos sufrido un pequeño traumatismo o quemadura disminuye la sensación dolorosa. Es más interesante todavía el bloqueo sensitivo que se produce con nuestro propio movimiento: al mover una parte de nuestro cuerpo bloqueamos el efecto de los impulsos sensitivos cutáneos, articulares y musculares que se generan con el movimiento y así evitamos que se produzcan reflejos indeseables. Precisamente este hecho participa en la generación de nuestro sentido de agencia (Haggard, 2017), es decir, en tener consciencia de nuestros propios actos motores. La ausencia de *gating* es un aspecto fisiopatológico muy relevante en el estudio de los trastornos funcionales del movimiento.

9) Potenciales evocados y percepción

Los potenciales evocados que se miden rutinariamente son los de corta latencia, los más idóneos para documentar un retraso de latencia o bloqueo de la conducción en las vías somatosensorial o auditiva. No obstante, la llegada al cerebro de un impulso sincronizado provoca la generación de potenciales evocados a latencia progresiva, algunos preconscientes y otros después de ser conscientes del estímulo (Picton, 2010). No sabemos con seguridad cuándo se produce la percepción consciente de un estímulo. Un método utilizado para documentar la percepción es la medida del tiempo de reacción simple a un estímulo imperativo. No obstante, la percepción de dicho estímulo no precisa ser consciente para ejecutar la reacción. Otro método es el reloj de Libet (Libet, 2004). En este método, el sujeto debe guardar en memoria la posición en la que estaba la aguja del reloj de Libet al recibir un estímulo. Mediante estos métodos se puede documentar la progresión en el procesamiento de los impulsos sensitivos a nivel del sistema nervioso central. El evento de aparición más precoz es el potencial evocado de corta latencia, después aparecen las respuestas reflejas, sigue la inhibición por prepulso, los potenciales evocados de larga latencia, la reacción motora simple y, finalmente, la concienciación mediante el reloj de Libet del momento en que se recibió el estímulo. No obstante, estos procesos están influenciados por hábitos, nivel de preparación motora, sensibilización, etc., que hacen a la vez difícil y apasionante el estudio del proceso cognitivo.

10) Control voluntario del movimiento

Cuando movemos interpretamos que lo hemos hecho nosotros mismos por voluntad propia. Pero esto no es más que una interpretación de los eventos que han tenido lugar en la ideación, preparación y ejecución del movimiento. En su experimento más conocido, Libet *et al.* (1983) demostraron que la concienciación de la voluntad de mover ocurría notablemente después (alrededor de 500 ms) de que el cerebro hubiera ya empezado el proceso para la ejecución del movimiento. La concienciación de que un movimiento ha sido hecho por voluntad propia tiene lugar si el sujeto se reconoce como causante del movimiento (Hallett, 2016). Esto sucede debido, por un lado, a la descarga corolario emitida junto con las instrucciones para mover y, por otro lado, a la reaferentización proveniente de haber ejecutado el movimiento tal como estaba previsto. En la práctica clínica neurológica, algunos pacientes presentan claros trastornos del control voluntario del movimiento. Tal es el caso en los síndromes de mano ajena, debidos a lesiones del cuerpo calloso, parietales o frontales. En pacientes con trastornos funcionales del movimiento, la alteración es más sutil e implica el control de las aferencias relacionadas con el movimiento (*gating*) y la construcción del sentido de agencia.

5. CONCLUSIÓN

De todo lo anterior se desprende la gran discrepancia que existe en España entre el conocimiento que acaba teniendo el residente de neurología sobre la neurofisiología clínica y la dimensión que realmente tiene la neurofisiología clínica entre las neurociencias. El neurólogo en formación debe adquirir información suficiente sobre las técnicas neurofisiológicas para cubrir su práctica clínica, de igual manera que deberá tener un conocimiento

suficiente en neurorradiología, neuropatología, neurogenética u otras exploraciones complementarias, según la subespecialidad que elija. Pero sería adecuado que adquiriese también una visión positiva del potencial que tiene la neurofisiología clínica para entender mecanismos fisiológicos subyacentes en varias funciones del sistema nervioso en la salud y la enfermedad (UEMS, 2022). En caso de que acabe incluyendo la neurofisiología clínica como parte de su actividad laboral, debe poder entender que la práctica clínica no se limita a dar una información cuantitativa sobre una cierta afección, sino que incluye la evaluación fisiológica del paciente en el contexto clínico. La profundidad con la que se lleven a cabo las exploraciones neurofisiológicas determinará en parte el atractivo que el examinador encuentre en ellas. Y el neurólogo que desee adentrarse en la neurofisiología y hacer de ella la parte principal de su carrera profesional no debería sentirse limitado ni coartado por su formación. Como en todas las subespecialidades de la neurología, la profundización en el conocimiento proviene de la dedicación personal y el neurólogo tiene, tal como se ha relatado más arriba, un gran número de opciones a escoger para disfrutar de la neurofisiología clínica.

La mentalidad del neurólogo en formación debería ser abierta a captar toda la información necesaria para decidir su dedicación en el futuro, sin limitaciones burocráticas, administrativas u otras que no sean las de la propia voluntad. En la actualidad, no obstante, la formación que recibe el neurólogo en neurofisiología clínica durante su época de residente, y la motivación que habitualmente tiene para practicar la neurofisiología clínica en su actividad cotidiana, son relativamente pobres y no están favorecidas por el sistema ni por las instituciones. Ello merma la posibilidad de que el neurólogo encuentre atractivo en la práctica de la neurofisiología clínica, a la vez que lleva a desatender técnicas neurofisiológicas complejas en favor de las estandarizadas, con el consiguiente empobrecimiento tecnológico y simplificación de la subespecialidad. El marco teórico para combatir esta tendencia es claro: el neurólogo tiene los medios para adquirir un conocimiento de la neurofisiología clínica al nivel que desee, desde unos conocimientos básicos teóricos hasta una práctica que le satisfaga en su carrera profesional. Es solamente su decisión personal libre de limitaciones institucionales la que debería marcar el nivel de conocimiento y práctica profesional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anzak A, Tan H, Pogosyan A, Brown P. Doing better than your best: loud auditory stimulation yields improvements in maximal voluntary force. Exp Brain Res. 2011;208:237-43.
2. Babo-Rebelo M, Richter CG, Tallon-Baudry C. Neural responses to heartbeats in the default network encode the self in spontaneous thoughts. J Neurosci. 2016;36:7829-7840.
3. Bembenek JP, Kurczych K, Karli Nski M, Czlonkowska A. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke—a systematic review of the literature. Funct Neurol. 2012;27:79-84.
4. Beniczky S, Aurlien H, Brøgger JC, Hirsch LJ, Schomer DL, Trinka E, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE – second version. Clin Neurophysiol 2017;128:2334-46.
5. Candia-Rivera D, Annen J, Gosseries O, Martial C, Thibaut A, Laureys S, Tallon-Baudry C. Neural Responses to Heartbeats Detect Residual Signs of Consciousness during Resting State in Postcomatose Patients. J Neurosci. 2021;41:5251-5262.
6. Chen R, Berardelli A, Bhattacharya A, Bologna M, Chen KS, Fasano A, Helmich RC, Hutchison WD, Kamble N, Kühn AA, Macerollo A, Neumann WJ, Pal PK, Paparella G, Suppa A, Udupa K. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease and parkinsonism. Clin Neurophysiol Pract. 2022;7:201-227.
7. Cole J, Kamondi A, Kimaid PT, Shahrizaila N; Europe, Middle East and Africa, Latin America and Asia-Oceania Chapters of the International Federation of Clinical Neurophysiology. Training and education practice in the Europe, Middle East and Africa, Latin America and Asia Oceania chapters, IFCN; an international survey. Clin Neurophysiol Pract. 2022;7:120-126.
8. Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. Neurophysiol Clin. 2012;42:187-97.
9. Garcia-Rill E, Saper CB, Rye DB, Kofler M, Nonnekes J, Lozano A, et al. Focus on the pedunculopontine nucleus. Consensus review from the May 2018 brainstem society meeting in Washington, DC, USA. Clin Neurophysiol 2019;130(6):925-40.
10. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neu rophysiol. 2012;123:858-82.
11. Haggard P. Sense of agency in the human brain. Nat Rev Neurosci. 2017;18:196-207.

12. Hallett M. Physiology of free will. Ann Neurol. 2016 Jul;80(1):5-12.
13. Herrmann CS, Strüber D, Helfrich RF, Engel AK. EEG oscillations: From correlation to causality. Int J Psychophysiol. 2016;103:12-21.
14. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). Clin Neurophysiol. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: Clin Neurophysiol. 2020 May;131(5):1168-1169.
15. Libet B, Gleason CA, Wright EW, Pearl DK. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. Brain 1983;106:623-642.
16. Libet, B. (2004). Mind time. The temporal factor in consciousness. London, UK: Harvard University Press.
17. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. Prog Neurobiol. 2007;82:163-201.
18. Peltola ME, Leitinger M, Halford JJ, Vinayan KP, Kobayashi K, Pressler RM, Mindruta I, Mayor LC, Lauronen L, Beniczky S. Routine and sleep EEG: Minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. Clin Neurophysiol. 2023;147:108-120.
19. Pfeiffer C, Nguissi NAN, Chytiris M, Bidlingmeyer P, Haenggi M, Kurmann R, Zubler F, Accolla E, Viceic D, Rusca M, Oddo M, Rossetti AO, De Lucia M. Somatosensory and auditory deviance detection for outcome prediction during postanoxic coma. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Jul 26;5(9):1016-1024.
20. Picton TW. Human auditory evoked potentials. Plural Publishing Inc. 2010. ISBN-13:> 978-1597563628
21. Rodríguez-Antigüedad A, Matías-Guiu J, Hernández-Pérez MA, Jiménez Hernández MD, Martín González MR, Morales Ortiz A, Delgado G, Frank A, López de Silanes C, Martínez-Vila E. Neurophysiology training in the Neurology Specialist Education Program in Spain. Neurologia. 2011 Jun;26:272-8.
22. Sambo CF, Liang M, Cruccu G, Iannetti GD. Defensive peripersonal space: the blink reflex evoked by hand stimulation is increased when the hand is near the face. J Neurophysiol. 2012;107:880-9.
23. Shaikh AG, Zee DS. Eye Movement Research in the Twenty-First Century-a Window to the Brain, Mind, and More. Cerebellum. 2018;17:252-258.
24. Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? Clin Neurophysiol. 2006;117:2341-2356.
25. UEMS. European training requirements for Clinical Neurophysiology. 2017; https://www.uems.eu/__data/assets/pdf_file/0016/52603/2017.31
26. UEMS. European training requirements for Neurology. 2022; https://www.uems.eu/__data/assets/pdf_file/0014/156200/UEMS-2022.13
27. Valls-Solé J, Compta Y, Costa J, Valldeoriola F, Rumià J. Human central nervous system circuits examined through the electrodes implanted for deep brain stimulation. Clin Neurophysiol. 2008;119:1219-31.
28. van der Veen S, Caviness JN, Dreissen YEM, Ganos C, Ibrahim A, Koelman JHTM, Stefani A, Tijssen MAJ. Myoclonus and other jerky movement disorders. Clin Neurophysiol Pract. 2022;7:285-316.
29. Versace, V., Campostrini, S., Sebastianelli, L., Saltuari, L., Valls-Sole, J., & Kofler, M. Threat vs control: Potentiation of the trigeminal blink reflex by threat proximity is overruled by self-stimulation. Psychophysiology, 2020;57.e13626.

CAPÍTULO 90

Neuropediatría

Sarai Urtiaga Valle
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid.
Unidad de Neurología Infantil, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.

Beatriz Martínez Menéndez
Unidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Getafe, Madrid.
Facultad de CC Biomédicas (Medicina), Universidad Europea de Madrid.

1. DESARROLLO PSICOMOTOR (Tabla 1)

Tabla 1. Etapas del desarrollo psicomotor[1,2]

	Área motora	Área lenguaje	Área social
1-3 meses	• Sostén cefálico • Abre y cierra manos • Coge objetos y los mira	• Vocalizaciones • Distingue entonaciones	• Sonrisa-respuesta a rostros • Atención selectiva • Reconoce objetos-personas
3-6 meses	• Control de musculatura axial • Se voltea • Inicio sedestación	• Balbuceo no imitativo • Bisílabos no intencionales	• Sonrisa selectiva • Prelenguaje con vocalizaciones, gestos y miradas
6-12 meses	• Sedestación • Pasa objetos de una mano a otra • Gateo • Bipedestación • Inicio deambulación	• Mimetiza fonemas • Bisílabos intencionales	• Responde a su nombre • Señala con el índice • Autodescubrimiento • Distingue extraños • Atención conjunta
12-24 meses	• Hace la pinza • Deambulación • Corre • Estación unipodal • Salta • Sube y baja escaleras	• Vocabulario: - 50 palabras (18 meses) - 500 palabras (24 meses) • Une dos palabras • Usa verbos	• Imita • Juego simbólico • Se diferencia del otro • Señala partes de su cuerpo y objetos
24-36 meses	• Preferencia manual • Resolución de problemas complejos	• Usa adjetivos • Uso de conceptos numéricos • Uso de negación • Uso de interrogación • Uso del «yo» y de los posesivos • Une 3 palabras • Sabe los colores	• Se refiere a sí mismo por su nombre • Identifica al otro como «tú» • Imita escenas cotidianas en el juego • Participa en el aseo y vestido

2. ALTERACIÓN DEL PERÍMETRO CRANEAL

Se considera anormal una circunferencia craneal que esté 2 desviaciones estándar (DE) por encima o por debajo de la media poblacional, siendo especialmente relevante a nivel clínico cuando esté a más de 3 DE. Se debe incidir en que muchos niños que se encuentran en el intervalo de ±2 y ±3 DE, tienen un desarrollo neurológico completamente normal[1,3].

Conviene recordar tomar de referencia la máxima circunferencia, así como medir el PC a padres y hermanos por si se tratase de un rasgo constitucional familiar. Hay que palpar fontanelas y suturas.

A veces el percentil puede mantenerse dentro de la normalidad pero asociar una aceleración o desaceleración del crecimiento: de ser brusca o mantenida dicha tendencia obliga a descartar patologías subyacentes.

2.1 Formas

1) Microcefalia (PC ≤2 DS)

- **Primaria**: el individuo posee un número y tamaño de células nerviosas inferiores a la norma (puede estar presente al nacimiento o evidenciarse postnatalmente). Ejemplo: microcefalia primaria autosómica recesiva (MCPH); síndrome de Rett... Las alteraciones metabólicas no suelen presentarse como microcefalias aisladas congénitas salvo en la fenilcetonuria materna, el déficit fosfoglicerato deshidrogenasa y la microcefalia amish letal.

  La única situación en la que una craneosinostosis se manifiesta en forma de microcefalia congénita es si existe afectación de todas las suturas al nacimiento.

- **Secundarias**: detención del crecimiento cerebral por una noxa externa. Ejemplo: causas infecciosas, lesiones isquémicas perinatales, traumatismos craneoencefálicos graves...

2) Macrocefalia (PC ≥2 DS)

Ver si es o no armónica con la talla y peso; valorar si es o no progresiva; descartar datos de hipertensión intracraneal. En los primeros 18 meses de vida es frecuente la hidrocefalia externa o aumento benigno del espacio subaracnoideo en forma de una macrocefalia progresiva que posteriormente se estabiliza.

3) Craneosinostosis (Figuras 1 y 2)

Fusión o cierre prematuro de una (simple) o más suturas (compleja) craneales de forma total o parcial, ocasionando desarrollo anómalo de la morfología craneal con una posible repercusión psicomotora. Se diferencian las formas sindrómicas (generalmente complejas) de las no sindrómicas. La forma más frecuente es la escafocefalia.

No hay que confundirla con las deformidades posicionales debidas a factores mecánicos (presentaciones podálicas, torticolis...) y de curso benigno (posible repercusión estética) como la frecuente plagiocefalia postural.

2.2 Diagnóstico (Figura 3)

- **Ecografía transfontanelar**: puede ser el primer abordaje en pacientes que aún presenten la fontanela abierta.

Figura 1. Principales suturas craneales

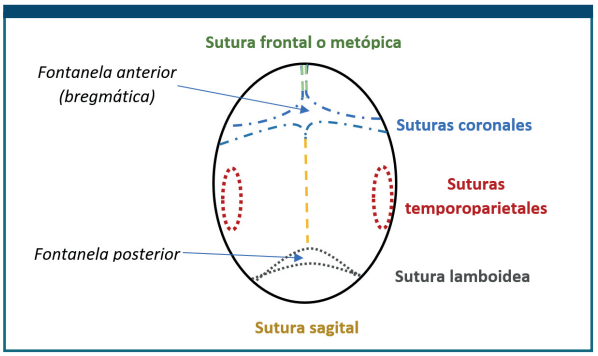


Figura 2. Tipos de craneosinostosis en función de la sutura afecta

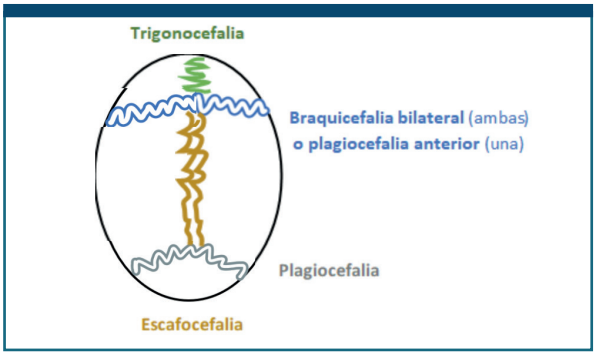
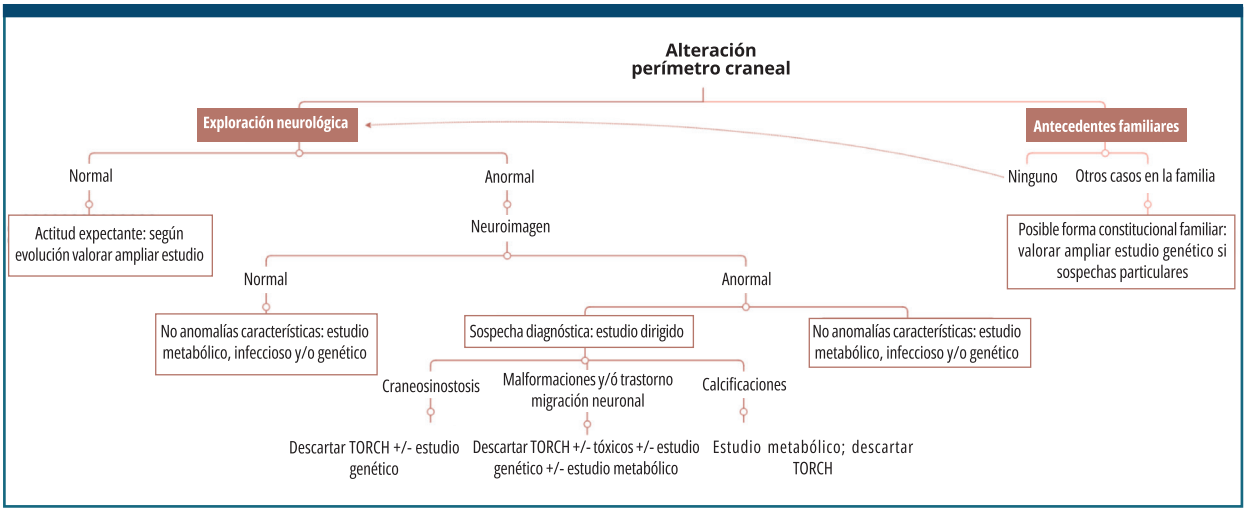


Figura 3. Propuesta de algoritmo diagnóstico ante una alteración del perímetro craneal



- **RM craneal**: de elección para estudio de lesiones, alteraciones o malformaciones cerebrales concomitantes.
- **TAC craneal**: especialmente si sospecha de craneosinostosis, infección por TORCH o virus Zika (despistaje microcalcificaciones).
- **Análisis sanguíneos**: hemograma, iones, estudio nutricional y/o pruebas metabólicas según sospecha diagnóstica.
- **Análisis genético**: en función de las sospecha etiológica (Array-CGH, cariotipo, panel exoma...).

2.3 Tratamiento

De las posibles comorbilidades asociadas (anticonvulsivos, atención temprana...) y en caso de craneosinostosis u otros posibles defectos, también quirúrgico.

3. TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS (TPNE)

3.1 Definición y clasificación

Los TPNE son episodios generalmente bruscos en los que se da una alteración transitoria de las funciones neurológicas[4,5]. Su prevalencia en niños ronda el 10-15 %. A día de hoy se conocen más de 65 TPNE que podemos ordenar en función de la sintomatología/etiología o de la edad (Tabla 2).

3.2 Diagnóstico

A través de una anamnesis detallada junto con una exploración neurológica y física completas, teniendo en cuenta la edad. Es muy importante hacer hincapié en los factores desencadenantes, los pródromos y los síntomas posteriores. Pediremos a los padres que nos graben los episodios siempre que sea posible ya que nos aportará muchísima información.

En caso de duda, dirigiremos el estudio según nuestras sospechas: EEG (si sospechamos de epilepsia), ecocardiograma o ECG-Holter (si pensamos en origen cardiológico), RM craneal (si pensamos en origen lesional neurológico); pHmetría (sospecha de RGE); polisomnografía (parasomnia)...

3.3 Tratamiento

No precisa, nos limitaremos a seguimiento para asegurar nuestro diagnóstico y vigilar el correcto desarrollo psicomotor.

4. CRISIS FEBRILES

Episodios convulsivos que se dan en lactantes mayores de 6 meses y niños menores de 5 años neurológicamente sanos como consecuencia de un pico de fiebre (>38 °C)[6].

Son la primera causa de convulsión en niños, asociando una predisposición familiar: 10-20 % tienen antecedentes familiares de primer grado.

Tabla 2. Clasificación de los TNE por tipo de presentación y edad

TPNE en neonatos	**Relacionados con el movimiento**	Hiperekplexia	1er día de vida
		Mioclonías benignas del lactante	Primeros días-15 meses
		Tremulaciones	7-10 días de vida
	Relacionados con la hipoxia	Apnea neonatal	Primeros días
TPNE en lactantes	**Relacionados con el movimiento**	Mioclonías benignas del lactante	Primeros días-15 meses
		Shuddering o estremecimientos	4-24 meses
		Crisis refleja tónica del lactante	2-3 meses
		Distonía transitoria idiopática del lactante	4-10 meses
		Tortícolis paroxística benigna	<12 meses
		Síndrome de Sandífer	
		18-36 meses	
		Vértigo paroxístico benigno	1-4 años
		Autoestimulación	2 meses-5 años
	Relacionados con la hipoxia	Espasmo del sollozo (cianótico o pálido)	6 meses a 3 años
	Relacionados con el sueño	Mioclono benigno del sueño	Primeras semanas
		Ritmias del sueño: *head-banging, head-rolling, body-rocking*	6-24 meses
	Otros	Vómitos cíclicos del lactante	<12 meses
		Hemiplejia alterna de la infancia	<18 meses
TPNE en mayores de 2 años	**Relacionados con el movimiento**	Discinesias paroxísticas	Lactantes-40 años
		Síndrome opsoclonus mioclonus	1-4 años
		Ataxia episódica	2-12 años
		Estereotipias	<3 años
		Tics	3-18 años
		Cataplejia	>10 años
	Relacionados con la hipoxia	Sincope cardiogénico	<6 años
		Sincope vaso-vagal	>10 años
	Relacionados con el sueño	Terrores nocturnos	3-5 años
		Despertar confusional	3-5 años
		Sonambulismo	>6 años
		Pesadillas	>6 años
		Parálisis del sueño	>6 años
		Síndrome de piernas inquietas	>6 años
		Movimientos periódicos de las piernas	>6 años
	Relacionados con trastornos psicógenos	Crisis de ansiedad	Niños mayores y adolescencia
		Crisis de hiperventilación	Adolescencia
		Crisis disociativas psicógenas	Adolescencia

Hay que diferenciarlas de las crisis febriles sintomáticas, debidas a una afectación del SNC (encefalitis, meningitis, enfermedad neurológica de base...).

4.1 Tipos

Se clasifican en dos grandes grupos: simples y complejas (Tabla 3).

4.2 Diagnóstico

- **Fundamentalmente clínico**

  Si hay historia típica, foco febril identificado y exploración normal, no será necesario realizar pruebas complementarias. No obstante, si existen datos de alarma plantearemos analítica, punción lumbar y/o neuroimagen (Tablas 4 y 5). El electroencefalograma (EEG) no está indicado salvo si persiste alteración del estado mental (DD con estatus no convulsivo, encefalopatías...).

  Cabe resaltar que en menores de 12 meses los signos meníngeos pueden ser inapreciables y manifestar una hipotonía generalizada.

4.3 Tratamiento

Para crisis prolongadas más de 5 minutos se puede usar el diazepam rectal, midazolam transmucosa nasal u oral de rescate.

No precisa de fármacos anticrisis, el uso preventivo de antipiréticos tampoco ha demostrado ser útil.

Algunos estudios planteaban el uso de benzodiazepinas durante los procesos febriles en aquellos que presentan crisis febriles recurrentes pero actualmente se desaconseja.

Tranquilizar a los padres sobre lo benigno del cuadro.

5. CRISIS PARAINFECCIOSAS

Episodios convulsivos que se producen entre los 6 meses y 4 años de vida en niños neurológicamente sanos en contexto de un proceso infeccioso sin que este asocie fiebre necesariamente. Se pueden producir desde 24 horas antes del debut de la clínica infecciosa hasta 7 días después, aunque suelen hacerlo en los primeros 2 días[1].

Tabla 3. Principales diferencias entre crisis febriles simples y complejas[7,10]

	Simples	Complejas
Frecuencia	60-70 %	30-40 %
Edad	6 meses a 4 años	<6 meses; >4 años
Semiología	Generalizadas	Inicio focal
Presentación	Aisladas	Recurrentes (<24h)
Duración	<15 minutos	>15 minutos
Exploración neurológica postictal	Normal	Anormal (parálisis de Todd...)
Latencia desde el inicio de la fiebre	<24 horas	>24 horas

Tabla 4. Datos de alarma ante una crisis febril[7,10]

Lactantes <6 meses
Menores de 12 meses mal/no vacunados contra el *Streptococcus pneumoniae* o el *Haemophilus influenza* tipo B
Exploración anormal tras la crisis
Crisis posterior a las primeras 24 horas de inicio de la fiebre
Recurrencia en primeras 24 horas
Tratamiento antibiótico previo

Tabla 5. Indicaciones de realización de punción lumbar[7]

Exploración anormal: meningismo, alteración nivel de consciencia, abombamiento fontanela...
Estatus febril
Recurrencia en primeras 24 horas
Tratamiento antibiótico previo
Lactantes <18 meses no vacunados

Habitualmente son generalizadas y de corta duración (<5 minutos), aunque pueden agruparse y hacer estatus.

- **Diagnóstico y tratamiento**

  Superponibles al de las crisis febriles.

6. CRISIS EPILÉPTICAS PERIODO NEONATAL

Representan la emergencia neurológica más común en el periodo neonatal, siendo la mayoría se-

cundarias a una causa subyacente, entre las cuales destaca la encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE)[8].

Debido a la inmadurez cerebral de los neonatos, las crisis son siempre focales, pudiendo tener una presentación motora (automatismos, clónicas, espasmos epilépticos, mioclónicas, tónicas), no motora (autonómicas, detención del comportamiento) o secuencial.

Lo que hace particularmente difícil la identificación de crisis epilépticas en este grupo de edad es que no siempre asocian clínica (crisis electrográficas) y la concomitancia con múltiples movimientos paroxísticos de origen no comicial, no siempre fáciles de diferenciar.

Cabe mencionar que el uso de fármacos anticrisis puede provocar un desacoplamiento: las convulsiones electro-clínicas se vuelven solo electrográficas.

6.1 Etiología (Tabla 6)

El momento de aparición de las crisis nos puede orientar hacia la etiología de las mismas: las relacionadas con la EHI suelen darse en las primeras 24 horas; las secundarias a infecciones del SNC, malformaciones, desequilibrios iónicos, tóxicos e ictus en las primeras 72 horas; mientras que las debidas a encefalopatías epilépticas por lo general aparecen al final de la primera semana de vida. Por su parte, los ECM pueden manifestarse con crisis en cualquier momento.

Tabla 6. Etiología

- Encefalopatía hipóxico-isquémica (50-60 %)
- Hemorragia intracraneal (7-17 %)
- Ictus neonatal (6-17 %)
- Infecciones SNC (3-17 %):
  - Virus: herpes simple, coxsackie, citomegalovirus
  - Bacterias: *Lysteria monocytogenes*, estreptococo grupo B, *Escherichia coli*, toxoplasma
- Desequilibrios iónicos (4-20 %):
  - Hipoglucemia: precoz (≤40 mg/dl primeras 72 horas) o persistente (≤60 mg/dl posteriormente) (0,1-5 %)
  - Hipocalcemia (<7 mg/dL de calcio total o <1 mg/dl de calcio iónico)
  - Hipomagnesemia (<1 mEq/L)
  - Hiponatremia (<120 mEq/l)
  - Hipernatremia (>150 mEq/l)
- Malformaciones cerebrales (2-14 %)
- Tóxicos y deprivación a drogas (4 %)
- Errores congénitos del metabolismo (ECM, 3-4 %)
- Idiopáticas (2-5 %)
- Síndromes epilépticos neonatales (benignos y encefalopatías epilépticas)

6.2 Tipos (Tabla 7)

6.3 Diagnóstico

La confirmación diagnóstica se hace por medio del EEG, catalogando las crisis observadas en aEEG como probables. Si existe una alta sospecha de epilepsia, no hay que esperar a la realización de EEG para instaurar tratamiento.

La ecografía transfontanelar es muy útil y fácilmente repetible en lactantes con fontanela abierta; la RM craneal aportará mayor resolución y precisión en el estudio etiológico completando con una espectroscopia en caso de sospechar una entidad metabólica.

Según las sospechas, puede ser necesario ampliar el estudio metabólico y/o genético.

6.4 Tratamiento (Figura 4)

- **Puntualizaciones de interés**

a) Mantener niveles de fenobarbital por debajo de los 40 mcg/ml.

b) En caso de uso de fenitoína, tener en cuenta riesgo de arritmias cardíacas o hipotensión.

c) Es conveniente monitorizar constantes cuando se emplee fenitoína, fenobarbital (altas dosis), midazolam o lidocaína.

d) No se recomienda el uso de lidocaína en pacientes con cardiopatía o que hayan recibido fenitoína (riesgo de arritmia) ni prolongar su uso más allá de las 48 horas.

e) En caso de uso de tiopental, tener en cuenta riesgo de bradicardia, hipotensión o íleo paralítico.

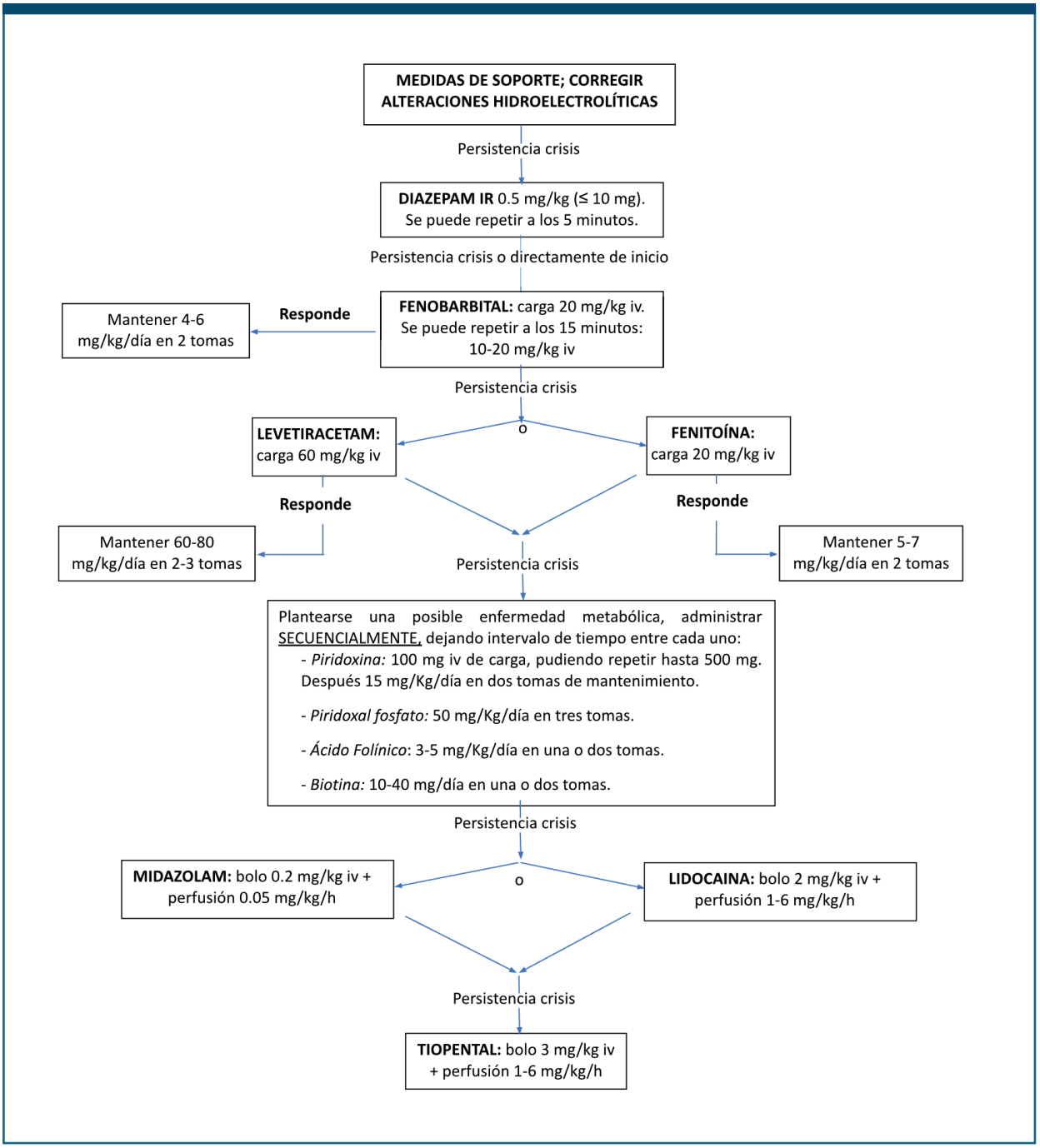
f) En las crisis sintomáticas, suspender el tratamiento anticrisis lo más rápidamente posible (tras días o semanas).

Tabla 7. Última clasificación de la ILAE (Liga Internacional Contra la Epilepsia) para crisis en periodo neonatal (2020)

	Tipo	Descripción	Consideraciones especiales	Contexto clínico del tipo de crisis
Presentación motora	Automatismos	Una actividad motora más o menos coordinada que generalmente ocurre con alteración de la conciencia. Esto a menudo se asemeja a un movimiento voluntario y puede consistir en una continuación inapropiada de la actividad motora preictal	Típicamente oral en neonatos El comportamiento en los recién nacidos a término y prematuros puede imitar los automatismos ictales, por lo tanto, EEG/aEEG obligatorio	Visto en HIE y recién nacidos prematuros A menudo parte de convulsiones secuenciales
	Clónicas	Sacudidas, ya sean simétricas o asimétricas, que son regularmente repetitivas e involucran los mismos grupos musculares	Tipo de crisis epiléptica que se diagnostica clínicamente de manera más confiable	Tipo de crisis epiléptica típica en accidente cerebrovascular neonatal o hemorragia cerebral Se puede ver en HIE
	Espasmos epilépticos	Una flexión súbita, extensión o mezcla de flexión-extensión, de los músculos predominantemente proximales y axiales que generalmente es más sostenida que un movimiento mioclónico, pero no tan sostenida como una crisis epiléptica tónica	Pueden ocurrir formas limitadas: muecas, asentir con la cabeza o movimientos oculares sutiles. Breve en neonatos, puede ser difícil de diferenciar de las crisis epilépticas mioclónicas sin un canal EMG. Puede ocurrir en grupos	Raro Se puede observar en errores congénitos del metabolismo o DEE infantil temprano
	Mioclónicas	Contracción súbita, corta (<100 m/s) e involuntaria, única(s) o múltiple(s) de músculo(s) o grupos musculares de topografía variable (axial, extremidad proximal, distal)	Clínicamente difícil de diferenciar de la mioclonía no epiléptica, requiere EEG, idealmente con canales EMG	Tipo de convulsión típica en errores congénitos del metabolismo y recién nacidos prematuros. También se puede observar en el DEE infantil temprano
	Tónicas	Un aumento sostenido en la contracción muscular que dura de unos segundos a minutos	Focal, unilateral o asimétrico bilateral Postura tónica generalizada no de origen epiléptico	Tipo de crisis típica de DEE infantil temprana y epilepsias neonatales genéticas
Presentación no motora	Autonómicas	Una alteración distinta de la función del sistema nervioso autónomo que involucra funciones cardiovasculares, pupilares, gastrointestinales, sudomotoras, vasomotoras y termorreguladoras	Puede implicar respiración (apnea) EEG/aEEG obligatorio	Raras aisladas. Se observa en hemorragia intraventricular, así como lesiones del lóbulo temporal u occipital. También se describe en DEE infantil temprano
	Arresto del comportamiento	Arresto (pausa) de actividades, congelación, inmovilización, como en la detención del comportamiento	EEG/aEEG obligatorio	Raro como un tipo de crisis aislada. Más comúnmente visto como parte de la crisis epiléptica secuencial
Presentación secuencial	Crisis secuenciales	Este término se utiliza en el manual de instrucciones de la clasificación operacional de los tipos de crisis epiléptica de la ILAE 2017, para eventos con una secuencia de signos, síntomas y cambios en el EEG en diferentes momentos	No se puede determinar ninguna característica predominante, en cambio, la crisis epiléptica se presenta con una variedad de signos clínicos. Varias características ocurren típicamente en una secuencia, a menudo con un cambio de lateralización dentro o entre crisis	A menudo se ve en epilepsias genéticas como la epilepsia neonatal autolimitada o la encefalopatía KCNQ 2
Otros	Crisis electrográficas	Subclínico, sin manifestación clínica	EEG/aEEG obligatorio	A menudo se observa en lactantes prematuros, HIE (particularmente en aquellos con lesión de los ganglios basales/tálamo), pacientes críticos y neonatos sometidos a cirugía cardíaca
	Crisis no clasificadas	Debido a información inadecuada o características clínicas inusuales con incapacidad para ubicarse en otras categorías	EEG/aEEG obligatorio	

DEE infantil temprana: encefalopatía epiléptica y del desarrollo infantil temprano; aEEG: EEG de amplitud integrada; EMG: electromiografía; HIE: encefalopatía hipóxico-isquémica; msec: milisegundos.

Figura 4. Algoritmo terapéutico en crisis neonatales[9]



7. CRISIS EPILÉPTICAS INFANCIA Y ADOLESCENCIA

7.1 Tipos y síndromes en función de la edad (Tabla 8 y Figura 5)

Podremos hablar de epilepsia cuando se cumpla alguno de estos tres supuestos:

1) Al menos, dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) separadas por más de 24 horas.
2) Una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y un riesgo de presentar nuevas crisis similares al derivado, tras tener dos crisis no provocadas (de, al menos, un 60 % de probabilidad de recurrencia en los próximos 10 años).
3) Diagnóstico de síndrome epiléptico concreto.

Hablamos de estatus epiléptico cuando la crisis se prolongue más allá de los:

Tabla 8. Principales síndromes epilépticos en la infancia y adolescencia[1,11-14]

Edad típica debut	Tipo de epilepsia	Características	Tratamiento
5-6 meses	Síndrome Dravet	Crisis febriles atípicas con inicio focal y tendencia a hacer estatus. Retraso psicomotor. Origen genético (típico SCN1A)	Ácido valproico, benzodiazepinas, cannabidiol y estiripentol. Evitar bloqueantes de sodio
6-12 meses	Síndrome de West	Espasmos sobre todo en momento de transición vigilia-sueño, regresión del desarrollo psicomotor e hipsarritmias	ACTH
3-4 años	Síndrome de Doose (epilepsia mioclónico-astática)	Crisis mioclónicas, mioclono-atónicas, tónicas y tónico-clónicas	Pueden ocurrir formas limitadas: muecas, asentir con la cabeza o movimientos oculares sutiles. Breve en neonatos, puede ser difícil de diferenciar de las crisis epilépticas mioclónicas sin un canal EMG. Puede ocurrir en grupos
3-5 años	Síndrome de Lennox-Gastaut	Asocia crisis tónicas, atónicas y ausencias atípicas. Alteración desarrollo neurológico	Refractario: clobazam, rufinamida y ácido valproico. Dieta cetogénica
3-6 años	Síndrome de Landau Kleffner	Regresión a nivel del lenguaje. Actividad continua en sueño NREM	Corticoides, ácido valproico y benzodiazepinas
3-6 años	Síndrome de Panayiotopoulos (epilepsia occipital precoz)	Activación durante el sueño. Prolongadas, mucho cortejo vegetativo	No suelen requerir tratamiento
4-5 años	Síndromes epilépticos con punta-onda continua del sueño (POCS)	Estatus eléctrico durante el sueño. Regresión desarrollo psicomotor	Ácido valproico, clobazam y corticoides orales
6-7 años	Epilepsia generalizada idiopática tipo ausencias	Desencadenadas por la hiperventilación. Frecuencia muy alta. Parpadeo asociado	Etosuximida
6-8 años	Epilepsia generalizada idiopática tipo ausencias mioclónicas	Puede asociar tónico-clónicas generalizadas	Refractaria: ácido valproico y etosuximida
6-8 años	Epilepsia centro-rolándica o benigna de la infancia con puntas centro-temporales	Activación durante el sueño. Predominio clonias hemifaciales y sialorrea	No suelen requerir tratamiento
7-9 años	Síndrome de Gastaut (epilepsia occipital tardía)	Muy breves pero muy frecuentes. Clonias y cefalea asociadas	No suelen requerir tratamiento
7-12 años	Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	Crisis hipermotoras, breves y muy frecuentes (clusters) Distonía episódica y coreoatetosis nocturna en sueño NREM	Como el de las epilepsias focales, refractariedad
9-13 años	Epilepsia generalizada idiopática tipo ausencias juvenil	Ausencias, crisis tónico-clónicas y mioclónicas	Ácido valproico
12-18 años	Epilepsia mioclónica juvenil	Mioclonias al despertar en extremidades superiores, ausencias y crisis tónico-clónicas. Relación con falta de sueño, alcohol y fotosensibilidad	Ácido valproico o levetiracetam (mujeres)

- 5 minutos en las generalizadas tónico-clónicas.
- 10 minutos en las focales.
- 15 minutos en las de ausencia.

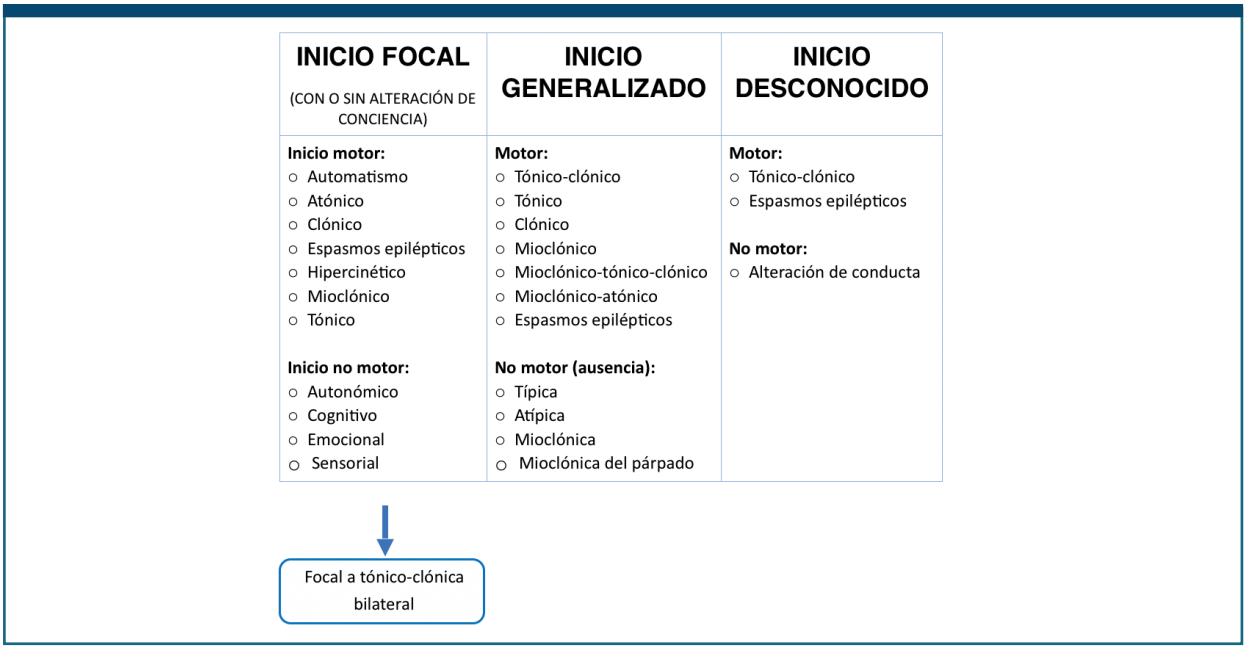
7.2 Diagnóstico

Ante una primera crisis no provocada se ha de realizar siempre un EEG y una analítica básica que descarte alteraciones iónicas o datos sugestivos de infección (hemograma; bioquímica con perfil hepático y renal, hormonas tiroideas, amonio y ácido láctico; gasometría venosa con pH).

En función de los hallazgos o sospechas añadiremos estudios analíticos o de neuroimagen:

- La RM craneal es la técnica de elección para el estudio de una epilepsia, no obstante, en caso de estatus refractarios o en aquellos pacientes

Figura 5. Tipos de crisis según la clasificación de la ILAE 2017[13]



que presenten una exploración neurológica anómala, puede ser necesario realizar un TAC craneal urgente para descartar complicaciones que requieran un tratamiento específico urgente. Se puede prescindir de neuroimagen en los casos claros de epilepsia benigna de la infancia o de epilepsia generalizada idiopática.

- Si la epilepsia debuta en forma de estatus epiléptico refractario hay que plantearse etiologías autoinmunes [encefalitis anti-NMDAR, de Hashimoto (anticuerpos antitiroideos), anti-R de VGKC (potasio voltaje-dependiente)...], siendo necesaria la punción lumbar.

- Un EEG muy alterado, un desarrollo psicomotor anómalo y/o una mala respuesta al tratamiento anticrisis sin aparente justificación, pueden sugerir una etiología genética por lo que solicitaremos Array-CGH, panel genético y/o exoma.

7.3 Tratamiento

- **De rescate**

  Las benzodiazepinas son el tratamiento de primera línea. Se podrá usar diazepam o midazolam en sus distintas presentaciones según la vía de acceso disponible. Si la crisis persistiese, se puede repetir a los 5 minutos una 2ª dosis.

- **Estatus epiléptico (Figura 6)**

7.3.1 Puntualizaciones de interés

a) Las cargas de fármacos se realizarán a un ritmo rápido (5 minutos), a excepción de la de la fenitoína (15-20 minutos).

b) A falta de más estudios que permitan establecer su recomendación como tratamiento de 2ª línea, la lacosamida iv (4-10 mg/kg) se plantea como una buena alternativa para los estatus focales que no respondan a benzodiazepinas.

c) Evitar el uso de lacosamida y de fenitoína en pacientes con cardiopatía o menores de 12 meses con crisis febriles focales (pensando en una posible canalopatía de sodio).

d) Evitar el ácido valproico en caso de hiperamoniemia, hepatopatía, pancreatopatía y coagulopatía; si hay sospecha de enfermedad metabólica o mitocondrial y en pacientes menores de 2 años.

- **Preventivo (Tabla 9)**

  No será necesario en caso de epilepsias benignas de la infancia rolándicas la mayor parte de las veces por su curso autolimitado. Repasa-

Figura 6. Algoritmo terapéutico en estatus epiléptico en niños[11,12]

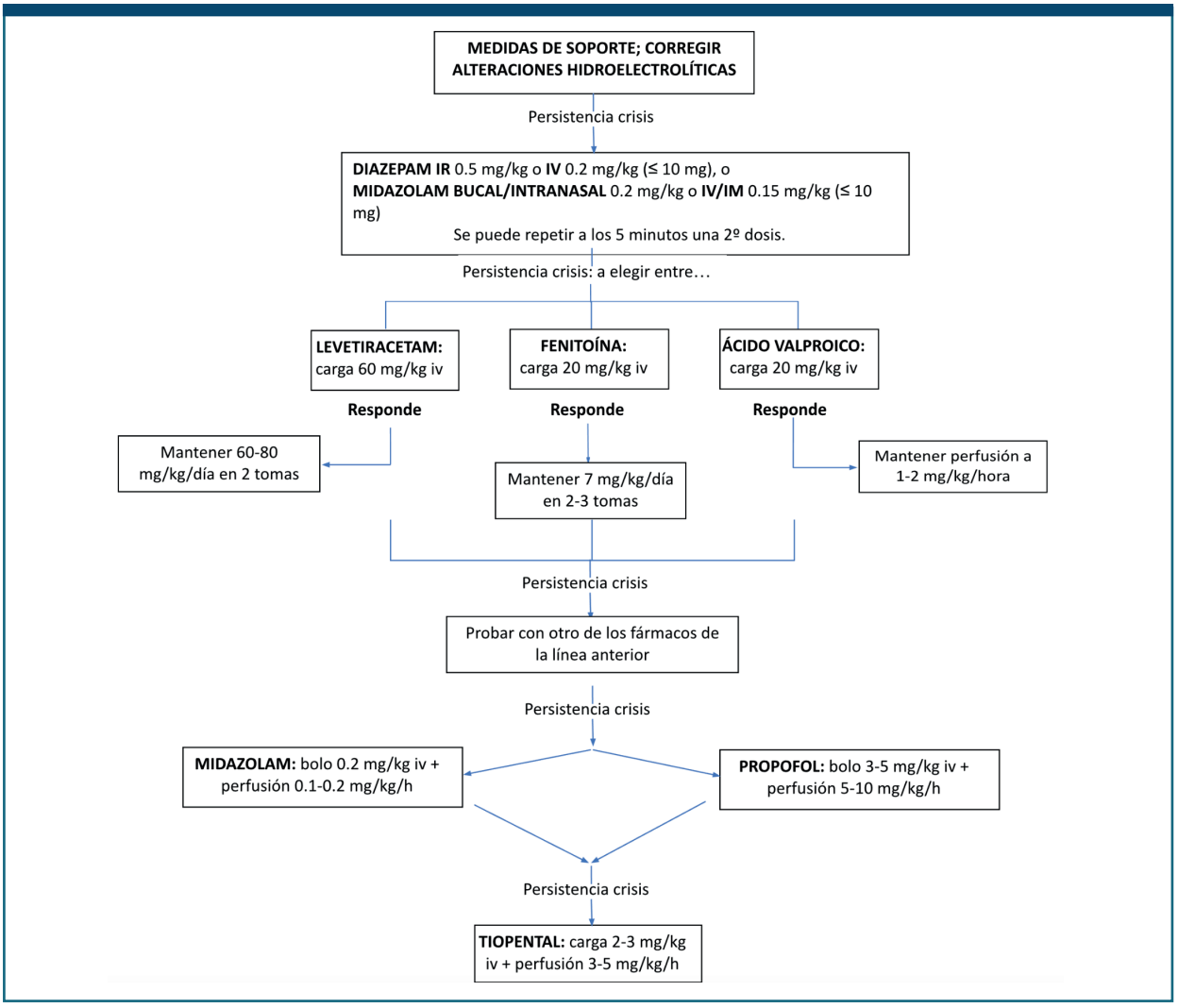


Tabla 9. Recomendaciones sobre tratamiento crónico en niños y adolescentes

Monoterapia crisis focales niños (Grado A)	Oxcarbamazepina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, topiramato y ácido valproico
Monoterapia crisis focales niños (Grado C)	Levetiracetam
Tratamiento concomitante en las crisis focales niños (Grado A)	Oxcarbamazepina y levetiracetam
Tratamiento concomitante en las crisis focales adolescentes (Grado A)	Zonisamida y perampanel
Monoterapia crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) primarias niños (Grado C)	Ácido valproico (de elección salvo en niñas en edad fértil), lamotrigina, topiramato y levetiracetam
Crisis de ausencia no asociadas a CTCG (Grado A)	Etoxusimida
Crisis de ausencia asociadas a CTCG (Grado A)	Ácido valproico
Crisis mioclónicas en niños (GESEN)	Ácido valproico, clobazam, carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, topiramato y zonisamida
Espasmos infantiles secundarios a esclerosis tuberosa (GESEN)	Vigabatrina
Espasmos infantiles con etiología distinta de la esclerosis tuberosa (Grado C)	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
Síndromes epilépticos con punta-onda continua del sueño (POCS) (GESEN)	Ácido valproico, etosuximida, clobazam, levetiracetam, sultiamo y corticoides orales

Adaptado de Manual de Práctica Clínica en Epilepsia de la SEN, 2019[12].

mos las distintas alternativas farmacológicas y su grado de recomendación, recalcar que hay pocos estudios realizados en menores de 4 años.

8. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

8.1 Tipos

a) Trastornos hipercinéticos[15]

- **Tics (Figura 7)**[16]

  Movimientos repetitivos, no rítmicos y estereotipados secundarios a contracciones musculares súbitas que tienden a presentarse en salvas y a debutar en torno a los 3-8 años (segundo pico a los 10 años). Afectan predominantemente a cabeza y cuello. Aunque son involuntarios, el niño es capaz de controlarlos temporalmente. Existe una urgencia premonitoria que los mayores de 9 años son capaces de describir. Pueden ser vocales/fonatorios y/o motores y estos a su vez ser simples y/o complejos. Curso e intensidad fluctuante. Predominio en varones. Es el trastorno de movimiento más frecuente en la infancia.

- **Estereotipias**

  Movimientos repetitivos, rítmicos y sin propósito que suelen aparecer antes de los 3 años (80 % antes de los 2 años) y afectan predominantemente a extremidades superiores bilateralmente. Se relacionan más con excitación positiva que con negativa. Duran más que los tics (minutos) y no existe urgencia premonitoria. Cesan con la distracción, el contacto físico o voluntariamente. Predominio en varones.

  No son exclusivas del TEA ni son siempre síntoma de trastorno neurológico: 3-9 % de los niños de 5 a 8 años presentan estereotipias primarias (fisiológicas). Las estereotipias primarias se asocian hasta en un 30-50 % con otras patologías neuropsiquiátricas (síndrome de Gilles de la Tourette, TDAH, TOC...).

- **Temblor**

  Movimiento rítmico y oscilatorio secundario a contracciones rítmicas de músculos agonistas y antagonistas. Puede ser localizado o generalizado; postural, intencional y/o de reposo. Empieza generalmente a partir de la adolescencia. El más frecuente en niños mayores de 5 años es el esencial.

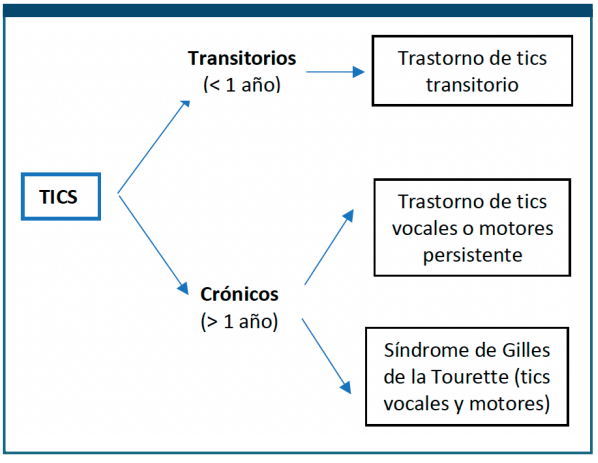
- **Otros**

  Distonía, corea, balismo, atetosis, mioclonías y discinesias.

b) Trastornos hipocinéticos[17]

Parkinsonismo, extremadamente infrecuente. La enfermedad de Huntington debuta en la infancia como parkinsonismo, sin corea.

Figura 7. Última clasificación del trastorno de tics del DSM5 (2013)



8.2 Diagnóstico

De nuevo se basa en una anamnesis detallada (relevancia edad de aparición, desencadenantes y parte corporal afectada) y la observación de los movimientos (los videos caseros vuelven a ayudarnos mucho). En los menores de 5 años lo más frecuente es que se trate de algún TPNE.

Descartar causas secundarias como fármacos (especialmente temblor o distonías agudas), alteraciones metabólicas (kernícterus) o infecciones (corea de Syndeham, encefalitis infecciosas y autoinmunes...) y preguntar por antecedentes familiares (temblor esencial, corea benigna familiar...).

Si nos planteamos una entidad no benigna, la RM craneal suele ser de los primeros exámenes a realizar, añadiendo espectroscopia en caso de sospecha

de enfermedad metabólica. El TAC es útil para el despistaje de calcificaciones en ganglios basales.

Además, en función del tipo de movimientos se podrán añadir otras pruebas:

- **Si hay temblor**

  Analítica con hemograma, glucemia basal, ionograma, transaminasas, urea, creatinina, perfil tiroideo (TSH, T4), ceruloplasmina, vitamina B12, ácido fólico, anticuerpos antinucleares; cobre en orina 24 horas. Se pueden solicitar también catecolaminas y metanefrinas en orina como cribado de neuroblastoma o feocromocitoma así como ENG si hay datos de PNP en la exploración.

- **Si hay distonías**

  Punción lumbar con neurotransmisores, estudio metabólico y/o estudio genético.

- **Si hay parkinsonismo**

  DaTSCAN, punción lumbar con neurotransmisores, estudio metabólico y/o estudio genético.

- **Si hay sospecha de corea de Sydenham**

  Analítica con hemograma, VSG, ASLO; faringotest; neuroimagen; electrocardiograma y ecocardiograma.

8.3 Tratamiento

La mayor parte de los tics o estereotipias no requerirán tratamiento alguno: solo se tratarán aquellos que supongan una repercusión funcional (física o social) por su frecuencia o intensidad. Los TPNE suelen limitarse a una etapa del desarrollo y tampoco necesitarán tratamiento.

Ciertas entidades tendrán su propio tratamiento dirigido, pero repasamos las opciones farmacológicas de las que disponemos en función del tipo de trastorno de movimiento:

- **Para los tics (Tabla 10)**

  Se priorizará un primer abordaje no medicamentoso de tipo psicoterapéutico (terapia cognitivo-conductual), en caso de necesitar complementarlo con medicamentos (necesidad de control rápido, respuesta insuficiente), existen múltiples alternativas:

  - Primera línea: aripiprazol, risperidona y clonidina.
  - Segunda línea: olanzapina, guanfacina, atomoxetina, pimozida, tiapride, sulpiride y ziprasidona.
  - Tercera línea: clonazepam, haloperidol, topiramato, tetrabenazina y flufenazina.

Tabla 10. Opciones farmacológicas en el tratamiento de los tics[15]

Neurolépticos atípicos	Aripiprazol*	2,5-15 mg/día
	Risperidona*	0,03-0,06 mg/kg/día
	Olanzapina	2,5-10 mg/día
	Tiapride	2-10 mg/kg/día
	Sulpiride	2-10 mg/kg/día
	Ziprasidona	5-20 mg/día
A2-adrenérgicos	Clonidina	0,003-0,01 mg/kg/día
	Guanfacina	0,05-0,12 mg/kg/día (6-12 años) 4-7 mg/día (≥13 años)
ISRN	Atomoxetina	1,2-1,8 mg/kg/día (≤70 kg) 80-100 mg/día (>70 kg)
Benzodiacepinas	Clonazepam	0,1-0,25 mg/kg/día (>6 años)
Neurolépticos clásicos	Haloperidol	0,05-0,1 mg/kg/día
	Pimozida	0,05-0,2 mg/kg/día
	Flufenazina	0,25-3 mg/día
Inhibidores de la mono-aminooxidasa	Tetrabenazina	12,5-50 mg/día
Antiepilépticos	Topiramato	1-9 mg/kg/día

*Estos fármacos también se pueden usar como tratamiento de las estereotipias. ISRN: inhibidor selectivo de recaptación de la noradrenalina.

- **Para las distonías**

  Podemos utilizar levodopa-carbidopa (distonía sensible a dopa), clonazepam, tetrabenazina, gabapentina, clonidina, baclofeno (oral o intratecal) y/o toxina botulínica.

- **Para las discinesias paroxísticas no cinesigénicas inducidas por el ejercicio**

  Se usa la acetazolamida.

- **Para la corea**

  Se emplean tetrabenazina, risperidona, ácido valproico, carbamazepina y/o amantadina.

- **Para el temblor**

  Propranolol, primidona y topiramato.

9. CEFALEAS

Es el trastorno neurológico más prevalente en pediatría.

9.1 Tipos[1,18]

- **Migraña**

  Suelen durar menos de dos horas y ser bilaterales (predominio frontotemporal). Los vómitos se dan más precozmente que en los adultos. La localización occipital es rara (salvo para la migraña basilar) y debe de hacer sospechar una lesión estructural. Los llamados **síndromes periódicos en la infancia** se consideran precursores de la migraña:

  - Trastornos gastrointestinales recurrentes: ataques episódicos recurrentes de dolor abdominal y/o malestar, acompañados de náuseas y/o vómitos, esporádicos, crónicos o periódicos. Resolución completa entre las crisis.

    1) **Síndrome de vómitos cíclicos**: episodios de 1-5 días de duración durante los cuales el paciente vomita una media de 4 veces/hora durante al menos una hora. Típico entre los 4 y los 7 años.

    2) **Migraña abdominal**: dolor abdominal de moderada o severa intensidad que duran entre 2 y 72 horas.

  - Vértigo paroxístico benigno de la infancia: es la causa más frecuente de vértigo paroxístico en niños. Inicio entre 1-5 años. Episodios de vértigos incapacitantes, frecuentemente con nistagmo y/o vómitos y ocasionalmente cefalea. Duran generalmente 1 o varios minutos (frecuente), raramente horas. Diagnóstico diferencial obligado con etiología comicial, vértigo posicional paroxístico benigno, ataxia episódica, patología ótica, lesiones de fosa posterior, alteraciones de la médula cervical y alteraciones metabólicas.

  - Tortícolis paroxística benigna: inclinación de la cabeza hacia un lado durante minutos/horas (raro días) con palidez, irritabilidad, malestar, vómitos y/o ataxia asociados. Especialmente durante el primer año de vida (1ª semana-30 meses) y en niñas (3:1).

    Diagnóstico diferencial obligado con etiología comicial, reflujo gastroesofágico, distonía idiopática de torsión, anomalías de la fosa posterior y de la unión craneocervical (malformaciones, lesiones...).

- **Cefalea tensional**

  Es la segunda más frecuente.

- **Otras**

  Trigémino-autonómicas, punzante... excepcionales en niños.

9.2 Diagnóstico

La mayor parte de las veces una buena anamnesis y una exploración neurológica completa serán suficientes. Ampliaremos estudio si hay...

- **Datos de alarma**

  (Progresiva, aguda, crónica reagudizada, patrón cambiante, atípica, refractaria, aumenta con Valsalva/ejercicio o anomalías en la exploración): RM craneal de elección.

- **Sospecha de meningitis/encefalitis**

  Analítica, TAC/RM craneal y punción lumbar.

- **Sospecha de sinusitis aguda**

  Radiografía de senos paranasales o RM craneal (más sensible).

- **Sospecha de crisis (típicamente occipitales)**

  EEG y RM craneal.

9.3 Tratamiento

Aproximación SMART, reforzando medidas de higiene del sueño, alimentación, ejercicio físico, relajación y evitando los posibles desencadenantes (sobreuso de pantallas...).

- **Preventivo**

  Los estudios publicados son escasos y de insuficiente calidad. Existe una alta respuesta al placebo. Está indicado en caso de 3-4 crisis al mes o cuando la intensidad de la cefalea interfiera con la actividad normal del niño.

  - Tensional: ciproheptadina (4-8 mg/4-6 horas, niños pequeños), amitriptilina (1-3 mg/kg/día).

  - Migraña: flunarizina (5-10 mg/día), topiramato (uso compasivo, 0,5-2 mg/kg/día) ciproheptadina o amitriptilina.

- **De rescate**

  - Analgesia simple: naproxeno (5-7 mg/kg cada 8-12 horas), ibuprofeno (7,5-10 mg/kg cada 6-8 horas), metamizol (10-15 mg/kg cada 6-8 horas). De elección los antiinflamatorios.

  - Triptanes (migraña):

    1) **Sumatriptán 10 mg**: para mayores de 12 años en su fórmula intranasal. También se puede asociar a naproxeno.

    2) **Zolmitriptán 5 mg**: para mayores de 12 años en su fórmula intranasal.

    3) **Almotriptán 12,5 mg**: aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), para su uso en adolescentes.

    4) **Rizatriptán 5 mg (<39 kg) o 10 mg (>40 kg)**: aprobado por la FDA para mayores de 6 años.

  Recordad que se puede repetir a las 2 horas pero no dos días seguidos, ni preferiblemente más de 3-4 al mes. Evitar en HTA no controlada, migraña hemipléjica, insuficiencia hepática y síndromes vasculares cerebrales o periféricos.

10. ENFERMEDADES VASCULARES: ICTUS

10.1 Epidemiología y clasificación (Tabla 11)

La incidencia del ictus infantil ronda los 1,8-4 casos por 100 000 niños, siendo mayor en el periodo neonatal o perinatal (17-63 casos por 100 000 niños).

10.2 Etiología

Se recogen en la Tabla 12 las distintas etiologías, siendo la arteriopatía focal inflamatoria la más frecuente en niños sanos: estenosis focal y unilateral de una gran arteria de la circulación anterior (frecuentemente ACM) de origen presumiblemente infeccioso, siendo la varicela la causa más frecuente (puede haber ocurrido hasta 12 meses antes).

Como dato, las disecciones intracraneales en niños son más frecuentes que en adultos.

10.3 Clínica

Dependerá del territorio afectado, aunque hasta el 21 % de los casos debuta en forma de crisis convulsiva, sobre todo los lactantes o niños pequeños o como distonía en lactantes.

El grado de afectación se puntuará según la PedNIHSS (adaptación pediátrica del NIHSS).

10.4 Diagnóstico

La RM cerebral con angioRM de las arterias cerebrales y de troncos supraaórticos es la técnica de elección para el diagnóstico. En lactantes con fontanela abierta, se puede hacer un primer abordaje mediante ecografía transfontanelar.

Tabla 11. Clasificación de los ictus en pediatría según momento de aparición[19]

Ictus arterial neonatal o perinatal	Entre las 20 SG y los 28 días de vida
Ictus isquémico presumiblemente perinatal	Diagnóstico >28 días de vida, pero imagen sugestiva de infarto antiguo periodo pre o perinatal
Ictus arterial postnatal	>28 días de vida

SG: semanas de gestación.

Tabla 12. Causas de ictus pediátrico[1,19-21]

Ictus arterial isquémico neonatal o perinatal	**Factores fetales:** • Transfusión gemelo-gemelar o feto-maternal • Traumatismos • Hipoxia o anoxia (encefalopatía hipóxico-isquémica) • Trombofilia congénita • Policitemia **Factores maternos:** • Toma de fármacos o drogas • Problemas placentarios (insuficiencia, abruptio, trombosis) • Tratamiento infertilidad • Oligoamnios • Rotura prematura de membranas • Corioamnionitis • Enfermedades maternas (trombofilia, preeclampsia, enfermedades autoinmunes) **Factores neonatales:** • Alteraciones hidroelectrolíticas • Infecciones • Cardiopatías congénitas • ECMO y catéteres venosos
Ictus arterial isquémico neonatal o postnatal	**Cardiopatías** (adquiridas o congénitas) **Vasculopatías:** • Arteriopatía focal inflamatoria (antes focal transitoria) • Arteriopatías inflamatorias secundarias a enfermedades sistémicas (LES, ADA2…) • Vasculitis primaria del SNC • Disección arterial (extra o intracraneal) • Enfermedad y síndrome de Moya Moya • Otras: enfermedades metabólicas y genéticas (Fabry, PHACE…) **Drepanocitosis** **Trombofilias***
Trombosis de venas y senos venosos	• Parto distócico • Asfixia perinatal • Infecciones (otomastoideas, sinusitis, celulitis orbitaria y del sistema nervioso central) • Deshidratación • Anemia • Enfermedades autoinmunes • Cardiopatías • Neoplasias • Procesos hematológicos • Traumatismos • Trombofilias*
Ictus hemorrágico	**Malformaciones vasculares:** • Malformaciones arteriovenosas (MAV) • Malformaciones cavernomatosas (formas familiares relacionadas con genes CCM1, CCM2 y CCM3) • Malformaciones venosas del desarrollo y telangiectasias capilares • Aneurismas (displasia fibromuscular, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, poliquistosis renal autosómica dominante, enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV, coartación de aorta, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Marfan) **Enfermedad o síndrome de Moya Moya** **Disección arterial** **Tumores cerebrales** **Otros**: coagulopatía, drepanocitosis, leucemia y la OMEC.

LES: lupus eritematoso diseminado; ADA2: arteritis por deficiencia de deaminasa 2; OMEC: oxigenación por membrana extracorpórea; *No está clara la relación causal, posibles factores favorecedores.

En la Tabla 13 se recogen las pruebas para el estudio etiológico.

10.5 Tratamiento

Algunas comunidades han instaurado ya el código ictus pediátrico cuyos objetivos y medidas de soporte son similares al de los adultos exceptuando el tratamiento revascularizador agudo (Tabla 14): a falta de estudios, no se puede establecer su indicación formal, si bien se puede considerar su uso *off-label* en ciertos casos[19-21].

En los ictus arteriales isquémicos postnatales, está indicada la antiagregación desde el inicio o a las 24 horas si se ha realizado fibrinólisis (Tabla 15), reajustando dicho tratamiento según el tipo de etiología (Tabla 16).

En los neonatales, salvo patologías con riesgo alto de recurrencia en las que puede ser necesaria antiagregar o anticoagular, no está indicada la antiagregación por el bajo riesgo de recurrencia.

En caso de trombosis venosa, está indicada la anticoagulación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, incluso si hay hemorragia asociada, durante 3-6 meses. Si el sangrado asociado es importante, alguna guía propone posponer 5-7 días la anticoagulación hasta repetir la RM y si el sangrado es estable introducirla, mientras que otras proponen empezar con una dosis menor de heparina y aumentarla si dicho control es favorable (Tabla 17).

11. SÍNDROMES NEUROCUTÁNEOS

Dado lo extenso del tema, nos centraremos en tres de los principales[22-28].

a) Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen o periférica

Representa el 97 % de todos los tipos de NF diagnosticados. Es una enfermedad autosómica dominante (17q11.2) en la que se altera la proteína neurofibromina que sirve como reguladora negativa del oncogén RAS.

Si a los 5 años no cumple los criterios diagnósticos (Tabla 18), podemos asegurar que no va a desarrollar la enfermedad con un 95 % de seguridad.

- **Manifestaciones neurológicas**

1) **Trastornos del neurodesarrollo (40-80 %)**: aunque el CI de estos pacientes suele ser normal, sí que se ve con mayor frecuencia trastorno específico del aprendizaje y visuoespacial así como TDAH y TEA.

2) **Objetos brillantes no identificados (OBNIs) (50-60 %)**: lesiones visualizadas en secuencia T2 de la RM cerebral a nivel de los ganglios basales, el tronco-encéfalo y el cerebelo. Curso transitorio, regresan en la adolescencia y no captan contraste.

3) **Epilepsia (4-14 %)**: en 2/3 de los casos es sintomática a algún tumor (no aparente relación con los OBNI). Puede presentarse como síndrome de West o de Lennox Gastaut. Tiende a ser refractaria. Se puede plantear cirugía (especialmente en las relacionadas con DNET o con esclerosis mesial temporal).

4) **Hidrocefalia (1-5 %)**: generalmente de causa obstructiva (descartar neoplasias), también por estenosis idiopáticas acueductales. En lactantes puede originar macrocefalia. No siempre requiere de cirugía.

5) **Gliomas extra-ópticos (5 %)**: más frecuentes en los que ya tienen del nervio óptico o en los que han recibido radioterapia. Tienden a localizarse a nivel del TE (49 %), hemisferios cerebrales (21 %) y ganglios basales (14 %). Frecuente el astrocitoma pilocítico.

- **Otras manifestaciones**

1) **Nódulos de Lisch (40-50 %)**: aparecen durante la adolescencia y en la vida adulta. Suelen ser asintomáticos.

2) **Gliomas ópticos (astrocitomas pilocíticos) (15-20 %)**: aparecen en torno a los 4-5 años, raramente después de los 7 años. Algunos regresan después de la adolescencia. Solo 1/3 son sintomáticos. La primera línea de tratamiento en los sintomáticos o progresivos suele ser la quimioterapia con carboplatino y vincristina (estabilización del 50-60 % de los casos), si no se puede optar por cirugía o radioterapia (riesgo de tumores secundarios).

Tabla 13. Estudio etiológico del ictus pediátrico[19-21]

Estudio de la coagulación y de trombofilia*	• Fibrinógeno • Índice internacional normalizado (INR) • Índice de quick (IQ) • Tiempo de tromboplastina parcial activado y de protrombina • Homocisteína* • Dímero D* • Proteínas C y S* • Antitrombina III* • Resistencia a la proteína C activada* • Factor VIII, IX y XI* • Factor V de Leiden • Mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) • Mutación C677T enzima metiltetrahidrofolato reductasa MTHFR (si homocisteína elevada)
Estudio autoinmune	• Complemento (C3 y C4) • Velocidad sedimentación globular (VSG) • Factor reumatoide (FR) • Proteína C reactiva (PCR) • Anticoagulante lúpico • Anticuerpos nucleares extractables totales (ENAS), antinucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anti-Ro, anti-La, anti-ADN, anti beta-2-glicoproteína (IgG e IgM), anticardiolipina (IgG e IgM) y antifosfolípido
Estudio infeccioso	• Serologías VHC, VIH, borrelia y parvovirus B19 • Análisis en LCR de CMV, EBV, VVZ, VHS, mycoplasma y borrelia • Frotis faríngeo para estudio de RNA gripe y enterovirus y DNA mycoplasma
Estudio metabólico	• Ácidos orgánicos y aminoácidos en orina • Ácido láctico, ácido pirúvico, amonio y aminoácidos en sangre • Estudios enzimáticos específicos para Fabry y MELAS) (Sangre); láctico, pirúvico, aminoácidos (LCR)
Estudio genético	• Gen ABCC6 (Pseudoxantoma elástico) • Gen ACTA2 (Moya-Moya) • Gen ACVRL1 (Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2) • Gen ADAMTS13 (PTT congénita) • Genes APP y CST3 (Angiopatía amiloide) • Genes CCM2, KRIT1 y PDC10 (Cavernomatosis cerebral tipo 1) • Gen CECR1 (Poliarteritis nodosa de inicio en la infancia) • Gen COL3A1 (Ehlers-Danlos) • Gen COL4A1 (HANAC, BSVD) • Gen COL4A2 (Porencefalia tipo 2) • Gen ENG (Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1) • Gen F7 (Déficit factor VII) • Gen GLA (Fabry) • Gen GUCY1A3 (Moya-Moya con acalasia) • Gen HTRA1 (CARASIL) • Genes MT-ND1; MT-ND5, MT-TH, MT-TL1 y MT-TV (mtDNA, ME-LAS) • Gen NF1 (Neurofibromatosis) • Gen NOTCH3 (CADASIL) • Gen PMM2 (Síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos tipo Ia) • Gen SAMHD1 (Síndrome Aicardi-Goutières tipo 5) • Gen SMAD4 (Poliposis juvenil, síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria) • Gen TREX1 (Síndrome Aicardi-Goutières tipo 1) • Gen TTR (Amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina)
Otros	• Punción lumbar (bioquímica, celularidad, presión, presencia de bandas oligoclonales), ecocardiograma, Holter, ecografía de troncos supraaórticos, angiografía...

*El estudio de trombofilia, salvo la parte genética, hay que completarlo en diferido, a partir de los 3 meses del evento vascular para evitar falsos negativos.

Tabla 14. Tratamientos de revascularización aguda en el ictus pediátrico[19-21]

Fibrinólisis intravenosa 0,9 mg/kg (máx. 90 mg): 10 % en bolo iv en 5 min, el 90 % restante en infusión continua en 1h	>2 años Afectación de gran vaso confirmado PedNIHSS 6-24 Tempo de evolución <4,5 h No contraindicaciones de fibrinólisis
Trombectomía mecánica	Oclusión de gran vaso Tempo de evolución <6 h si territorio anterior o <12 h si territorio posterior No contraindicaciones de trombectomía mecánica

Tabla 15. Dosis tratamientos antiagregación y anticoagulación en pediatría[19-21]

Ácido acetil salicílico (AAS)	1-5 mg/kg/24 horas
Heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea	• En caso de trombosis venosa con sangrado: <2 meses: 1,5 mg/kg/24h >2 meses: 1 mg/kg/24h • En caso de trombosis venosa sin sangrado o con sangrado pero control RM de los 7 días favorable: 1 mg/kg/12h
Heparina no fraccionada (HNF) subcutánea	

Tabla 16. Tratamiento específico en patologías hematológicas concretas[19-21]

Déficit de factor II, VII, IX, X, proteína C o S	Concentrado de complejo protrombínico
Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales	Concentrado de complejo protrombínico + vitamina K intravenosa
Trombopenia	Concentrado de plaquetas
Hemofilia A	Factor VIII
Hemofilia B	Factor IX
Afibrinogenemia o Hipofibrinogenemia	Fibrinógeno
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Plasma fresco congelado +/- fibrinógeno
Déficit de factor VII	Factor VIIa recombinante
Déficit de factor XIII	Factor XIII
Drepanocitosis	Hidratación intravenosa y exanguinotransfusión hasta conseguir un nivel de HbS menor de 30 % Si DTC anormal (>200 cm/s) se recomiendan transfusiones periódicas. Si no es suficiente se puede usar hidroxiurea o realizar un trasplante de médula ósea

Tabla 17. Anticoagulación y factores de riesgo de recidiva de las trombosis venosas infantiles[19]

Bajo riesgo recidiva	Alto riesgo recidiva
• <2 años • Factor causal resuelto • Ausencia de enfermedades protrombóticas	• 2 años • Factor causal crónico • Enfermedades protrombóticas asociadas • Seno no recanalizado
• Anticoagulación 3 meses	• Anticoagulación 6 meses

Tabla 18. Criterios diagnósticos de la NF1

Para el diagnóstico de neurofibromatosis, un paciente debe tener **al menos 2 de los siguientes 7 criterios:**

- 6 o más manchas «café con leche», iguales o mayores de 5 mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes
- 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme
- Presencia de pecas en axilas o ingles
- Glioma del nervio óptico
- 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
- Lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis
- Un familiar de primer grado afecto (padre, hermano o hijo) de acuerdo con los criterios previos

3) Afectación cardiovascular: estenosis congénita arteria pulmonar, coartación de aorta, aneurismas, síndrome de Moya-Moya. Mayor riesgo de ictus y hemorragias intracraneales.

- **Seguimiento y tratamiento**

  - **Vigilancia neurodesarrollo**: revisiones periódicas pediatría y anuales en neuropediatría, aumentar frecuencia si existe duda o sospecha. Realizar las adaptaciones escolares/curriculares necesarias. No es necesaria la RM craneal de rutina si las lesiones son asintomáticas/estabilidad clínica.

  - **Control tensión arterial**: anual. Si tras tres mediciones a lo largo de un mes persiste elevada, realizar arteriografía renal y análisis de orina 24 horas (catecolaminas y metanefrinas).

  - **Exploración musculoesquelética**: anual. Ampliar con Rx o TAC si sospechas particulares. Ver posibles indicaciones de ortopedia.

  - **Vigilancia dermatológica**: anual. Si existe lesión dolorosa o deformante orientar ha-

cia cirugía; el imatinib (inhibidor de la tirosin kinasa) puede ser útil en los neurofibromas plexiformes (especialmente los de cabeza y cuello). Si existen lesiones de crecimiento rápido ampliar con PET/TC.

- **Vigilancia oftalmológica**: fundoscopia y agudeza visual anuales desde los 2 a los 7 años y después bianual hasta la adultez. En función de hallazgos se ampliará con RM de órbitas.

- **Examen endocrinológico**: si la pubertad es precoz. Realizar RM de cerebro y órbitas.

b) Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

Representa el 2 % de las NF. Enfermedad autosómica dominante (22q12) en la que se altera la proteína merlina (vía mTOR). Se recogen los criterios diagnósticos en la Tabla 19.

- **Clínica**

1) Schwannomas vestibulares: frecuentemente bilaterales (90-95 %). La clínica suele aparecer en la pubertad con disminución de audición, vértigos y acúfenos, aunque también pueden mantenerse quiescentes durante años.

2) Cataratas subcapsulares (80 %).

3) Meningiomas (50 %): muchas veces múltiples. Un 20 % de los niños con meningiomas tienen neurofibromatosis.

Tabla 19. Criterios diagnósticos de la NF2

Se debe cumplir **una de estas posibilidades:**

1) Schwannomas bilaterales del VIII par craneal

2) Familiar de primer grado con NF2 y una de estas opciones:
   a) Schwannoma unilateral del VIII par craneal
   b) Tener dos de estas alteraciones:
      - Meningioma
      - Glioma
      - Schwannoma
      - Neurofibroma
      - Catarata subcapsular posterior
      - Calcificación cerebral

3) Tener ≥2 meningiomas y 1 de los siguientes:
      - Glioma
      - Schwannoma
      - Catarata subcapsular posterior
      - Calcificación cerebral

4) Polineuropatía (47%): axonal, simétrica, predominantemente sensitiva, muchas veces asintomática.

5) Manchas café con leche.

c) Esclerosis tuberosa de Bourneville

Enfermedad autosómica dominante secundaria a mutación del gen *TSC1* (9q34, codifica la hamartina, 20 % de los casos) o del gen *TSC2* (16p13, codifica la tuberina, 60 % de los casos), alterándose la vía mTOR. En los pacientes con mutaciones en el gen *TSC2* se puede dar el síndrome de los genes contiguos, afectando al gen *PKD1* de la poliquistosis renal autosómica dominante tipo 1. Se recogen los criterios diagnósticos en la Tabla 20.

- **Seguimiento y tratamiento (Tablas 21 y 22)**

  - **Consideraciones especiales con el uso de inhibidores de mTOR**

Las concentraciones valle deberán evaluarse 2 semanas después de la dosis inicial, si alteración hepática, después de cualquier cambio en la dosis y/o de la introducción de algún inductor o inhibidor de la CYP3A4.

Alcanzada la dosis estable, monitorizar cada 3-6 meses si hay cambios en el área de superficie corporal o cada 6-12 meses si el área es estable.

Hay que controlar además la función renal con proteinuria, glucosa, lípidos en sangre y hemograma.

12. ENFERMEDADES METABÓLICAS

Debemos pensar en las enfermedades neurometabólicas cuando nos encontremos con un cuadro progresivo (encefalopatía, trastorno de la marcha, alteración visual, etc.). En el enfoque diagnóstico (Tabla 23) va a ser muy importante la edad de inicio, el predominio de los síntomas (vías largas, ataxia, polineuropatía, epilepsia, deterioro cognitivo, tamaño craneal) y la afectación sistémica (organomegalias, afectación ósea, ocular o cutánea, dismorfias faciales, hipoacusia). Este enfoque nos permitirá elegir las pruebas complementarias necesarias: estudios metabólicos

Tabla 20. Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa

Criterios mayores	Criterios menores	Diagnóstico
• Máculas hipopigmentadas (≥3 de al menos 5 mm de diámetro) • Angiofibromas (≥3) o placas fibrosas cefálicas • Fibromas ungueales (≥2) • Placas de Shagreen • Hamartomas retinianos múltiples • Displasias corticales • Nódulos subependimarios • Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) • Rabdomioma cardíaco • Linfangioleiomiomatosis pulmonar • Angiomiolipomas renales	• Lesiones de piel «en confeti» • Manchas en el esmalte dentario • Fibromas intraorales • Manchas acrómicas retinianas • Quistes renales múltiples • Hamartomas no renales	**Diagnóstico definitivo genético:** identificación de mutación STB1 o STB2 **Diagnóstico definitivo clínico:** - 2 criterios mayores, o - 1 criterio mayor + 2 menores **Diagnóstico posible clínico:** - 2 criterios menores, o - 1 criterio mayor

Tabla 21. Seguimiento en pacientes con esclerosis tuberosa[22,28]

Niños	Adultos
RM craneal	
• Al diagnóstico, con contraste • **Repetir cada 1-3 años (<25 años)**: despistaje SEGA	• **Si presencia de SEGA**: cada 3 años (ajustar, 1 cm/año)
EEG	
• **Registro electroencefalográfico de vigilia y sueño** al diagnóstico y cada 2 meses hasta los 24 meses	• Según necesidad
Evaluación neuropsicológica	
• TAND-*check list* (versión española) • **A los 3-4 años**: despistaje TEA • **A los 7-8 años**: despistaje de trastornos de aprendizaje u otros +/- valoración psicométrica • **En el adolescente y previa al alta de neuropediatría**: valoración alteraciones conductuales, psiquiátricas y/o neuropsicológicas	• Según clínica
Evaluación renal	
• **Control función renal (FG)**: anual • **Ecografía abdominal**: al diagnóstico y anualmente • **RM renal**: si alteraciones en ecografía • **AngioTAC**: si lesiones >3 cm • **Biopsia renal**: si duda diagnóstica (dd carcinoide)	• **Control función renal (FG)**: anual • **Ecografía abdominal***: anualmente • **RM renal***: cada 1-3 años • **AngioTAC**: si lesiones >3 cm • **Biopsia renal**: si duda diagnóstica (dd carcinoide)
Evaluación pulmonar*	
• Según sospechas	• **Si LAM + mujer + >18 años**: * Estudio de función pulmonar: al diagnóstico y cada 5-10 años * TAC de alta resolución: al diagnóstico y cada 5-10 años • **Otra opción**: estudio con EFR + TAC + test de la marcha cada 3-4 años en asintomáticos o anual en sintomáticos
Evaluación cardiológica*	
• **Auscultación y ECG**: al diagnóstico y cada 3-5 años • **Ecocardiograma***: al diagnóstico (<3 años). Si rabdomiomas hasta regresión cada 1-3 años	• **Auscultación y ECG***: cada 3-5 años
Exploración odontológica	
• **Examen odontológico**: al año de vida y cada 6 meses • **Ortopantografía**: a la edad de 7 años	• **Examen odontológico**: cada 6-12 meses
Variados	
• **Control TA**: al diagnóstico y anual • **Examen dermatológico**: al diagnóstico y anual • **Examen oftalmológico**: al diagnóstico con FO	• **Control TA**: al diagnóstico y anual • **Examen dermatológico**: anual • **Examen oftalmológico**: según necesidad

*No existe un claro consenso sobre la realización de estas pruebas o su periodicidad.

Tabla 22. Opciones terapéuticas en la esclerosis tuberosa[22,28]

Sirolimus (Niveles deseables 5-15 mcg/ml)	Dosis de inicio 2 mg/día	Linfangioleiomiomatosis pulmonar*
	Tópico	Angiofibromas faciales*
Cirugía		SEGA unilateral
Everolimus (Niveles deseables 5-15 mcg/ml)	Si <3 años empezar con 7 mg/m^2 al día Si >3 años empezar con 4,5 mg/m^2 al día	SEGA
	2,5-7,5 mg, una vez al día <6 años sin inductor CYP3A4 : inicio con 6 mg/m^2 <6 años con inductor CYP3A4 : inicio con 9 mg/m^2 >6 años sin inductor CYP3A4 : inicio con 5 mg/m^2 >6 años con inductor CYP3A4 : inicio con 8 mg/m^2	Epilepsia no controlada
	Dosis de 10 mg/día	Angiomiolipomas renales con riesgo de sangrado (≥3 cm)*
Vibabatrina	Dosis de inicio 40 mg/kg/día en dos tomas (máximo 500 mg/12 horas) Dosis de mantenimiento: 50-80 mg/kg/día en dos tomas (máximo 2-4 gr/día). En síndrome de West hasta 150-200 mg/kg/día	Espasmos infantiles o síndrome de West En menores de 2 años con alteraciones electroencefalográficas del tipo de descargas ictales sin corre-lato clínico claro está indicado su uso
Embolización arterial	Repetir cada 7-11 años	Angiomiolipomas renales, sangrado agudo
Crioablación o radiofrecuencia		Angiomiolipomas renales, sangrado agudo (contraindicado si aneurisma)
Nefrectomía	Parcial o total	Angiomiolipomas renales, sangrado incoercible o sospecha de carcinoma

*Uso *off-label*.

en sangre, orina y LCR, estudios enzimáticos en leucocitos o fibroblastos, EMG/ENG, potenciales evocados, electrorretinograma y estudios genéticos.

13. ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Pueden manifestarse de distintas formas dependiendo de la edad del niño: disminución de los movimientos espontáneos, retraso en la adquisición de los ítems motores o deterioro y/o pérdida de habilidades. Esto unido al perfil temporal (agudo, subagudo, crónico), a la forma de aparición y a la asociación de síntomas sensitivos, de torpeza motora, de fatigabilidad y/o de síntomas atribuibles a debilidad de nervios craneales (diplopía, atragantamientos, etc.), nos orientará el diagnóstico[1].

La hipotonía puede ser el motivo de consulta, sobre todo en niños pequeños. No es específica de este grupo de trastornos ya que puede obedecer a otras causas (PCI en fase inicial, trastornos ligamentosos, síndromes genéticos, enfermedad sistémica, etc.). Pensaremos en patología neuromuscular si se acompaña de debilidad o, en niños muy pequeños, de falta de movilidad.

Las pruebas complementarias en esta patología son las mismas que en el adulto si bien los estudios neurofisiológicos tienen la dificultad de realización por la escasa colaboración de los pacientes.

13.1 Entidades frecuentes

1) **Atrofia muscular espinal (AME)**: cuadro progresivo de debilidad muscular con hipotonía, amiotrofia e hiporreflexia de herencia autosómica recesiva. Deleción o mutación del gen *SMN1* localizado en el cromosoma 5q13. Existen AME no cromosoma 5, pero son excepcionales.

   Se diferencian 5 formas clínicas (Tabla 24) cuya severidad está relacionada con el número de copias del gen SMN2 que presente el sujeto. Más grave cuanto más precoz.

   Tratamiento sintomático, modificador de la enfermedad (nusinersen, risdiplam) y terapia génica (onasemnogén abeparvovec).

2) **Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth**: debuta en la primera década de la vida con debilidad

Tabla 23. Enfermedades neurometabólicas según el rango de edad[29]

Época de la vida	Clínica más reseñable	Enfermedades más frecuentes
Periodo neonatal	• Dismorfias craneofaciales • Anomalías esqueléticas • Hipotonía • Convulsiones • Hiporreactividad • Coma	• Anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono • Dependencia de piridoxina. Déficit de folato cerebral • Encefalopatías mitocondriales • Enfermedades peroxisomales • Desórdenes de la biosíntesis del colesterol • Alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores • Defectos de la oxidación de los ácidos grasos • Glucogenosis, defecto de la gluconeogénesis, hiperinsulinismo congénito • Trastornos del metabolismo de la creatina • Enfermedades lisosomales • Trastornos congénitos de la glicosilación
Infancia precoz (1-12 meses)	• Retraso o regresión psicomotora • Organomegalias • Hipocrecimiento • Trastornos visuales • Trastornos auditivos • Crisis epilépticas	• Enfermedades lisosomales • Sialidosis y enfermedades de depósito de ácido siálico • Leucodistrofias • Anomalías del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos • Trastornos del metabolismo del GABA • Dependencia de piridoxina y déficit de folato cerebral • Trastornos congénitos de la glicosilación • Enfermedades mitocondriales • Déficit de Glut 1
Infancia tardía	• Trastorno progresivo de la marcha (paraparesia espástica que progresa a tetraparesia, ataxia y polineuropatía) • Mioclonías • Epilepsia • Regresión cognitiva • Trastornos visuales • Trastornos auditivos • Alteraciones esqueléticas • Alteraciones somáticas	• Leucodistrofia metacromática • Déficit múltiple de sulfatasas • Enfermedad de Krabbe • Enfermedad de Gaucher • Distrofia neuroaxonal • Niemann-Pick infantil tardío • Gangliosidosis (GM1 infantil tardío) • Gangliosidosis (GM2 infantil tardío) • Enfermedad de Leigh infantil tardía • Cereidolipofuccinosis • Mucopolisacaridosis • Mucolipidosis • Trastornos de la degradación de las gliciproteinas • Trastornos congénitos de la glicosilación
Adolescencia	• Deterioro intelectual • Trastorno de conducta • Alteraciones psiquiátricas • Trastorno progresivo de la marcha (espasticidad, ataxia y polineuropatía) • Parkinsonismo • Míoclonias • Epilepsia • Deterioro visual	• Leucodistrofia metacromática • Enfermedad de Krabbe juvenil • Adrenomieloleucodistrofia • Esfingolípidosis • Enfermedad de Refsum • Enfermedad de Wilson • Enfermedad de Huntington • Lipofuscinosis juvenil • Esfingolípidosis juvenil • Sialidosis juvenil • Enfermedades mitocondriales

distal. Su diagnóstico se realiza con electroneurograma y estudio genético.

3) **El síndrome de Guillain-Barré**: clínicamente superponible al del adulto. Su tratamiento también es con inmunoglobulinas.

4) **Trastornos de la unión neuromuscular**: la miastenia *gravis* autoinmune en la infancia (el 20 % de todas las miastenias *gravis* debuta en las dos primeras décadas de la vida, de ahí solo el 4 % antes de los 10 años) no difiere ni en la clínica ni en el tratamiento de la forma adulta.

- **Miastenia *gravis* neonatal transitoria (neonatos nacidos de madres con miastenia por transmisión de anticuerpos por vía transplacentaria)**: presentan debilidad muscular,

dificultad para la alimentación y respiratoria con llanto débil. El cuadro remite en 2-4 semanas, cuando desaparecen los anticuerpos antirreceptor transferidos de la madre, sin recurrencia.

- **Síndromes miasténicos congénitos**: son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticamente determinadas, la mayoría autosómicas recesivas. Existe afectación de la transmisión neuromuscular por mutaciones en los genes que codifican proteínas de las membranas pre y postsinápticas. Cursan con debilidad y fatigabilidad desde el nacimiento o en la primera infancia (<2 años), con mayor afectación de la musculatura ocular y bulbar. Los síntomas se pueden desencadenar por fiebre.

5) **Distrofinopatía ligada al X**: mutaciones en el gen de la distrofina (Xp21). Herencia ligada al X: varones afectos, mujeres portadoras. La forma grave es la enfermedad de Duchenne, la forma leve es la enfermedad de Becker.

   - **Enfermedad de Duchenne**: cuadro de debilidad progresiva que comienza con trastorno de la marcha a los 3-5 años, con debilidad proximal de predominio en miembros inferiores, maniobra de Gowers y pseudohipertrofia gemelar. Hasta un tercio de los pacientes tienen también afectación cognitiva. La afectación cardíaca y la respiratoria son las que marcan la esperanza de vida. Presentan: CPK muy elevada, biopsia con total ausencia de distrofina. El estudio genético no solo es útil en el diagnóstico sino que posibilita algunos tratamientos dependiendo de su resultado.

     Los corticoides han demostrado su eficacia en la ralentización de la enfermedad. El ataluren es un fármaco modificador de la enfermedad en mutaciones concretas.

6) **Distrofia miotónica de Steinert**: enfermedad autosómica dominante de la que existe una forma neonatal (transferida prácticamente la totalidad de los casos por vía materna) que cursa como hipotonía extrema y retraso del desarrollo motor sin miotonía en los primeros años de vida. Suelen tener afectación cognitiva. Si el paciente sobrevive al periodo neonatal, la miotonía y un cuadro de enfermedad Steinert clásica aparecen a los 8-10 años.

7) **Miopatías congénitas**: enfermedades musculares hereditarias caracterizadas por un cambio estructural en el músculo. Cursan con hipotonía y debilidad de predominio proximal en general no progresiva. La CK suele ser normal o levemente aumentada, el EMG miopático o normal. El diagnóstico por estudio genético y/o biopsia de músculo.

8) **Miopatías inflamatorias**: la dermatopolimiositis es muy infrecuente en la infancia, pero la miositis vírica (influenza y coxsackie) es un cuadro habitual en la consulta y urgencia pediátrica. Cursa con mialgias (el niño se niega a caminar por dolor en gemelos y cuádriceps) y elevación discreta de la CK. El tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos y reposo.

14. TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Los trastornos del desarrollo neurológico son definidos como aquellas alteraciones iniciadas durante la infancia que afectan al desarrollo neurológico.

14.1 Clasificación (Tabla 25)

14.2 Entidades frecuentes

- **TDAH**: trastorno primario (no atribuible a otras causas) de la atención y el control de impulsos, con posible tendencia a la hiperactividad y repercusión secundaria en el ámbito social, académico y/o profesional[30]. Prevalencia 5-9/100 niños. Predisposición familiar, predominio en varones (3:1), salvo para el subtipo inatento que es más frecuente en niñas.

  - Diagnóstico: se aplican los criterios del DSM5, pudiendo complementarlos con otras escalas como la de Conners o con baterías neuropsicológicas más completas que evalúen especialmente la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria de trabajo entre otros.

  - Tratamientos: abordaje psicoterapéutico pudiendo asociar fármacos psicoestimulantes (metilfenidato y lisdexanfetamina) y no psicoestimulantes (guanfacina y atomoxetina) si repercusión relevante. Salvo casos puntuales

Tabla 24. Tipos de AME

Tipo	Smn2	Inicio	Evolución
0	1	Prenatal	Fatal
1	2-3	Antes de 6 meses	No sedestación
2	3	6-18 meses	No bipedestación
3	3-4	18 meses-21 años	Variable
4	4-8	Mayores de 21 años	Variable

Tabla 25. Última clasificación de los trastornos del neurodesarrollo del DSM-5 (2013).

- **Trastornos del desarrollo intelectual:**
  - Retraso psicomotor o global del desarrollo
  - Discapacidad intelectual
  - Discapacidad intelectual no especificada
- **Trastornos de la comunicación:**
  - Trastorno del lenguaje
  - Trastorno fonológico
  - Trastorno de la fluidez (tartamudeo) de inicio en la infancia
  - Trastorno de la comunicación social (pragmático)
  - Trastorno de la comunicación no especificado
- **Trastorno del espectro autista (TEA)**
- **Trastornos motores:**
  - Trastorno del desarrollo de la coordinación
  - Trastorno de movimientos estereotipados
  - Trastorno de tics:
    - Trastorno de Gilles de la Tourette
    - Trastorno de tics motores o vocales persistente (crónico)
    - Trastorno de tics transitorio
  - Otro trastorno de tics especificado
  - Otro trastorno de tics no especificado
- **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH):**
  - Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
  - Otro trastorno por déficit de atención con hiperactividad especificado
  - Otro trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado
- **Trastornos específicos del aprendizaje**
- **Otros trastornos del desarrollo neurológico:**
  - Otro trastorno del desarrollo especificado
  - Otro trastorno del desarrollo no especificado

(*off-label*), la medicación se emplea en mayores de 6 años.

- **TEA**: trastorno con especial afectación en las áreas de la sociabilidad y del lenguaje, con una conducta repetitiva y de intereses restrictivos asociada. Prevalencia 1/88-100 nacimientos, predominio en varones (4:1).

  - Diagnóstico: se aplican los criterios del DSM5, pudiendo complementarlos con otras escalas como la de M-CHAT entre otras.

    Se han descrito numerosos genes relacionados con el autismo: *MECP2*, *FMR1*, *CDKL5*, *FOXG1*, *TCS1*, *TCS2*,

  - Tratamiento: terapias dirigidas a las dificultades de cada niño (psicomotricidad, psicoestimulación, logopedia...) a través de la atención temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verdú A, García A, García O, Arriola G, Martínez B, De Castro P. Manual de Neurología infantil. 2.a ed. Madrid, España: Panamericana; 2014.
2. Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. Pediatr Integral. 2015;XIX(8):532-9.
3. Muñoz Cabeza M, López Lobato M. Macrocefalia y microcefalia. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:125-133.
4. Martínez Granero MA, Mazagatos Angulo D. Trastornos paroxísticos no epilépticos. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 99-111.
5. López Lafuente A, Duat Rodríguez A, Cáceres Marzal C, Abeledo Gómez A. Trastornos paroxísticos no epilépticos. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:305-317.
6. Xixis KL, Samanta D, Keenaghan M. Febrile Seizure. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
7. García Ron A, Arriola Pereda G. Convulsiones febriles. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:379-385.
8. Krawiec C, Muzio MR. Neonatal Seizure. [Updated 2022 Oct 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
9. Ibáñez S, Lara Herguedas J. Crisis neonatales. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:387-397.
10. Vegda H, Krishnan V, Variane G, Bagayi V, Ivain P, Pressler RM. Neonatal Seizures-Perspective in Low- and Middle-Income Countries. Indian J Pediatr. 2022 Mar;89(3):245-253. doi: 10.1007/s12098-021-04039-2. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35050459; PMCID: PMC8857130.
11. Arzimanaglou A, Duchowny MS. Epilepsy and other seizure disorders. En: Arzimanaglou, O´Hare, Johsnton, Ouvrier Eds. Aicardi´s Diseases of the Nervous System in childhood. 4th ed. MacKeith Press. 2018. p. 845-998.
12. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. © 2019, Sociedad Española de Neurología ISBN: 978-84-17372-96-5. Depósito Legal: M-6539-2020.
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB,

French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58:512-21.
14. Fisher R, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58:522-30.
15. Darío Ortigoza-Escobar J, Darling A, Ferrero J. Trastornos del movimiento hipercinético. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:319-326.
16. Eirís-Puñal J. Trastornos motores en los trastornos del neurodesarrollo. Tics y estereotipias. Rev Neurol. 2014;58(Supl 1):S77-82.
17. Darling A, Juliá N, García-Cazorla A. Trastornos del movimiento hipocinéticos. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:327-330.
18. Álvarez N, González Acero A, Málaga Diéguez I. Cefalea en el niño y el adolescente. 2022;1:115-124.
19. De Castro de Castro P, Simón de las Heras R. Ictus pediátrico. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:159-167.
20. Llombart A, Jadraque R, Gómez F. Protocolo de Ictus en la infancia, Hospital General de Alicante, 2017.
21. Alonso Pérez, Irene et al. Protocolo de Ictus pediátrico, Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVM).
22. Becker B, Strowd RE 3rd. Phakomatoses. Dermatol Clin. 2019 Oct;37(4):583-606. doi: 10.1016/j.det.2019.05.015. PMID: 31466597.
23. Suárez R, Trsobares L, Medina S, Rodriguez G. Neurofibromatosis. Formación continuada del médico práctico 2001: Vol.38, Núm.2: 64-8.
24. Farschtschi S, Mautner VF, McLean ACL, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK. The Neurofibromatoses. Dtsch Arztebl Int. 2020 May 15;117(20):354-360. doi: 10.3238/arztebl.2020.0354. PMID: 32657748; PMCID: PMC7373809.
25. Hager C, Cohen P, Tschen J. Segmental neurofibromatosis: case reports and review. Journal of American Academy of Dermatology 1997: 37(5pt2):86 4-9.
26. Bayat M, Bayat A. Neurological manifestations of neurofibromatosis: a review. Neurological Sciences. 2020 Oct;41:2685-2690. Epub 2020 May 1. doi: 10.1007/s10072-020-04400-x
27. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. Med Clin North Am. 2019 Nov;103(6):1035-1054. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004. PMID: 31582003.
28. Pfirmann P, Combe C, Rigothier C. Sclérose tubéreuse de Bourneville : mise au point [Tuberous sclerosis complex: A review]. Rev Med Interne. 2021 Oct;42(10):714-721. French. doi: 10.1016/j.revmed.2021.03.003. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33836894.
29. Lyon G, Kolodny E, Pastores G. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children 3ª Edición 2006. Editorial MCGRAW HILL.
30. Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Martínez-Vizcaíno V, Pardo-Guijarro MJ, Ruiz-Hermosa A, Sánchez-López M. Prevalence of probable Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms: result from a Spanish sample of children. BMC Pediatr [Internet]. 2018;18(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1083-1

CAPÍTULO 91

Neurorrehabilitación: atención del daño cerebral adquirido

Paula Fragoso Espinosa
Servicio de Fisioterapia, Centro Europeo de Neurociencias, Madrid.

Mª Teresa Pérez Nieves
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Virgen de la Poveda, Madrid.

Alan Juárez Belaúnde
Área de Neurorrehabilitación y Atención al Daño Cerebral, Servicio de Neurología, Fundación Instituto San José, Madrid.

1. EL DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

1.1 Definición

El daño cerebral adquirido (DCA) se produce tras una lesión repentina en el encéfalo, afectando a parte o a la totalidad de este. Dicha lesión puede ocasionar una gran variedad de signos que afectan a diferentes esferas interfiriendo a la independencia funcional de la persona[1-3].

1.2 Epidemiología

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la Federación Española de Daño Cerebral (FEDACE) recoge en 2022 que en España hay más de 435 400 personas con DCA. La primera causa de DCA sigue siendo el ictus en un 84 %, seguido en un 16 % por los traumatismos craneoencefálicos (TCE), tumores cerebrales, anoxias o infecciones[4,5].

En función del agente causante, se puede clasificar en lesiones provocadas por agentes externos o endógenos (Tabla 1)[3].

1.3 Ictus

Los ictus alteran el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo de forma transitoria o definitiva debido a un trastorno circulatorio cerebral. En España, el ictus es la segunda causa de muerte (la primera en mujeres) y el primer motivo de discapacidad y dependencia[5].

En general diferenciamos entre ictus isquémico y hemorrágico. El isquémico supone el 80 % del total[6]. Según la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud del INE (1999), el 13 % de las personas dependientes lo son debido a un ictus, pudiendo aplicarse neurorrehabilitación en el 40 % de los casos[7,8].

1.4 Traumatismos craneoencefálicos y daño axonal difuso

La lesión cerebral traumática es definida por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC, de sus siglas en inglés) como aquel daño cerebral causado por una fuerza externa, asociado a una disminución de consciencia y amnesia junto con otras alteraciones neurológicas[6].

Como consecuencia de las lesiones estructurales se produce un daño axonal difuso (DAD), caracterizado por lesiones multifocales que afectan a la sustancia blanca subcortical, el cuerpo calloso y el mesencéfalo[9]. El DAD es el responsable de la mayoría de las alteraciones que limitarán la capacidad funcional, la autonomía y la calidad de vida[6,9].

Tabla 1. Clasificación del DCA según la causa[3]

Lesiones provocadas por agentes externos	Lesiones provocadas por agentes internos
• Traumatismo craneoencefálico • Encefalopatía por tóxicos (fármacos, drogas de abuso o sustancias químicas) • Encefalopatía por agentes físicos (radiación ionizante, electrocución, hipertermia, hipotermia) • Enfermedades infecciosas (meningoencefalitis)	• Ictus isquémico o hemorrágico • Encefalopatía hipóxico-isquémica • Neoplasias primarias o secundarias • Enfermedades inflamatorias autoinmunes

Una de las complicaciones más frecuentes es la hidrocefalia postraumática y los higromas subdurales, relacionándose ambas con la hemicraneotomía descompresiva primaria o secundaria; que, junto con el DAD, se relacionan con una mayor discapacidad neurológica en el primer año[10].

Todos aquellos pacientes con DCA, una vez controladas las posibles complicaciones clínicas y alcanzada una mínima estabilidad, son candidatos para recibir neurorrehabilitación, con el objetivo principal de mejorar aquellos déficits que repercuten en la función y calidad de vida[11].

1.5 La clasificación internacional de funcionalidad, discapacidad y salud (CIF)

La CIF forma parte del grupo de clasificaciones internacionales desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el objetivo de proporcionar un lenguaje unificado y estandarizado, así como un marco conceptual para describir la salud y los estados relacionados con ella[12]. Proporciona una descripción de situaciones relacionadas con el funcionamiento humano y sus restricciones y sirve como marco de referencia para organizar esta información.

Dentro de las clasificaciones internacionales de la OMS, la CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión) clasifica los estados de salud basándose principalmente en la etiología, sirviendo de complemento a la CIF.

La CIF se diseñó para ser utilizada en varias disciplinas y diferentes sectores, otorgando mayor importancia a la salud y el funcionamiento que a la discapacidad, entendiendo funcionamiento como lo referente a las funciones corporales, las actividades y la participación; y la discapacidad como lo relativo a deficiencias, limitación de actividades o restricción de la participación. Se trata, por tanto, de una perspectiva corporal, individual y social. Adicionalmente, también considera los factores contextuales (ambientales y personales) que interaccionan con estos componentes.

Se presenta en dos versiones. La versión completa, realiza una clasificación en cuatro niveles, y la versión abreviada, en la que la información se divide en dos partes diferenciadas.

1) **Componentes de funcionamiento y discapacidad**
   - Funciones y estructuras corporales.
   - Actividad y participación.

2) **Componentes de factores contextuales**
   - Factores ambientales.
   - Factores personales.

Esta clasificación permite describir la situación de cada persona dentro de un conjunto de dominios de la salud. Para cuantificar la magnitud de un problema en estas categorías, se usan calificadores CIF comprendidos del 0-4, que indican la severidad de este.

2. CONCEPTO DE NEUROPLASTICIDAD Y REPARACIÓN NEURONAL

Hace aproximadamente 60 años, se consideraba al SNC como una estructura estática sin capacidad de reparación o modificación. Es en las últimas cuatro décadas cuando se empieza a descubrir la capacidad de recuperación del SNC[14], definiendo la OMS en 1982 la neuroplasticidad como «la capacidad de las células del sistema nervioso para regenerarse anatómica y funcionalmente, después de estar sujetas a influencias patológicas y ambientales o del desarrollo, incluyendo traumatismos y enfermedades»[15].

Los primeros meses tras el DCA, se puede observar una recuperación parcial espontánea, pero suele ser insuficiente, por lo que desde la neurorrehabilitación se promueven terapias que estimulen el proceso de neuroplasticidad con el objetivo de alcanzar la mayor recuperación funcional posible[16], utilizando estímulos intrínsecos y extrínsecos, y generando nuevas redes neurales a través del aprendizaje, la memoria y la experiencia[8,9]. Estos cambios pueden ser beneficiosos, neutros o negativos.

Se denomina neuroplasticidad maladaptativa a aquellos procesos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de síntomas adversos como son la espasticidad o el dolor neuropático[11,14].

3. LA UNIDAD DE NEURORREHABILITACIÓN

El concepto de rehabilitación se entiende como el proceso por el que el paciente recibe ayuda con el objetivo de restaurar aquellas funciones alteradas tras una lesión[17,18]. En la neurorrehabilitación se integran múltiples servicios que trabajan de forma coordinada dentro de un equipo transdisciplinar con recursos e instalaciones capacitadas para ello (Tabla 2). En estas unidades, todos los profesionales participan en torno a la globalidad del paciente, coordinándose con este y su familia para alcanzar los objetivos pautados, tras evaluar las secuelas del DCA, minimizando la morbilidad y mortalidad, y obteniendo el mayor grado de funcionalidad y calidad de vida posible para él y sus cuidadores[11,17-21].

El tiempo que transcurre desde la lesión hasta el inicio de la rehabilitación es un factor predictor de funcionalidad al alta[18-19]. Es por ello por lo que los programas de rehabilitación deben tener un inicio precoz y realizarse de forma continuada en el tiempo[11,18,19], realizando evaluaciones periódicas y ajustando así la rehabilitación a la evolución del paciente[11,19]. A largo plazo, se debe continuar ofreciendo servicios que promuevan la salud y la actividad física para mantener aquellos beneficios alcanzados y evitar complicaciones médicas[11,19].

Tabla 2. Modelos de trabajo en equipo en neurorrehabilitación[19,20]

Tipo de equipo	Descripción
Multidisciplinar	Diferentes profesionales que conocen la labor de todos los integrantes del equipo pero trabajan de forma independiente. Existe la figura de un intermediario que dirige y planifica las actividades. Resultados menos efectivos
Interdisciplinar	Grupo de profesionales que ponen en común información acerca del paciente y pactan objetivos comunes, realizando tratamientos relacionados complementando así el trabajo en otras áreas
Transdisciplinar	Profesionales que adquieren conocimientos en otras áreas y los incorporan a su práctica clínica con el fin de conseguir un objetivo común pautado por el paciente

Igualmente, es fundamental que el paciente participe activamente, cobrando especial importancia el mantenimiento de una intensidad elevada durante todo el proceso. Para ello, muchas terapias como la restricción del lado sano o los sistemas robóticos permiten alcanzar un elevado número de repeticiones, manteniendo así el nivel de intensidad[11].

4. AFECTACIONES HABITUALES EN EL PACIENTE CON DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

4.1 Desórdenes motores

Tanto si las lesiones ocurren a nivel cortical como subcortical, se pueden dar síntomas motores como[22,23]:

- Alteraciones en la fuerza muscular: debilidad (paresia) o inmovilidad (plejia).
- Alteración de tono muscular: disminuido (hipotonía) o aumentado (hipertonía/rigidez).
- Alteraciones en la coordinación: bien en la secuenciación y activación muscular, o en la sincronización muscular.
- Movimientos involuntarios: distonías, temblor o movimientos coreoatetósicos.
- Alteración de la estática y dinámica postural.
- Trastornos musculoesqueléticos secundarios: atrofia muscular, contracturas, desacondicionamiento físico, artrosis, osteoporosis y úlceras por presión.

4.1.1 Espasticidad

Es un trastorno de neurona motora superior caracterizado por un aumento dependiente de velocidad en el reflejo de estiramiento muscular, acompañado de hiperreflexia e hipertonía, debido a la hiperexcitabilidad neuronal[24]. Puede presentar espasmos[25], contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas, y distonía o posturas anormales[26].

Se trata de un fenómeno dinámico y evolutivo, con una expresión clínica muy variable[27,28] e importante incidencia (20-30 % de pacientes con ictus y en un 13-20 % de pacientes con TCE moderado-grave) y trascendencia, ya que puede limitar en gran medida

la funcionalidad, afectando la calidad de vida del paciente y sus cuidadores.

El tratamiento de la espasticidad debe formar parte del programa rehabilitador individualizado del paciente con DCA, empleando para ello las distintas alternativas de las que se dispone (físicas, farmacológicas, quirúrgicas), bien de forma aislada o en combinación, dependiendo de la gravedad y afectación. En la actualidad, se recomienda iniciar el tratamiento de forma temprana, con el fin de evitar su progresión y las complicaciones derivadas: dolor, rigidez y deformidad[28].

El abordaje de un paciente con espasticidad debe ser integral. Requiere una exploración clínica completa, que comprenda los rangos de movimiento activo y pasivo, la sensibilidad y el balance muscular de cada segmento. Tras la evaluación clínica, es indispensable objetivar la espasticidad por medio de escalas (Tabla 3), siendo la más frecuentemente utilizada la escala de Ashworth modificada[29].

Su tratamiento incluye la combinación de diversas modalidades de terapia física (fisioterapia, terapia ocupacional), uso de ortesis, tratamiento farmacológico (fármacos orales, toxina botulínica, bomba de baclofeno intratecal, fenolización del nervio) y quirúrgicas (cirugía ortopédica y neurocirugía). La práctica clínica está demostrando que el inicio del tratamiento en etapas iniciales del proceso podría tener un impacto positivo en su evolución y de la recuperación funcional del paciente[30].

Toxina botulínica

La toxina botulínica es una neurotoxina, elaborada por diferentes serotipos de la bacteria *Clostridium botulinum*, que producen 7 neurotoxinas. Dos de ellas, la de tipo A y B, están disponibles como fármacos para uso clínico. La toxina botulínica A es el tratamiento de elección para la espasticidad localizada.

Actúa bloqueando el proceso de exocitosis de las vesículas presinápticas de acetilcolina en las uniones neuromusculares, produciendo una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta.

La infiltración guiada por electromiograma (EMG), estimulación eléctrica o por ecografía es una buena alternativa hoy en día para la localización muscular, sobre todo en los músculos profundos y en aquellos cuyas referencias anatómicas ofrezcan dudas.

Tabla 3. Escalas para el estudio de la espasticidad[29]

Escalas clínicas más usadas para medir la espasticidad	
Escala de Ashworth	0 Tono normal 1 Leve aumento del tono (atrapa y suelta) 2 Aumento del tono moderado (atrapa normal y suelta menos) 3 Severo aumento del tono 4 Hipertonicidad en grado máximo
Escala de Ashworth modificada	0 No incremento de tono 1 Ligero aumento de la respuesta del músculo al movimiento (flexión o extensión), o solo mínima resistencia al final del arco del movimiento 1+ Ligero aumento de la respuesta del músculo al movimiento en flexión o extensión seguido de una mínima resistencia en todo el resto del arco de recorrido (menos de la mitad) 2 Notable incremento en la resistencia del músculo durante la mayor parte del arco del movimiento articular, pero la articulación se mueve fácilmente 3 Marcado incremento en la resistencia del músculo; el movimiento pasivo es difícil 4 Las partes afectadas están rígidas en flexión o extensión cuando se mueven pasivamente
Escala de Tardieu (se realiza en velocidad lenta, media y rápida de cada extremidad evaluada)	0 Sin hipertonía 1 Con oposición al movimiento 2 Con signo de rueda dentada 3 Con clonus extinguible 4 Con clonus inextinguible

Baclofeno intratecal

En los pacientes con espasticidad generalizada que no responden al tratamiento oral, o que presentan efectos secundarios intolerables, se puede utilizar baclofeno intratecal.

Este actúa en los receptores $GABA_B$ de la médula espinal, reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios, con la consecuente disminución de los reflejos medulares. Este fármaco se indica en pacientes que respondan favorablemente a las dosis de pruebas. Para llevar a cabo este test es necesaria la realización de una punción lumbar y la infusión posterior de baclofeno a través de la aguja en dosis progresivamente crecientes (25-100 µg/infiltración) durante tres días[31].

Punción seca (DNHS®)

La técnica de punción seca para hipertonía y espasticidad (DNHS®, de sus siglas en inglés) es una técnica a nivel local, sobre las placas motoras dis-

funcionales con excesiva actividad electromiográfica generando una respuesta de espasmo local[32]. Su duración viene marcada más por llegar a una fase estacionaria que por la resolución del problema (paciente crónico), ya que los factores de perpetuación persisten. Durante 3-4 sesiones de media se produce una mejora exponencial (pico)[33,34], pudiendo durar los efectos desde semanas a meses[35-37].

A pesar de la escasa evidencia, la bibliografía señala el coste reducido de la técnica y el efecto inmediato, pudiendo disminuir la espasticidad post-tratamiento, mejorar la calidad de vida y la funcionalidad sensorio-motora[32-39].

4.2 Desórdenes sensitivos

Tras el DCA se pueden dar alteraciones en los receptores musculares y articulares modificándose la información aferente propioceptiva interoceptiva y vibratoria acerca de la precisión del movimiento, el consecuente inicio de órdenes motoras (planificación), control postural y coordinación espacio-temporal (posición extremidades). Estos procesos deben ser reconocidos como parte de trabajo en el proceso neurorrehabilitador. De igual forma ocurre con la información aferente exteroceptiva (tacto, temperatura y dolor)[40,41].

4.3 Desórdenes visuales

A través de la vista somos capaces de localizar objetos y percibir la profundidad y el movimiento, orientarnos en el espacio, interpretar la conexión individuo-tarea-entorno entre otras funciones[40,41].

Entre las alteraciones en la visión que influyen en la neurorrehabilitación están los problemas en el control motor (control postural, equilibrio, alcances, anticipación y adaptación al movimiento), los déficits propios de agudeza y campimetría visual (hemianopsia), así como desórdenes oculomotores (diplopía y estrabismo)[42].

4.4 Desórdenes vestibulares

El sistema vestibular es el encargado de aportar información acerca de los reflejos posturales y oculomotores (para la representación espacial secundaria), información sensorial sobre el movimiento de la cabeza (aceleración e inclinación) y su posición, estabilización de la mirada, postura y equilibrio, y orientación en el espacio[40,41,43].

Su afectación interfiere en la estabilización de la mirada (reflejo vestíbulo-ocular), la postura y equilibrio, produciendo sensación de vértigo y mareos.

4.5 Alteraciones perceptivo-cognitivas

A consecuencia del DCA se puede observar afectación en áreas perceptivo-cognitivas (gnosias) y ejecutivas (praxias) que produzcan alteraciones en el proceso neurorrehabilitador posterior[40,41]. Es común que el paciente tenga problemas en identificar su esquema corporal, con dificultades para reconocer una sección de su cuerpo en relación con el resto y el espacio, así como planificar y llevar a cabo un movimiento, además de la pérdida de fuerza.

4.6 Desórdenes del lenguaje y la deglución

Tras el DCA también puede verse afectado el ámbito del lenguaje (afasia). Habría un problema en la producción del lenguaje hablado y/o escrito y/o en la capacidad de comprensión. Existen diferentes tipos de afasias en función de los componentes afectados[44-46]. Otros problemas en relación con la comunicación son las disartrias (alteración motora del habla) o las disfonías (problemas en la emisión de voz)[47].

Finalmente cabe destacar la disfagia o alteración de la deglución, muy frecuente tras el DCA (19-90 % tras un ictus). Se reduce la eficacia y seguridad de la deglución, aumentando el riesgo de neumonía por aspiración, malnutrición y deshidratación[48].

4.7 Afectaciones del suelo pélvico

El suelo pélvico es otro de los sistemas que puede alterarse, afectando en gran medida a la calidad de vida de los pacientes. Su afectación puede ser a nivel urinario, fecal y/o sexual[49-51].

La incontinencia urinaria es la más frecuente, diferenciando tres tipos: de urgencia (la más habitual, con pérdidas por un deseo incontrolable de orinar repentino), de esfuerzo (durante el ejercicio o la tos) o mixtas. También puede haber un déficit en el vaciado de la vejiga (vejiga hipotónica) o hiperac-

tividad (vejiga hipertónica). Bajo la misma dinámica, aunque con menor presentación, puede haber incontinencia fecal (no es raro observar estreñimiento y diarrea por rebosamiento), así como infecciones del tracto urinario, fallo renal o cálculos urinarios secundarios. Por último, no son raras las alteraciones en el ámbito sexual[49-51].

4.8 Alteraciones cardiovasculares y respiratorias

Las comorbilidades cardíacas son típicas en el paciente neurológico, pudiendo incluso llegar a ser la causa del DCA. El 75 % de los pacientes que han sufrido un ictus son hipertensos o tienen problemas de disfunción cardiovascular. Algunas de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con el DCA son la hipertensión, los síndromes metabólicos, la aterosclerosis y estenosis de las arterias carotideas y coronaria. La disfunción cardíaca reduce la resistencia física, siendo la capacidad aeróbica menor por la presencia de un flujo periférico de sangre menor, la disminución de la fracción de eyección y la incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca durante la realización del ejercicio[52].

En lo referente al sistema respiratorio, tras el DCA los pacientes experimentan un déficit en el consumo de oxígeno debido a las condiciones patológicas del sistema por la enfermedad neurológica. La debilidad de la musculatura respiratoria, la deficiencia de los mecanismos respiratorios o la propia disfunción cardiovascular, favorecen a la presencia de alteraciones en la mecánica ventilatoria, el déficit en el intercambio gaseoso o la dificultad de expectoración de las secreciones, produciendo esto complicaciones asociadas como las infecciones respiratorias, el reflujo gastroesofágico o las aspiraciones[52,53].

4.9 Otras alteraciones neurológicas

4.9.1 El dolor en la neurorrehabilitación

El dolor es un síntoma habitual en personas que han sufrido DCA con impacto negativo en la calidad de vida y en la adherencia al proceso rehabilitador de hasta un 25 % de casos[54,55]. En el caso del paciente postictus se puede presentar en un 19-74 % de casos[56] y suele asociarse a factores como la severidad de paresia y espasticidad secundaria, la depresión asociada, el sexo femenino y el tipo de ictus (isquémico)[55]. En el caso del TCE, la presentación es más frecuente a consecuencia directa del traumatismo, así como heridas en caso de manejo quirúrgico, posteriormente a pérdida de funcionalidad y limitación articular, espasticidad, o afectación de nervios periféricos debido al trauma[57].

A la hora de clasificar el tipo de dolor para optimizar el abordaje terapéutico, se suele hablar de dolor nociceptivo y dolor neuropático, aunque con frecuencia el dolor en estos pacientes presenta características «mixtas». El tipo de dolor más habitual en este campo es el nociceptivo. Los cuadros sindrómicos dolorosos que aparecen con más frecuencia son la cefalea, el hombro doloroso del hemipléjico y el dolor central postictus. Al ser el dolor una experiencia subjetiva, las personas con afectación del nivel de consciencia, alteraciones cognitivas severas y/o problemas severos de lenguaje pueden tener muchas dificultades o ser incapaces de comunicarlo. Es importante, por tanto, una adecuada anamnesis y exploración física dirigida, así como el uso de escalas específicas para su correcto diagnóstico (Figura 1)[55].

Hombro doloroso y otros dolores nociceptivos relacionados

La omalgia en el lado parético es frecuente (hasta un 84 %) y suele condicionar de forma significativa la rehabilitación y la recuperación funcional[58,59]. Su fisiopatología sería multifactorial, con factores neurológicos y mecánicos involucrados y con etiologías subyacentes como capsulitis adhesiva, subluxación gleno-humeral, lesión del manguito de los rotadores, síndrome hombro-mano, entre otros[58].
La cefalea es otro tipo de dolor nociceptivo frecuente. Es una alteración muy prevalente y en el caso de la población con DCA puede ser que lo presente como antecedente con un empeoramiento desencadenado por la condición sobrevenida, o como secundario al daño. Existe por tanto la cefalea postictus isquémico en un 6-44 % de casos[60-62]. En el TCE, la cefalea postraumática es el dolor secundario más habitual (hasta 90 % de casos)[62], y tras procedimientos quirúrgicos como evacuación de hematomas secundarios o extirpación de tumores, la cefalea poscraneotomía presente hasta en un 50-96 %[63].

Otros tipos de dolor nociceptivo observados con menos frecuencia tras el DCA son la lumbalgia, la gonalgia mecánica, el dolor postquirúrgico, el síndrome miofascial doloroso, el dolor asociado a la aparición de osificaciones para articulares (OPA) y el dolor pélvico crónico[64].

Dolor neuropático de origen central

Se entiende como dolor neuropático al fenómeno de disfunción del sistema nervioso somatosensorial tanto por afectación de SNP, como central. En el caso del DCA interesa destacar el dolor neuropático de origen central (DNC). Por lo general relacionamos este con el dolor posterior a daño talámico o síndrome de Dejerine Roussy, tras un ictus, sin embargo, muchas otras etiologías (esclerosis múltiple, parkinsonismos, lesiones medulares, DCA) como lesión de otras estructuras centrales (corteza opérculo-cingular, perisilviana posterior, región bulbo protuberancial, entre otros) pueden generarlo[55,65].

La prevalencia del DNC en DCA estaría alrededor del 2,4 %, y su incidencia podría estar infradiagnosticada[66].

Síndrome loco regional complejo

Se caracteriza por la combinación de dolor urente, hiperestesia y/o hiperalgesia, alteraciones pseudomotoras, disminución del rango de movimientos, desmineralización ósea parcheada y cambios vasomotores con edema, alteraciones en la temperatura y coloración de la piel[67]. Se clasifica en el tipo I (o distrofia simpático-refleja) con presentación sin una lesión nerviosa significativa de base, el tipo II (causalgia) con evidencia clínica o electrofisiológica de lesión nerviosa, y el tipo III si no se satisface los criterios para la clasificación I o II[68].

En el DCA suele presentarse en el miembro superior del lado parético, por lo que también se denomina síndrome hombro-mano[69]. Dada la falta de unificación en criterios diagnósticos su incidencia varía de entre 1,5 a 61 % en el ictus[68].

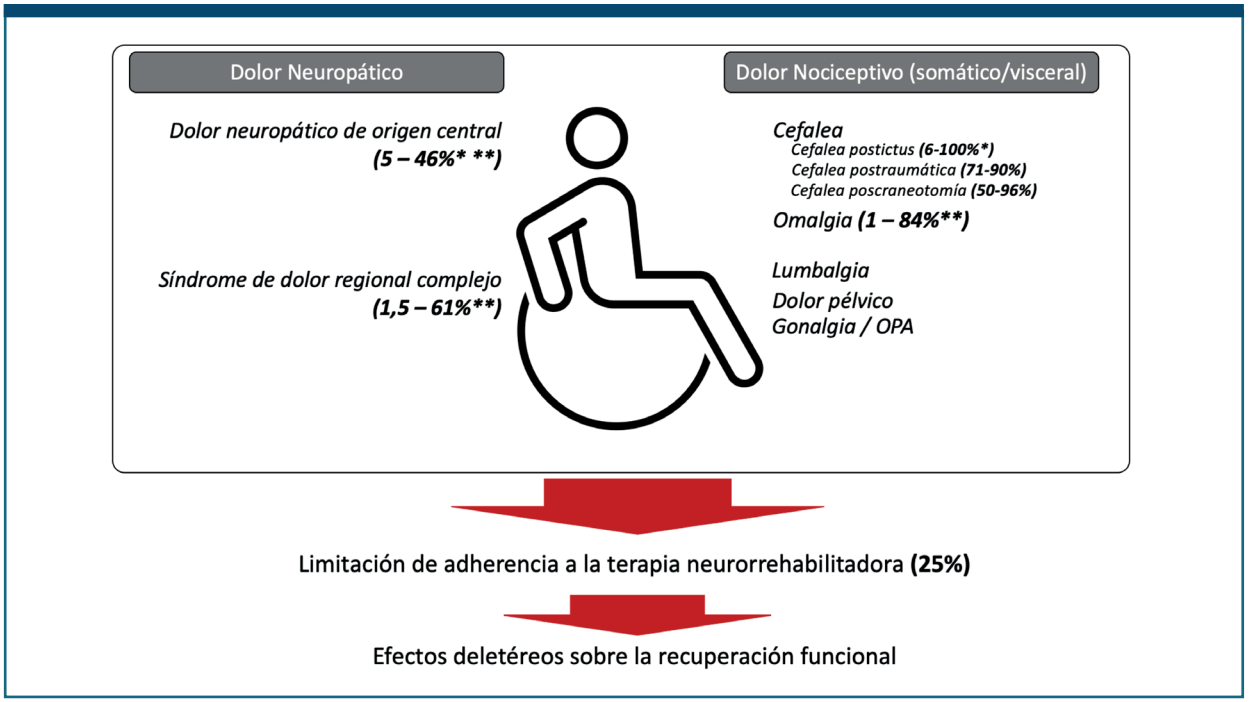
No se conoce su fisiopatología, pudiendo estar involucrados mecanismos genéticos, biomecánicos, inflamatorios, neuroplásticos maladaptativos, disautonómicos y psicológicos[67,69].

4.9.2 Crisis epilépticas secundarias al daño cerebral adquirido

La epilepsia es una complicación bastante frecuente tras el DCA, posiblemente por la conversión de la zona dañada en foco epileptógeno[70,71].

Al producirse, en las crisis epilépticas, un exceso de actividad eléctrica desencadenada a nivel neuronal, sobre todo en su forma bihemisférica o generalizada,

Figura 1. Tipos de dolor en el daño cerebral adquirido[55]



Muchas de las presentaciones de dolor tienen fisiopatología mixta (nociceptiva y neuropática), sin embargo, se presenta esta clasificación a manera esquemática. Los amplios rangos de prevalencia de las presentaciones se deben al subtipo de alteración* o a los métodos de estudio de las referencias actuales**.

su actividad periódica y no controlada puede llevar a una encefalopatía secundaria con limitación en la adherencia a terapias y en el proceso de neuroplasticidad y regeneración neuronal. Es importante su prevención y manejo en pacientes con DCA, disminuyendo así los riesgos que esta condición conlleva[71-73]. Para su manejo nos limitamos a recomendar las medidas generales para el control de la epilepsia en este manual.

4.9.3 Los estados alterados de consciencia

Dependiendo de la gravedad del DCA, una de las habituales afectaciones visibles son los estados alterados de consciencia (EAC). Una vez el paciente sale del estado de coma inicial, puede pasar a un estado compatible con síndrome de vigilia sin respuesta (SVSR) (vegetativo) y a un estado de mínima consciencia (EMC), hasta poder volver a un estado de emergencia, aparte de la disfuncionalidad secundaria. En España no se cuenta con estudios epidemiológicos al respecto, pero según estudios internacionales se estima una prevalencia de SVSR alrededor de 40-168 por millón de habitantes, y de EMC alrededor de 48-96 por millón de habitantes, con amplio rango de variedad entre estudios[74,75].

En la práctica clínica el diagnóstico de los EAC se basa en la observación de conductas, acciones y actos espontáneos o dirigidos ante estímulos de complejidad creciente. Hasta la fecha sigue siendo claramente clínico; sin embargo, muchas herramientas de estudio hoy consideradas auxiliares, están presentando grandes avances tecnológicos, de manera que en el futuro permitirán disminuir el error de apreciación clínica (30-40 %)[76]. Es el caso de la neuroimagen funcional y mapeo por EEG[77]. Las principales entidades americanas como europeas para el estudio de los EAC recomiendan la utilización de la escala revisada de recuperación del coma (CRSr, de sus siglas en inglés) la cual además cuenta con una versión validada en español[78].

En la (Tabla 4) se resumen las características clínicas de los EAC[79].

Cabe mencionar que existen otras condiciones clínicas, en ocasiones confundidas con las definiciones expuestas de EAC y que vale la pena comentar como diagnóstico diferencial. Estas son: síndrome de cautiverio (enclaustramiento o *lock-in*), mutismo acinético, disociación cognitivo-motora, y síndrome confusional postraumático[79-81].

4.9.4 La fatiga en el daño cerebral adquirido

La fatiga es un síndrome multidimensional, complejo y frecuente en los pacientes con DCA que influye negativamente en el proceso de neurorrehabilitación[82].

Se define como la sensación de estar exhausto, con baja energía y con aversión al esfuerzo que se puede desarrollar durante una actividad física o mental y que, generalmente no disminuye con el reposo[83,84]. Aparece desde etapas tempranas tras el daño y puede permanecer en el tiempo.

Esta depende de circuitos neuronales superiores. La hipótesis más aceptada para comprender su aparición propone que el balance entre la información sensorial aferente y la actividad eferente motora modulada está afectado, lo que implicaría una percepción de ejecución excesiva y no atenuada[83].

Su prevalencia es de 29-77 % tras el ictus[85-87], 18-75 % tras el TCE88 y 47-97 % tras tumores cerebrales[89,90].

Su estudio en esta población se lleva a cabo a través de escalas clínicas como la escala gravedad de fatiga (FSS, de sus siglas en inglés)[85,91]. En la Tabla 5 se especifican los factores que se han asociado a la fatiga con el DCA[92].

5. ABORDAJES TERAPÉUTICOS EN NEURORREHABILITACIÓN

5.1 Las cuatro áreas terapéuticas convencionales

5.1.1 Fisioterapia

La fisioterapia es el tratamiento físico de aquellas personas que sufren trastornos neuromusculares, interviniendo así en la esfera motora de la rehabilitación del DCA con el objetivo de recuperar la función a través de la movilidad[20,93]. Para ello, el fisioterapeuta diseñará y aplicará ejercicios a través de diferentes técnicas con el objetivo de disminuir el dolor y mejorar la fuerza, el equilibrio y el control motor durante el movimiento[20].

5.1.2 Terapia ocupacional

La terapia ocupacional promueve la salud fomentando la independencia del paciente. El terapeuta evalúa el impacto del DCA sobre el paciente en las actividades de la vida diaria (AVD), capacitándole para realizar aquellas actividades esenciales en su

Tabla 4. Resumen de características clínicas en los estados alterados de consciencia[78]

	COMA	SVSR	EMC-	EMC+
Apertura ocular	Ausente	Espontánea/ante estimulación	Espontánea	Espontánea
Movimientos	Ausentes	Reflejos/ estereotipados	Espontáneos/manipulación de objetos	Espontáneos/manipulación de objetos
Respuesta al dolor	Postura anóma-la/ninguna	Retirada flexora /postura anómala	Localización	Localización
Respuesta visual	Ausente	Amenaza	Fijación/seguimiento/localización objetos	Reconocimiento de objetos
Respuesta afectiva	Ausente	Azarosa	Adecuada	Adecuada
Respuesta a órdenes	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Reproducible
Verbalización	Ninguna	Ninguna	Vocalización aleatoria/ninguna	Palabras inteligibles
Comunicación	Ninguna	Ninguna	No funcional	No funcional

Adaptado de Noé E, Navarro MD, Moliner B, *et al*. Guía: Neurorrehabilitación en pacientes en estados alterados de la consciencia. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurorrehabilitación. Neurología 2024: doi:10.1016/j.nrl.2024.08.003.

Tabla 5. Factores asociados a la fatiga en el DCA[92]

Factores no modificables	Factores modificables
Sexo femenino	Comorbilidades
Edad mayor	Trastornos anímicos secundarios (depresión)
Familia disfuncional	Trastornos del sueño secundarios
Antecedentes patológicos	Dolor secundario
Estado funcional previo (fatiga previa)	Factores nutricionales
Severidad de la lesión	Alteraciones endocrinológicas
Discapacidad	Factores inflamatorios
	Fármacos

vida, mejorando el desempeño ocupacional en todos los ámbitos (personal, laboral y ocio) a través de la mejora en las funciones sensoriomotoras, cognitivas y psicosociales, con el objetivo de alcanzar la independencia psicofísica del paciente[20,94].

5.1.3 Logopedia

La logopedia es aquella disciplina que se encarga de evaluar, prevenir y rehabilitar las alteraciones de la deglución, la comunicación (comprensión y expresión) en sus diferentes modalidades (voz, habla y lenguaje oral y escrito), estableciendo, si es necesario, sistemas alternativos de comunicación[20,95].

5.1.4 Neuropsicología

La neuropsicología evalúa e interviene en las alteraciones cognitivo-conductuales y psicológico-emocionales secundarias al DCA. Dichas alteraciones pueden afectar a las capacidades físicas, cognitivas, emocionales y conductuales de la persona, provocando trastornos del lenguaje, cálculo, atención, memoria, percepción, funciones visoespaciales, constructivas y ejecutivas, además de trastornos de conducta, emociones y comportamiento social; lo cual influye tanto en el ámbito personal como laboral y social de la persona[20,96].

5.2 Los tratamientos farmacológicos y el impacto de la medicación en la rehabilitación

Superadas las etapas iniciales del DCA, existen tratamientos preventivos secundarios una vez descubierto el origen del DCA para evitar nuevos episodios.

Por otro lado, existe una serie de medicamentos probados para disminuir el proceso neuroinflamatorio tras el daño, promover la neuroplasticidad natural y activada en el SNC, así como generar un efecto neuroprotector posterior. Muchos de ellos han sido previamente utilizados en otras patologías neurológicas, pero aun con poca o baja evidencia en neurorrehabilitación, pueden ser utilizadas en manos de profesionales con experiencia en el área (Tabla 6)[97,98].

Muchas de las complicaciones neurológicas referidas en secciones previas, tienen sus esquemas de tratamiento que atienden a las generales expuestas en otros capítulos de este manual, debiendo el profesional, con experiencia en DCA, vigilar la influencia negativa de los efectos secundarios de

Tabla 6. Agentes farmacológicos y naturales con estudios de aplicabilidad terapéutica en la neurorrehabilitación del DCA[97-98]

Medicamento	Modos de acción
Ictus	
Citicolina	Favorece la síntesis central de fosfatidilcolina al estimular la actividad de la fosfatidil-hidroxilasa, estimula la liberación de DA, y da soporte al metabolismo de glucosa
Anfetaminas	Estimulan la liberación de NA, DA y posiblemente serotonina
Levodopa	Suplemento central de DA, metabolizado posteriormente a NA
Fluoxetina	AD del tipo ISRS: aumenta los niveles de serotonina
Niacina (vitamina B3)	Disminuye niveles de moléculas proinflamatorias (FNT-alfa, FCT-beta), favorece angiogénesis, y ejerce neuroprotección al aumentar tasa colesterol HDL/LDL
Inosina	Nucleósido de purina que fomenta la regeneración neuronal de vías corticoespinales
TCE	
Quetamina	Anestésico antagonista NMDA con efecto inhibidor de la apoptosis cerebral
Dexmetomidina	Anestésico agonista alfa-2-adrenérgico con reducción de daño axonal y degeneración sináptica, así como inhibidor de apoptosis y estrés oxidativo
Sevoflurano	Anestésico tipo vapor con reducción de la autofagia celular y apoptosis neuronal
Xenón	Anestésico tipo gas noble con efecto reductor de neuroinflamatorio
Argón	Anestésico tipo gas noble con protección sobre el daño hipoxicoisquémico cerebral
Opiodes	Analgésico con efectos neuroprotectores
Fluoxetina	Antidepresivo del tipo ISRS: aumenta los niveles de serotonina
Metilfenidato	Estimula la liberación de NA, DA
Litio	Estabilizador del ánimo y AD con efecto estimulador de neurogénesis, facilitador de liberación de DA, neurotrofinas y factores de crecimiento neural
Quetiapina	Neuroléptico con acción protectora sobre BHE y propiedades antinflamatorias
Galantamina	Inhibidor de acetilcolinesterasa con disminución de permeabilidad secundaria de BHE e incremento de niveles de ACh
Memantina	Agonista NMDA que reduce la muerte neuronal y la astrogliosis
PDE4	Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 con factor influyente positivo sobre el proceso de potenciación a largo plazo y memoria
IGF	Factor de crecimiento con efecto antinflamatorio, facilitador de la función endotelial e inhibidor de la acción microgliótica
Salicilato	Antinflamatorio no esteroideo con efecto neuroprotector, estimulador de la neurogénesis y reductor de la respuesta microgliótica
Corticoesteroides	Antinflamatorios esteroideos con efecto inhibitorio sobre la muerte neuronal
Progesterona	Hormona sexual con efecto modulador de la neuroinflamación
Estrógeno	Hormona sexual con efecto reductor de presión intracraneal e incremento de perfusión cerebral
Talidomida	Agente quimioterápico con efecto neuroprotector, reductor de estrés oxidativo y de apoptosis neuronal
Azul de metileno	Antagonista GABAa con efecto inhibidor de la actividad microgliótica, reductor de apoptosis neuronal y estabilizador de la BHE
Melatonina	Hormona inductora del sueño con efecto antinflamatorio central y reductor de la permeabilidad de BHE
Eritropoyetina	Citoquina glicoproteina con estabilización de la BHE, activador de la proteinquinasa y efecto antinflamatorio central
Estatinas	Inhibidor de la 3H3MQoA hipolipemiante con efecto antinflamatorio central, reductor de estrés oxidativo, vasoespasmo y modulador de la cascada de la coagulación y acción plaquetaria
Metformina	Biguanida antidiabético con efecto antinflamatorio y facilitador de la función endotelial
Cannabinoides	Droga psicoactiva con efecto antiinflamatorio central y modulador de apoptosis neuronal
Platonina	Antimicrobiano con efecto inmunomodulador, antioxidante e inhibidor de la agregación plaquetaria
Beta bloqueantes	Antihipertensivos bloqueantes de la acción beta adrenérgica con efecto reductor de la muerte neuronal hipocampal y efecto neuroprotector
NA	Catecolamina con efecto reductor de muerte neuronal hipocampal y efecto neuroprotector
DA	Ionotrópico involucrado en el sistema regulador ascendente de la atención y efecto neuroprotector
Antioxidantes	Efecto neuroprotector y antiapoptótico neuronal, así como estabilizador de la BHE

3H3MQoA: 3 metil 3 hidroxi coenzima A; ACh: acetilcolina; AD: antidepresivo; BHE: barrera hemato-encefálica; DA: dopamina; FCT-beta: factor de crecimiento tumoral beta; FNT-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; IGF: factor de crecimiento de la insulina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; NA: noradrenalina; NMDA: N-metil-D-aspartato; TCE: traumatismo craneoencefálico.

muchos de estos en los procesos de neuroplasticidad y regeneración neuronal, así como aprovechar los efectos sinérgicos de los medicamentos utilizados para múltiples comorbilidades existentes en el mismo paciente.

5.3 Los test electrofisiológicos y el rol de la estimulación eléctrica y magnética transcraneal repetitiva en el daño cerebral adquirido

En el campo de los estudios electrofisiológicos y de imagen, aparece una herramienta terapéutica en los últimos años bajo el concepto de la neuromodulación no invasiva. Estas técnicas asociadas a las terapias tradicionales de rehabilitación desde etapas tempranas tras el DCA han demostrado beneficio en la recuperación funcional y cognitiva, pudiendo facilitar la reparación neuronal a partir de los mecanismos naturales de neuroplasticidad (Tabla 7)[99]. Existen dos herramientas en la actualidad, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y la estimulación transcraneal con corriente eléctrica directa (ECDt).

5.4 Productos de apoyo, ayudas técnicas y accesibilidad

Las ayudas técnicas según la OMS son aquellos dispositivos, equipos, instrumentos o programas informáticos realizados con el objetivo de mantener y mejorar la autonomía y el funcionamiento de las personas. Son usadas, además, para la promoción del bienestar, la prevención de deficiencias en el funcionamiento y la independencia[100], por lo que constituye una parte importante del plan terapéutico en neurorrehabilitación.

Tabla 7. Condiciones neurológicas donde es probable la aplicación terapéutica coadyuvante de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en neurorrehabilitación[92]

Tipos de DCA	Condición con beneficio de aplicación
Ictus	Afasia
Traumatismo craneoencefálico	Paresia/plejia de miembro superior
Lesión medular	Hemineglegencia
	Dolor neuropático central
	Espasticidad
	Trastorno de la marcha
	Funciones cognitivas

Para obtener el mayor beneficio, deben prescribirse en el momento oportuno por parte del médico rehabilitador, ser efectivas y de calidad, respetando las necesidades particulares y características de la persona, así como el entorno en el que se desenvuelve. Una vez identificado el producto idóneo para un determinado paciente, se le debe informar y explicar el objetivo de esa adaptación, permitiendo, siempre que sea posible, que la persona participe activamente en el proceso con el fin de facilitar su aceptación y uso[101].

Teniendo en cuenta la definición de la OMS, el número y variedad de ayudas técnicas, productos ortésicos y de apoyo que se pueden prescribir en secuelas tras un DCA, en la Tabla 8 se hace un resumen de las más usadas[102,103].

5.5 Otros profesionales: trabajador social, psicología clínica, enfermeras y auxiliares

Para un completo proceso de neurorrehabilitación, el equipo transdisciplinar debe contar con otros profesionales además de los descritos previamente, como son médicos especialistas en rehabilitación, neurólogos, enfermería, técnicos de cuidados auxiliares de enfermería, trabajadores sociales, ortopedas, nutricionistas y otros profesionales de disciplinas médicas relacionadas (Tabla 9)[20,104,105].

6. OTRAS ÁREAS APLICATIVAS EN NEURORREHABILITACIÓN

6.1. Terapias auxiliares en neurorrehabilitación: hidroterapia, hipoterapia y electroterapia

Hidroterapia

Consiste en una intervención terapéutica que utiliza el agua y sus propiedades (mecánicas y térmicas) produciendo efectos fisiológicos y psicológicos que beneficiarán a la rehabilitación[106,107]. El agua es un medio facilitador para la rehabilitación principalmente por el efecto de la flotación que permite, al disminuir el peso corporal del sujeto, conseguir diferentes posturas o realizar movimientos que fuera del agua es más difícil conseguir[106]. Por el contrario, también podemos utilizar el agua como resistencia externa, con el objetivo de aumentar la fuerza en sujetos con hipotonía o falta de control muscular[106]. En función del nivel de inmersión o de la temperatura del agua favoreceremos el trabajo del sistema

Tabla 8. Productos de apoyo, ayudas técnicas y accesibilidad[102-104]

Nombre	Definición	Tipos	Función	Ejemplos
Ortesis	Apoyo y soporte para el sistema neuromusculoesquelético	Estabilizadoras	Inmovilizar una parte del cuerpo	Inmovilizador de tobillo, AFO, KAFO
		Funcionales	Permiten el movimiento gracias a una parte elástica	Dispositivos antiequino elásticos
		Correctoras	Corregir deformidades (fundamentalmente en la infancia)	Corsé
		Protectoras	Mantenimiento de la alineación	Coaptador de hombro, férula de mano
Movilidad personal	Dispositivos que facilitan o mejoran la capacidad para cambiar y mantener la posición del cuerpo, y para caminar y desplazarse de un lugar a otro	Ayudas para las transferencias	Dispositivos que proporcionan ayuda para abandonar una postura o pasar de un lugar a otro	Grúas, disco de transferencia, tabla, sillones incorporadores
		Ayudas para la marcha	Dispositivos que proporcionan ayuda para caminar mediante el apoyo	Andadores, muletas, bastones
		Sillas de ruedas	Dispositivo que proporciona apoyo para sentarse y movilidad sobre ruedas a una persona que tiene dificultad para caminar o desplazarse	Plegables, basculantes, manuales, eléctricas, scooter, deportivas
Cuidado y aseo personal	Instrumentos que facilitan la higiene personal. Comprende el lavarse y secarse todo el cuerpo, o partes del cuerpo, utilizando agua, materiales y métodos apropiados de lavado y secado, así como las acciones y tareas que requieren un nivel de cuidado mayor (peinado, cortado de uñas, lavado de dientes, etc.)			Lavacabezas, bañeras hinchables, cepillo o esponja con mango, cortaúñas, sillas de ducha
Alimentación	Dispositivos destinados a mejorar, controlar o mantener la capacidad de un individuo para prepararse la comida y alimentarse a sí mismo			Cubiertos, platos, dispensadores, abridores
Vestido	Dispositivos que facilitan las acciones y tareas coordinadas precisas para ponerse y quitarse la ropa y el calzado en el orden correcto y de acuerdo con las condiciones climáticas y sociales			Cordones elásticos, calzador, abrochabotones, ponemedias
Mantenimiento de la salud	Ayudas que permiten cuidar de uno mismo siendo consciente de las propias necesidades y haciendo lo necesario para cuidar de la propia salud, tanto para reaccionar frente a los riegos sobre la salud, como para prevenir enfermedades, buscar asistencia médica; seguir consejos médicos y de otros profesionales de la salud; y evitar riesgos para la salud			Pastilleros, cortadores y trituradores, teléfonos adaptados, detectores de humo, sensores de caídas, sistemas de localización, teleasistencia domiciliaria
Mobilirio adaptaciones	Comprende ayudas destinadas a facilitar las distintas actividades dentro del hogar, mediante adaptaciones técnicas			Camas articuladas, elevadores, colchones antiescaras, rampas
Comunicación	Sistemas destinados a compensar los déficits en el código verbal-oral-lingüístico de comunicación			Comunicadores, *tablets*, pulsadores
Funciones cognitivas	Son ayudas destinadas a facilitar tareas de memoria, planificación, orientación, etc.			Grabadoras, sistemas GPS, panel de pictogramas, agendas electrónicas
Ocio y tiempo libre	Productos destinados a facilitar la realización de actividades de ocio y garantizar el disfrute del tiempo libre de forma autónoma y satisfactoria			Sujetacartas, atriles, herramientas de jardín adaptadas, sillas adaptadas, arcos adaptados, bicicletas

Tabla 9. Otros profesionales del equipo de neurorrehabilitación

Profesionales	Funciones
Médico rehabilitador	Realiza una evaluación médica en base a la cual hará las prescripciones necesarias (farmacológicas, productos de apoyo o ayudas técnicas) y reevaluará los efectos del tratamiento y su evolución
Neurólogo	Con conocimientos en neuroanatomía, fisiopatología, neurofarmacología y neuroplasticidad, colabora activamente junto con otros profesionales en el desarrollo de programas de rehabilitación, con el objetivo de conseguir la mayor recuperación motora y cognitiva
Enfermería	• Monitoriza e interpreta signos vitales • Informa y registra la evolución del paciente • Administración farmacológica, nutrición e higiene (junto con los técnicos en cuidados auxiliares de enfermería) • Seguimiento de las infecciones y procesos que necesiten cuidado de enfermería (p. ej. úlceras por presión) • Facilita cuidados emocionales y físicos (movilizaciones posturales, fomento de hábitos nutricionales saludables, higiene postural)
Psicología clínica	• Apoyo psicosocial tanto al paciente como a las familias • Tratamiento de problemas anímicos asociados
Trabajador social	Presta información y orientación al paciente y su familia acerca de los recursos y prestaciones sociales disponibles en una comunidad
Ortopedas y ortoprotésicos	Encargados en la fabricación, según las prescripciones de facultativos, de productos de apoyo y otros dispositivos que faciliten la movilidad, mejoren el posicionamiento articular y minimicen las barreras arquitectónicas
Nutricionista	Elaboración de dietas adaptadas a las necesidades del paciente en función de la situación clínica y la comorbilidad
Otros	• Otras especialidades médicas (intensivistas, internistas, geriatras, traumatólogos, neurocirujanos, otorrinonaringólogos, digestivos, urólogos, ginecólogos, radiólogos, psiquiatras) • Bioingenieros • Optometristas • Podólogos • Odontólogos

respiratorio, cardiovascular, renal, musculoesquelético y neuromuscular, además de aportar efectos psicológicos positivos en los pacientes[107] (Tabla 10).

En el caso del DCA la terapia acuática ofrece resultados positivos que favorecen la rehabilitación, influyendo a nivel somatosensorial, motor, postural y cardiorrespiratorio[106,108-110].

Tabla 10. Descripción de las terapias con caballos[112]

Terapia	Descripción
Hipoterapia	Es un trabajo más fisiológico encaminado a rehabilitar trastornos musculoesqueléticos y del SNC y/o SNP. El caballo actúa sobre el jinete durante la terapia. Es dirigida por un experto en equitación terapéutica que pauta previamente unos objetivos cuantificables. Terapias de corta duración (15-20 minutos) con desplazamientos al paso y al trote
Hípica terapéutica	Enfoque más cognitivo. El terapeuta utiliza al caballo y la equitación para alcanzar objetivos de atención y educación
Hípica deportiva con discapacitados físicos	Terapias de duración más prolongada (40 minutos), al paso, al trote o al galope

Terapia con animales e hipoterapia

Existen terapias que utilizan la asistencia con animales debido al vínculo que existe entre el hombre y el animal, buscando producir beneficios a nivel cognitivo, motor, social y educativo. Estas terapias pueden ser asistidas por mascotas (p. ej. perros), por delfines o por caballos[111].

Electroterapia

Es una técnica de fisioterapia en la que se utiliza la corriente eléctrica como medio para generar diferentes efectos: disminuir el dolor, mejorar la circulación y atrofia celular y, aumentar la activación muscular[116], siendo esta última la aplicación más frecuente en DCA. Dependiendo del tipo de estimulación, obtendremos diferentes resultados (Tabla 11)[116,117].

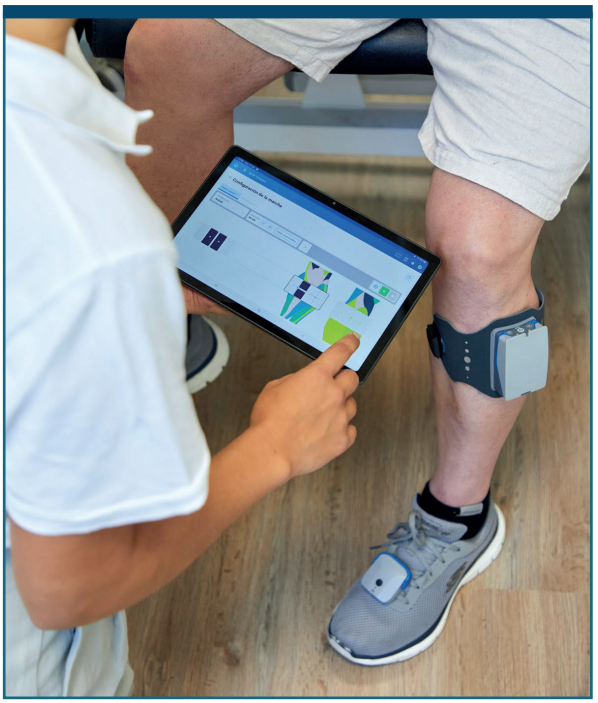
La estimulación eléctrica funcional (FES) es útil en pacientes de DCA facilitando el control y realización de actividades funcionales limitadas, como puede ser la marcha o la prensión, tratándose como un elemento sustitutorio a las férulas u ortesis[117-119]. La FES puede ser activado por el paciente mediante un pulsador sincronizando el movimiento con la contracción muscular, de forma automática a través de un programa configurado (fases *on* y *off*), o en combinación con EMG[120,121].

Tabla 11. Usos de la electroterapia[116-117]

Tipo de estimulación	Efecto
Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)	Analgesia
Electroterapia interferencial (IFT)	• Analgesia • Estimulación muscular • Aumento del flujo sanguíneo • Reducción del edema
Estimulación muscular eléctrica (EMS)	Contracción muscular (activación de las neuronas motoras)
Estimulación eléctrica funcional (FES)	Contracción muscular durante la función

Para garantizar el éxito de la FES se debe seleccionar al paciente candidato, llevar a cabo un acondicionamiento muscular previo, y un siguiente entrenamiento funcional para una final integración en AVD[118,119]. Un ejemplo de FES sería la aplicación de estimulación eléctrica durante la marcha para asistir la deficiencia de los flexores plantares durante la fase de oscilación (FES FESIA WALK®) (Figura 2)[118-120].

Figura 2. Ejemplo de estimulación eléctrica funcional aplicada a la neurorrehabilitación



FESIA WALK®, dispositivo FES para asistencia durante la marcha. Con el permiso de FESIA Technology SL©.

6.2. Tratamiento del suelo pélvico

Dependiendo de la disfunción del suelo pélvico[122,123], se establecen tres principales áreas de tratamiento: disfunción urinaria, disfunción fecal y disfunción sexual[3]. En base a estas alteraciones, las ramas de tratamiento se enfocan desde[123,124]:

- **Tratamiento físico**: estimulación eléctrica, neuromodulación, *biofeedback* en el plexo sacro o electroestimulación del nervio tibial posterior para controlar la función de la vejiga y la actividad de los esfínteres. Además, se incluyen ejercicios de fortalecimiento de la musculatura del abdomen y suelo pélvico (hipopresivos, ejercicios de Kegel, etc.).

- **Tratamiento médico**: farmacológico (anticolinérgicos, adrenérgicos, toxina botulínica o tratamiento hormonal) o quirúrgico.

- **Intervenciones en el entorno**: sondajes, diario de rutina defecatoria, uso de productos para la incontinencia (pañales, compresas, etc.).

6.3 Tratamiento respiratorio

El entrenamiento del sistema respiratorio consiste en una valoración y ejecución de técnicas que aseguren un correcto funcionamiento de este, mejorando así la calidad de vida de los pacientes: movilización de secreciones, manejo de la tos, aumento de la capacidad respiratoria, mantenimiento de una correcta movilidad de la caja torácica y aumento de la resistencia a la fatiga[93,125].

Dentro de las principales técnicas aplicadas se encuentran las técnicas de inspiración forzada, de espiración forzada (tos asistida para secreciones proximales), técnicas inspiratorias lentas (aumentar la ventilación, la movilidad y el control respiratorio), espiratorias lentas (drenaje de secreciones en vía media) y asistidas con dispositivos mecánicos para mejorar el drenaje de secreciones[126].

6.4 Tratamiento cardiovascular

En los últimos años el entrenamiento cardiorrespiratorio a través del entrenamiento aeróbico y entrenamiento de fuerza ha cobrado gran importancia en pacientes con DCA, evidenciando la falta de acon-

Tabla 12. Pauta de ejercicio cardiovascular[52,128]

Ejercicio aeróbico	Frecuencia	3 días/semana
	Duración	30 minutos - 1 hora
	Intensidad	70 % de la frecuencia cardiaca máxima o valores de 12-16 en la escala de Borg (0-20) y de 4-6 en la escala modificada
Fuerza	Frecuencia	2-3 días/semana
	Duración	8-12 repeticiones, 1-3 series involucrando a grandes grupos musculares
	Intensidad	50 % de la repetición má-xima, controlando la intensidad con la escala de Borg (entre 5-7 en la escala de Borg modificada)

dicionamiento físico y la necesidad de aumentar su capacidad[54]. De esta forma se mejora la circulación general, favoreciendo la llegada de oxígeno al cerebro, conseguir la máxima capacidad física (sistema respiratorio y muscular), evitar el sedentarismo, reduciendo la dependencia y la fatiga y mejorando así la calidad de vida. Además, aporta beneficios psicológicos como la mejora del sueño o la disminución del estrés y la ansiedad, y reduce el riesgo cardiovascular[1,127,128].

Se recomienda el ejercicio de tipo aérobico, con el uso preferible de cintas de marcha o caminar sobre suelo, ya que al ser actividades específicas de la tarea tienen mayor relevancia funcional, lo que favorecerá el entrenamiento rehabilitador[1]. De forma complementaria se incluyen protocolos de fortalecimiento muscular trabajados de forma funcional con alta intensidad[52,129,130].

Es importante que se realice una correcta pauta del ejercicio cardiovascular (Tabla 12) con calentamiento previo al ejercicio y enfriamiento al finalizar[52,128], adaptando este a cada paciente en función a una prueba de esfuerzo, y controlando siempre la frecuencia cardíaca y respiratoria, la tensión arterial y la percepción del esfuerzo[128,130].

6.5 Tratamiento del sistema vestibular

El tratamiento vestibular consiste en la realización de diferentes maniobras o protocolos de ejercicios cuyo objetivo es mejorar los síntomas de inestabilidad, mareo, visión borrosa o desequilibrios provocados por una alteración en el sistema vestibular[43,131]. Para ello se realiza rehabilitación del reflejo vestíbulo ocular (RVO), entrenamiento de equilibrio estático y dinámico, ejercicios de habituación, y ejercicios de mantenimiento, incorporando una vida activa que permita estimular los reflejos vestíbulo-oculares y vestíbulo-espinales[132,133].

6.6 Integración social de la persona tras el daño cerebral adquirido en nuestro medio

Al alta hospitalaria, es importante que los pacientes con DCA tengan acceso a asociaciones y grupos de ayuda que acompañen al paciente y a su familia en esta etapa. Con la vuelta al domicilio el familiar debe promover la participación en las AVD y la inclusión social al igual que la continuidad en programas de rehabilitación o la realización de actividades físicas y ejercicio con el fin de evitar el sedentarismo y promover una vida activa[134-136].

Fuera del ámbito de la rehabilitación, cobran importancia otros recursos de ámbito social, como centros de día o de mantenimiento, que pueden ofrecer ayuda tanto al paciente como a su familia, con el objetivo de desarrollar una autonomía persona recuperando así la vida en sociedad[137].

7. NUEVAS TECNOLOGÍAS EN NEURORREHABILITACIÓN

El uso de las nuevas tecnologías en neurorrehabilitación presenta una rápida expansión a nivel clínico y de investigación.

7.1 Neurorrobótica

La robótica está mostrando una importante expansión en la neurorrehabilitación en los últimos años. En general, se pueden dividir en: robótica de servicio, los conocidos *non-wearables* (no portátiles) de asistencia y los *wearable*s (portátiles) de asistencia (Tabla 13)[140] (Figura 3).

La evolución tecnológica en estas herramientas ha permitido, al mismo tiempo que se aplica la terapia, llevar a cabo el análisis de una serie de parámetros como la fuerza, resistencia y velocidad, que debidamente procesada permite un registro de datos al terapeuta para elaborar un plan evolutivo de terapia, así como referir al mismo paciente una retroalimentación cuantitativa que favorece la adherencia a la terapia, permitiendo así una mejor interacción del paciente-terapeuta[141].

Figura 3. Ejemplos de robots aplicados a la neurorrehabilitación



Al lado izquierdo el Lokomat, y a la derecha el Armeo, robots utilizados para terapia a nivel de miembro inferior y miembro superior, respectivamente. Con el permiso de Hocoma AG©.

Tabla 13. Tipo de robótica[140]

Tipo de robótica	Descripción
Robótica de servicio	No tienen un uso terapéutico directo. Función de asistencia para personas con discapacidad definitiva en actividades de la vida diaria. Pueden ser preprogramados, o autónomos a través del uso de una interfaz por medio del reconocimiento de movimientos faciales, oculares, o de tecnología más avanzada como el uso de interfaces cerebro-máquina
Non-wearables **(no portátiles) de asistencia**	Su uso no implica la utilización de artefactos sobre la propia persona a manera de vestimenta. Beneficio terapéutico. Ejemplo: Lokomat
Wearables **(portátiles) de asistencia**	Tienen que ser debidamente equipados en la persona

7.2 Realidad virtual

Es un recurso tecnológico de rápida evolución que permite la interacción con una réplica virtual realista en un ambiente aplicado a la práctica de una función.

Cada vez existe más evidencia científica en la promoción de factores de neuroplasticidad tras el DCA, y de ventajas clínicas, con la posibilidad de generar una retroalimentación visual, auditiva y/o táctil del aprendizaje motor y cognitivo por parte del paciente. Los programas diseñados para este recurso cada vez presentan mayor resolución y realismo, permitiendo enriquecer el medio virtual y favorecer el diseño del juego aplicado, lo cual es positivo a nivel motivacional, permitiendo la adherencia del paciente a los objetivos que busca el terapeuta[140].

Tras el DCA, los pacientes pierden la capacidad de realizar funciones superiores a manera de doble tarea. La realidad virtual, es una buena herramienta para trabajar este aspecto, aplicando el control motor inconsciente (postural y equilibrio) mientras se lleva a cabo otra función motora voluntaria y/o cognitiva[142,143].

7.3 Interfaces cerebro-máquina

Las interfaces cerebro-máquina (ICM) son sistemas que permiten controlar dispositivos externos utilizando información que se obtiene censando el SNC[144]. Por lo habitual se trata de sistemas de censo no invasivo, a través del electroencefalograma (EEG)[145]. Su utilidad podría ser, por tanto, alta no solo en el ámbito de entretenimiento, sino también como fin terapéutico en neurorrehabilitación, tanto en su ámbito de recuperación funcional inicial, y de adaptación a su medio habitual futuro a través del uso de dispositivos facilitadores como medios.

7.4 Telerrehabilitación

Permite la rehabilitación a distancia a nivel motor, con la interacción del terapeuta con el paciente a través de plataformas de conexión por videocámara, y a nivel cognitivo, con el uso de programas específicos que permiten, en interacción con videojuegos y otros recursos (p. ej. realidad virtual). Esta permite no solo el trabajo en directo, sino también en diferido con tareas habituales al paciente en su práctica de rutina diaria, pudiendo continuar con

la rehabilitación en fases más avanzadas y llevar un seguimiento evolutivo a distancia con el análisis que los mismos programas permiten en cuanto a los resultados que va mostrando el paciente[146].

7.5 Aplicabilidad de las células madre en neurorrehabilitación

Desde el descubrimiento en 1962 de la neurogénesis en el cerebro adulto en modelos murinos, (posterior en humanos) y más adelante, la confirmación que las células madre neuronales adultas favorecen la formación de nuevas neuronas, astrocitos y oligodendrocitos asociados a la recuperación de función tras el DCA, ha existido un auge en el interés de su aplicación terapéutica[147].

Las células madre más utilizadas en terapias experimentales en la actualidad son las embriológicas obtenidas del blastocisto, las obtenidas de otros tejidos (como la médula ósea, tejido graso o de cordón umbilical) y las neuronales obtenidas de cerebro embriológico o adulto. Estas han sido estudiadas tanto en lesiones medulares, como en TCE e ictus, aparte de otras enfermedades del tipo neurodegenerativo[148].

Dichos estudios aún no han determinado un beneficio clínico claro para su incorporación a la práctica clínica, pero si se consolidan los avances en investigación en este campo, pueden significar una herramienta terapéutica prometedora a aplicar junto con la neurorrehabilitación actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Hernández JJ. Daño cerebral adquirido. Guía de actividades físico-deportivas [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad Secretaría General de Política Social y Consumo Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). 2011; In: https://imserso.es/documents/20123/0/32008dano-cerebral.pdf/55f1e38a-df0a-a92f-10b9-af52c1b08ae4. [28/01/2023].
2. Qué es y causas principales. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/dano-cerebral. [28/01/2023].
3. Comunicado de la Sociedad Española de Neurorrehabilitación sobre la etiología, causas y diagnóstico del Daño Cerebral Adquirido (DCA). In: https://www.neuro-reha.com/150-comunicado-de-la-sociedad-espanola-de-neurorrehabilitacion-sobre-la-etimologia-causas-y-diagnostico-del-dano-cerebral-adquirido-dca. [11/03/2023].
4. El Daño Cerebral Adquirido en cifras. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/cifras_dano_cerebral- . [28/01/2023].
5. Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia. Instituto Nacional de Estadística. 2022. In: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176782&menu=resultados&idp=1254735573175. [28/01/2023].
6. De la Casa Fages B, Vela Desojo L. Enfermedad neurológica en el paciente adulto. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 21-31.
7. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. Neurología 2014;29(2):102-122.
8. Murie-Fernández M, Irimia P, Martínez-Vila E, et al. Neurorrehabilitación tras el ictus. Neurología 2010;25(3):189.
9. Junqué C. Valoración del daño axonal difuso en los traumatismos cráneo-encefálicos. Escritos de psicología 2008;2(1):54-64.
10. Thenier-Villa JL, González-Vargas PM, De La Lama Zaragoza, et al. Hidrocefalia postraumática e higromas subdurales en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado y severo: diferencias entre hemicraniectomía descompresiva. Neurología Argentina 2018;10(4):202-209.
11. Noe Sebastián E, Gómez Blanco A, Bernabeu Guitart M, et al. Principios básicos de la neurorrehabilitación del paciente con daño cerebral adquirido. Madrid. Sociedad Española de Neurorrehabilitación. 2020. In: https://www.sen.es/attachments/article/2865/Guia%20SENR%202%20Atencio%CC%81n%20del%20DCS.PDF . [13/03/2023].
12. Fernández-López JA, Fernández-Fidalgo M, Geoffrey R, et al. Funcionamiento y discapacidad: la clasificación internacional del funcionamiento (CIF). Rev. Esp. Salud Publica 2009; 83(6): 775-783. In: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272009000600002&lng=es. [22/03/2023].
13. Clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud: CIF: versión abreviada, Versión abreviada. 2001. Organización Mundial de la Salud. In: https:apps.who.int/iris/handle/10665/43360. [22/03/2023].
14. Gómez Soriano J, Taylor J. Neuroplasticidad. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilita-

ción. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 89-96.
15. Benítez S, Sierra Benítez EM. Plasticidad cerebral, una realidad neuronal. Brain Plasticity: a neuronal reality. 2019. In: https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3866/html#:~:text=La%20OMS(1982)%2C%20define,desarrollo%2C%20incluyendo%20traumatismos%20y%20enfermedades. [12/03/2023].
16. Sinkjær T, Popović DB. Neurorehabilitation Technologies – Present and Future Possibilities. NeuroRehabilitation (Reading, Mass.) 2009;25(1):1-3.
17. Wade D. An interdisciplinary approach to neurological rehabilitation. En: Dietz V, Ward NS. Neurorehabilitation. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 8-17.
18. Binder H. Neurorehabilitative interventions in the acute stage of diseases. En: Selzer ME, Clarke S, Cohgen LG, Kwakkel G, Miller RH. Neural repair and rehabilitation. Medical neurorehabilitation. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 261-277.
19. ¿Cómo debe ser la rehabilitación del daño cerebral adquirido? Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/rehabilitacion_dano_cerebral.html. [26/03/2023].
20. Ramiro González MD, González Alted C. El equipo de trabajo en neurorrehabilitación. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 21-31.
21. Modelo de atención al Daño Cerebral Adquirido. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/modelo_atencion_dano_cerebral. [26/03/2023].
22. Tomás Rodríguez E, Sánchez Herrera Baeza P, Alegre Ayala J, et al. Deficiencia neurológica y control motor. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 132-135.
23. Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S, Morales Cabezas M. Deficiencias del sistema motor I. Alteraciones en los sistemas de acción. En: Cano de la Cuerda R, Martínez Piédrola RM, Miangolara Page JC. Control y aprendizaje motor. Fundamentos, desarrollo y reeducación del movimiento humano. 1º Edición. Madrid. Médica Panamericana, SA; 2017. p. 51-59.
24. Lance JW. What is Spasticity? Lancet. 1980;335:606.
25. Bolaños Jiménez R, et al. Espasticidad, conceptos fisiológicos y fisiopatológicos aplicados a la clínica. 144 Rev Mex Neuroci 2011;12(3):141-148.
26. Hornby TG, Kahn JH, Wu M, et al. Temporal facilitation of spastic stretch reflexes following human spinal cord injury. J Physiol 2006;571(3):593-604.
27. Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. Eur J Neurol 2012;19(1):21-7.
28. Samitier Pastor CB, Climent Barbera JM, Cutillas Ruiz R, et al. Guía clínica para el tratamiento de la espasticidad: consenso y algoritmos. Rehabilitación 2022;56(3):204-14.
29. Pérez Pereira A, Barrio Alonso M, Lión Vázquez S. Valoración de la espasticidad. En: García FJJ. Evaluación Clínica y Tratamiento de la Espasticidad. 1º Edición. Madrid. Médica Panamericana, SA; 2019. p. 31-41.
30. Grupo de trabajo de Rehabilitación en Unidades de Ictus de la Sociedad Centro de Rehabilitación. Manual de Rehabilitación del Ictus Agudo. In: http://sociedadcentrorehabilitacion.com/wp-content/uploads/2019/05/manual-ictus.pdf. [26/03/2023].
31. Burchiel KJ, Frank PK. Pain and Spasticity After Spinal Cord Injury. Mechanisms and Treatment. Spine 2001;26:S146-S160.
32. Técnica DNHS. DNHS. In: https://www.dnhs.es/tecnica-dnhs/. [04/04/2023].
33. Fernández Sanchis D, Cuenca Zaldívar JN, Calvo S, et al. Cost-effectiveness of upper extremity dry needling in the rehabilitation of patients with stroke. Acupuncture in Medicine 2022;40(2):160-168.
34. Fernández-Sanchis D, Brandín-De La Cruz N, Jiménez-Sánchez C, et al. Cost-Effectiveness of Upper Extremity Dry Needling in Chronic Stroke. Healthcare 2022;10:160.
35. Asadi B, Fard KR, Ansari NN, et al. The Effect of dry Needling in Chronic Stroke with a complex Network Approach: A Case Study. Clin EEG Neurosci. 2022;11:15500594221120136.
36. Jiménez-Sánchez C, Gómez-Soriano J, Bravo-Esteban E, et al. Effects of Dry Needling on Biomechanical Properties of the Myofascial Trigger Points Measured by Myotonometry: A Randomized Controlled Trial. J Manipulative Physiol Ther 2021;7:S0161-4754(21)00076-2.
37. Calvo S, Brandín-de la Cruz N, Jiménez-Sánchez C, et al. Effects of dry needling on function, hypertonia and quality of life in chronic stroke: a randomized clinical trial. Acupunct Med 2021;13:9645284211056347.
38. Fernández D, Pujol C, Ruber C, et al. Economics of dry needling and botulinum toxin type A for treatment of post-stroke spasticity: a review. Explor Neuroprot Ther 2022;2:131-40.
39. Herrero P, Mayoral O. "A Case Study Looking at the Effectiveness of Deep Dry Needling for the Management of Hypertonia". Journal of Muskuloskeletal Pain 2007; 15(2).
40. Tomás Rodriguez E, Sanchez Herrera Baeza P, Alegre Ayala J, et al. Deficiencia neurológica y control motor. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neuro-

rrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 132-135.
41. Alegra Ayala J, Gómez Calero C, Alguacil Diego IM, et al. Deficiencias del sistema sensorial y perceptual. En: Cano de la Cuerda R, Martínez Piédrola RM, Miangolara Page JC. Control y aprendizaje motor. Fundamentos, desarrollo y reeducación del movimiento humano. 1º Edición. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2017. p. 69-74
42. Hendershot Embrey D, Ruth Chaikin L. Disorders of vision and visual-perceptual dysfunction. En: Lazaro T R, Reina Guerra SG, Quiben U M. Neurological rehabilitation. St. Louis: Elsevier; 2020. p. 824-853.
43. Hall CD, Herdman SJ. Balance function and dysfunction and the vestibular system. En: Selzer ME, Clarke S, Cohen LG, Kwakkel G, Miller RH. Neural repair and rehabilitation. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 355-366.
44. Trugeda Pedrajo N, Ezquerra Diego A. Valoración de los trastornos del habla y del lenguaje en patología neurológica. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 249-258.
45. What is aphasia? National Aphasia Association. In: https://www.aphasia.org/aphasia-definitions/ . [04/04/2023].
46. La afasia. National Institute on deafness and other communication disorders. In: https://www.nidcd.nih.gov/es/espanol/afasia#:~:text=La%20afasia%20es%20un%20problema,o%20un%20ataque%20al%20cerebro. [04/04/2023].
47. Secuelas en la comunicación. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/comunicacion_dano_cerebral.html. [04/04/2023].
48. Melle Hernández N. Valoración de los trastornos de la deglución. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 259-273.
49. Ivorra Tejada A. Secuelas urinarias después de un daño cerebral adquirido (DCA). Instituto de Rehabilitación Funcional Lasalle. In: https://www.irflasalle.es/secuelas-urinarias-despues-de-un-dano-cerebral-adquirido/. [03/04/2023].
50. Thomas LH, Coupe J, Cross LD, et al. Interventions for treating urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane database of systematic reviews 2019;01 (2):CD004462.
51. Mehnert U. Management of bladder, bowel and sexual function. En: Dietz V, Ward NS. Neurorehabilitation. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 281-313.
52. Mackay-Lyons M, Nguyen E. Cardiovascular and pulmonary system healt in population with neurological disorders. En: Lazaro T R, Reina Guerra SG, Quiben U M. Neurological rehabilitation. St. Louis: Elsevier; 2020. p. 854-865.
53. Fisioterapia respiratoria en personas con daño neurológico. Reintegra. Madrid; 2018. In: https://centroreintegra.es/fisioterapia-respiratoria-en-personas-con-dano-neurologico/. [04/04/2023].
54. Sayiner Caglar N, Akin T, Aytekin E, et al. Pain syndromes in hemiplegic patients and and their effects on rehabilitation results. J Phys Ther Sci 2016;28:731-7.
55. Porro CA, Sandrini G, Truini A, et al. Diagnosing and assessing pain in neurorehabilitation: from translational research to the clinical setting: Evidence and recommendations from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med 2016;52(5):717-29.
56. Paolucci S, Martinuzzi A, Scivoletto G, et al. Assessing and treating pain associated with stroke, multiple sclerosis, cerebral palsy, spinal cord injury and spasticity. Eur J Phys Rehabil Med 2016;52(6):827-40.
57. Bartolo M, Chiò A, Ferrari S, et al. Assessing and treating pain in movement disorders, amyotrophic lateral sclerosis, severe acquired brain injury, disorders of consciousness, dementia, oncology and neuroinfectivology: Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pa. Eur J Phys Rehabil Med 2016;52(6):841-54.
58. Gaitan M, Bainbridge L, Parkinson S, et al. Characteristics of the shoulder in patients following acute stroke: a case series. Top Stroke Rehabil 2019;26(4):318-25.
59. Nadler M, Pauls M, Cluckie G, et al. Shoulder pain after recent stroke (SPARS): hemiplegic shoulder pain incidence within 72 hours poststroke and 8-10 week follow-up. Physiotherapy 2020;107:142-9
60. Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke A systematic review and meta-analysis. Neurology 2020;94:e75-86.
61. Lai J, Harrison RA, Plecash A, et al. Views and Perspectives A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache – A New Entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. Headache 2018;58:1442-53.27.
62. Dwyer B. Posttraumatic Headache. Semin Neurol 2018;38:619-26.
63. Morad A, Farrokh S, Papangelou A. Pain management in neurocritical care; an update. Curr Opin Crit Care 2018;24:72-9.
64. Picelli A, Buzzi MG, Cisari C, et al. Headache, low back pain, other nociceptive and mixed pain conditions in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on

Pain in Neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med 2016;52(6):867-80.
65. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, et al. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:688-96.
66. Failde I, Dueñas M, Ribera MV, et al. Prevalence of central and peripheral neuropathic pain in patients attending pain clinics in Spain: factors related to intensity of pain and quality of life. J Pain Res 2018;11:1835-47.
67. Pervane Vural S, Nakipoglu Yuzer GF, Sezgin Ozcan D, et al. Effects of Mirror Therapy in Stroke Patients With Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Randomized Controlled Study. Arch Phys Med Rehabil 2016;97:575-81.
68. Eun Young H, Hyeyun K, Sang Hee I. Pamidronate effect compared with a steroid on complex regional pain syndrome type I: Pilot randomised trial. Neth J Med 2016;74(1):30-5.
69. Kim YW, Kim Y, Kim JM, et al. Is poststroke complex regional pain syndrome the combination of shoulder pain and soft tissue injury of the wrist?: A prospective observational study: STROBE of ultrasonographic findings in complex regional pain syndrome. Medicine 2016;95(31):1-6.
70. Pelayo Vergara R. La epilepsia en el daño cerebral adquirido. Top doctors. In: https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/la-epilepsia-en-el-dano-cerebral-adquirido [04/04/2023].
71. La enfermedad. Sociedad Española de Epilepsia. In: https://www.seepnet.es/pacientes/enfermedad. [04/04/2023].
72. Epilepsia. Indane. 2020. In: https://indane.es/epilepsia-dano-cerebral/. [04/04/2023].
73. Castro Sola S, García Rodriguez J. DCA Control. Prevención y seguimiento de pacientes con epilepsia. 2017. In: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/67530/1/DCA_Control_Prevencion_y_seguimiento_de_pacientes_con_e_CASTRO_SOLA_SERGIO.pdf. [04/04/2023].
74. Jennett B. The vegetative state. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002; 73:355-57.
75. Donis J, Kräftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. Brain Injury 2011;25:1101-07.
76. Schnakers C. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. BMC 2009;9:35.
77. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S et al. D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. Nature Publishing Group 2014:1-16.
78. Ferri J, Noé E, Lloréns R. The Spanish version of the coma recovery scale-revised: Events on a correct timeline. Brain Injury 2015;29:1002-3.
79. Noé E, Navarro MD, Moliner B, et al. Guía: Neurorrehabilitación en pacientes en estados alterados de la consciencia. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurorrehabilitación. Neurología 2024: doi:10.1016/j.nrl.2024.08.003.
80. Owen AM. Detecting awareness in the vegetative state. Science 2006: doi:10.1126/science.1130197.
81. Sherer, M. The Post-traumatic Confusional State: A Case Definition and Diagnostic Criteria. Archives of physical medicine and rehabilitation 2020: doi:10.1016/j.apmr.2020.06.021.
82. Cantor JB, Ashman T, Bushnik T, et al. Systematic Review of Interventions for Fatigue After Traumatic Brain Injury: A NIDRR Traumatic Brain Injury Model Systems Study. J Head Trauma Rehabil 2014;29(6):490-7.
83. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. Fatigue: the unexplained phenomenon. Brain 2017;140:2240-5.
84. Hinkle JL, Becker KJ, Kim JS, et al. Poststroke Fatigue: Emerging Evidence and Approaches to Management: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. Stroke 2017;48(7):e159-70.
85. Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post Stroke Fatigue: Epidemiology Clinical Characteristics and Treatment. Eur Neurol 2014;72:255-61.
86. Annoni JM, Staub F, Bogousslavsky J, et al. Frequency, characterisation and therapies of fatigue after stroke. Neurol Sci 2008;29:S244-6.
87. Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. Neuropsychol Rehabil 2018;28(1):57-116.
88. Norup A, Svendsen SW, Doser K, et al. Prevalence and severity of fatigue in adolescents and young adults with acquired brain injury: A nationwide study. Neuropsychol Rehabil 2019;29(7):1113-28.
89. Asher A, Fu JB, Bailey C, et al. Fatigue among patients with brain tumors. CNS Oncol 2016;5(2):91-100.
90. Amidei C. Symptom-based interventions to promote quality survivorship. Neuro-Oncology 2018;20(S7):27-39.
91. Cudeiro-Blanco J, Onate-Figuérez A, Soto-León V, et al. Prevalence of Fatigue and Associated Factors in a Spinal Cord Injury Population. J Neurotrauma 2017;34:2335-41.
92. Juárez-Belaúnde A, Orcajo E, Lejarreta S, et al. La fatiga en el daño cerebral sobrevenido. Neurología 2021;DOI:10.1016/j.nrl.2021.05.011.
93. Cuadernos FEDACE sobre Daño Cerebral Adquirido. Fisioterapia y Daño Cerebral Adquirido. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.

org/files/MSCFEDACE/2016-10/17-19-6 52.admin.6_Fisioterapia_y_DCA.pdf. [26/03/2023].
94. Cabeza ÁS. Terapia Ocupacional y daño cerebral adquirido. Conceptos básicos. Revista electrónica de terapia ocupacional Galicia, TOG 2005(2):4.
95. Cuadernos FEDACE sobre Daño Cerebral Adquirido. Logopedia y Daño Cerebral Adquirido. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/files/MSCFEDACE/2016-10/17-19-6-3.admin.5_logopedia_y_DCA.pdf. [26/03/2023].
96. Cuadernos FEDACE sobre Daño Cerebral Adquirido.Neuropsicología y Daño Cerebral Adquirido. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/files/MSCFEDACE/2016-10/17-18-41-28.admin.2_Neuropsicologia_y_DCA.pdf. [26/03/2023].
97. Szelenberer R, Kostka J, Saluk-Bijak J, et al. Pharmacological Interventions and Rehabilitation Approach for Enhancing Brain Self-repair and Stroke Recovery. Curr Neuropharmacol 2020;18:51-64.
98. Battaglini D, Siwicka-Gieroba D, Rocco PRM, et al. Novel Synthetic and Natural Therapies for Traumatic Brain Injury. Curr Neuropharmacol 2021;19:1661-87.
99. Pascual-Leone A, Tormos-Muñóz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. Rev Neurol 2008;46(1):S3-10.
100. MS. Lista de Ayudas Técnicas Prioritarias. In: WHO/EMP/PHI/2016.01. [26/03/2023].
101. Alberoni O. Ayudas Técnicas Para la discapacidad o personas mayores. 2012. In: https://blog.ucc.edu.ar/tecnologiaasistiva/files/2012/07/AYUDAS-TECNICAS-PAR-LA-DISCAPACIDAD-O-PERSONAS-MAYORES.pdf. [12/04/2023].
102. Centro estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (CEAPATIMSERSO). Catálogo de productos de apoyo. 2011. In: www.catalogo-ceapat.org. [12/04/2023].
103. Sebastián Herranz M; Valle Gallego I; Vigara Cerrato A. Guía de orientación en la práctica profesional de la valoración reglamentaria de la situación de dependencia: productos de apoyo para la autonomía personal (2012). Imserso. In: https://consaludmental.org/publicaciones/Productosapoyoautonomiapersonal.pdf. [12/04/2023].
104. Duarte RA, Fishman O. The Role of the Neurologist in Assessment and Management of Individuals with Acquired Brain Injury. Acquired Brain Injury New York, NY: Springer New York. p. 39-63.
105. Cuadernos FEDACE sobre Daño Cerebral Adquirido. Familias y daño cerebral adquirido. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/files/MSCFEDACE/2016-10/17-19-19-16.admin.9_familias_y_DCA.pdf. [26/03/2023].
106. Alonso Fraile M. Principios básicos y fundamentos de la terapia acuática. En: Güeita Rodríguez J, Alonso Fraile M. Terapia acuática. Abordajes desde la fisioterapia, la terapia ocupacional y la logopedia. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 3-14.
107. Martínez Gramage J, Galcerán Montaña I. Hidroterapia aplicada en patología neurológica del adulto. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 379-382.
108. Curcio A, Temperoni G, Tramontano M, et al. The effects of aquatic therapy during post-acute neurorehabilitation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary randomized controlled trial. Brain Injury 2020;34(12):1630.
109. Veldema J, Jansen P. Aquatic therapy in stroke rehabilitation: systematic review and meta analysis. Acta neurologica Scandinavica 2021;143(3):221-241.
110. De Diego Alonso C, Vivas Costa J. Intervención de fisioterapia y terapia ocupacional en el medio acuático en patología neurológica de adultos. En: Güeita Rodríguez J, Alonso Fraile M. Terapia acuática. Abordajes desde la fisioterapia, la terapia ocupacional y la logopedia. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 139-154.
111. Máximo Bocanegra N, Peñacoba Puente C, Ávila Álvarez A. Terapia asistida con animales. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 465-471.
112. Valero Alcaide R, Muñoz Lasa S. Hipoterapia. Equitación terapéutica. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 465-471.
113. Marquez J, Weerasekara I, Chambers L. Hippotherapy in adults with acquired brain injury: A systematic review. Physiotherapy Theory and Practice 2018 -07-17;36(7):779.
114. Trzmiel T, Purandare B, Michalak M, et al. Equine assisted activities and therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic review and a meta-analysis. Complement Ther Med 2019;42:104-113.
115. Hidalgo Torres R. Hipoterapia: qué es, fundamentos, beneficios y metodología. Neuronup. 2022. In: https://www.neuronup.com/estimulacion-y-rehabilitacion-cognitiva/metodos-y-tecnicas-de-intervencion-terapeutica-y-psicologica/hipoterapia-que-es-fundamentos-beneficios-y-metodologia/. [02/04/2023].
116. Electroterapia. Fisio online. In: https://www.fisioterapia-online.com/glosario/electroterapia. [02/04/2023].

117. La electroterapia en fisioterapia y sus aplicaciones. Fisiocasa. In: https://fisiocasa.es/la-electroterapia-en-fisioterapia-y-sus-aplicaciones/#:~:text=La%20electroterapia%20es%20un%20tratamiento,m%C3%BAsculos%20atrofiados%20y%20lesiones%20osteomusculares. [02/04/2023].
118. Avendaño Coy J. Estimulación eléctrica funcional en lesiones nerviosas centrales. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 405-415.
119. Claudel A, Vitente A, Garcia M, et al. Electrophysiological Testing and Electrical Stimulation in Neurological Rehabilitation. En: Lazaro T R, Reina Guerra SG, Quiben U M. Neurological rehabilitation. St. Louis: Elsevier; 2020. p. 890-921.
120. Sinkaer T, Popović DB. Neurorehabilitation technologies - present and future possibilities. Introduction. NeuroRehabilitation 2009;25(1):1-3.
121. Belda-Lois J, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. Journal of Neuroengineering and Rehabilitation 2011;13(8):66.
122. Ivorra Tejada A. Secuelas urinarias después de un daño cerebral adquirido (DCA). Instituto de Rehabilitación Funcional Lasalle. In: https://www.irflasalle.es/secuelas-urinarias-despues-de-un-dano-cerebral-adquirido/. [03/04/2023].
123. Thomas LH, Coupe J, Cross LD, et al. Interventions for treating urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane database of systematic reviews 2019; 2:CD004462.
124. Mehnert U. Management of bladder, bowel and sexual function. En: Dietz V, Ward NS. Neurorehabilitation. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 281-313.
125. Useros IA. Técnicas de fisioterapia respiratoria para personas con DCA. Red Menni de Daño Cerebral. 2020. In: https://xn--daocerebral-2db.es/tecnicas-de-fisioterapia-respiratoria-para-personas-con-dca/. [02/04/2023].
126. Casado Ruiz S. La importancia de la fisioterapia respiratoria en personas con patología neurológica. Red Menni de Daño Cerebral. In: https://xn--daocerebral-2db.es/publicacion/la-importancia-de-la-fisioterapia-respiratoria-en-el-paciente-neurologico/. [02/04/2023].
127. Maroto Montero JM. Rehabilitación cardiaca. Sociedad Española de Cardiología. Madrid. In: https://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/rehabilitacion-cardiaca.pdf . [02/04/2023].
128. Rehabilitación cardiaca. Fundación española del corazón. In: https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/rehabilitacion-cardiaca.html . [28/01/2025].
129. Hernández López E. Ictus y ejercicio físico revisión bibliográfica. eFisioterapia. 2010. In: https://www.efisioterapia.net/articulos/ictus-y-ejercicio-fisico-revision-bibliografica. [03/04/2023].
130. Domínguez Ferraz D, Grau Pellicer M. Entrenamiento aeróbico y de fuerza en la rehabilitación del ictus. Fisioterapia: órgano de la Asociación Española de Fisioterapia 2011;33(5):210-216.
131. Tampan Sans E. Tratamiento de fisioterapia en la rehabilitación vestibular. Red Menni de Daño Cerebral. In: https://xn--daocerebral-2db.es/publicacion/tratamiento-de-fisioterapia-en-la-rehabilitacion-vestibular/. [03/04/2023].
132. Avendaño Coy J. Estimulación eléctrica funcional en lesiones nerviosas centrales. En: Cano de la Cuerda R, Collado Vázquez S. Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana, SA; 2012. p. 405-415.
133. La rehabilitación vestibular: en qué consiste y cuándo realizarla. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. In: https://seorl.net/la-rehabilitacion-vestibular-en-que-consiste-y-cuando-realizarla/. [03/04/2023].
134. Guía de familias. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/files/MSC-FEDACE/2020-1/14-13-20-36.admin.FEDACE_GuiadeFamilias_2019.pdf. [03/04/2023].
135. Daño cerebral adquirido: orientación para familiares, amigos y cuidadores. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://sid-inico.usal.es/documentacion/dano-cerebral-adquirido-orientacion-para-familiares-amigos-y-cuidadores/. [03/04/2023].
136. Rehabilitación cardiaca. Fundación española del corazón. In: https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/rehabilitacion-cardiaca.html . [03/04/2023].
137. Recursos para la integración social del daño cerebral adquirido. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/recursos_social_dano_cerebral.html. [03/04/2023].
138. Inventario de recursos de atención al Daño Cerebral en España. Federación Española de Daño Cerebral. Madrid. In: https://fedace.org/centros_atencion_rehabilitacion_DCA.html?dependencia=&provincia=&keywords=&recursos%5B0%5D=ASO&search=&V_dir=MSC&V_mod=centrosAtencion&V_idmod=170&newlang=spanish. [03/04/2023].
139. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for

Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016;47:e98-169.
140. Uy J, Lefmann S, King LA, et al. Integrating Technology in Neurologic Rehabilitation. En: Lázara RT, Reina-Guerra SG, Quiben MU. Umphred's. Neurological Rehabilittion. 7th edition. St. Louis, Elsevier; 2020. p. 1032-59.
141. López Sánchez J, Quintero I. Robótica aplicada y realidad virtual. En: Cano de la Cuerda, Collado Vázquez. Neurorrehabilitación: Métodos específicos de valoración y tratamiento. 1º edición. Madrid, Panamericana; 2012. p. 449-57.
142. Spano B, De Tollis M, Taglieri S, et al. The Effect of Dual-Task Motor-Cognitive Training in Adults with Neurological Diseases Who Are at Risk of Falling. Brain Sci. 2022,12(9):1207.
143. Nizamis K, Athanasiou A, Almpani S, et al. Converging robotic technologies in targeted neural rehabilitation: A review of emerging solutions and challenges. Sensors. 2021;21:2084.
144. Wolpaw J, Birbaumer N, McFarland DJ, et al. Brain-computer interfaces for communication and control. Clin Neurophysiol. 2002,113:767-91.
145. Carino-Escobar RI, Rodríguez-García ME, Carrillo-Mora P, et al. Continuous versus discrete robotic feedback for brain-computer interfaces aimed for neurorehabilitation. Front Neurorobot. 2023,17:1015464.
146. Mantovani E, Zucchella C, Bottiroli S, et al. Telemedicine and Virtual Reality for Cognitive Rehabilitation: A Roadmap for the COVID-19 Pandemic. Front Neurol. 2020;11:926.
147. Kamelska-Sadowska AM, Wojkiewicz J, Kowalski IM. Review of the Current Knowledge on the Role of Stem Cell Transplantation in Neurorehabilitation. Biomed Res Int. 2019;3290894.
148. Bonilla C, Zurita M. Cell-based Therapies for Traumatic Brain Injury: Therapeutic Treatments and Clinical Trials. Biomedicines. 2021;9:669.

CAPÍTULO 92

Neuropsicología clínica

Cristina Delgado Alonso
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Alfonso Delgado Álvarez
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

María Díez Cirarda
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

1. DEFINICIÓN DE NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

La **neuropsicología** es una rama de la neurociencia que estudia la relación entre el cerebro y la conducta, y está centrada en entender y comprender los procesos mentales complejos[1]. La **neuropsicología clínica** en específico tiene como objetivos la investigación, la descripción, el diagnóstico, la intervención de las alteraciones cognitivas y conductuales que puede presentar la persona afectada.

La **evaluación neuropsicológica** es uno de los ámbitos de aplicación de la neuropsicología clínica más conocidos[2] y se centra en evaluar el rendimiento cognitivo en diferentes funciones y habilidades. Supone una integración de al menos tres fuentes de información:

1) Aspectos observables durante la evaluación (semiología).

2) Puntuaciones obtenidas en los test neuropsicológicos.

3) Factores sociodemográficos.

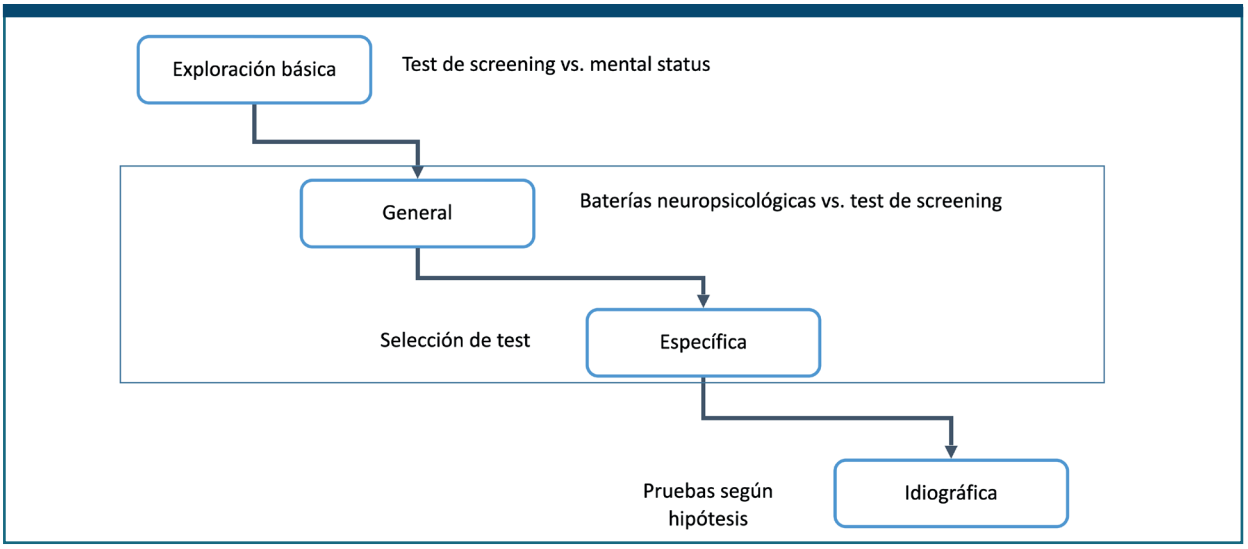
La evaluación se lleva a cabo de manera protocolizada. De este modo, se intenta reducir la influencia de diferentes factores externos que podrían modificar la expresión clínica y el desempeño de los test cognitivos, suponiendo un potencial sesgo en la evaluación. El control de dichos factores externos es fundamental.

De acuerdo con las recomendaciones de un gran número de autores, la evaluación neuropsicológica presenta diferentes fases[3,4] (Figura 1). La primera fase es de cribado o *screening*. El objetivo de esta fase es detectar la presencia o ausencia de una posible afectación cognitiva. Incluye la administración de test de cribado o *screening* que permiten, de forma rápida y sencilla, realizar una primera aproximación. Esto es útil especialmente en ámbitos clínicos en que se dispone de un tiempo limitado para la exploración y es necesario seleccionar aquellos pacientes que requieran una evaluación más exhaustiva. La segunda fase incluye una evaluación general, basada en el uso de baterías neuropsicológicas estandarizadas capaces de evaluar los principales dominios cognitivos. En una tercera fase, se plantea la posibilidad de utilizar test específicos de los dominios descritos como afectados en las fases anteriores, o en el ámbito de la enfermedad que se desea estudiar. Estos instrumentos implican una gran especialización en el dominio objeto de estudio. Finalmente, la cuarta fase de evaluación idiográfica se reserva para poner a prueba determinadas hipótesis concretas de un paciente (ej. un proceso cognitivo que podría estar afectado).

La evaluación neuropsicológica puede realizarse con diferentes objetivos, entre los que destacan los siguientes:

1) **Diagnóstico**: contribuye en el diagnóstico diferencial entre patologías neurológicas, como las diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Figura 1. Fases de la exploración neuropsicológica



Adaptado de Peña-Casanova J, 2006[4].

2) **Atención al paciente y planificación**: la evaluación ofrece una información muy completa sobre el estado cognitivo del paciente, su conducta y personalidad que son de gran utilidad durante los cuidados del paciente.

3) **Planificación de intervenciones y rehabilitación**: los programas de rehabilitación cognitiva dirigidos a problemas cognitivos y conductuales son planificados siempre considerando las funciones cognitivas alteradas y preservadas. La detección de necesidades y descripción del estado cognitivo resulta clave para la optimización de las intervenciones cognitivas.

4) **Evaluación del tratamiento**: toda intervención cognitiva o farmacológica requiere de un seguimiento que permita valorar la evolución de cada caso.

5) **Investigación**: las técnicas de evaluación neuropsicológica requieren de una compleja investigación para su desarrollo, estandarización y evaluación. El estudio de las propiedades psicométricas de los instrumentos permite la mejora de los mismos y la propuesta de nuevas alternativas. Asimismo, la evaluación neuropsicológica es una metodología clave en muchas de las investigaciones que se realizan en neurociencias.

6) **Neuropsicología forense**: durante determinados procesos legales puede ser necesario solicitar una evaluación neuropsicológica que contribuya en aspectos legales como la incapacitación, la oferta de ayudas económicas o la descripción de pérdida de funcionalidad.

Durante la evaluación e intervención neuropsicológica se considerarán diferentes variables sociodemográficas que aportan información útil y permiten controlar posibles sesgos en los resultados, destacando el sexo, la edad, la escolaridad, la dominancia manual, la lengua materna, diferentes aspectos raciales y étnicos, el nivel socioeconómico, el historial médico y los diferentes fármacos administrados.

Por otro lado, otro de los ámbitos de aplicación de la neuropsicología clínica más conocidos es la intervención cognitiva. La **intervención cognitiva** se puede definir como un conjunto de estrategias y tratamientos para mejorar las capacidades cognitivas con el fin último de mejorar la calidad de vida de la persona. Se fundamenta en la idea de la plasticidad del sistema nervioso y comprende tres aspectos básicos: restauración, compensación y sustitución, que se describirán más adelante.

2. DOMINIOS COGNITIVOS

Los dominios o funciones cognitivos se pueden definir como los procesos mentales que permiten realizar acciones o conductas, resolver problemas y situaciones, procesar correctamente la información del entorno y poder recordarla posteriormente.

Entre los dominios cognitivos destacan la capacidad de atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, capacidad visoespacial, y la cognición social. A continuación, se explica con mayor detalle cada una de estas funciones cognitivas.

2.1 Atención

La **atención** es el dominio cognitivo transversal y básico al resto de funciones cognitivas. Se puede definir como la capacidad de seleccionar un estímulo dentro de un contexto que será procesado en mayor medida que el resto, inhibiendo el resto de información.

El modelo clínico de Solberg y Mateer[5] propone una clasificación de subtipos de atención en base a sus diferentes componentes:

- **Atención sostenida**: es el subtipo más básico de atención y es la capacidad para mantener el foco de atención en un mismo estímulo durante un largo periodo de tiempo.

- **Atención selectiva**: es la capacidad de focalizar la atención en una tarea o estímulo específico sin tener en cuenta los demás estímulos externos o internos. Un ejemplo de atención selectiva puede ser la lectura de un libro mientras se viaja en autobús, donde se debe focalizar la atención y no distraerse con estímulos externos o internos.

- **Atención alternante**: es la capacidad de cambiar el foco de atención entre dos o más tareas distintas. En este caso, es una función que también requiere de memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Un ejemplo de tarea de atención alternante puede ser estar cocinando una receta, tener que pausar esa acción porque tenemos que responder a un email importante de trabajo, y una vez respondido, volvemos a la tarea de cocinar.

- **Atención dividida**: es la capacidad de prestar atención a dos o más tareas de forma simultánea, siendo una de ellas una tarea más automática. Un ejemplo de atención dividida puede ser hacer la compra en el supermercado mientras se habla por teléfono.

Las patologías que pueden surgir por una alteración en este dominio cognitivo pueden ser entre otros, el **síndrome de heminegligencia**, caracterizado por ignorar la información de cualquier estímulo localizado en el lado opuesto a la lesión. La persona con síndrome de heminegligencia solo presta atención a la mitad del campo visual, auditivo o táctil. Otra de las patologías más conocidas por la alteración de la atención es el **trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**, siendo uno de los síntomas principales el déficit de atención.

Un componente fundamental de la atención es la **velocidad de procesamiento**, que se define como el tiempo necesario para llevar a cabo una actividad mental. Es decir, es la velocidad con la que una persona procesa la información. Esta capacidad es importante ya que nos permite realizar tareas de manera fluida y rápida. La velocidad de procesamiento es transversal a los demás dominios cognitivos, e influirá en el desempeño de todas las tareas cognitivas.

2.2 Memoria

La memoria es una función cognitiva que permite aprender, retener, y recuperar la información guardada. Existen diferentes subdivisiones de memoria, una de ellas es la división entre memoria a corto plazo y memoria a largo plazo[1].

- **La memoria a corto plazo**: es el sistema de retención y almacenamiento en un breve periodo de tiempo (entre segundos y minutos). Esta memoria permite que la información se guarde por un periodo corto de tiempo mientras se producen cambios fisiológicos para que la información se guarde a más largo plazo. Dentro de esta subcategoría, podemos encontrar la memoria de trabajo.

  - La **memoria de trabajo** es una capacidad de memoria limitada que permite manipular la información, que requiere también de las funciones ejecutivas para ejecutarse correctamente.

- **La memoria a largo plazo**: es el sistema de retención durante un periodo más largo de tiempo o permanente. La memoria a largo plazo se puede subclasificar en:

  - **Memoria declarativa**: memoria sobre hechos, datos, experiencias y acontecimientos. Es una memoria consciente. Dentro de la memoria declarativa se encuentran:

1) **Memoria semántica**: es la memoria de los conocimientos generales y culturales.

2) **Memoria episódica**: es la memoria de los hechos que han sucedido, en algún momento de la vida personal y son más sensibles al olvido ya que requieren una referencia temporo-espacial para su recuperación.

- **Memoria no declarativa/implícita**: es una memoria de automatismos, de sensaciones y habilidades.

Otras clasificaciones de memoria muy utilizadas sobre todo en lesiones cerebrales es la distinción entre la **memoria anterógrada**, que se refiere a la capacidad de retener nueva información a partir de un momento puntual (o en este caso de la lesión), y **la memoria retrógrada**, que se refiere a la capacidad de recuperar información previa a la lesión.

Las patologías que pueden surgir por una alteración en el dominio de la memoria pueden ser entre otros, la **amnesia**, definida como la incapacidad recordar información previamente aprendida. Por lo general, en el diagnóstico de amnesia suele estar más afectada la memoria episódica que la semántica. Entre los diferentes tipos de amnesias, la más frecuente es la amnesia postraumática.

2.3 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas es un término amplio que puede definirse como la capacidad o capacidades para llevar a cabo una conducta de manera eficaz, creativa y socialmente aceptada[6].

Entre las diferentes capacidades[7] se encuentran:

- **Programación de la actividad motora**: es la capacidad para ordenar de forma secuencial las diferentes conductas que se deben realizar para llevar a cabo una tarea de forma exitosa.

- **Inhibición de respuestas inmediatas**: es la capacidad de abstención de una conducta ante un estímulo o situación.

- **Abstracción**: permite comprender conceptos complejos, identificar patrones. Es fundamental para el razonamiento lógico, la resolución de problemas, la planificación y la toma de decisiones.

- **Resolución de problemas**: es la capacidad para encontrar recursos y poder resolver una situación de manera exitosa.

- **Flexibilidad cognitiva**: es la capacidad de adaptación del pensamiento a nuevas situaciones cambiantes.

- **Regulación del comportamiento**: es la capacidad de adaptar o integrar el comportamiento ante diversas situaciones personales y sociales.

Entre las diferentes alteraciones de las funciones ejecutivas, destacan **la impulsividad**, representada por un déficit en la inhibición de respuestas, **la desinhibición**, provocada por una mala regulación del comportamiento, o **la rigidez y perseverancia** en una tarea, provocadas por una falta de flexibilidad cognitiva.

Además, se ha definido el **síndrome disejecutivo**, para definir un conjunto de síntomas o alteraciones de las funciones ejecutivas[8], que incluyen dificultad para concentrarse en una tarea y finalizarla, comportamiento rígido y perseverante, además de una falta de adaptación del comportamiento a nuevas situaciones y presencia de limitaciones en la creatividad o flexibilidad cognitiva.

2.4 Lenguaje

El lenguaje se puede definir como un sistema para representar y comunicar ideas. Es una función cognitiva compleja que necesita de las demás funciones para su correcto funcionamiento[1]. Se puede descomponer en:

- **Comprensión verbal**: es la capacidad para entender la información que nos transmite otra persona de manera verbal.

- **Expresión verbal**: es la capacidad para transmitir información hacia otras personas de manera verbal.

- **Fluidez verbal**: es la capacidad para evocar palabras de forma rápida.

- **Denominación**: es la capacidad para nombrar objetos.

- **Repetición**: es la capacidad para repetir una palabra que hemos escuchado.

La alteración característica del lenguaje es **la afasia**, caracterizada por alteración en una o varias de las siguientes: la comprensión, expresión, denominación, fluidez y repetición. Las afasias más conocidas son la **afasia de Broca**, por lo incapacidad de expresarse correctamente, y la **afasia de Wernicke**, por la incapacidad de comprender verbalmente.

Otras alteraciones del lenguaje son **la alexia**, que se puede definir como la dificultad para la lectura, y la **agrafia** como la dificultad para la escritura.

2.5 Capacidad visoperceptiva, visoespacial y visoconstructiva

La **capacidad visoperceptiva** permite el procesamiento visual y por consiguiente, el reconocimiento de cada uno de los elementos o cualidades que componen esa determinada imagen u objeto (como por ejemplo, el tamaño, forma, color, etc.).

La alteración de esta capacidad cognitiva se define como la agnosia visual de tipo aperceptivo. Y entre las diferentes alteraciones, las personas pueden mostrar dificultad para percibir la forma, el color, integración visual o interferencia en la imagen.

A su vez, la **capacidad visoespacial** se puede definir como la capacidad para percibir el espacio y de localizar el objeto en su ubicación correcta respecto a nuestro cuerpo.

Por último, la **capacidad visoconstructiva** es la habilidad de coordinar la percepción del espacio con la respuesta motora para realizar una acción/tarea (por ejemplo, dibujar). Además, en esta capacidad es muy importante un buen desempeño ejecutivo, ya que la persona debe ser capaz de planificar correctamente la acción y llevar a cabo los pasos en el orden correcto. La alteración de esta capacidad se llama **apraxia constructiva**[3] en los que la alteración se focaliza en la diferencia entre la acción que se quiere llevar a cabo y el resultado de la coordinación motora para realizarlo.

2.6 Cognición social

La cognición social puede definirse como la integración de procesos que permiten la interacción entre sujetos de la misma especie[9]. Las personas obtenemos información de otras personas mediante un intercambio de señales, y aprendemos del entorno gracias a ellas. La cognición social tiene dos aspectos fundamentales:

- **Teoría de la mente**: es la habilidad para entender y predecir las creencias, intenciones y emociones, y conductas de otra persona[9].

- **Empatía**: es la capacidad de generar una respuesta emocional en la persona ante situaciones de otras personas.

3. FACTORES RELEVANTES EN LA INTERPRETACIÓN

En toda exploración neuropsicológica se deben tener en cuenta una serie de variables que van a afectar a dicho proceso de valoración. En primer lugar, se deben considerar varios requisitos previos antes de la exploración, tales como la concentración del paciente, la adecuada comprensión de las instrucciones, así como la propia motivación del paciente[10]. Además, se deben tener en cuenta dos aspectos principales que pueden afectar al rendimiento en dichas pruebas: por un lado, las variables relacionadas con el sujeto (historia clínica y factores sociodemográficos), así como variables relacionadas con la lesión que pueda existir[2].

- **Variables relacionadas con el sujeto a tener en cuenta**

  Estas variables son independientes de las características de la lesión que pueda existir, y no pueden ser modificadas por ningún tipo de tratamiento o intervención. Las variables sociodemográficas más estudiadas son el sexo, la edad, la dominancia manual, el nivel de escolaridad, la lengua materna, la raza, la etnia, aspectos socioeconómicos y la historia clínica del paciente. Pese a que todas las variables tienen su influencia, la literatura se ha centrado principalmente en la edad, nivel de escolaridad y sexo[2].

  - **Edad**: se ha demostrado su influencia en funciones cognitivas como la atención, la memoria, la capacidad visoespacial, el razonamiento o la resolución de problemas[2]. Por ello, se resalta la importancia de la normalización de las pruebas teniendo en cuenta esta variable[3,11].

  - **Años de escolaridad**: es necesario conocer los años de educación formal que un sujeto

ha recibido, así como su nivel cultural, ya que existe una relación positiva entre los años de escolaridad y el rendimiento en diversas pruebas neuropsicológicas[3].

- **Sexo**: estudios recientes han demostrado que esta variable podría tener un impacto mucho menor en el rendimiento que variables como la edad y la escolaridad[12-14].

- **Variables relacionadas con la lesión**

Es necesario valorar la posible presencia de lesiones focales o difusas[3,15]. En lo concerniente a lesiones difusas, se deben tener en cuenta factores relevantes como la etiología de la lesión y la evolución de la enfermedad. Aquí encontramos como patologías más frecuentes las enfermedades neurodegenerativas, cuadros agudos (síndrome confusional) o enfermedades infecciosas, entre otras. En cuanto a lesiones focales, los factores más relevantes son la localización, el tamaño o el tiempo transcurrido desde la aparición. Las etiologías más frecuentes son los accidentes cerebrovasculares o traumatismos craneoencefálicos.

- **Valoración neuropsiquiátrica y funcional**

Por otro lado, es importante examinar otros aspectos relacionados que nos ayuden en el diagnóstico diferencial con otras patologías, y que nos permitan valorar el grado de repercusión de dichos síntomas. Para ello, es necesario recoger información complementaria tanto del deterioro funcional que puede mostrar un paciente, así como de la presencia de síntomas psicológicos y/o alteraciones del comportamiento.

Dada la frecuencia con la que los **síntomas neuropsiquiátricos y conductuales** se encuentran asociados a ciertas enfermedades neurológicas, es necesario determinar la presencia de estos, así como valorar su repercusión tanto en el paciente como en los cuidadores. La exploración de estos síntomas puede ayudarnos en el diagnóstico diferencial con otras patologías (ej. pseudodemencia depresiva). Los principales síntomas a valorar son depresión, ansiedad, irritabilidad, apatía, euforia, alucinaciones, delirios o trastornos de la personalidad.

Existen cuestionarios estructurados validados como el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)[16] diseñados para el diagnóstico y cuantificación de estos síntomas. Por otro lado, se han desarrollado cuestionarios y escalas para valorar síntomas específicos como la depresión (Escala de depresión geriátrica de Yesavage o la Escala de Cornell para depresión en demencia [CSDD], ansiedad (Escala de Hamilton HARS) o apatía (*Lille Apathy Rating Scale* [LARS]).

La **valoración del deterioro funcional** nos permite definir y diferenciar posibles trastornos en el desempeño de las actividades de la vida diaria (AVD), así como cuantificar la disfunción en actividades básicas (ABVD) (tales como comer, vestirse, control de esfínteres, etc.); en actividades instrumentales (AIVD) (hacer la comida, hacer la compra, uso del teléfono, etc.), y en las actividades avanzadas (viajes, trabajo, participación social, etc.).

Entre las escalas más utilizadas se encuentran: Escala de Barthel, Escala de Katz, OARS, *Blessed Dementia Rating Scale* (BDRS) o *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia* (IDDD).

4. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS

4.1 Test de *screening*

Los test de rastreo o test cognitivos breves son pruebas que permiten valorar el estado cognitivo global del sujeto de forma rápida y sencilla. Son instrumentos diseñados para obtener una primera aproximación y constituyen el primer paso en la detección de los trastornos cognitivos. No deben utilizarse para realizar un diagnóstico, y sirven para orientar la exploración neuropsicológica en base a la puntuación obtenida (rendimiento normal o patológico). Estos instrumentos deben tener una alta sensibilidad, así como un alto valor predictivo. La especificidad y el valor predictivo negativo serían menos importantes en este caso[17,18].

Existen test de cribado generales, los cuales evalúan los diferentes dominios cognitivos como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), *Addenbrooke's Cognitive Examination III* (ACE-III) o *Rowland Universal Dementia Assessment Scale* (RUDAS), y por otro lado, exis-

ten test específicos para memoria como el *Fototest o Memory Impairment Screen* (MIS), o para lenguaje como el *Mini Linguistic State Examination* (MLSE).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de los principales test de *screening* y los estudios de validación realizados en España.

Entre los test más frecuentemente utilizados se encuentran los siguientes:

***Mini-Mental State Examination* (MMSE)**[33] se trata del instrumento más utilizado tanto en la práctica clínica como en investigación. Está compuesto por 20 ítems que valoran los siguientes dominios cognitivos: orientación temporal y espacial, fijación, atención y cálculo, memoria, lenguaje y habilidad visoconstructiva. La puntuación máxima es de 30 puntos, considerando 24 el punto de corte (PC) para la sospecha de deterioro cognitivo.

La adaptación en población española fue llevada a cabo por el grupo de Lobo[34] y lo denominaron Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), mostrando ligeras diferencias respecto a la versión original. Existen dos versiones, de 30 y 35 puntos respectivamente, siendo la versión de 30 la más útil para comparaciones internacionales. El PC para considerar deterioro se establece en <23 puntos. En otro estudio de validación realizado por Blesa *et al*., (2001)[35] con población española, se obtuvo un PC ajustado de 24/25 puntos para la demencia tipo Alzheimer (MMSE = 16 ± 7).

El MMSE ha demostrado ser una herramienta útil en la detección de déficits cognitivos moderados a severos, pero inadecuado para identificar el deterioro cognitivo leve (DCL)[36]. Además, una de sus principales desventajas es la influencia del nivel cultural, obligando a la realización de correcciones, y por tanto pudiendo disminuir su validez[37,38]. Las limitaciones comentadas, otorgan especial importancia a trabajos que realicen ajustes en los PC por edad y escolaridad.

***Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)**[39]: instrumento que evalúa los dominios cognitivos de atención, memoria episódica, habilidad visoespacial, función ejecutiva, atención-concentración, lenguaje y orientación temporo-espacial. La puntuación máxima es 30, estableciéndose el PC en 26 puntos.

Tabla 1. Principales test de *screening* y estudios de validación en España

Test	Abreviatura	Aspectos cognitivos evaluados	Validación en España
Mini-Mental State Examination	MMSE	Orientación, memoria, atención, lenguaje, praxia	Blesa *et al*., 2001[19] Cacho *et al*., 2010[20] Carnero Pardo *et al*., 2013[21] Ferrero-Arias *et al*., 2001[22] Rami *et al*., 2009[23]
Addenbrooke's Cognitive Examination III	ACE-III	Atención/orientación, memoria, fluencia, lenguaje, función visuoespacial	Matías-Guiu *et al*., 2015[24]
Rowland Universal Dementia Assessment Scale	RUDAS	Orientación visuoespacial, praxia, visuo-construcción, juicio, memoria, fluencia semántica	Coelho-Guimarães *et al*., 2021[25] Ramos-Ríos *et al*., 2009[26]
Montreal Cognitive Assessment	MoCA	Memoria, habilidad visuoespacial, funciones ejecutivas, atención, memoria de trabajo, lenguaje, orientación temporal	Gallego *et al*., 2009[27]
Memory Impairment Screen	MIS	Memoria	Böhm *et al*., 2005[28] Carnero-Pardo *et al*., 2011[29]
Fototest	Fototest	Memoria	Carnero Pardo *et al*., 2007[30] Carnero-Pardo *et al*., 2011[29] Carnero-Pardo *et al*., 2012[31] Carnero Pardo *et al*., 2013[21]
Test del Reloj	Test del Reloj	Habilidad visuoespacial, praxia, memoria	Cacho *et al*., 2010[20] Carnero Pardo *et al*., 2013[21]
The Mini Linguistic State Examination	MLSE	Capacidad lingüística (componente motor, fonología, sintaxis, conocimiento semántico)	Matias-Guiu *et al*., 2021[32]

A diferencia del MMSE, ha demostrado ser útil no solo para la detección de demencia, sino también para pacientes con DCL. Esto puede ser debido a la inclusión de pruebas de funcionamiento ejecutivo, visoespacial, y memoria de trabajo, así como tareas de recuperación de memoria más complejas[39,40].

La versión de validación en castellano se muestra como un instrumento útil para el diagnóstico de DCL y demencia. La puntuación total es de 30 puntos, estableciéndose el PC <21 (S = 0,714, E = 0,745) para diferenciar sujetos sin deterioro cognitivo de sujetos con DCL y, con un punto de corte <14 (S = 0,843, E = 0,710) sujetos sin deterioro cognitivo de sujetos con demencia[41].

***Addenbrooke's Cognitive Examination III* (ACE-III)[42]**: con el objetivo de mejorar algunas de las limitaciones de otros test de cribado, se desarrolló el ACE-III, siendo un test de cribado que aporta información más completa de diferentes dominios cognitivos como atención, memoria, fluencias, lenguaje, praxis constructiva y función visoespacial.

La validación española fue llevada a cabo por Matias-Guiu *et al*.[24], y ha demostrado ser una herramienta válida para el diagnóstico de demencia, mostrando una mayor capacidad discriminatoria que el MMSE. La puntuación total es sobre 100 puntos, obteniéndose 5 puntuaciones de los 5 dominios evaluados. Los PC óptimos son: para EA (CDR = 0,5) es 73/74 para ACE-total y 15/16 para ACE-memoria; para EA (CDR = 1) 63/64 para ACE-total y 13/14 para ACE-memoria; y para demencia (de cualquier tipo) 65/66 para ACE-total.

Por otro lado, existe una versión abreviada del ACE-III, el Mini-ACE, el cual incluye los 5 ítems más sensibles para el diagnóstico de demencia, específicamente de la EA. La puntuación máxima es de 30 puntos, y el sistema de administración y puntuación es el mismo que para el ACE-III. Ambos test han demostrado gran precisión diagnóstica, permitiendo una discriminación casi perfecta entre pacientes con EA y controles[43].

***Rowland Universal Dementia Assessment Scale* (RUDAS)[44]**: herramienta de cribado diseñada para minimizar el sesgo educativo y a influencia de factores socioculturales que presentan algunos de los test de cribado más frecuentemente utilizados[44]. Está compuesto por seis ítems que exploran la memoria reciente, la orientación corporal, las praxias motoras, praxia visoconstructiva, el juicio y el lenguaje.

Ha sido comparado con el MMSE, y muestra ser tan sensible como este y con mayor especificidad[26]. Se trata de una herramienta útil para el cribado de demencias en atención primaria (AP) permitiendo la discriminación de pacientes con DCL y demencia[25]. La puntuación máxima es 30 puntos, y el PC que se ha considerado como más útil es 21/22 ya que es el que ha demostrado mayor sensibilidad para el diagnóstico de demencia.

***Memory Impairment Screen* (MIS)[45]**: test breve específico de memoria que evalúa el recuerdo libre y facilitado de 4 palabras, incluyendo una tarea distractora no semántica intercalada entre la codificación y el recuerdo. Fue desarrollado por Buschke[45], situando el PC <4 puntos el más efectivo para demencia en general y EA. Muestra una sensibilidad para detectar demencia del 80 % y una especificidad del 96 %. La sensibilidad para el diagnóstico de EA es mayor (87 %), como es esperable en un test que solo evalúa memoria[38].

Ha sido validado en España en unidades especializadas de deterioro cognitivo, y los resultados obtenidos han sido semejantes a la validación original[28,46,47].

Como principal limitación encontramos que se trata de un test centrado en la evaluación de un solo dominio cognitivo, y que no puede aplicarse a sujetos iletrados.

FOTOTEST (TF)[48]: test basado en el mismo principio teórico que el MIS pero intenta solventar las limitaciones que este presenta. Utiliza fotografías de objetos reales, en lugar de palabras, de tal forma que asegura una adecuada validez ya que incluye ítems específicos de aprendizaje y memoria (episódica y semántica), lenguaje (denominación) y función ejecutiva (fluencias).

El mejor PC es ≤27. Es útil para discriminar entre sujetos sanos y personas con demencia, clasificando correctamente al 86,7 % de los sujetos. Estos resultados no resultan influidos por el nivel educativo ni por la alfabetización, lo que supone una ventaja y lo hace más adecuado en poblaciones con bajo nivel educativo.

Se han desarrollado datos normativos en pacientes neurológicos sin deterioro cognitivo que incluye

Figura 2. Resumen del estudio de las propiedades de las baterías neuropsicológicas

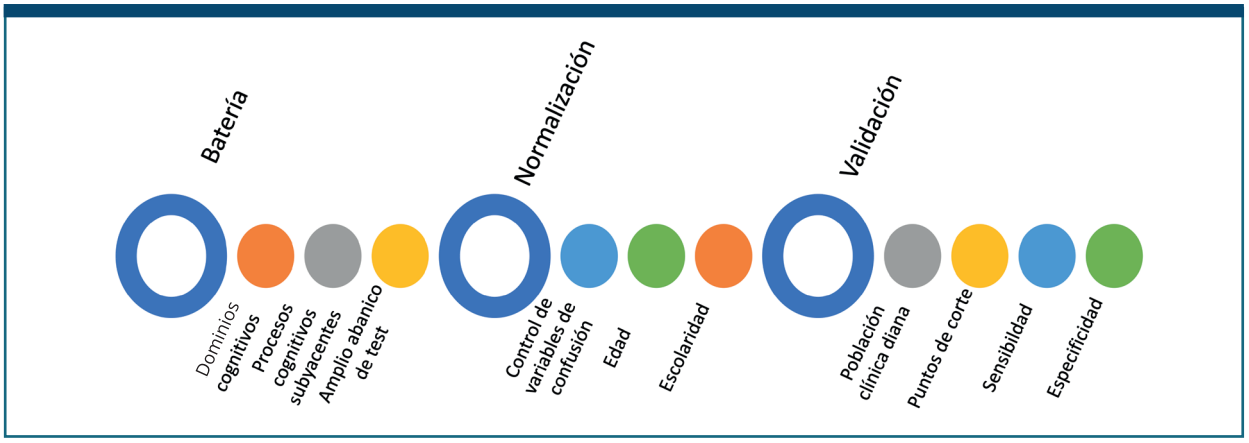


Tabla 2. Instrumentos de evaluación más utilizadas en el ámbito de la EA, EP y EM

	Batería	Aspectos cognitivos	Referencia
Enfermedad de Alzheimer	*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease: CERAD*	Fluencia verbal (categórica); denominación; memoria (aprendizaje, recuerdo diferido, reconocimiento); praxia constructiva (copia de figuras geométricas); funciones ejecutivas (atención dividida)	Morris *et al*., 1989[66]
	Alzheimer's Disease Assessment Scale: ADAS-COG	Lenguaje (denominación, comprensión, expresión oral); memoria (recuerdo de instrucciones, recuerdo de listas de palabras, reconocimiento); praxis (praxia ideomotora, construcción, ideatoria); orientación	Rosen *et al*., 1984[67]
	Mattis Dementia Rating Scale	Funciones ejecutivas (iniciación/perseveración); praxia constructiva (copia); abstracción (similitudes y diferencias, razonamiento inductivo); memoria (recuerdo verbal)	Mattis, 1988[68]
Enfermedad de Parkinson	*Parkinson's disease - cognitive rating scale: PD-CRS*	Atención, memoria de trabajo, memoria, funciones ejecutivas, denominación, praxia	Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009[69]
	Scales for Outcomes in PD Cognition: SCOPA-COG	Memoria, atención funciones ejecutivas, habilidad visuoespacial	Verbaan *et al*., 2007[70]
	Mattis Dementia Rating Scale	Atención, funciones ejecutivas, praxia, memoria, habilidad visuoespacial	Llebaria *et al*., 2008[69]
Esclerosis múltiple	*Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery: BRNB*	Velocidad de procesamiento, atención, memoria verbal y visual, memoria de trabajo, fluencia fonémica	Rao *et al*., 1991[71]
	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis: MACFIMS	Velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, memoria verbal y visual, funciones ejecutivas	Benedict *et al*., 2002[72]
	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis: BICAMS	Velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, memoria verbal y visual	Langdon *et al*., 2012[73]

datos desagregados permitiendo identificar alteraciones en dominios específicos, y no basándose solo en la puntuación global, ya que alteraciones en ciertos dominios podrían resultar enmascaradas por puntuaciones normales o elevadas en otros[49].

Test del reloj (*Clock Drawing Test*, CDT)[50]: test que se ha utilizado ampliamente como un método cognitivo rápido para detectar la demencia, especialmente en AP. Explora dominios como atención, memoria remota, capacidad visoespacial, praxias visoconstructivas y funciones ejecutivas.

La tarea consiste en agregar números en una esfera previamente dibujada y establecer una hora específica. Existen dos condiciones de aplicación: «copia» (se pide la reproducción lo más exacta posible de un reloj) y «ejecución la orden» (se pide al sujeto que

dibuje el reloj con los números ordenados correctamente y que las manecillas marquen una hora determinada). La puntuación máxima que se puede obtener es de 10 puntos en cada modalidad de aplicación. Se realiza una valoración de las características y la presencia de cada elemento (esfera, números y manecillas del reloj). El PC para la condición «a la orden» es de 6 puntos y «a la copia» de 8 puntos.

En nuestro medio, la versión mejor validada obtiene una sensibilidad del 92,8 % y una especificidad del 93,5 %[51]. En el estudio realizado por Cacho *et al*.[20] para analizar si el CDT discriminaba mejor entre EA y DCL e individuos sanos, con el sistema de puntuación de 0-10, se comprobó cómo el CDT fue altamente sensible y específico en la detección de EA leve, aunque fue menos preciso en la detección de DCL. Sin embargo, funcionó bien para descartar a aquellos pacientes sin DCL.

Una de las limitaciones que encontramos al analizar el CDT, es que se han propuesto varios métodos para el sistema de puntuación del test, y cada uno utiliza una metodología e instrucciones diferentes para dibujar el reloj. Al comparar los sistemas de puntuación, no se ha observado que exista un sistema superior en términos de validez predictiva[52].

Test transculturales: recientemente la evaluación neuropsicológica transcultural ha cobrado mayor relevancia, surgiendo así nuevos instrumentos de cribado que intentan minimizar el impacto de variables como el sexo, la escolaridad, el idioma materno o diferentes aspectos raciales o étnicos[53]. En este sentido, cabe destacar el test ***Cross-Cultural Dementia Screening Test*** **(CCD)** validado recientemente en España para pacientes con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple[54-56]. El CCD consta de tres subtest: el test de los Objetos, el test Sol-Luna y el test de los Puntos. Permite la evaluación de memoria, atención y funciones ejecutivas. En la misma línea, el test ***Brief Assessment of Impaired Cognition*** **(BASIC)** combina tareas de recuerdo libre con clave, fluencia semántica y preguntas dirigidas al cuidador y paciente para obtener una puntuación máxima de 25[57]. El test ***Multicultural Cognitive Examination*** **(MCE)**[58] fue desarrollado a partir de la batería *European Cross-Cultural Neuropsychological Test Battery* (CNTB)[59], incluyendo el test *Recall of Pictures Test*, la tarea de fluencia semántica y el test *Clock Reading Test*. De este modo, permite la evaluación de memoria episódica, lenguaje/funciones ejecutivas y habilidad visoespacial, con una puntuación máxima de 100.

The Mini Linguistic State Examination **(MLSE)**[32,60]: test breve cuyo objetivo es la valoración de la capacidad lingüística, la clasificación clínica y el seguimiento de los síndromes afásicos progresivos. Está compuesto por 11 subtest para la valoración de los dominios frecuentemente afectados en la afasia progresiva primaria. Engloba los principales dominios de producción y comprensión del lenguaje, como el componente motor del habla, el conocimiento semántico, la fonología y la sintaxis.

El rendimiento en la prueba se califica de acuerdo con cuatro dominios lingüísticos (motor, fonología, conocimiento semántico, y sintaxis) o sobre una puntuación de 100. La puntuación por dominios puede ayudar a identificar el patrón de deterioro del lenguaje del paciente, ayudando a clasificar según los diferentes subtipos de afasia. Por otro lado, el cálculo de la puntuación global resulta más útil para fines de detección y seguimiento.

4.2 Baterías de evaluación

Las baterías neuropsicológicas permiten una evaluación amplia y detallada de todos los dominios cognitivos. Sin embargo, su administración resulta más larga y su interpretación más compleja, por lo que estos instrumentos quedan reservados para personal con formación específica en el ámbito de la neuropsicología.

El principal objetivo de las baterías es detectar aquellos dominios afectados, controlando por variables con un potencial sesgo en el rendimiento cognitivo, llamadas **variables de confusión**. En el ámbito neuropsicológico, destaca el papel de la edad y la escolaridad. De este modo, las puntuaciones brutas obtenidas en los distintos test que forman la batería neuropsicológica serán ajustadas atendiendo a la edad y años de escolaridad del paciente.

El proceso por el cual las puntuaciones brutas se convierten en puntuaciones ajustadas en función de alguna característica de la persona se denomina **normalización**. Los estudios de normalización permiten obtener distintas tablas que facilitan la conversión de puntuaciones brutas a ajustadas. Existen diferentes tipos de puntuaciones ajusta-

das (ej. percentiles, puntuaciones Z, puntuaciones T, etc.), destacando entre otras las puntuaciones escalares. Dichas puntuaciones incluyen un rango de 2 a 18, considerando puntuaciones menores a 5 como deficitarias, puntuaciones iguales a 6 como rendimiento límite, puntuaciones iguales a 10 como puntuaciones en la media de acuerdo con las características de la persona y puntuaciones entre 7 y 18 como normales en el dominio evaluado.

Junto con los procesos de normalización, es de gran importancia disponer de estudios de **validación** (Figura 2). En el ámbito clínico, los estudios de validación se centran principalmente en establecer los puntos de cortes correspondientes a un test que alcancen la mejor clasificación posible entre grupo de pacientes y grupo de participantes cognitivamente sanos. De este modo, es posible establecer un punto de corte que permita clasificar entre afectación cognitiva o cognitivamente sano.

Actualmente, existen diferentes tipos de baterías neuropsicológicas. Las mejores baterías permiten explorar todos los **dominios cognitivos** y los **procesos subyacentes**. Así, un test de memoria explorará no solo los procesos de consolidación y aprendizaje, sino también la codificación, recuerdo libre, recuerdo con clave y reconocimiento. Del mismo modo, las baterías más recomendadas muestran una alta capacidad para señalar como deficitarios los dominios afectados (siendo esta característica conocida como **sensibilidad**) y, al mismo tiempo, no indicará déficit en aquellos dominios que no están afectados (denominando esta característica **especificidad**).

En nuestro medio, destacan dos baterías estandarizadas, normalizadas y validadas específicamente para población española: la batería **Neuronorma**[13] y la batería **Normacog**[61]. Ambas baterías permiten una evaluación completa de diferentes dominios cognitivos, como son: atención, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales.

La especialización de algunos instrumentos ha dado lugar también a baterías específicas para patologías neurológicas concretas. La Tabla 2 recoge baterías específicas en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la esclerosis múltiple (EM). No obstante, baterías como Neuronorma han sido validadas en diferentes ámbitos como la EA y otras demencias[62-64] y la EM[65].

Durante la administración de test neuropsicológicos es importante seguir las instrucciones de cada prueba. En concreto, es importante seguir las pautas para presentar la prueba (normalmente requiere la lectura literal de instrucciones), revisar el tipo de ayudas que se pueden ofrecer en caso de dificultad, comprobar los requisitos que se deben dar para cancelar el test, atender al límite de tiempo establecido si lo hubiera y conocer el sistema de puntuación del test.

Tras la aplicación y corrección de las pruebas, las baterías neuropsicológicas permiten trazar distintos perfiles cognitivos que ayudarán en la interpretación de los resultados y en la evaluación, existiendo diferentes perfiles cognitivos en función de las patologías neurológicas. Dichos perfiles cognitivos contribuirán, no solo en los procesos diagnósticos, sino que también ayudarán en la planificación de las sucesivas intervenciones neuropsicológicas.

5. INTERVENCIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Una vez hecho el diagnóstico de deterioro cognitivo, uno de los posibles tratamientos que se pueden ofrecer a las personas que presenten deterioro en uno o varios dominios cognitivos es la intervención cognitiva.

La **intervención cognitiva** incluye un amplio espectro de estrategias y tratamientos para mejorar las capacidades cognitivas con el fin último de mejorar la calidad de vida de la persona. Se fundamenta en la idea de la plasticidad del sistema nervioso, pudiendo modificar las conexiones cerebrales mediante la estimulación[1].

La intervención cognitiva un tratamiento basado en la evidencia, que se fundamenta en tres aspectos básicos[5].

- **Restauración**: la restauración de una función cognitiva se basa en el entrenamiento de ese específico dominio cognitivo con el objetivo de mejorar ese dominio hasta alcanzar un desempeño preservado. El objetivo también es la generalización de esa capacidad cognitiva a la vida diaria.

- **Compensación**: en entrenamiento en compensación se focaliza en aprender estrategias o es-

timular mediante mecanismos alternativos, y mejorar otras funciones cognitivas que puedan compensar ese déficit específico.

- **Sustitución**: esta estrategia se lleva a cabo cuando la persona presenta un gran deterioro en ese dominio cognitivo. En este caso, la persona se ayuda de objetos externos para suplir el déficit de ese dominio cognitivo. Por ejemplo, ante un problema de memoria, se utiliza un diario o calendario.

Otra estrategia adicional que se puede emplear es la de **optimización**. La estrategia de optimización se basa en maximizar el correcto funcionamiento de este dominio específico. Esto se puede llevar a cabo realizando la misma tarea cada vez de forma más compleja.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la intervención cognitiva en la mejora de funciones cognitivas en diferentes patologías como son diagnóstico de deterioro cognitivo leve[74], accidente cerebrovascular[75], enfermedades neurodegenerativas como la EP[76], EM[77], y trastornos psiquiátricos, como son la depresión[78], el trastorno bipolar y la psicosis[79].

Además, se ha demostrado que la intervención cognitiva no solo mejora las funciones cognitivas, sino que también esta mejora puede evidenciarse a nivel cerebral en diversas patologías, como por ejemplo diagnóstico de deterioro cognitivo leve[80], EA[81], esquizofrenia[82], EP[83], EM[84], entre otras.

6. PUNTOS CLAVE

- **Neuropsicología clínica**

  Ciencia enmarcada dentro de las neurociencias, que tiene como objetivo el estudio de la relación entre el cerebro y la conducta cuyos ámbitos de aplicación son la investigación, la descripción, el diagnóstico, y la intervención.

- **Evaluación neuropsicológica**

  Se centra en el estudio de la expresión conductual de disfunciones cerebrales con el objetivo de describir el rendimiento cognitivo en diferentes funciones y habilidades del paciente.

- **Dominios o funciones cognitivas**

  Los procesos mentales que permiten realizar acciones o conductas, resolver problemas y situaciones procesar correctamente la información del entorno y poder recordarlas posteriormente.
- **Atención**

  La capacidad de seleccionar un estímulo dentro de un contexto que será procesado en mayor medida que el resto, inhibiendo el resto de información.

- **Memoria**

  Función cognitiva que permite aprender, retener, y recuperar la información guardada. Pudiendo diferenciar memoria a corto plazo y a largo plazo; memoria declarativa y procedimental; memoria anterógrada y retrógrada.

- **Funciones ejecutivas**

  La capacidad o capacidades para llevar a cabo una conducta de manera eficaz, creativa y socialmente aceptada. Entre las diferentes capacidades destacan: programación de la actividad motora, inhibición de respuestas inmediatas, abstracción, resolución de problemas, flexibilidad cognitiva, regulación del comportamiento.

- **Lenguaje**

  Sistema para representar y comunicar ideas. Puede descomponerse en: comprensión verbal, expresión verbal, fluidez verbal, denominación y repetición.

- **Habilidad visoespacial**

  Podemos diferencias tres capacidades:

  La capacidad visoperceptiva permite el procesamiento visual y por consiguiente, el reconocimiento de cada uno de los elementos o cualidades que componen esa determinada imagen u objeto. La capacidad visoespacial se puede definir como la capacidad para percibir el espacio y de localizar el objeto en su ubicación correcta respecto a nuestro cuerpo. La capacidad visoconstructiva, es la habilidad de coordinar la percepción del espacio con la respuesta motora para realizar una acción/tarea.

- **Teoría de la mente**

  Habilidad para entender y predecir las creencias, intenciones y emociones, y conductas de otra persona.

- **Empatía**

  Capacidad de generar una respuesta emocional en la persona ante situaciones de otras personas.

- **Test de *screening***

  Test cognitivos breves son pruebas que permiten valorar el estado cognitivo global del sujeto de forma rápida y sencilla. Son instrumentos diseñados para obtener una primera aproximación y constituyen el primer paso en la detección de los trastornos cognitivos.

- **Baterías neuropsicológicas**

  Conjunto de test cognitivos que permiten una evaluación amplia y detallada de todos los dominios cognitivos. Su administración es larga y compleja y su principal objetivo es detectar aquellos dominios afectados, controlando por variables con un potencial sesgo en el rendimiento cognitivo.

- **Intervención neuropsicológica**

  Conjunto de estrategias y tratamientos para mejorar las capacidades cognitivas con el fin último de mejorar la calidad de vida de la persona. Se fundamenta en la idea de la plasticidad del sistema nervioso y comprende tres aspectos básicos: restauración, compensación y sustitución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Portellano JA, Ardila A, Rosselli M, Baddeley A, Wilson B, A.Garcia-Molina, J.Peña-Casanova. Neuropsicología clínica. [Internet]. Gesbiblo,. Cejudo JM, editor. Neurosciences and History. Madrid: Editorial El Manual Moderno; 2020. Available from: https://nah.sen.es/vmfiles/vol8/NAHV8N42020150_160ES.pdf
2. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment, 5th ed. Neuropsychological assessment, 5th ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2012.
3. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS. Neuropsychological assessment. Oxford University Press, USA; 2004.
4. Peña-Casanova J. Exploración neuropsicológica de la enfermedad de Alzheimer. En R. Alberca y S. Pousa-López (Eds.), Enfermedad de Alzheimer y otras demencias (3a ed.) (pp. 211-224). Madrid Editor Médica Panam. 2006.
5. Mateer C. Introducción a la rehabilitación cognitiva, Av Piscol Clin Latinonot. 2003;21(10).
6. Lezak MD. Assessment for rehabilitation planning. Neuropsychol Rehabil. New York, NY, US: The Guilford Press; 1987. p. 41-58.
7. Ardila, A. & Rosselli M. Neuropsicología clínica. Moderno. EEM, editor. 2007.
8. Baddeley A, Wilson B. Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. Brain Cogn [Internet]. 1988;7(2):212–230. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0278262688900310
9. Atenas TL, Ciampi Diaz E, Venegas Bustos J, Uribe San Martín R, Cárcamo Rodríguez C. Cognición Social: Conceptos y Bases Neurales. Revista chilena de neuro-psiquiatría. scielocl ; 2019. p. 365-376.
10. Evans JJ. Basic concepts and principles of neuropsychological assessment. Handb Clin Neuropsychol. Oxford University Press Oxford; 2003;15-26.
11. Cimino CR. Principles of neuropsychological interpretation. Clin Guid to Neuropsychol Assess. Psychology Press; 2014. p. 79-120.
12. Miller DI, Halpern DF. The new science of cognitive sex differences. Trends Cogn Sci. Elsevier; 2014;18(1):37-45.
13. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Aguilar M, Casas L, Molinuevo JL, Robles A, Rodríguez D, Barquero MS, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Molano A, Alfonso V, Sol JM, Blesa R. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for Boston naming test and token test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):343-354. PMID: 19648582
14. Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, Palomo R, Aranciva F, Peña-Casanova J. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. Neurologia. 2012;27(6):319-329. PMID: 22405214
15. Peña-Casanova J. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona Revisado. Masson Barcelona; 2005.
16. Cummings; JL, Mega M, Gray; K., S. Rosenberg-Thompson, M, D.A. Carusi; J. Gornbein D. The Neuropsy-

chiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. 1994;34(2):74-7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741091 PMID: 12741091

17. Jungwirth S, Zehetmayer S, Bauer P, Weissgram S, Tragl KH, Fischer P. Screening for Alzheimer's dementia at age 78 with short psychometric instruments. Int Psychogeriatrics. 2009;21(3):548-559. PMID: 19327204.
18. Philpot M. The clock-drawing test: A critique. Int Psychogeriatrics. 2004;16(3):251-256. PMID: 15559750.
19. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, Peña-Casanova J, DEMentia NGNorma of C and FI for. Clinical validity of the "mini-mental state" for Spanish speaking communities. Neuropsychologia [Internet]. 2001;39(11):1150-1157. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527552
20. Cacho J, Benito-León J, García-García R, Fernández-Calvo B, Vicente-Villardón JL, Mitchell AJ. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? J Alzheimer's Dis JAD [Internet]. 2010;22(3):889-896. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858951
21. Carnero Pardo C, Cruz Orduña I, Espejo Martínez B, Cárdenas Viedma S, Torrero García P, Olazarán Rodríguez J. [Effectiveness of the Mini-Mental State for detection of cognitive impairment in primary care]. Aten Primaria [Internet]. 2013;45(8):426-433. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656713001534/pdfft?md5=8fd9f170a2f39da64376d47b9de066d8&pid=1-s2.0-S0212656713001534-main.pdf&isDTMRedir=Y
22. Ferrero-Arias J, Sánchez-Saudinós M, Lamet-Gil I. [Five by five test. A brief instrument for the detection of cognitive impediment in clinical settings]. Neurologia [Internet]. 2001;16(6):254-261. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423042
23. Rami L, Bosch B, Valls-Pedret C, Caprile C, Sánchez-Valle Díaz R, Molinuevo JL. [Discriminatory validity and association of the mini-mental test (MMSE) and the memory alteration test (M@T) with a neuropsychological battery in patients with amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease]. Rev Neurol [Internet]. 2009;49(4):169-174. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621317
24. Matias-Guiu JA, Fernández de Bobadilla R, Escudero G, Pérez-Pérez J, Cortés A, Morenas-Rodríguez E, Valles-Salgado M, Moreno-Ramos T, Kulisevsky J, Matías-Guiu J. Validation of the Spanish version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia. Neurologia [Internet]. 2015;30(9):545-551. Available from: http://files/213/Matias-Guiu et al. 2015. Validation of the Spanish version of Addenbrooke's.pdf
25. Coelho-Guimarães N, Garcia-Casal JA, Díaz-Mosquera S, Álvarez-Ariza M, Martínez-Abad F, Mateos-Álvarez R. [Validation of RUDAS: A screening tool for dementia in Primary Health Care settings]. Aten Primaria [Internet]. 2021;53(5):102024. Available from: http://files/280/Coelho-Guimarães et al. 2021. Validation of RUDAS A screening tool for dementi.pdf
26. Ramos-Ríos R, Mateos-Álvarez R, López-Moríñigo J. Cribado de demencia en una población con un bajo nivel de instrucción. Validación de la versión española del RUDAS (Rowland Universal Dementia Assessment Scale). Psicogeriatría. 2009;11:89-99.
27. Gallego, M. L., Ferrándiz, M. H., Garriga, O. T., Nierga, I. P., López-Pousa, S., & Franch J V. (PDF) Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares [Internet]. Alzheimer Real Invest Demenc. 2009 [cited 2020 May 14]. p. 4–11. Available from: https://www.researchgate.net/publication/228740373_Validacion_del_Montreal_Cognitive_Assessment_MoCA_Test_de_cribado_para_el_deterioro_cognitivo_leve_Datos_preliminares
28. Böhm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones Úbeda S. Versión Española del Memory Impairment Screen (MIS): Datos normativos y de validez discriminativa. Neurologia. 2005;20(8):402-411.
29. Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S, Espinosa-Garcia M, Saez-Zea C, Vilchez-Carrillo R, Hernandez-Torres E, Navarro-Espigares JL. Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. BMC Neurol. England; 2011 Jul;11:92. PMID: 21801419.
30. Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Sazo P, Feria Vilar I, Pérez Navarro MJ, Ruiz Jiménez J, Vilchez Carrillo R, Montoro Ríos MT. [Diagnostic accuracy of the Phototest for cognitive impairment and dementia]. Neurologia [Internet]. 2007;22(10):860-869. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18040903
31. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, De la Vega Cotarelo R, Gurpegui M. Estudio FOTOTRANS: Estudio multicéntrico sobre la validez del Fototest en condiciones de práctica clínica. Neurologia. 2012;27(2):68-75. PMID: 21889232
32. Matias-Guiu JA, Pytel V, Hernández-Lorenzo L, Patel N, Peterson KA, Matías-Guiu J, Garrard P, Cuetos F. Spanish Version of the Mini-Linguistic State Examination for the Diagnosis of Primary Progressive Aphasia. J Alzheimer's Dis [Internet]. 2021 Sep 14;83(2):771-778. Available from: https://www.

medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&-doi=10.3233/JAD-210668 PMID: 34366355
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-198. PMID: 1202204.
34. Lobo A, Ezquerra J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El miniexamen, cognoscitivo (un "test" sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos) [Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients). 1979;(I):33-39.
35. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Group & N. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. Neuropsychologia. 2001;39:1150-7.
36. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini Mental State Examination: A Comprehensive Review. J Am Geriatr Soc. 1992;40(9):922-935.
37. Kraemer HC, Moritz DJ, Yesavage J. Adjusting Mini-Mental State Examination scores for age and educational level to screen for dementia: correcting bias or reducing validity? Int Psychogeriatr. 1998;1998(10):43-51.
38. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. Neurologia. 2011;26(7):425-433. PMID: 21345539.
39. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin, I..., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53:695-699.
40. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer´s Disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013;27(1):37-43.
41. Lozano-Gallego M et al. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. Alzheimer Real e Investig en Demenc. 2009;(43):4-11.
42. Hsieh S, Schubert S, Hoon C, Mioshi E, Hodges JR. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2013;36(3-4):242-250. PMID: 23949210.
43. Matias-Guiu JA, Valles-Salgado M, Rognoni T, Hamre-Gil F, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Comparative diagnostic accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for screening of Alzheimer disease. Dement Geriatr Cogn Disord. Karger Publishers; 2017;43(5-6):237-246.
44. Storey JE, Rowland JTJ, Conforti DA, Dickson HG. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS): A multicultural cognitive assessment scale. Int Psychogeriatrics. 2004;16(1):13-31. PMID: 15190994.
45. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB. Screening for dementia with the memory impairment screen. Neurology, 1999;52(2):231.
46. Barrero-Hernández FJ, Vives-Montero F, Morales-Gordo B. Evaluación de la versión española del Memory Impairment Screen. Rev Neurol,. 2006;43(1):15-9.
47. Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. Rev Neurol,. 2005;40(1):644-8.
48. Carnero C, Montoro MT. Test de las Fotos. Rev Neurol. 2004;39(9):801-806.
49. Carnero Pardo C, Carrera Muñoz I, Triguero Cueva L, López Alcalde S, Vílchez Carrillo R. Valores normativos del Fototest en pacientes neurológicos sin deterioro cognitivo. Neurología. 2022;37(1):45-52.
50. Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Lea & Febiger; 1972.
51. Cacho Gutiérrez LJ, García García R, Arcaya Navarro J, Vicente Villardón JL, Lantada Puebla N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol [Internet]. 1999 [cited 2020 Mar 23];28(07):648. Available from: https://www.neurologia.com/articulo/98501
52. Mainland BJ, Amodeo S, Shulman K. No Title. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(2):127-36.
53. Matias-Guiu JA, Delgado-Álvarez A. Novel cognitive screening tests to address new clinical priorities and cultural diversity. Eur J Neurol [Internet]. 2023;30(4):799-801. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36445003
54. Goudsmit M, Uysal-Bozkir Ö, Parlevliet JL, van Campen JPCM, de Rooij SE, Schmand B. The Cross-Cultural Dementia Screening (CCD): A new neuropsychological screening instrument for dementia in elderly immigrants. J Clin Exp Neuropsychol [Internet]. 2017;39(2):163–172. Available from: http://files/8221/Goudsmit et al. 2017. The Cross-Cultural Dementia Screening (CCD) A new.pdf
55. Delgado-Álvarez A, Delgado-Alonso C, Goudsmit M, García-Ramos R, Gil-Moreno MJ, Valles-Salgado M, Díez-Cirarda M, Zamarrón-Cassinello MD, Matías-Guiu J, Matias-Guiu JA. Validation of the cross-cultural dementia screening test in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Front Psychol [Internet]. 2022;13:1043721. Available from: http://files/8224/Delgado-Álvarez et al. 2022. Validation of the cross-cultural dementia screenin.pdf

56. Delgado-Álvarez A, Delgado-Alonso C, Goudsmit M, Gil MJ, Díez-Cirarda M, Valles-Salgado M, Montero-Escribano P, Hernández-Lorenzo L, Matías-Guiu J, Matias-Guiu JA. Validation of a brief cross-cultural cognitive screening test in Multiple Sclerosis. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2022;67:104091. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35963204
57. Jørgensen K, Nielsen TR, Nielsen A, Waldorff FB, Waldemar G. Validation of the Brief Assessment of Impaired Cognition and the Brief Assessment of Impaired Cognition Questionnaire for identification of mild cognitive impairment in a memory clinic setting. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2020;35(8):907-915. Available from: http://files/8229/Jørgensen et al. 2020. Validation of the Brief Assessment of Impaired Cog.pdf
58. Nielsen TR, Segers K, Vanderaspoilden V, Beinhoff U, Minthon L, Pissiota A, Bekkhus-Wetterberg P, Bjørkløf GH, Tsolaki M, Gkioka M, Waldemar G. Validation of a brief Multicultural Cognitive Examination (MCE) for evaluation of dementia. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2019;34(7):982-989. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30901493
59. Nielsen TR, Segers K, Vanderaspoilden V, Beinhoff U, Minthon L, Pissiota A, Bekkhus-Wetterberg P, Bjørkløf GH, Tsolaki M, Gkioka M, Waldemar G. Validation of a European Cross-Cultural Neuropsychological Test Battery (CNTB) for evaluation of dementia. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2019;34(1):144-152. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30246268.
60. Patel N, Peterson KA, Ingram R, Storey I, Cappa SF, Catricala E, Patterson KE, Ralph MAL, Rowe JB, Garrard P. The Mini Linguistic State Examination (MLSE): a brief but accurate assessment tool for classifying Primary Progressive Aphasias. medRxiv. 2020;2020.06.02.20119974.
61. del Pino Sáez R, Peña Lasa J, Schretlen DJ, Ibarretxe Bilbao N, Ojeda del Pozo N. Estudio multicéntrico de normalización y estandarización de instrumentos neuropsicológicos en personas sanas para población española: metodología y características del proyecto Normacog. Rev Neurol. 2015;61(02):57.
62. Sánchez-Benavides G, Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Gramunt N, Molinuevo JL, Gómez-Ansón B, Aguilar M, Robles A, Antúnez C, Martinez-Parra C. Cognitive and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project). J Alzheimer's Dis. IOS Press; 2014;41(3):887-901.
63. García-Escobar G, Puig-Pijoan A, Puente-Periz V, Fernández-Lebrero A, María Manero R, Navalpotro-Gómez I, Suárez-Calvet M, Grau-Rivera O, Contador-Muñana J, Cascales-Lahoz D, Duran-Jordà X, Boltes N, Pont-Sunyer MC, Ortiz-Gil J, Carrillo-Molina S, López-Villegas MD, Abellán-Vidal MT, Martínez-Casamitjana MI, Hernández-Sánchez JJ, Padrós-Fluvià A, Peña-Casanova J, Sánchez-Benavides G. NEURONORMA Cognitive Battery Associations with Cerebrospinal Fluid Amyloid-β and Tau Levels in the Continuum of Alzheimer's Disease. J Alzheimer's Dis. IOS Press; 2023;Preprint:1-19.
64. Garcia Gutierrez F, Delgado Alvarez A, Delgado Alonso C, Díaz Álvarez J, Pytel V, Valles Salgado M, Gil MJ, Hernández Lorenzo L, Matías Guiu J, Ayala JL, Matias Guiu JA. Diagnosis of Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia with machine learning aided neuropsychological assessment using feature engineering and genetic algorithms. Int J Geriatr Psychiatry. 2021;(July):1-13.
65. Matías-Guiu JA, Sánchez-Benavides G, Rivera-Àvila N, Cortés-Martínez A, Delgado-Alonso C, Delgado-Álvarez A, Montero P, Pytel V, Matías-Guiu J, Peña-Casanova J. Validation of the Neuronorma battery for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord [Internet]. Elsevier B.V.; 2020;42(February 2020):102070. Available from: https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102070. PMID: 32330845.
66. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The consortium to establish a registry for alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of alzheimer's disease. Neurology. 1989;39(9):1159-1165. PMID: 2771064.
67. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry [Internet]. 1984;141(11):1356–1364. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6496779
68. Mattis S. Dementia rating scale: professional manual. Psychological Assessment Resources. Psychol Assess Resour. 1988.
69. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Martínez-Corral M. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc [Internet]. 2008;23(11):1546-1550. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546326
70. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop H a. M, van Hilten JJ. Cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2007;78(11):1182-1187. Available from: http://files/335/Verbaan et al. - 2007 - Cognitive impairment in Parkinson's disease.pdf
71. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology [Internet].

1991;41(5):685-691. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2027484

72. Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, Munschauer F. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. Clin Neuropsychol [Internet]. 2002;16(3):381-397. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607150
73. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung HP, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RHB. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Mult Scler [Internet]. 2012;18(6):891–898. Available from: http://files/379/Langdon et al. 2012. Recommendations for a Brief International Cognitiv.pdf
74. Hu M, Wu X, Shu X, Hu H, Chen Q, Peng L, Feng H. Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis. J Neurol [Internet]. 2021;268(5):1680–1688. Available from: https://doi.org/10.1007/s00415-019-09522-7
75. Rogers JM, Foord R, Stolwyk RJ, Wong D, Wilson PH. General and Domain-Specific Effectiveness of Cognitive Remediation after Stroke: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Neuropsychol Rev. Neuropsychology Review; 2018;28(3):285-309. PMID: 30006801
76. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2015 Nov;85(21):1843-1851.
77. Goverover Y, Chiaravalloti ND, O'Brien AR, DeLuca J. Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: An Updated Review of the Literature From 2007 to 2016. Arch Phys Med Rehabil. 2018 Feb;99(2):390-407.
78. Thérond A, Pezzoli P, Abbas M, Howard A, Bowie CR, Guimond S. The Efficacy of Cognitive Remediation in Depression: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. J Affect Disord. 2021 Apr;284:238-246.
79. Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G, Wykes T. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA psychiatry. 2021 Aug;78(8):848-858.
80. Belleville S, Clement F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. Brain. Research Centre, Institut Universitaire de Geriatrie de Montreal 4565 Queen Mary Montreal, Quebec, Canada H3W 1W5. sylvie.belleville@umontreal.ca; 2011 Jun;134(Pt 6):1623-1634.
81. van Paasschen J, Clare L, Yuen KS, Woods RT, Evans SJ, Parkinson CH, Rugg MD, Linden DE. Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. Neurorehabil Neural Repair. Bangor University, Bangor, UK.; 2013 Jun;27(5):448-459.
82. Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, Prasad KMR, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry. American Medical Association; 2010;67(7):674-682.
83. Díez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J, Cabrera Zubizarreta A, Lucas Jiménez O, Gómez Esteban JC, Gómez Beldarrain MÁ, Ibarretxe Bilbao N. Long term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease. Eur J Neurol. Wiley Online Library; 2018;25(1):5-12.
84. Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. Brain Imaging Behav [Internet]. Neuropsychology and Neuroscience Laboratory, Kessler Foundation Research Center, 300 Executive Drive, suite 70, West Orange, NJ, 07052, USA.; 2014;8(3):394-402. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/22706694

CAPÍTULO 93

Neuroinformática y telemedicina

Roberto López Blanco
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

Álvaro Sánchez Ferro
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

Nos encontramos ante la cuarta Revolución Industrial, también conocida como «digital» o «4.0». Los avances tecnológicos más emergentes que la caracterizan se fundamentan en la inteligencia artificial, biotecnología, telecomunicaciones, internet de las cosas (IoT), impresión 3D, robótica, computación cuántica, entre otras cosas[1].

Las potenciales aplicaciones de estas tecnologías al campo de las neurociencias son numerosas y su impacto actual en la neurología es notable[2]. En este contexto de cambio y actualización constante, de digitalización de la sociedad e interconexión digital, es nuestro deber conocer las herramientas digitales disponibles al alcance del neurólogo clínico para mejorar la asistencia sanitaria[3].

Este capítulo, se centrará en la neuroinformática y telemedicina como pilares tecnológicos de la asistencia neurológica actual. Pretende mostrar al neurólogo en formación, los conceptos básicos en estas tecnologías novedosas, sus principales aplicaciones clínicas y su potencial repercusión en la neurología «4.0» de la que podrán formar parte activa en años venideros.

2. NEUROINFORMÁTICA

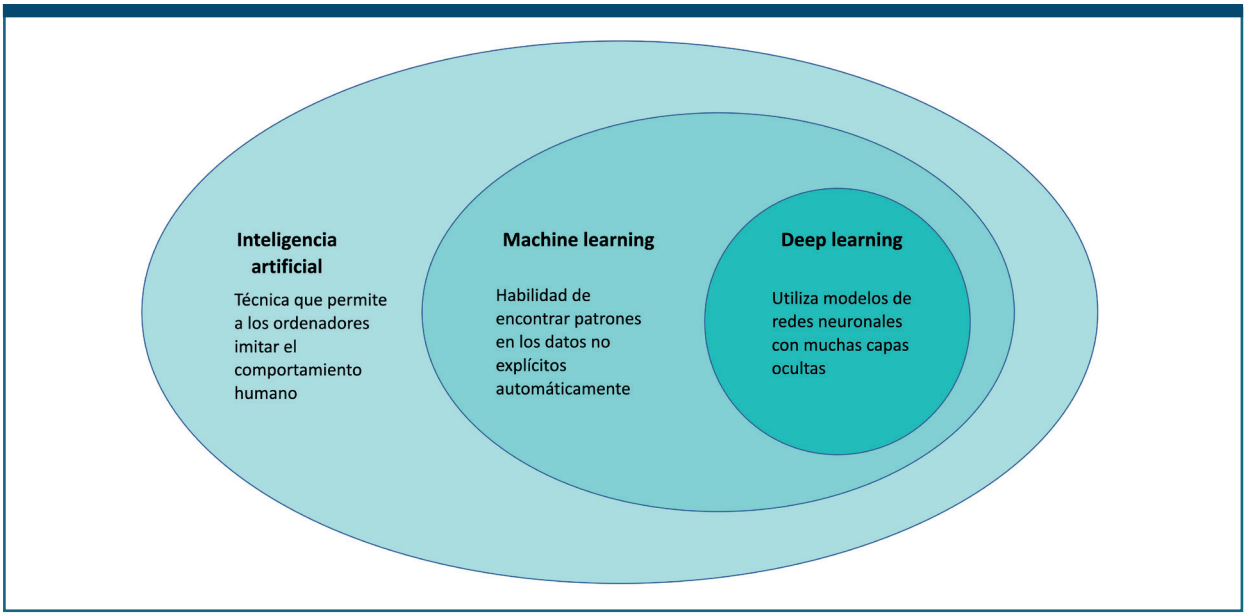
Es la aplicación de modelos computacionales y herramientas analíticas informáticas al campo de la neurociencia. Se fundamenta principalmente en la integración y análisis detallado de grandes volúmenes de datos[4]. Su importancia en el campo de investigación es notable pero progresivamente se está empezando a trasladar a entornos de la práctica clínica[5].

La neuroinformática se encarga del desarrollo de herramientas y bases de datos para el manejo, distribución, análisis y modelado de datos neurocientíficos[6]. Estas herramientas permiten el análisis de datos masivos conocidos como *big data*. Algunas de las técnicas informáticas de análisis de datos masivos más usadas son el aprendizaje automático, de máquinas o *machine learning*, aprendizaje profundo o *deep learning*, y la inteligencia artificial (Figura 1)[5,7].

Uno de los principales objetivos de la neuroinformática es el desarrollo de modelos computacionales del sistema nervioso y procesos neuronales que ayuden a comprender mejor su funcionamiento en condiciones normales y a explicar cómo se producen sus enfermedades[6]. Más allá de los procesos fisiológicos o fisiopatológicos, también se pueden encuadrar en ella, el diseño de aplicaciones informáticas o *software* de ayuda a la práctica clínica, que buscan la medición objetiva o cualitativa de variables o procesos neurológicos, establecer pronósticos y tratamientos individualizados de los pacientes, e incluso labores docentes de promoción de la salud y educación sanitaria de pacientes y profesional sanitario.

Un ejemplo donde destacan las aplicaciones informáticas en neurología son los dispositivos médicos portátiles o *wearables*, específicamente diseñados para su uso en neurología o bien personalizaciones de dispositivos comerciales mediante *software* o *apps*[8-10]. Particularmente, los dispositivos *smart* (término anglosajón que significa «inteligente, listo,

Figura 1. Esquema de las características principales de la inteligencia artificial, *machine learning* y *deep learning*



Adaptado de Pedersen M *et al.*[5,7].

experto»), han conquistado los hogares de las sociedades industrializadas, son capaces de registrar estímulos, procesar y enviar a distancia la información registrada desde el lugar en que están situados, permitiendo innumerables aplicaciones de uso. Entre ellas, integran diversas funcionalidades de registro (vídeo, imagen, voz, sensores inerciales, sensores ópticos etc.) con una gran capacidad de análisis (microprocesadores de alto rendimiento). Por ello, representan una de las herramientas más versátiles y con mayor potencial de impacto en el campo de la neurología en el siglo XXI.

Con el crecimiento incesante de numerosos dispositivos portátiles y aplicaciones informáticas o *software* relacionado con la salud, las principales autoridades sanitarias han puesto el foco en su regulación considerándolos como dispositivos médicos. La normativa de dispositivos médicos establece distintos niveles de menor a mayor riesgo desde I a IV (FDA) o de I, IIa, IIb, III respectivamente UE (normativa MDR) si bien estas clasificaciones no son totalmente equivalentes[11-13] (Tabla 1). Otra clasificación europea es la IVDR que establece riesgos de A (dispositivos no críticos) a D (dispositivos críticos).

En el caso concreto de los *software* en la UE existe una normativa armonizada y específica (IEC 62304) que se centra en la seguridad y es independiente de los sistemas de clasificación del MDR y el IVDR, que establece tres clases de riesgo para el *software*: A) no puede causar ningún daño; B) puede causar daños menores, como lesiones; C) puede causar daños importantes como lesiones graves o la muerte[14].

En esta sección, inicialmente presentaremos de forma didáctica para el neurólogo en formación las principales herramientas informáticas de análisis de datos a gran escala. Seguidamente, describiremos de forma resumida sus aplicaciones en los distintos campos de la neurología y algunos recursos informáticos que pueden utilizarse en el estudio de las enfermedades neurológicas. Por último, profundizaremos en la telemedicina por ser una de las aplicaciones más prácticas de las tecnologías de la información y comunicación.

2.1 Tecnología de análisis de datos a gran escala y ciencia de datos

Las técnicas de análisis de datos masivos como *machine learning* y *deep learning*, así como la inteligencia artificial suponen el grupo de tecnologías de neuroinformática emergentes más prometedoras de nuestra era con numerosas aplicaciones en neurología[3,5]. Gracias a la creación de unos algoritmos matemáticos, el desarrollo de procesadores informáticos cada vez más potentes junto a la capacidad de registro de gran cantidad de datos, se consiguen métodos computacionales para el análisis de gran cantidad de variables, que superan a los métodos estadísticos

Tabla 1. Categorización del riesgo de *software* de los dispositivos médicos en la UE según normativa MDR[13]

Estado del cuidado de la salud o condición del paciente	Impacto de la información aportada por el *software* a la decisión de cuidado		
	Alto	Medio	Bajo
	Tratamiento o diagnóstico	Guiar el manejo clínico	Información de manejo clínico
Crítico	III	IIb	IIa
Serio	IIb	IIa	IIa
No serio	IIa	IIa	IIa

Nótese que esta clasificación no incluye la clase I, que correspondería al resto de *software* no encuadrable en estas características, sin impacto clínico ni en el cuidado de la salud del paciente.

tradicionales. Estas herramientas permiten la creación y optimización de modelos que se aproximen a la realidad estudiada con una mayor precisión, colocando al usuario en una posición de ventaja en la toma de decisiones del ámbito al que se aplique[7].

2.1.1 Conceptos básicos sobre el funcionamiento de la tecnología de análisis de datos a gran escala

- **Definiciones**

  La inteligencia artificial es el área del conocimiento de las ciencias de la computación cuyo objetivo es el desarrollo de soluciones tecnológicas que posean la capacidad de resolver problemas de manera análoga a la inteligencia humana[7] (Figura 1).

  El aprendizaje automático, también conocido como *machine learning* o aprendizaje de máquina, es el conjunto de herramientas computacionales que por medio de algoritmos de aprendizaje permite la resolución de un problema específico a través de la experiencia sin la necesidad de ser programado explícitamente.

  El aprendizaje profundo o *deep learning*, es una técnica de aprendizaje automático diseñada siguiendo el modelo biológico de redes neuronales, que mejora su funcionamiento con la observación de nuevos datos y adapta su aprendizaje a través de múltiples capas de redes neuronales.

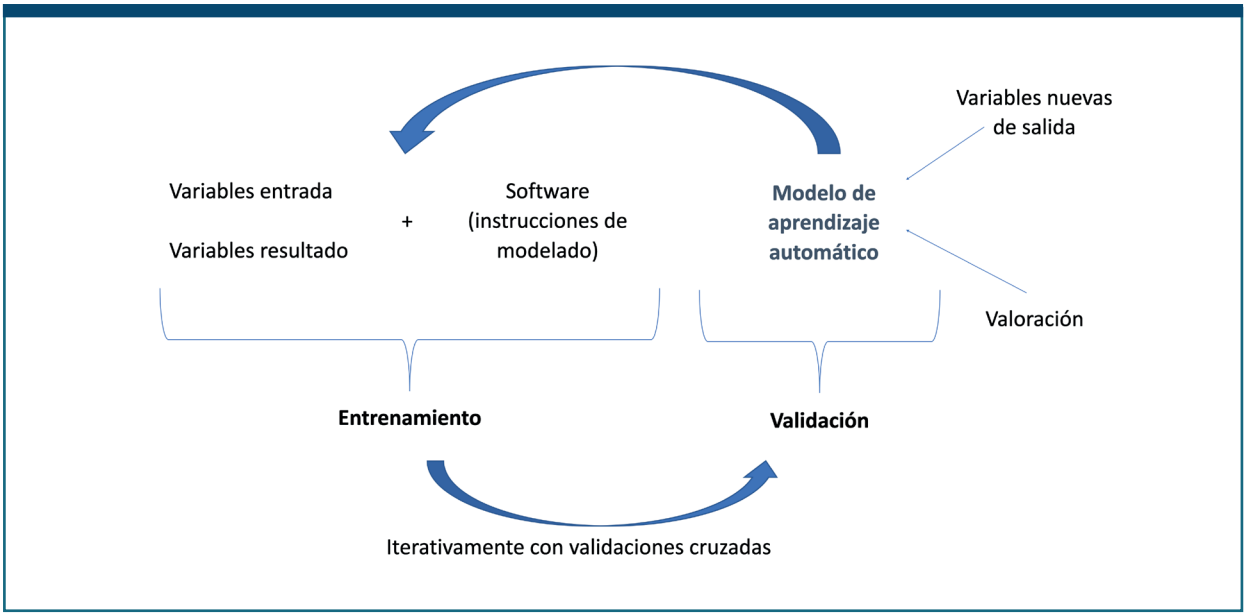
  Por último, la ciencia o minería de datos es el campo interdisciplinar que se encarga de la extracción del conocimiento de los datos a través de la aplicación sistemática de estos métodos computacionales y matemáticos en un campo de estudio concreto. El aprendizaje automático y profundo son dos de sus herramientas más conocidas. Reúne equipos interdisciplinares basados en tres pilares básicos: matemáticas y estadística, ciencias de la computación y el campo de estudio al cual se le añade valor y conocimiento, en nuestro caso, la neurología[7].

- **Funcionamiento general**

  Las técnicas de *machine learning, deep learning* o inteligencia artificial, en general (Figura 2) permiten el ajuste de un modelo usando unas instrucciones matemáticas y unos datos estructurados que impliquen información de calidad para la resolución del problema. El resultado será la creación de un modelo que permitirá realizar clasificaciones, predicciones o identificar patrones en un nuevo conjunto de datos de forma fiable.

  Para crear estos modelos hace falta desarrollar un **algoritmo** que es el conjunto de instrucciones matemáticas de modelaje y que generalmente se basan en diferentes maneras de separar grupos de datos. Todos los algoritmos se desarrollan usando unas **variables de entrada** que son el conjunto de datos sobre el que los algoritmos aprenden y actúan y unas **variables de salida** o **resultado** que corresponden al objetivo a ajustar. Los métodos para desarrollar estos algoritmos pueden ser supervisados, no supervisados o semi-supervisados. Los algoritmos de **aprendizaje automático supervisados** se usan en problemas donde las variables de entrada están etiquetadas en grupos concretos conocidos a priori que sirven para el ajuste del modelo, para que los discrimine o tengan en cuenta. Por ejemplo, en un estudio sobre el valor pronóstico del tipo de ictus (pequeño vaso, gran vaso completo, gran vaso parcial) sobre su discapacidad a tres meses, de-

Figura 2. Esquema del proceso de aprendizaje automático



Adaptado de López-Blanco R *et al.*[7].

bemos conocer las variables de entrada (tipo de ictus, como factor pronóstico) y variables de salida (grado de discapacidad y supervivencia) para entrenar el modelo.

Por el contrario, existen algoritmos **no supervisados** en los que la procedencia de los datos no está totalmente definida y permiten ajustar modelos que nos permitan aprender información relevante del problema desde esos datos (Tabla 2). Aprovechando el ejemplo anterior, imaginemos como variables de entrada (discapacidad y supervivencia a tres meses de los pacientes), y el modelo no contaría con los tipos de ictus existentes, intentando agrupar o explorar si existen semejanzas entre el conjunto de datos de los pacientes atendiendo a su discapacidad y supervivencia.

Los modelos semi-supervisados combinan el uso de datos etiquetados y no etiquetados. Usan una pequeña cantidad de datos etiquetados junto a una gran cantidad de datos no etiquetados lo que permite mejorar de forma considerable la exactitud del aprendizaje.

El primer paso para desarrollar un algoritmo es su **entrenamiento** en base a los datos. Este es el proceso de aprendizaje en que se ajustan los parámetros matemáticos del modelo. Los modelos suelen requerir después una validación en la que se pone a prueba cómo de bien funciona el modelo desarrollado (Figura 2).

En este proceso y para que el funcionamiento sea generalizable o extrapolable a futuros datos que tenga que «clasificar» el modelo, es importante que ambos procesos se realicen de una forma independiente para evitar sesgos. Generalmente esto se hace dividiendo los datos en un conjunto de datos de entrenamiento y un conjunto de datos de validación. Hay diferentes maneras de realizar esta separación destacando los métodos de validación cruzada aleatoria, de *leave-one-out, K-fold cross-validation*. En la validación cruzada aleatoria se dividen aleatoriamente el conjunto de datos de entrenamiento y conjunto de datos de prueba. La validación cruzada dejando uno fuera o *leave-one-out cross-validation* implica separar los datos de forma que para cada iteración tengamos una sola muestra para los datos de prueba y todo el resto conformando los datos de entrenamiento. Permite que el error sea muy bajo, a expensas de un nivel computacional muy costoso por el elevado número de iteraciones y se utiliza mucho en neurociencias por requerir de menos volumen de datos, siendo quizás el método que menos asegura la generalización posterior de los resultados a datos nuevos. En la validación cruzada de K iteraciones o *K-fold cross-validation* los datos

Tabla 2. Esquema de los principales algoritmos usados en el ámbito del aprendizaje automático

Grupos de algoritmos	Supervisado		No supervisado	
	Datos etiquetados		Conocimiento de variables entrada pero NO de las de salida	
	Supervisado	**Semi-supervisado**	**No supervisados**	**Aprendizaje por refuerzo**
Resolución de problemas y técnicas de *Machine Learning*	- **Análisis de clasificación** (detección): Variable objetivo discreta • Regresión logística • Árboles de decisión • Clasificación de Naïve Bayes • Bosques aleatorios (*Random forest*) **- Análisis de regresión** (predicciones): Variable objetivo continua • Regresión lineal (utiliza datos continuos) • Regresión logística (utiliza datos discretos) • Árboles de decisión • *Deep Learning*	Uso de datos etiquetados y no etiquetados	**Método exploratorio o de análisis** **Resolución de problemas:** • *Clustering*, agrupamientos de co-ocurrencia • Evaluación de perfiles de datos	**Sistema de prueba y error** Objetivo de aprendizaje para obtener recompensa específica a medio-largo plazo

de muestra se dividen en K subconjuntos. Uno de los subconjuntos se utiliza como datos de prueba y el resto (K-1) como datos de entrenamiento. El proceso de validación cruzada es repetido durante K iteraciones, con cada uno de los posibles subconjuntos de datos de prueba. Una manera común de usarlo es utilizar una validación cruzada de 5 o 10 iteraciones (5 o 10-*fold cross-validation*).

2.1.2 Aplicaciones específicas de la tecnología de análisis de datos a gran escala en neurología: Sistemas inteligentes basados en bioinformática

Potencialmente las técnicas de análisis de datos masivos podrían aplicarse a cualquier subespecialidad de la neurología con fines fundamentalmente diagnósticos y pronósticos, pero también para individualización de tratamientos[3].

Estas técnicas están integradas en programas o *software* bioinformáticos. Estos programas bioinformáticos pueden utilizarse en ordenadores o sistemas inteligentes como *smartphones*, *smart-watches* o incluso dispositivos médicos portátiles específicamente diseñados. A su vez, este *software* puede formar parte de plataformas en red, lo que permite aumentar su radio de actuación e impacto, alcanzando cualquier lugar mientras disponga de conexión a internet y un dispositivo inteligente.

En este apartado, no pretendemos describir exhaustivamente los dispositivos basados en inteligencia artificial aprobados, ni apoyar ninguno en concreto, sino que mostraremos ejemplos de aquellos que por sus características y posibilidades de uso puedan ser más relevantes en la neurología actual. Para una información más detallada, recomendamos acudir a la literatura especializada[3,7,15].

Destacan tres ámbitos tecnológicos de mayor impacto en neurología: análisis avanzado de neuroimagen, dispositivos portátiles o *wearables* y *aplicaciones móviles* dentro de la denominada *mHealth*[2], que describiremos a continuación en este orden.

Neuroimagen

El mayor impacto de estas técnicas de aprendizaje automático lo encontramos en la neurorradiología[2,16]. Permiten el estudio de la neuroanatomía cerebral en condiciones de salud y envejecimiento normal y detectar desviaciones de la normalidad en situaciones patológicas.

- **Neurovascular**

  Algunos ejemplos prácticos de estas herramientas los encontramos en el análisis de neuroimagen precoz (fundamentalmente TC y

angio-TC) en el ictus isquémico y hemorrágico por medio de los *software*[17] (los datos de sensibilidad —Se— y especificidad —Sp— incluidos son los reportados en los estudios de validación para esa muestra específica):

- **Aidoc**[18]: identifica de forma automática hemorragia cerebral (Se 95 %, Sp 99 %) y oclusión de gran vaso (para M1: Se 92 %, Sp 94 %). Utiliza algoritmos de *deep learning*. De momento tiene solo aprobación FDA.

- **Avicenna.AI**[19]: detecta hemorragia cerebral (Se 91 %, Sp 97 %), oclusión de gran vaso (Se 97 %, Sp 97 %), cálculo automatizado del ASPECTS con mapa de colores. Usa algoritmos de *deep learning*, y tiene la capacidad de clasificación y notificación de resultados. Tiene marcado CE y aprobación FDA.

- **Brainomix**[20]: permite cuantificación del volumen de hemorragia, cálculo del ASPECTS, volumen con cambios isquémicos precoces y volumen del core del infarto, así como detección de cualquier oclusión de gran vaso (Se 84 %, Sp 96 %) y de oclusiones proximales (Se 92 %, Sp 98 %). Tiene marcado CE.

- **Methinks Stroke Suite**[21]: en la línea del resto, identifica signos de trombosis de grandes vasos en TC basal (Se 83 %, Sp 85 %). También tiene aplicaciones para angio-TC y detectar hemorragias en TC basal. Tiene marcado CE.

- **RapidAI**[22]: posee distintas aplicaciones. Identifica y clasifica la hemorragia cerebral (Se 98 %, Sp 99 %), ASPECTS, oclusión de gran vaso (Se 97 %, Sp 96 %), valoración de circulación colateral. Tiene aplicaciones para TC perfusión y RM perfusión que identifica el *missmatch* y circulación colateral. Tiene marcado CE y aprobación FDA.

- **Viz.ai**[23]: identifica, clasifica hemorragia cerebral, oclusión de gran vaso (Se 96 %, Sp 94 %), y mapas de perfusión cerebral con TC perfusión. Posee aprobación FDA.

- **Esclerosis múltiple**

  También se aplican técnicas de análisis avanzado de neuroimagen para la detección de lesiones desmielinizantes y diagnóstico de esclerosis múltiple[24]. Se han propuesto múltiples métodos de segmentado automático de las lesiones, pero la segmentación manual realizada por expertos aún sobrepasa el funcionamiento de estos algoritmos, debido a los retos que plantean la intensidad de las lesiones de la EM, con variabilidad de formas, rango de señal en resonancia, y múltiples localizaciones anatómicas que no siempre se restringen a sustancia blanca. Por ello, son necesarias técnicas de redes neuronales convolucionales o *convolutional neural networks*, que seleccionan, extraen características y clasifican atendiendo a un proceso de prueba y error. Estos procesos son computacionalmente más exigentes y requieren mayor duración de procesamiento con manejo de numerosos hiperparámetros, por lo que se han elaborado estrategias de transferencia de aprendizaje o *transfer learning* que aprovechan redes neuronales entrenadas previamente para una tarea similar. Por ejemplo, con este método se pueden usar redes neuronales entrenadas para distinguir corteza cerebral de sujetos con enfermedad de Alzheimer con respecto a pacientes sanos, y permitir que la red neuronal esté familiarizada con la neuroimagen de resonancia y la fase de modelado de hiperparámetros sea más fácil y corta. De esta forma DenseNet permite una precisión diagnóstica de esclerosis múltiple del 98,2 %[25].

- **Otras enfermedades neurológicas**

  A su vez las técnicas de análisis de neuroimagen avanzado se pueden aplicar a la detección de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes como son la enfermedad de Alzheimer[26] y enfermedad de Parkinson[27].

- **Otras aplicaciones en neurociencias**

  Por último, la inteligencia artificial y sus técnicas afines pueden ayudar a la búsqueda de terapias modificadoras de enfermedades neurológicas, por medio de herramientas de ensayos clínicos *in silico* como por ejemplo, son IBM Watson for Drug Discovery® y CATNIP (*Creating A Translational Network for Indication Prediction*), para análisis automatizado de estructura química y características biológicas de multitud de fármacos que permiten reducir tiempo e inversión necesaria en la reproposición de fármacos comercializados en otras indicaciones[28,29].

Wearables

El segundo ámbito tecnológico de notables aplicaciones de la inteligencia artificial son los dispositivos portátiles o *wearables*[2].

- **Trastornos del movimiento**

  Su mayor desarrollo lo encontramos en los trastornos del movimiento en los que existen distintos dispositivos comercializados para la medición de los síntomas motores (temblor, bradicinesia) así como con posibilidad de detección de caídas, deterioro fin de dosis, discinesias, fluctuaciones y *freezing* de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson[8,30]. Ejemplos de estos dispositivos son KinesiaTM, Personal KinetiGraph®, PDMonitor®, STAT-ON®, Mobility Lab System-APDM®, Neptune y Move-Monitor McRoberts.

- **Neurovascular**

  Existen distintos *wearables* comercializados (Apple Watch 6, AliveCor KardiaMobile o KardiaMobile 6L, Fitbit Sense, Samsung Galaxy Watch 3, Withings Scanwatch ECG) que permiten la detección de fibrilación auricular encontrando muy buenos datos de precisión diagnóstica 98-100 % cuando se excluyen los registros no concluyentes. Estos oscilan entre un 17-26 %, lo que reduce la sensibilidad de detección a un 60-85 % dependiendo del dispositivo[31].

- **Epilepsia**

  Existe *software* basado en IA de un *wearable* para la detección de crisis epilépticas llamado Embrace 2[32]. Este *wearable* utiliza algoritmos de aprendizaje automático supervisado. Analiza señales de actividad física fisiológica para identificar patrones anormales que se asocian con crisis epilépticas, presentando una sensibilidad 92-100 % para la detección de crisis generalizadas tónico-clónicas, con una tasa de falsas alarmas baja, 0,2-1 por día. Este *wearable* además dispone de una plataforma online EMPATICA para la monitorización de las crisis[33]. Otro sistema que permite predecir crisis, mjn-SERAS registra la actividad eléctrica del cerebro a través de un dispositivo de colocación auricular, en el canal auditivo y tiene como funcionalidad principal lanzar un aviso cuando el riesgo de crisis de epilepsia es elevado[34]. Por último, otro dispositivo es el Persyst 14 EEG Review and Analysis Software que usa información del EEG permite calcular la probabilidad de una crisis con una sensibilidad 78,2 %. Esta herramienta usa algoritmos avanzados de redes neuronales.

- **Otras aplicaciones**

  En cefaleas, existen sensores portátiles integrados en un parche de colocación cutánea (Brainguard) que miden cambios fisiológicos y hemodinámicos a través de la piel y permiten predecir la aparición de crisis de migraña[35]. Además existen dispositivos portátiles, como Nerivio[36], aprobados por la FDA, con fines terapéuticos. Utiliza la estimulación nerviosa periférica eléctrica por medio de un dispositivo con forma de brazalete, para inducir modulación condicionada del dolor en pacientes con migrañas.

  Por último, pueden utilizarse *wearables* para la monitorización de la actividad física de pacientes con enfermedades neuromusculares como la esclerosis lateral amiotrófica[37] así como en otros campos como la oncología, sueño etc., si bien su análisis exhaustivo excede los propósitos de este capítulo.

Aplicaciones móviles (mHealth)

El crecimiento exponencial del uso de los dispositivos inteligentes o *smart* (como *smartphones, smart-watches, smartbands, tablets*, etc.) en los últimos años ha permitido en los países desarrollados que casi todos los individuos de la población dispongan de al menos un dispositivo. Estos dispositivos digitales permiten la instalación de aplicaciones informáticas con diversidad de funcionalidades. Su capacidad de telecomunicación con otros dispositivos los convierte en herramientas tecnológicas con múltiples funcionalidades, que ofrecen nuevas posibilidades de atención sanitaria en neurología[38].

Las aplicaciones informáticas o *apps* para estos dispositivos son programas informáticos, que permiten múltiples posibilidades de atención sanitaria. Forman parte de la denominada *mHealth*, o tecnología móvil. Consiste en el uso de dispositivos móviles inteligentes para facilitar información o asistencia sanitaria[39].

Ejemplos concretos de usos de *mHealth* son la recepción de información concerniente a la salud a modo de educación sanitaria sobre distintos trastornos neurológicos, el contacto con profesionales sanitarios para evaluación facultativa, o seguimiento objetivo funcionando como dispositivos *wearables*... etc. Una característica principal de estas *apps* es que normalmente integran distintas tecnologías, suelen estar asociadas a *wearables* y permiten incorporar herramientas de análisis de datos masivos, así como ejecutar distintas formas de telemedicina[2].

En este apartado, no pretendemos describir exhaustivamente las *apps* existentes en el mercado, ni recomendar ninguna en concreto, sino que mostraremos aquellas características más relevantes en la neurología actual y las posibilidades que ofrecen al usuario que podrá acudir a la literatura especializada para valorar su utilidad en la práctica.

En general, destacan las aplicaciones cuyo objetivo principal es facilitar la neurorrehabilitación de distintas enfermedades neurológicas, como por ejemplo ictus, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, etc.[40].

En los trastornos del movimiento existen numerosas aplicaciones para el seguimiento de la enfermedad de Parkinson, disponibles en los distintos repositorios de aplicaciones móvil[41-43]. Ofrecen distintas posibilidades de medición y monitorización de síntomas motores como temblor y bradicinesia, algunas permiten conexión con *wearables* (descritos con anterioridad) y plataformas de seguimiento objetivo.

En esclerosis múltiple existe un gran número de aplicaciones disponibles en los repositorios[44]. Fundamentalmente están orientadas a la rehabilitación así como para el seguimiento y autoevaluación personal[45]. En este aspecto destaca la aplicación Roche Floodlight que permite el seguimiento a través de la evaluación de tres dominios principales (cognición, función miembro superior y marcha/equilibrio)[46].

En cefaleas, la mayor parte de las aplicaciones para su manejo incluyen técnicas de modificación de hábitos de vida basadas en la evidencia, como por ejemplo técnicas de relajación[47]. Las *apps* más destacadas son: Migraine Trainer, Easeday: Headache and Migraine, y PainScale con elevadas valoraciones por sus usuarios. Además, las aplicaciones para cefaleas a menudo se centran en un aspecto particular como diario de síntomas (Ej. Migraine buddy, Miguard).

En el campo neurovascular existen distintas aplicaciones centradas en la prevención primaria que promocionan hábitos de vida saludables, buscan reducir los factores de riesgo cerebrovascular. A su vez existen *apps* que orientan en el manejo prehospitalario del ictus, una destacable en nuestro medio serían las versiones electrónicas de las escalas RACE y MADRID-DIRECT, que permite orientar las necesidades de traslado a centro intervencionista en base a criterios de severidad clínica. Por otra parte, existen numerosas *apps* que permiten el cálculo de escalas como por ejemplo el NIHSS (así como de otras escalas en neurología), si bien el mayor desarrollo de *apps* lo encontramos en las relacionadas con neurorrehabilitación post-ictus[40].

En epilepsia también existen aplicaciones para el seguimiento personal de los pacientes como Epilepsy Tool Kit, Young Epilepsy, Seizure Log, y My Seizure Diary[48].

Por último, en enfermedades neuromusculares, como la esclerosis lateral amiotrófica, pueden utilizarse aplicaciones para móvil para registrar la actividad física y seguir la evolución de enfermedad[37]. Además son destacables las aplicaciones que permiten asistencia a la comunicación verbal en enfermedades como la ELA[49].

2.2 Recursos informáticos de interés en investigación clínica

Existen numerosas herramientas informáticas que permiten al neurólogo clínico almacenar y analizar información relevante de interés de forma estructurada para llevar a cabo de forma autónoma estudios de investigación. Resumiremos aquellas que por su facilidad de acceso pueden ser de utilidad al neurólogo en formación.

2.2.1 Búsquedas bibliográficas

Son de interés los buscadores centralizados de artículos científicos indexados en The National Library of Medicine, de acceso libre (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/) con acceso a información biomédica y genómica, siendo la base de datos de Pubmed y su herramienta MeSH para términos normalizados dos de las herramientas más utilizadas. Entre otras fuentes de información de acceso libre está Cochrane, colección de base de datos con diferen-

tes tipos de evidencia independiente de alta calidad para informar la toma de decisiones sobre salud. Por último, es destacable por su facilidad de acceso la herramienta de Google Académico, que usa algoritmos de búsqueda de trabajos científicos y académicos, indexando sobre todo editoriales, bibliotecas, repositorios, o bases de datos bibliográficas, permitiéndote encontrar citas, enlaces de libros, artículos en revistas científicas de referencia, comunicaciones, informes, tesis y otros tipos de archivos de este ámbito.

Otras dos fuentes de datos de literatura científica, referencias bibliográficas y citas de publicaciones periódicas son Web of Science, (Clarivate Analytics) y Scopus (Elsevier). El acceso a estas fuentes es privado pero normalmente se obtiene acceso a través de licencias institucionales de organismos públicos o privados. En España, es la Fundación Española para la Ciencia y Tecnología, F.S.P. (FECYT) fundación pública dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación la que se encarga de gestionar el acceso a estos buscadores a través de instituciones colaboradoras dentro del Sistema Nacional de Salud y Universidades. Por último, el portal Embase (Excerpta Medica Data Base), propiedad de Elsevier (acceso privado) recoge información de todo el ámbito de la biomedicina.

2.2.2 Almacenamiento y citaciones bibliográficas

Permiten el almacenaje y clasificación de artículos científicos de forma estructurada, e incluso por medio de las versiones libres permiten un almacenamiento en la nube con límite de almacenamiento. Ejemplos son: Endnote, Mendeley, Zotero, Qiqqa, JabRef, ResearchGate, etc.

2.2.3 Bases de datos y herramientas estadísticas

Frente a los clásicos programas de acceso privado Microsoft Excel y Microsoft Access que permiten la creación de base de datos con la creación de fórmulas, formularios y análisis estadísticos, existen lenguajes de programación libre como R. Su entorno de desarrollo, RStudio, cuenta con numerosas librerías de acceso libre, permite operar con distintas bases de datos en multitud de formatos, así como pueden integrar funcionalidades de programación, análisis estadísticos y visualización de resultados. Otros programas estadísticos conocidos son SPSS, STATA, SAS... etc. pero su mayor inconveniente es que son de acceso privado.

Por otra parte, existen plataformas web online para recogida de datos como REDCap (Research Electronic Data Capture) que posibilita la creación de bases de datos seguras y sólidas en línea. Facilita el trabajo colaborativo y es una herramienta óptima para la investigación clínica, pues sus formularios permiten tanto cortes transversales como seguimientos longitudinales. Permiten la importación y exportación de datos con Excel y los programas estadísticos más habituales (SPSS, SAS, Stata, R). El *software* REDCap se distribuye a través del consorcio REDCap para proporcionar soporte informático a investigadores clínicos. Los miembros de la SEN pueden utilizar la herramienta REDCap de forma gratuita para propósitos de investigación no comerciales. Una gran ventaja de este sistema es que cumple con las normativas HIPAA/GDPR de protección de datos, lo que permite trabajar con seguridad.

2.2.4 Programas de análisis de datos a gran escala

Entre los ejemplos de lenguajes de programación de acceso libre, que permiten el análisis de datos a gran escala destaca el lenguaje de programación de R y Python. Cuenta con numerosas librerías de acceso libre y compartido online, que permiten el desarrollo de soluciones *software* para proyectos de ciencia de datos. Para ello se requiere de un entorno de desarrollo, que es una aplicación informática que proporciona servicios y herramientas integrales para facilitar el desarrollo de un *software*. Ejemplos de entornos de desarrollo muy usados son RStudio y Anaconda, que permiten agilizar el desarrollo de soluciones tecnológicas y hacerlas más visuales. Este último ofrece un conjunto de herramientas como PyLab, Spyder o Jupyter para desarrollar soluciones implementadas en Python.

Otros lenguajes de programación y entornos de desarrollo son Mathlab o C++, más conocidos y usados en el campo de ingeniería. A diferencia de Python, requieren licencias privadas de uso y una curva de aprendizaje mayor.

2.3 Tecnologías de la información y comunicación

Los avances informáticos y de las telecomunicaciones han permitido el avance imparable de la telemedicina, permitiendo alcanzar lugares remotos mientras se disponga de un dispositivo inteligente (ordenador, móvil o equivalente) y una conexión telefónica o a internet.

En el campo de la salud, estas tecnologías han permitido complementar la asistencia sanitaria tradicional (limitada a entorno sanitario), atendiendo al paciente en su entorno de forma virtual por medio de la telecomunicación. E incluso ofrecen la posibilidad de obtener información del paciente en su entorno habitual («ecológica») de una manera activa o bien pasiva, gracias a los dispositivos de seguimiento portátil o *wearables*.

Telemedicina

La Organización Mundial de la Salud define telemedicina como: «aporte de servicios de atención sanitaria en los que la distancia supone un factor crítico, por medio de profesionales utilizando las tecnologías de información y comunicación para el intercambio de información válida para diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades y lesiones, investigación y evaluación así como para formación continuada en salud, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades en que viven»[50].

La telemedicina aplicada a la neurología se ha denominado teleneurología[51]. En los últimos años desde las sociedades científicas se ha resaltado la importancia de aprendizaje de estas novedosas herramientas y su inclusión en el currículum formativo de los residentes de neurología[52-55]. En una disciplina tan clínica como la neurología, en los que una buena observación es el pilar fundamental de la evaluación, la telemedicina nos ofrece la oportunidad de una evaluación remota especializada, salvando las barreras que suponen la distancia y el difícil acceso a especialistas en determinadas áreas geográficas. Diferentes estudios han objetivado que la telemedicina puede proporcionar una atención especializada similar a las consultas presenciales, ahorrando costes y tiempos de desplazamiento, siendo de especial interés en crisis sanitarias que obligan al distanciamiento social y el confinamiento[54,56,57].

Pese a ser una modalidad de asistencia creciente en la actualidad, aún no existe un marco legal específico para la teleneurología, ni tampoco para la telemedicina, ni en España, ni en Europa. Sin embargo, los aspectos legales de la telemedicina, recogidos en una legislación dispersa, serían adaptables a la teleneurología tanto en nuestro país como en el conjunto de la Unión Europea[54]. Aunque se aplican leyes, directivas y reales decretos como la Directiva 2011/24/UE del Parlamento y el Consejo Europeo, de marzo de 2011; la Ley General de Sanidad 14/1986, de 25 de abril; la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales; o el RD Ley 8/2020, de 17 de marzo entre otras[54], se hace necesario que el legislador diseñe un marco concreto para esta modalidad de asistencia, proporcionando seguridad jurídica tanto a los profesionales como a los usuarios.

- **Funcionamiento de la telemedicina**

  Los medios tecnológicos utilizados para realizar telemedicina pueden ser muy diversos: teléfono, móvil con cámara, *table*t, ordenador, robots... Se requiere además de una línea telefónica con conexión a internet de banda ancha para poder establecer la telecomunicación y un programa informático con encriptado de la información suficiente para establecer una comunicación confidencial y segura. Ejemplos de estas herramientas tecnológicas comercializadas pueden verse en la Tabla 3.

  Podemos clasificar la telemedicina atendiendo a diversas características[54,59]:

  Atendiendo al momento en que se realiza la valoración, existen fundamentalmente dos estrategias en telemedicina aplicables a la neurología[60]:

  - **Sincrónica**. La evaluación tiene lugar en tiempo real mediante audio (teleconferencia) o preferentemente a través de vídeo (videoconferencia) ya que permite una valoración completa.

  - **Asincrónica**. Primero se registra la información y se transmite para una posterior evaluación facultativa. Los servicios web son herramientas de telemedicina asincrónica, que a su vez pueden establecer puertas de acceso a estrategias sincrónicas como teleconferencias. Ejemplos de servicios web son distintos portales informáticos, capaces de integrar sistemas de comunicación en los que esté disponible el acceso a información de salud (historial del paciente) a la vez que pone en comunicación a paciente y profesional de una forma confidencial, respetando la protección de datos personales. En neurología, las herramientas asincrónicas más

Tabla 3. *Softwares* disponibles de videoconferencias

Opciones de *software*	Dirección web
Zoom	https://zoom.us/healthcare
Cisco Jabber	https://www.cisco.com/c/en/us/solutions/industries/healthcare.html#~provider-solutions
Vidyo	https://www.vidyo.com/video-conferencing-solutions/industry/telehealth
SBR Health	https://www.sbrhealth.com/
Doxy.me	https://doxy.me/
Bluejeans	https://www.bluejeans.com/use-cases/healthcare
Express Care online	https://my.clevelandclinic.org/online-services/express-care-online
V2MD by Medisprout	https://medisprout.com/v2md/
Medweb	https://www.medweb.com/
WhatsApp	https://www.whatsapp.com/
Skype for business	https://www.skype.com/es/business/
Polycom	https://www.poly.com/gb/en/solutions/industry/healthcare
In Touch Health	https://intouchhealth.com/
Univago	https://www.univago.com/
Coviu	https://www.coviu.com/
GlobalMed	https://www.globalmed.com/

Adaptado de MDS-Telemedicine Study Group[58,59].

importantes por su potencial y versatilidad son las que integran: dispositivos portátiles evaluación remota (*wearables*) y aplicaciones para móvil (*mHealth*) que permitan envío de archivos audio, vídeos, imágenes. Otras utilidades son: correo electrónico, chats diálogos web, e-consultas, e-interconsultas, cuestionarios estructurados para pacientes, revisiones no presenciales de resultados de pruebas etc.

Según la finalidad o prestación que ofrece la telemedicina se puede clasificar en: teleconsultas, teleorientación, cribado, telemonitorización, informes en remoto, teleformación, teletratamiento[61].

Las teleconsultas de neurología pueden tener una orientación multidisciplinar, con la participación de varios especialistas o equipos médicos, enfermería, fisioterapia, terapia ocupacional, etc.

En función del lugar en que se realiza y la presencia o ausencia de intermediario, inicialmente se crearon diversos enfoques o modelos principales para llevar a cabo la telemedicina[54,62] (Tabla 4).

Estos modelos clásicos, con el paso del tiempo han evolucionado adoptando diversas estrategias y ofreciendo múltiples opciones. En los últimos años, surge en América una nueva orientación de telemedicina dirigida al consumidor o *direct-to-consumer telehealth*[63,64] (Tabla 4). Su objetivo es ofrecer un servicio privado de valoración especializada, basada en servicios web, para establecer una teleconsulta o teleorientación médica de una forma sencilla, al alcance de cualquier persona con un teléfono móvil u ordenador con conexión a internet. Las aplicaciones de la *direct-to-consumer telehealth* en neurología aún son muy controvertidas, pero se están implementando en otras disciplinas (Jain *et al.*, 2019).

- **Aplicaciones de la telemedicina**

La telemedicina es aplicable a casi cualquier subespecialidad de la neurología[53,65]. Los campos de mayor desarrollo han sido las redes de atención al ictus también conocidas como teleictus o *telestroke*[66,67], seguimiento de pacientes con enfermedades neurodegenerativas como demencias y los trastornos del movimiento[53,59].

Tabla 4. Principales características de los modelos y estrategias para usar telemedicina

	Ventajas	Inconvenientes
Sincrónica	• Similar a una consulta presencial • Permite evaluar y resolver problemas de inmediato	• Evaluación limitada por la calidad del vídeo • Evaluación transversal
Asincrónica	• Ausencia de un tiempo prefijado • Potencial de recogida de información en períodos de tiempo (longitudinal)	• Demora en la identificación y resolución de problemas • No hay retroalimentación médico-paciente inmediata
Modelo canadiense	• Evita problemas de manejo informático • Evita la compra de equipo necesario para la telecomunicación • Permite una exploración más completa	• Desplazamiento a centro sanitario • Pueden obviarse problemas que solo se objetivan en el hogar
Modelo estadounidense	• Evita desplazamientos • Permite objetivar algunos problemas que solo acontecen en el hogar	• Necesidad de entrenamiento del paciente • Problemas con manejo del sistema informático
Direct-to-consumer-telehealth	• Práctico, fácil acceso a servicios de salud especializados • Estructuración • Rompe barreras geográficas/socio-culturales/económicas	• Ámbito privado • Orientadas a la solución (no al paciente) • Problemas de continuidad de cuidados • Controvertido en neurología

Adaptado de López-Blanco *et al.*[59].

Concretamente la telemedicina para el ajuste de terapias avanzadas a distancia (infusión de levodopa-carbidopa continua intestinal y apomorfina mediante telemedicina basada en vídeo) para la enfermedad de Parkinson se ha mostrado factible, eficiente y bien aceptados los ajustes[68,69]. Existen dispositivos de estimulación cerebral profunda que pueden ajustarse de forma remota[70-73], permitiendo ajustes del dispositivo de forma remota a través de la plataforma Neurosphere Virtual Clinic TM[74].

También se ha intentado usar la teleasistencia en pacientes con cefaleas[75], se han desarrollado teleconsultas en esclerosis múltiple[76] y trastornos neuromusculares[77]. Incluso para seguimiento de pacientes oncológicos y epilépticos la telemedicina es una opción a tener en cuenta[65]. En resumen, las aplicaciones son numerosas y generalizables a cualquier ámbito de la neurología.

- **Implementación de una teleconsulta neurológica**

A continuación resumimos las recomendaciones para implementar una teleconsulta que puede aplicarse para la neurología general[58] (Tabla 5).

- **Limitaciones de una teleconsulta neurológica**

Son numerosas las ventajas que puede aportar una teleconsulta sobre una tradicional; sin embargo, no está exenta de inconvenientes, que debemos conocer.

Las limitaciones fundamentales de la teleconsulta son la imposibilidad de explorar distintas partes del examen neurológico general, como vía visual, fondo de ojo, maniobras vestibulares, balance muscular, rigidez y pruebas de reflejos posturales. Cuando sea necesario evaluar estas funciones a raíz de la anamnesis es necesario concertar una visita presencial para su confirmación.

Por otra parte, la falta de presencialidad puede generar problemas de identificación de los interlocutores, acompañantes y entre el personal sanitario cuando la teleconsulta ejerza un enfoque multidisciplinar. Además pueden generarse recelos en algunos pacientes acostumbrados a las consultas tradicionales, dificultades inherentes al formato (ángulo de cámara o problemas de sonido), si bien estas últimas son potencialmente corregibles mediante prueba de vídeo y sonido antes de ejecutar la teleconsulta.

Tabla 5. Recomendaciones para implementar una teleconsulta en trastornos del movimiento. Nótese que estas son aplicables a cualquier ámbito de la neurología

	Elementos imprescindibles		
Requisitos técnicos	• Dispositivo físico: ordenador de sobremesa, portátil, *smartphone*, tableta, etc.	• Licencia del *software* o aplicaciones	• Conexión a internet de «banda ancha» (cable, WiFi o móvil)
Regulación legal de la actividad a desarrollar	• Cumplimiento de la normativa local e institucional (hospital)	• Cumplimiento de la normativa regional (Servicios de Salud de las CCAA)	• Cumplimiento de la normativa estatal (España y comunitaria: UE)
Determinación de la duración y costes de la teleconsulta	• Establecer una duración acorde a los objetivos de la teleconsulta	• En sistemas privados, establecer costes y honorarios profesionales del servicio de teleconsulta	
Preparación de la habitación de la videoconsulta	Asegurar el campo de visión de la cámara: • Fondo de color sólido no reflectante • Luz ambiental adecuada, evitando luces por detrás del interlocutor • Cuidar la vestimenta • Distancia del paciente a la cámara; 0,5-1 m • Colocación de una 2ª silla (2-3 m) para exploración (posibilidad de realizarla en un pasillo)	• Cierre de ventanas y puertas para evitar sombras o puntos ciegos que dificulten la observación y ruidos que entren del exterior	
Ejecución de la teleconsulta	• *Learning by doing* o «aprender haciendo»		

CCAA: Comunidades Autónomas; UE: Unión Europea. Tabla adaptada de las recomendaciones de la MDS[58,59].

3. RETOS DE LA NEUROINFORMÁTICA Y TELEMEDICINA

El avance de la neuroinformática está generando un rápido crecimiento en el conocimiento neurocientífico gracias al aumento de la capacidad y velocidad de computación de los nuevos ordenadores y dispositivos inteligentes.

El conocimiento de las herramientas informáticas de análisis de datos masivos aplicados a cualquier ámbito de conocimiento neurológico, puede ser la clave para aumentar nuestro conocimiento práctico sobre las enfermedades neurológicas y permitir generar estrategias óptimas de atención y cuidado. Estas estrategias pueden fundamentarse en el conocimiento exhaustivo de los datos obtenidos en vida real de los pacientes por medio de biosensores o dispositivos *wearables* y permitir la personalización o adecuación de terapias en un futuro muy cercano, de enfermedades que desconocemos por qué acontecen, o bien a día de hoy únicamente observamos como meros espectadores.

Estos datos en vida real se pueden obtener gracias al avance de las tecnologías de la información y comunicación que permiten acercarnos al entorno real del paciente de una forma mínimamente intrusiva, gracias a la capacidad de conectividad de estos *wearables*.

La docencia a médicos residentes de neurología en estas herramientas tecnológicas puede ser el factor clave para que las futuras generaciones de neurólogos integren un amplio conocimiento semiológico, clínico y asistencial (considerado el principal objetivo de los planes docentes) con competencias informáticas que permitan liderar, dirigir y optimizar los recursos para generar nuevo conocimiento útil en neurología. Para cumplir este desafío, es fundamental la creación de equipos multidisciplinares que incluyan ingenieros de datos, formados y familiarizados con el lenguaje clínico para buscar soluciones a los problemas clínicos que la medicina tradicional aún no ha logrado resolver, contando con una poderosa herramienta clave de nuestro lado: las nuevas técnicas de análisis de datos masivos.

4. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

La neuroinformática es la aplicación de modelos computacionales y herramientas analíticas a la neurociencia. Permite la integración y análisis de

grandes volúmenes de datos gracias a las técnicas de análisis de datos masivos. Los ejemplos más destacados son las técnicas que emplean algoritmos de aprendizaje automático o *machine learning*, el aprendizaje profundo o *deep learning* y la inteligencia artificial. Sus aplicaciones en neurología son diversas, numerosas y abarcan cualquier rama de su conocimiento.

La telemedicina permite la asistencia sanitaria especializada en lugares en los que la distancia supone un factor crítico. Esta nueva forma de llevar a cabo la medicina acontece tras el gran desarrollo de las tecnologías de la información y comunicación, que permiten facilitar la asistencia sanitaria desde el propio entorno del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwab K. The Fourth Industrial Revolution: what it means, how to respond [online]. World Econ. Forum 2016. Accessed at: https://www.weforum.org/stories/2016/01/the-fourth-industrial-revolution-what-it-means-and-how-to-respond/. Accessed March 25, 2023.
2. López-Blanco R, Sorrentino Rodriguez A, Cubo E, et al. Impact of new technologies on neurology in Spain. Review by the New Technologies Ad-Hoc Committee of the Spanish Society of Neurology. Neurologia. 2020;1:1-6.
3. Kedar S, Khazanchi D. Neurology education in the era of artificial intelligence. Curr Opin Neurol. 2023;36:51-58.
4. Adee S. Reverse engineering the brain. IEEE Spectr. 2008;45:51-53.
5. Pedersen M, Verspoor K, Jenkinson M, Law M, Abbott DF, Jackson GD. Artificial intelligence for clinical decision support in neurology. Brain Commun. 2020;2:fcaa096.
6. Mapping the Brain and Its Functions. Washington, D.C.: National Academies Press; 1991.
7. López-Blanco R, Labrador-Espinosa MA, Mir P, Matarazzo M. Inteligencia Artificial y Machine Learning en trastornos del movimiento. In: Cubo E, Mir P, Sánchez-Ferro Á, editors. Man SEN Nuevas Tecnol en Trastor del Mov. Ediciones. 2021. p. 7-24.
8. Hernández González-Monje M, Sánchez-Ferro Á. Sensores Inerciales: Evaluación Objetiva del Movimiento. In: Cubo E, Mir P, Sánchez-Ferro Á, editors. Man SEN Nuevas Tecnol en Trastor del Mov. Ediciones. 2021. p. 25-33.
9. López-Blanco R, Velasco MA, Méndez-Guerrero A, et al. Essential tremor quantification based on the combined use of a smartphone and a smartwatch: The NetMD study. J Neurosci Methods. Elsevier B.V.; 2018;303:95-102.
10. López-Blanco R, Velasco MA, Méndez-Guerrero A, et al. Smartwatch for the analysis of rest tremor in patients with Parkinson's disease. J Neurol Sci. Elsevier; 2019;401:37-42.
11. FDA. Global Approach to Software as a Medical Device The [online]. 2022. Accessed at: https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/global-approach-software-medical-device. Accessed September 27, 2022.
12. Parliament EU, Council EU. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. Off J Eur Union. 2017;117:1-167.
13. Medical Device Coordination Group. MDCG 2019-11 Guidance on Qualification and Classification of Software. 2019. p. 1-28.
14. Clasificación del Software como producto sanitario o producto sanitario de diagnóstico in-vitro [online]. Accessed at: https://akrnconsulting.com/es/clasificacion-del-software-como-producto-sanitario-o-producto-sanitario-de-diagnostico-in-vitro/. Accessed April 15, 2023.
15. FDA. Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices [online]. 2022. Accessed at: https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices. Accessed March 26, 2023.
16. Singh NM, Harrod JB, Subramanian S, et al. How Machine Learning is Powering Neuroimaging to Improve Brain Health. Neuroinformatics. Springer US; 2022;20:943-964.
17. Soun JE, Chow DS, Nagamine M, et al. Artificial Intelligence and Acute Stroke Imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2021;42:2-11.
18. Aidoc [online]. Accessed at: https://www.aidoc.com/solutions/neuroscience-care-coordination/. Accessed April 1, 2023.
19. Avicenna [online]. Accessed at: https://avicenna.ai/solutions/head/. Accessed April 1, 2023.
20. Brainomix [online]. Accessed at: https://www.brainomix.com/stroke. Accessed April 1, 2023.
21. Methinks Stroke Suite [online]. Accessed at: https://www.methinks.ai/#Assessment. Accessed April 5, 2023.
22. Rapid.AI [online]. Accessed at: https://www.rapidai.com/stroke. Accessed April 1, 2023.
23. Viz.ai [online]. Accessed at: https://www.viz.ai/neuro. Accessed April 1, 2023.
24. Nabizadeh F, Masrouri S, Ramezannezhad E, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of multiple scle-

rosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. Elsevier B.V.; 2022;59:103673.
25. Wang S-H, Zhang Y-D. DenseNet-201-Based Deep Neural Network with Composite Learning Factor and Precomputation for Multiple Sclerosis Classification. ACM Trans Multimed Comput Commun Appl. 2020;16:1-19.
26. Solano-Rojas B, Villalón-Fonseca R. A Low-Cost Three-Dimensional DenseNet Neural Network for Alzheimer's Disease Early Discovery. Sensors. 2021;21:1302.
27. Choi H, Ha S, Im HJ, Paek SH, Lee DS. Refining diagnosis of Parkinson's disease with deep learning-based interpretation of dopamine transporter imaging. NeuroImage Clin. Elsevier; 2017;16:586-594.
28. Visanji NP, Madan P, Lacoste AMB, et al. Using artificial intelligence to identify anti-hypertensives as possible disease modifying agents in Parkinson's disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Epub 2020.:1-9.
29. Gilvary C, Elkhader J, Madhukar N, Henchcliffe C, Goncalves MD, Elemento O. A machine learning and network framework to discover new indications for small molecules. PLoS Comput Biol. 2020;16:e1008098.
30. Monje MHG, Foffani G, Obeso J, Sánchez-Ferro Á. New Sensor and Wearable Technologies to Aid in the Diagnosis and Treatment Monitoring of Parkinson's Disease. Annu Rev Biomed Eng. 2019;21:111-143.
31. Mannhart D, Lischer M, Knecht S, et al. Clinical Validation of 5 Direct-to-Consumer Wearable Smart Devices to Detect Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2023;9:232-242.
32. Regalia G, Onorati F, Lai M, Caborni C, Picard RW. Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: Focus on the Empatica wristbands. Epilepsy Res. Netherlands; 2019;153:79-82.
33. EMPATICA [online]. Accessed at: https://www.empatica.com/en-eu/. Accessed April 1, 2023.
34. mjn-neuro [online]. Accessed at: https://mjn.cat/. Accessed April 1, 2023.
35. Brainguard [online]. Accessed at: https://brainguard.life/. Accessed April 5, 2023.
36. Nierenburg H, Stark-Inbar A. Nerivio® remote electrical neuromodulation for acute treatment of chronic migraine. Pain Manag. 2022;12:267-281.
37. Johnson SA, Karas M, Burke KM, et al. Wearable device and smartphone data quantify ALS progression and may provide novel outcome measures. npj Digit Med. Springer US; 2023;6:1-10.
38. Cohen AB, Nahed B V, Sheth KN. Mobile medical applications in neurology. Neurol Clin Pract. 2013;3:52-60.
39. Gonçalves-Bradley DC, J Maria AR, Ricci-Cabello I, et al. Mobile technologies to support healthcare provider to healthcare provider communication and management of care. Cochrane database Syst Rev. 2020;8:CD012927.
40. Bonura A, Motolese F, Capone F, et al. Smartphone App in Stroke Management: A Narrative Updated Review. J Stroke. 2022;24:323-334.
41. Digital App Repository [online]. Accessed at: https://www.movementdisorders.org/MDS/Application-Repository.htm. Accessed April 1, 2023.
42. Linares-Del Rey M, Vela-Desojo L, Cano-de la Cuerda R. Mobile phone applications in Parkinson's disease: A systematic review. Neurologia. 2019;34:38-54.
43. Lee J, Yeom I, Chung ML, Kim Y, Yoo S, Kim E. Use of Mobile Apps for Self-care in People With Parkinson Disease: Systematic Review. JMIR mHealth uHealth. 2022;10:e33944.
44. Polhemus A, Simblett S, Dawe Lane E, et al. Experiences of health tracking in mobile apps for multiple sclerosis: A qualitative content analysis of user reviews. Mult Scler Relat Disord. 2023;69:104435.
45. Bonnechère B, Rintala A, Spooren A, Lamers I, Feys P. Is mHealth a Useful Tool for Self-Assessment and Rehabilitation of People with Multiple Sclerosis? A Systematic Review. Brain Sci. 2021;11:1187.
46. Montalban X, Graves J, Midaglia L, et al. A smartphone sensor-based digital outcome assessment of multiple sclerosis. Mult Scler. 2022;28:654-664.
47. Noser AE, Klages KL, Gamwell KL, Brammer CN, Hommel KA, Ramsey RR. A systematic evaluation of primary headache management apps leveraging behavior change techniques. Cephalalgia. 2022;42:510-523.
48. Esmaeili B, Vieluf S, Dworetzky BA, Reinsberger C. The Potential of Wearable Devices and Mobile Health Applications in the Evaluation and Treatment of Epilepsy. Neurol Clin. Elsevier Inc.; 2022;40:729-739.
49. Rosenberg J. Top 7 Digital Augmentative And Alternative Communication Tools For ALS Patients [online]. 2019. Accessed at: https://simplihere.com/top-7-digital-augmentative-and-alternative-communication-tools-for-als-patients/. Accessed April 13, 2023.
50. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11-16 December, Geneva, 1997. Geneva; 1998.
51. Guzik AK, Switzer JA. Teleneurology is neurology. Neurology. 2020;94:16-17.
52. Afshari M, Witek NP, Galifianakis NB. Education Research: An experiential outpatient teleneurology curriculum for residents. Neurology. 2019;93:170-175.
53. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER, et al. Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. Neurology. 2020;94:30-38.

54. Aragón M, Botia-Paniagua E, Cubo-Delgado E, et al. Telemedicina En Neurología. SEN E, editor. Sociedad Española de Neurología; 2022.
55. Govindarajan R, Anderson ER, Hesselbrock RR, et al. Developing an outline for teleneurology curriculum. Neurology. 2017;89:951-959.
56. Klein BC, Busis NA. COVID-19 is catalyzing the adoption of teleneurology. Neurology. 2020;94:903-904.
57. Hatcher-Martin JM, Busis NA, Cohen BH, et al. American Academy of Neurology Telehealth Position Statement. Neurology. 2021;97:334-339.
58. MDS-Telemedicine Study Group. Telemedicine in your Movement Disorders Practice. A step-by-step Guide. [online]. 2020. Accessed at: https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/Telemedicine-in-Your-Movement-Disorders-Practice-A-Step-by-Step-Guide.htm.
59. López-Blanco R, Cubo E, Ezpeleta D. Telemedicina en los trastornos del movimiento. In: Cubo E, Mir P, Sánchez-Ferro Á, editors. Man SEN Nuevas Tecnol en Trastor del Mov. Ediciones. 2021. p. 71-83.
60. Schneider RB, Biglan KM. The promise of telemedicine for chronic neurological disorders: the example of Parkinson's disease. Lancet Neurol. Elsevier Ltd; 2017;16:541-551.
61. Domingues RB, Mantese CE, Aquino E da S, Fantini FGMM, Prado GF do, Nitrini R. Telemedicine in neurology: current evidence. Arq Neuropsiquiatr. 2020;78:818-826.
62. Achey M, Aldred JL, Aljehani N, et al. The past, present, and future of telemedicine for Parkinson's disease. Mov Disord. 2014;29:871-883.
63. Jain T, Lu RJ, Mehrotra A. Prescriptions on Demand: The Growth of Direct-to-Consumer Telemedicine Companies. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;322:925-926.
64. Cohen AB, Mathews SC, Dorsey ER, Bates DW, Safavi K. Direct-to-consumer digital health. Lancet Digit Heal. 2020;2:e163-e165.
65. Chirra M, Marsili L, Wattley L, et al. Telemedicine in Neurological Disorders: Opportunities and Challenges. Telemed J E Health. 2019;25:541-550.
66. Meyer BC, Demaerschalk BM. Telestroke network fundamentals. J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. United States; 2012;21:521-529.
67. Mutgi SA, Zha AM, Behrouz R. Emerging Subspecialties in Neurology: Telestroke and teleneurology. Neurology. 2015;84:e191-e193.
68. Willows T, Dizdar N, Nyholm D, et al. Initiation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Using Telemedicine (Video Communication System) Facilitates Efficient and Well-Accepted Home Titration in Patients with Advanced Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2017;7:719-728.
69. Fasano A, Antonini A, Katzenschlager R, et al. Management of Advanced Therapies in Parkinson's Disease Patients in Times of Humanitarian Crisis: The COVID-19 Experience. Mov Disord Clin Pract. 2020;7:361-372.
70. Chen Y, Hao H, Chen H, Li L. The study on a telemedicine interaction mode for Deep Brain Stimulation postoperative follow-up. Conf Proc. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. United States; 2015;2015:186-189.
71. Zhang C, Li D, Zeljic K, Tan H, Ning Y, Sun B. A Remote and Wireless Deep Brain Stimulation Programming System. Neuromodulation. 2016;19:437-439.
72. Li D, Zhang C, Gault J, et al. Remotely programmed deep brain stimulation of the bilateral subthalamic nucleus for the treatment of primary Parkinson disease: A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of a novel deep brain stimulation system. Stereotact Funct Neurosurg. 2017;95:174-182.
73. Ma Y, Miao S, Zhou R, Zhang Q, Chen H, Liang Y. Application of Remote Deep Brain Stimulation Programming for Parkinson's Disease Patients. World Neurosurg. 2021;147:e255-e261.
74. Deer TR, Esposito MF, Cornidez EG, Okaro U, Fahey ME, Chapman KB. Teleprogramming Service Provides Safe and Remote Stimulation Options for Patients with DRG-S and SCS Implants. J Pain Res. 2021;14:3259-3265.
75. Belvís R, Santos-Lasaosa S, Irimia P, et al. Aplicación de la telemedicina en la asistencia a pacientes con cefaleas: situación actual y recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Neurología. 2021;1:1-6.
76. Xiang XM, Bernard J. Telehealth in Multiple Sclerosis Clinical Care and Research. Curr Neurol Neurosci Rep. Current Neurology and Neuroscience Reports; 2021;21:1-7.
77. Haulman A, Geronimo A, Chahwala A, Simmons Z. The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders. Muscle Nerve. United States; 2020;61:682-691.

CAPÍTULO 94

Cuidados paliativos en neurología

Álvaro Lambea Gil
Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

María Álvarez Sauco
Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

José Antonio Oliván Usieto
Servicio de Neurología, Hospital de Alcañiz, Teruel.

1. INTRODUCCIÓN A LOS CUIDADOS PALIATIVOS

1.1 Contexto y breve marco normativo

El aumento de la esperanza de vida en nuestro país en las últimas décadas ha supuesto un cambio del patrón epidemiológico hacia la cronicidad, lo que hace que cada vez haya más personas que sufren patologías crónicas y degenerativas como las que nos atañen, con poca respuesta al tratamiento y con un pronóstico de vida limitado. Aunque tradicionalmente asociamos el término de cuidados paliativos (CP) al enfermo de cáncer, las necesidades de los pacientes con enfermedades neurológicas y sus familias, particularmente en la etapa final de la vida, son similares a las de los pacientes oncológicos, pues comparten la existencia de síntomas que les hacen sufrir y son susceptibles de alivio.

La fase de final de vida es diferente para cada persona y, junto a los síntomas físicos y psíquicos, pueden darse situaciones de una gran intensidad emocional y espiritual para el propio paciente y sus allegados. En este escenario, al que el especialista en neurología se enfrenta a menudo, los CP constituyen una herramienta fundamental para el manejo integral del paciente y su entorno, y una excelente oportunidad para humanizar nuestro trabajo, en una época en la que la tecnificación y la falta de tiempo van ganando peso.

La atención a las personas en fase terminal es un derecho reconocido por organismos internacionales y una prestación sanitaria descrita en la legislación española, e incluida como prestación básica en la Ley de Cohesión y Calidad en el Sistema Nacional de Salud (SNS)[1] y en la cartera de prestaciones comunes del SNS[2]. En 2001 el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó el *Plan Nacional de Cuidados Paliativos* y estableció las bases para su desarrollo. En este documento se insistía en la apertura de estos cuidados a enfermos no oncológicos, como los pacientes con demencia y estado vegetativo persistente (conocido actualmente como síndrome de vigilia sin respuesta). Como consecuencia, desde el 2006 se desarrollan planes regionales de CP en diversas comunidades autónomas (CCAA)[3].

El acceso equitativo a los CP se convierte así en una obligación para las administraciones, que deberían promover y dotar de recursos materiales y humanos a los centros sanitarios para poder llevar a cabo estas terapias. Sin embargo, datos recientes extraídos del *Atlas de CP en Europa*[4] sitúan a España a la cola en lo referente a servicios paliativos por habitante entre los países de nuestro entorno, enfatizando la necesidad de formación e inversión en este campo.

La importancia de implementar y mejorar los CP en enfermedades neurológicas se acrecienta más si cabe tras la aprobación en España de la Ley Orgánica sobre la Regulación de la Eutanasia (LORE)[5], que posiciona los CP de calidad como paso previo y necesario en estos casos.

1.2 Concepto y principios generales

Etimológicamente «paliar» deriva del latín *palliare*, que significa cubrir con un manto o proteger. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los CP como el enfoque de asistencia que persigue mejorar la calidad de vida de los pacientes y las familias que se enfrentan a enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante la identificación temprana, la evaluación impecable y el tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales[6].

Los principales atributos y valores sobre los que se articulan los CP son:

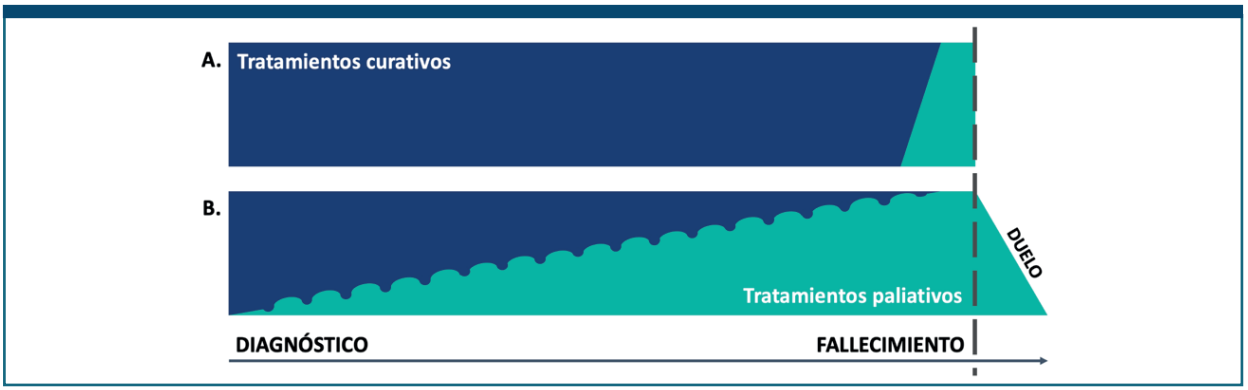
- El valor de la autonomía y la dignidad del paciente.
- La necesidad de una planificación y toma de decisiones personalizada.
- El abordaje global u holístico.
- Afirman la vida y consideran la muerte como un proceso normal.
- No retrasan ni aceleran la muerte.
- Utilizan un enfoque de equipo para responder a las necesidades de los pacientes y sus familias, incluido el apoyo emocional en el duelo, cuando esté indicado.
- Mejoran la calidad de vida, pudiendo influir positivamente en el curso de la enfermedad.
- Pueden dispensarse desde fases tempranas hasta el final de la vida.

Actualmente la medicina paliativa presenta una visión amplia, no solo cubriendo las necesidades de final de vida (Figura 1). El nuevo modelo va desde los cuidados apropiados de pacientes con enfermedades activas y avanzadas con pronóstico limitado, y donde el objetivo fundamental es mejorar la calidad de vida, hasta los cuidados de pacientes con enfermedades de mal pronóstico pero cuya muerte no parece cercana. Bajo este paraguas se incluye a pacientes con diversas enfermedades neurológicas (demencias, ictus, parkinsonismos, enfermedades neuromusculares, etc.). El concepto de **cuidados neuropaliativos** se ha desarrollado en respuesta a las demandas y necesidades de estos pacientes, y su incorporación rutinaria en un plan de cuidados integral podría mejorar mucho su calidad de vida y aportar también un beneficio indudable a cuidadores y familiares, además de ser coste-efectivo, como se ha comprobado en diversos estudios[7,8]. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es probablemente el paradigma de proceso neurológico en el que la atención paliativa está más y mejor desarrollada en nuestro medio.

1.3 Tipos de cuidados paliativos

Los CP pueden llevarse a cabo en cualquier nivel asistencial y por distintos profesionales, según las necesidades[9] (Tabla 1). El objetivo final es asegurar que las necesidades de pacientes y familias sean atendidas en todo momento y en cualquier lugar.

Figura 1. Modelo de cuidados paliativos



Modelo tradicional de cuidados paliativos (A) frente al actual (B), que fomenta una atención paliativa temprana, simultánea a otros tratamientos curativos, y que va más allá del fallecimiento del paciente, apoyando en el duelo a los allegados.
Adaptado de Buss MK *et al*. Understanding Palliative Care and Hospice: A Review for Primary Care Providers. Mayo Clin Proc. 2017;92(2):280-86. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.11.007.

Tabla 1. Tipos de cuidados paliativos atendiendo a niveles, espacios asistenciales y profesionales que podrían llevarlos a cabo

	Cuidados paliativos básicos	Cuidados paliativos especializados
Agudos	Hospital (neurología, medicina interna, geriatría...)	Unidad o equipo de cuidados paliativos
Ambulatorios	Consultas de neurología, atención primaria, unidad de salud mental, etc.	Consulta de cuidados paliativos y consulta de neurología
Atención domiciliaria	Atención primaria	Equipo de cuidados paliativos, coordinado con neurología y atención primaria

- En un nivel básico se integrarían métodos y procedimientos de CP en entornos no especializados, tanto en atención primaria (AP) como hospitalaria. Incluyen el control sintomático, la comunicación con el paciente y su familia, el proceso de toma de decisiones y la elaboración de objetivos de acuerdo con las necesidades del paciente.

- En un segundo nivel más especializado, se atiende a pacientes con necesidades complejas y que pueden necesitar de un equipo multidisciplinar de profesionales que hayan superado un proceso oficial de formación en CP especializados y con dedicación a tiempo completo en este ámbito (unidades o equipos de paliativos).

El modelo ideal es una combinación de estos cuidados, con los CP básicos ofrecidos por AP y el especialista en neurología, que son los más accesibles y los que mejor conocen al paciente y su entorno, y la intervención del especialista en CP para un asesoramiento experto a medida que van surgiendo las necesidades, en especial ante síntomas complejos y refractarios, y al final de la vida, según el caso. Destacar por su relevancia la figura de la enfermera de enlace, también llamada gestora de casos, pues hace de conexión entre la AP y el especialista en neurología, facilitando el acceso del paciente a los recursos disponibles de manera más efectiva.

1.4 ¿Cuándo aplicar los cuidados paliativos?

Como hemos visto, la implementación de los CP puede ser temprana y no solo centrarse en fases finales de la enfermedad. Esto es de especial interés en aquellas enfermedades neurológicas donde las necesidades paliativas pueden ser precoces, en contraposición al cáncer, donde suelen aparecer en fases más avanzadas. Es fundamental un enfoque de equipo, interdisciplinar, para responder a las necesidades de los pacientes y sus familias.

La puesta en marcha gradual de un enfoque paliativo debe ser compatible y sincrónica con otros tratamientos con objetivos específicos de la enfermedad, evitando posiciones dicotómicas. Es decir, que no consideremos que porque el paciente se beneficie de una mirada paliativa, no es subsidiario de acciones que puedan curar procesos intercurrentes o mejorar su calidad de vida (como puede ser un paciente con enfermedad avanzada no terminal con una infección respiratoria).

Los criterios para definir la denominada fase final de la enfermedad, adaptada a enfermos neurológicos, son[10]:

- Enfermedad avanzada, progresiva e incurable.

- El tratamiento específico para la patología de base ha sido optimizado. En general, este tratamiento, cuando existe, debe mantenerse en la fase final de la enfermedad si así está indicado.

- Problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes a pesar del adecuado tratamiento específico.

- Impacto emocional en el paciente, familia y equipo terapéutico, relacionado con la presencia, explícita o no, de la muerte.

- Pronóstico vital limitado. Los pacientes más susceptibles de una atención paliativa son aquellos que presenten una situación cercana al final de la vida, aunque no necesariamente.

1.5 Situación actual de los cuidados paliativos en España

Aunque en los últimos años se ha producido un rápido crecimiento de los programas y servicios de CP en los distintos niveles asistenciales, la cobertura

paliativa específica es aún baja en nuestros enfermos neurológicos y existe una heterogeneidad de recursos importante entre CCAA. Como ejemplo, una reciente encuesta llevada a cabo entre expertos españoles en trastornos del movimiento (TM) ha puesto de manifiesto la escasez de protocolos específicos de CP y de enfermería especializada en TM en nuestro medio[11]. Además, casi todos los encuestados afirmaron carecer de formación suficiente en este campo, y valoraron como prioritaria la necesidad de implementar protocolos de CP en estas patologías.

Otro aspecto que refleja el grado de desarrollo de los CP y la toma de conciencia sobre su importancia es la existencia o no de un programa curricular específico en los estudios sanitarios. En el caso de España, solo 22 de 42 facultades de medicina ofrecían docencia sobre CP, siendo obligatoria en el 10 %. Este porcentaje es algo más alto en enfermería. Tampoco existe en nuestro país un proceso reglado de especialización en CP, mientras que en otros países cercanos se la considera especialidad, subespecialidad o capacitación específica.

En lo referente a las publicaciones en este campo, cada vez son más numerosas. Recientemente el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares ha sido el primero de los grupos de la Sociedad Española de Neurología (SEN) en editar un manual específico de CP[12], y el Comité *ad-hoc* de Humanización al final de la vida de los pacientes neurológicos ha publicado el *Manual básico de la SEN sobre el Final de la Vida y la Ley de la Eutanasia*[13], además de realizar talleres formativos en el marco de la reunión anual.

En el reciente informe de evaluación de la estrategia de CP del Sistema Nacional de Salud (SNS) del 2022[14], se reafirma que las administraciones sanitarias tienen la obligación de desarrollar CP accesibles y de calidad. Tras analizar globalmente su situación, plantean varios retos para mejorar y cubrir las necesidades actuales:

1) Homogeneizar la atención y la asistencia en todo el territorio.

2) Potenciar estructuras territoriales.

3) Facilitar la atención centrada en la persona.

4) Trabajar en la adecuada identificación de las necesidades paliativas (perfil de paciente).

5) Potenciar la cualificación, capacitación y formación en CP.

6) Apoyar la investigación en CP.

En definitiva, gran parte de los pacientes que trata el especialista en neurología podría beneficiarse de un enfoque paliativo en su atención a cualquier nivel asistencial, no siendo ético eludir estos cuidados, especialmente en fases finales de la enfermedad. Urge mejorar la formación y capacitación en este campo y trabajar coordinadamente con otros especialistas, aprovechando la experiencia y recursos ya existentes en algunas áreas, como la oncología o la ELA.

2. PLANIFICACIÓN COMPARTIDA DE LA ATENCIÓN

Uno de los ejes fundamentales que vertebrarían los CP es lo que denominamos planificación compartida de la atención (PCA). Esta se define como un proceso deliberativo, relacional y estructurado que facilita la reflexión y comprensión de la vivencia de enfermar y sus cuidados entre las personas implicadas. El proceso debe centrarse en quien sufre la enfermedad, permitiendo identificar y expresar sus preferencias y expectativas de atención[15,16]. El término trata de englobar los siguientes conceptos:

- **Toma de decisiones compartidas**: entre el paciente, su entorno y el personal sanitario.

- **Planificación anticipada de la asistencia sanitaria**: también conocida como **planificación anticipada de los cuidados o de las decisiones**. Se centra en las atenciones que precisará un determinado enfermo ante una determinada enfermedad.

La PCA ejemplifica el abordaje holístico, resaltando la importancia del proceso compartido y el protagonismo que debe tener el paciente y su entorno más cercano (si él así lo desea) en todo el transcurso de la enfermedad. Este enfoque no se ceñiría únicamente a la atención paliativa, sino a todos los actos sociosanitarios que se deriven de un determinado padecimiento. No obstante, sí que pone en valor los CP, al colocar al paciente en el centro del proceso, tratando de adelantar las conversaciones necesarias sobre situaciones actuales o futuras. Todo ello va en línea con el concepto actual de la atención paliativa desde fases iniciales de la enfer-

medad, desterrando la visión peyorativa y pasiva de este tipo de cuidados, cuando se decía que «ya no había nada más que hacer», dado que siempre habrá algo que podamos ofrecer como profesionales a la persona que sufre.

2.1 La planificación compartida de la atención en neurología

La PCA resulta especialmente valiosa en aquellos procesos crónicos y progresivos que pueden acabar comprometiendo la toma de decisiones, como sucede en un gran número de enfermedades neurológicas. Sin embargo, en estos casos la PCA sigue siendo una asignatura pendiente y el camino para su aplicación puede no ser tan sencillo con respecto a otras enfermedades como el cáncer, al tener que enfrentarnos a aspectos como la pérdida de capacidad de nuestros pacientes, o la dificultad de pronosticar o acotar el final de la vida. Se estima, por ejemplo, que a nivel mundial solo un 40 % de las personas con demencia han planificado de alguna manera su atención sanitaria[17].

A pesar de todo, ya existen experiencias en diferentes patologías como el ictus, la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson, siendo las demencias neurodegenerativas y las enfermedades de neurona motora donde más literatura encontramos al respecto[18-20]. En nuestro medio, un ejemplo fácil de entender serían las unidades interdisciplinares de ELA, en las que se trabaja con el paciente los diferentes aspectos de su enfermedad desde etapas tempranas. En este sentido, pese a la variabilidad interindividual, la PCA se muestra efectiva al promover la comunicación y ayudar a clarificar al enfermo sus propios deseos[21]. Por su parte, la Asociación Europea de Cuidados Paliativos está trabajando en un primer consenso de planificación enfocado a pacientes con demencia.

2.2 El método

Uno de los errores que podemos cometer es el reducir el proceso de PCA a un acto puntual o meras conversaciones con el paciente. De ahí la importancia de los conceptos **deliberativo** y **estructurado**.

Los principales problemas a los que nos enfrentaremos son falta de formación y el escaso tiempo del que se dispone habitualmente en consultas. Aunque no existe una estructura única, en la Tabla 2 recogemos los pasos que debería incluir la PCA de cara a su utilización en la práctica clínica diaria. Con ello queremos mostrar la planificación compartida no como un sobresfuerzo, sino como un proceso que a la larga facilitará el trabajo y la satisfacción del clínico, y cómo no, la del paciente y su entorno.

Además, debemos tener claros los siguientes aspectos:

1) ¿A quién va dirigida esta planificación?

Los pacientes que más se beneficiarían son aquellos que sufren de una enfermedad crónica, compleja, y en riesgo de perder sus capacidades cognitivas o comunicativas.

2) ¿Quién es el responsable de iniciar la PCA?

Todo profesional sanitario implicado estrechamente en la atención de un paciente podría llevar a cabo la PCA. Es importante remarcar que para una correcta planificación se debe conocer bien no solo al paciente, sino también la patología que motiva esta PCA, su evolución y los tratamientos disponibles, tanto modificadores del curso como sintomáticos, ya que las decisiones del paciente girarán en torno a dicha información. El neurólogo, como médico responsable de pacientes que sufren patologías del sistema nervioso, podría ser en este sentido la persona indicada. Si bien, otros expertos como el médico de AP, el médico paliativista o el enfermero de la unidad podrían ser partícipes de esta actividad. Todo dependerá del contexto y el momento, primando siempre el disponer del tiempo y la formación necesarios para llevar a cabo el proceso comunicativo en el que identificar los valores y deseos del paciente y ayudar en su toma de decisiones.

3) ¿Cualquier momento de la enfermedad es adecuado para tratar la PCA?

Aunque conviene iniciar las conversaciones desde fases tempranas, debemos tener presentes algunos contextos de vulnerabilidad en los que hay que ser especialmente cuidadosos e incluso demorar el proceso deliberativo, como son: una negación diagnóstica, un alto impacto emocional por la enfermedad, o la estancia en un servicio de urgencias u otro lugar que no reúna las

Tabla 2. Modelo cíclico de la planificación compartida de la atención, basado en las recomendaciones de la AEPCA. Este ciclo se reiniciaría cada vez que exista la necesidad de explorar nuevamente decisiones relativas a la evolución de la enfermedad o cambios en el objetivo terapéutico

1. Reflexionar y explorar los valores y vivencias	• Identificar la fase de la enfermedad • Averiguar conocimientos previos • Complementar información sobre la PCA • Detectar y evaluar la respuesta emocional • Sugerir la posibilidad de comentarlo con la familia • Señalar la importancia de asignar un representante
2. Conversar y decidir sobre la toma de decisiones	• Actuar como facilitador del proceso de discusión • Establecer un proceso deliberativo • Identificar situaciones clínicas concretas • Aclarar valores del paciente y la familia • Asesorar en la toma de decisiones y validarlas • Aclarar el papel del representante
3. Documentar las preferencias del paciente	• Introducir la PCA en la historia clínica • Ayudar en la redacción del DVA • Ayudar al representante en la interpretación del DVA • Incluir el DVA en el registro nacional • Ajustar el tratamiento a las preferencias • Aclarar que se trata de un proceso dinámico
4. Revisar y actualizar preferencias	• Continuidad en el proceso de PCA • Importancia de la revaluación • Ante cambios clínicos, verificar preferencias • Si hay cambios, modificar también el DVA • Ajustar nuevamente el tratamiento a las preferencias • Reforzar el papel del representante
5. Aplicar respetando las decisiones del paciente	• Valorar la capacidad del paciente • Identificar al representante • Acceder a la historia clínica para revisar PCA y DVA • Siempre respetar los deseos del paciente • En situaciones no planificadas, basarse en la historia de valores y en el representante. Ante desacuerdo entre profesionales y representante, derivar al CEA

AEPCA: Asociación Española de Planificación Compartida de la Atención; CEA: Comité de Ética Asistencial; DVA: documento de voluntades anticipadas; PCA: planificación compartida de la atención.

condiciones ambientales necesarias. Debemos valorar por consiguiente la predisposición de la persona enferma a involucrarse en el proceso. Además, el contenido de las conversaciones deberá adaptarse en cada momento a la fase de la enfermedad, evitando caer en lo que se ha denominado **encarnizamiento informativo**.

Desde la Asociación Española de Planificación Compartida de la Atención (AEPCA) proponen una adaptación del instrumento NECPAL (NECesidad PALiativa: instrumento para la evaluación de necesidades paliativas en personas con enfermedad avanzada-terminal), en la que nos podríamos hacer la siguiente pregunta para iniciar las conversaciones: «¿me sorprendería que la PCA aportase algo positivo en los próximos doce meses?».

En caso de que, por diferentes motivos, no haya surgido previamente una conversación al respecto para tratar la PCA, hemos de aprovechar la indicación de un tratamiento que prolonga la supervivencia sin modificar el curso de la enfermedad (como la ventilación mecánica no invasiva o la gastrostomía percutánea en los pacientes con ELA) para explorar y abordar estos aspectos.

2.3 Los documentos de voluntades anticipadas

Los documentos de voluntades anticipadas (DVA), conocidos inicialmente como testamento vital, tienen su origen en Estados Unidos en la segunda mitad del siglo XX como documento defensivo para limitar la actuación sanitaria cuando el paciente se hallara en situación de incapacidad. Su objetivo era respetar la autonomía de la persona enferma y evitar procedimientos no deseados.

En España, su reconocimiento normativo comienza a partir del conocido como Convenio de Oviedo del año 2000 (Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina). Desde entonces, los DVA cuentan en nuestro país con un marco jurídico de referencia que los apoya y regula. Se podría definir de forma genérica como aquel documento, dirigido al médico responsable, en el que una persona mayor de edad, con capacidad suficiente y de manera libre, expresa las instrucciones a tener en cuenta cuando se encuentre en una situación en la que las circunstancias que concurran no le permitan expresar su voluntad. Al tratarse su desarrollo de una competencia autonómica, existe variabilidad en cuanto a la propia denominación (Tabla 3) o cómo se cumplimentan en los diferentes territorios, pudiendo ser ante notario, personal de la Administración encargado del registro, o testigos. En términos generales, todos ellos tienen una estructura y procedimiento similar, disponible en la Tabla 4[22,23].

Según datos oficiales, hasta 2022 hay registrados en España 402 761 documentos, lo que supone un 8,48 por 1000 habitantes y un 2,5 % en el caso de mayores de 65 años. Las mujeres son más proclives a completar sus DVA, siendo el perfil habitual personas de mediana edad que han sido cuidadoras principales de pacientes con enfermedades crónicas y progresivas. Existe una tendencia de cumplimentación creciente, aunque lenta y mejorable, desde que se cuenta con un sistema sincronizado de registros autonómicos (Registro Nacional de Instrucciones Previas, Ministerio de Sanidad)[24]. En esta línea, sería deseable que los médicos y otros miembros del equipo asistencial (fundamentalmente enfermería o trabajo social), informásemos y ayudásemos en la medida de lo posible a nuestros pacientes a completar estos documentos, poniendo el foco en su historia de valores.

Problemática de los documentos de voluntades anticipadas

Como hemos visto, los DVA son una herramienta importante dentro de la PCA, pero no deben sustituirla. No debemos confundirlos con el proceso en sí, de un carácter más amplio, deliberativo y dinámico. Los documentos pueden servir como un aliciente para comenzar las conversaciones necesarias en cuanto a los cuidados y registrar las decisiones finales, al tener carácter vinculante. Lo que habría que evitar es que su burocratización aleje el DVA del contexto clínico-asistencial, al poder convertirse en un mero documento firmado con un contenido genérico y descontextualizado que impediría aplicarlo con validez, eficacia y seguridad jurídica. Recomendamos en este sentido conocer la legislación vigente al respecto en el lugar donde realicemos nuestra actividad profesional, para ser conscientes de los pormenores en aras de facilitar el proceso al paciente.

Cabe recordar que este documento solo tiene validez cuando la persona que lo ha cumplimentado no es capaz de tomar o comunicar de forma capaz y libre sus decisiones, momento en el cual debería ser consultado.

2.4 Otras herramientas útiles para la planificación compartida

Las etapas más difíciles de una PCA, tanto para profesionales como para pacientes y familiares, suelen ser los momentos de reflexión, exploración de valores, diálogo y toma de decisiones. Para facilitarlo, mencionamos algunas herramientas disponibles:

- «Piense, reflexione...»: documento de ayuda para la cumplimentación de los DVA del Departamento de Salud vasco. Tiene como objetivo ayudar a ordenar las ideas del paciente y reflexionar sobre sus valores y preferencias en relación con el final de la vida. De acceso en su página web[25] se puede entregar al paciente antes de comenzar un DVA y trabajar en futuras visitas su contenido.

- Cartas «En el final de mi vida... ¿qué es importante para mí?» (asociación Babespean): buscan facilitar la conversación y el debate sobre las preferencias de cada persona respecto a los cuidados al final de la vida. Las cartas se distribuyen en tres áreas o secciones: atención sani-

Tabla 3. Nombre que reciben los documentos de voluntades anticipadas en España, de acuerdo a la legislación autonómica vigente. Recomendamos consultar los portales de cada autonomía para obtener información detalla sobre su contenido y cumplimentación

Documento de voluntades anticipadas	Aragón, Cataluña, Islas Baleares, Navarra, País Vasco, Comunidad Valenciana
Documento de instrucciones previas	Principado de Asturias, Castilla y León, Galicia, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, La Rioja, Ceuta y Melilla
Documento de voluntad vital anticipada	Andalucía
Manifestación anticipada de voluntad	Canarias
Declaración de voluntades anticipadas	Castilla La Mancha
Expresión de la voluntad con carácter previo	Cantabria
Expresión anticipada de voluntades	Extremadura

Tabla 4. Esquema de contenidos de los documentos de voluntades anticipadas

Datos demográficos	El DVA debe documentar que se ha realizado de forma libre y en situación de capacidad. El solicitante ha de ser mayor de 18 años, aunque algunas CCAA incluyen menores emancipados u otras consideraciones conforme al derecho foral, como es el caso de Aragón
Valores personales	Este apartado se basa en que el solicitante detalle su proyecto vital, incluyendo los aspectos que considera más importantes para llevarlo a cabo. Podría ser: la capacidad de comunicarse, posibilidad de mantener una independencia funcional, no padecer un dolor invalidante, etc. Sirven de orientación y ayudan a interpretar el DVA ante actuaciones no previstas
Situación clínica	Marcaría el momento en el que la persona quiere que se tenga en cuenta el documento, asumiendo que ya no es capaz de tomar una decisión para entonces. Generalmente hacen referencia a un momento temporal, como una enfermedad avanzada e incurable (en torno a 12 meses), una enfermedad terminal (6 meses), o una situación de agonía (días u horas)
Instrucciones sobre atención sanitaria	Este apartado incluiría las medidas que la persona quiere o no quiere que se realicen, desde actuaciones médicas a acciones contra el sufrimiento y paliación: órdenes de no iniciar reanimación cardiopulmonar u otras limitaciones o rechazo a tratamientos, como soporte ventilatorio, nutrición, sedación, etc. Se pueden incluir además otros deseos como: lugar preferible de fallecimiento, qué hacer en caso de embarazo, qué hacer con el cuerpo tras la muerte, etc.
Donación de órganos	Recoge específicamente el deseo de donar los órganos para trasplante o instrucciones relativas a la donación del cuerpo a la ciencia, para la investigación o la enseñanza
Eutanasia	Con la entrada en vigor de la LORE (3/2021), se ha incluido en los modelos de DVA un apartado específico donde recoger de forma expresa el deseo de solicitar la prestación de ayuda para morir
Asignación de representante	Posibilidad de incluir a la persona que el paciente quiere que sea su interlocutor válido para el proceso de toma de decisiones, siempre y cuando este no sea capaz. Esta figura es de gran utilidad a la hora de ayudar a interpretar situaciones no planificadas, pero no puede contravenir los deseos del paciente. El representante debe consentir, mediante firma, que acepta dicha función. Se recomienda asignar un segundo representante, en caso de que el primero no fuese capaz al momento de aplicar el DVA
Registro	Uno de los objetivos fundamentales de los DVA es que puedan ser accesibles para los profesionales sanitarios, por lo que se recomienda que una vez cumplimentado se registre en la Administración de cada comunidad autónoma para incluirse en el fichero nacional. No obstante, el último DVA válido será aquel correctamente cumplimentado, independientemente que esté o no registrado

CCAA: comunidades autónomas; DVA: documento de voluntades anticipadas; LORE: Ley Orgánica de Regulación de la Eutanasia.

taria, aspectos sociales y una parte emocional. Se pueden usar individualmente, en parejas (paciente y representante) o en grupos.

- «Dodecaedro de la planificación anticipada» (fundación Caredoctors): se basa en doce viñetas que buscan realizar la planificación anticipada de cuidados a través de una conversación agradable, generando el menor impacto posible en situaciones de enfermedad avanzada, en estados de salud vulnerable o sin enfermedad previa.

Muchos de estos recursos están enfocados en procesos de final de vida. No obstante, se está trabajan-

do en modelos de PCA desde fases tempranas de la enfermedad de los que tendremos resultados pronto, como el modelo de la AEPCA o la escalera de planificación anticipada de cuidados de LagunaAdvance (fundación Vianorte-Laguna), estando alguno de ellos centrado en enfermedades neurológicas.

3. CONTROL DE SÍNTOMAS REFRACTARIOS

Los problemas que presentan los pacientes conforme avanzan las fases de la enfermedad pueden ser físicos, psíquicos, sociales y espirituales o existenciales. Los CP, mediante un enfoque interdisciplinar, tratan de mejorar la vida desde todas estas perspectivas y lo hacen desde un enfoque de **cuidado total**. No deben considerarse como cuidados «de baja intensidad», todo lo contrario, su objetivo es mejorar y hacer plenos los días (muchas veces limitados) de pacientes en situación de gran vulnerabilidad.

La calidad de vida es un concepto multidimensional, dinámico y subjetivo para el que no existe una definición estricta. No hay calidad de vida sino calidades de vida y van a depender de cada enfermo, de su entorno y de sus vicisitudes personales[26].

El sufrimiento también es un concepto subjetivo. Tenemos que ser especialmente sagaces en la detección de los síntomas que lo causan ya que de nuestra capacidad para detectarlo y cuantificarlo va a depender la mejora de la calidad de vida[27]. A su vez, fomentar la participación de los pacientes y de su entorno (si este es su deseo) en la toma de decisiones ha demostrado disminuir síntomas como la ansiedad y la depresión[28].

Los profesionales sanitarios conocemos el contexto «técnico» de la enfermedad, pero no siempre la realidad «sentida» de los enfermos. Según se ha descrito, los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad cuentan como síntomas más incapacitantes la astenia, la anorexia y el sufrimiento existencial, mientras que los sanitarios se centran en el dolor y la disnea. Además, como profesionales podemos tender a infravalorar los síntomas en fases finales de la vida[29].

En la Tabla 5 recogemos los principales síntomas que pueden surgir en las últimas etapas de la enfermedad. Es importante un abordaje terapéutico metódico e individualizado, tanto desde el punto de vista farmacológico, como no farmacológico. En cuanto al abordaje emocional, espiritual y del entorno, la Tabla 6 muestra aspectos importantes a tener en cuenta. Como documentos de consulta en relación a todos estos aspectos, está disponible la *Guía de Cuidados Paliativos para Atención Primaria* desarrollada por el Ministerio de Sanidad con el aval de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL)[30] y la *Guía de Práctica Clínica sobre atención paliativa al adulto en situación de últimos días*, en las que se aborda, entre otros, el control de síntomas[31].

Con respecto a la sedación paliativa en la agonía, recomendamos por su concisión la lectura de la *Guía de Sedación Paliativa* elaborada por la SECPAL y la Organización Médica Colegial[32]. En la Tabla 7 mencionamos algunos puntos fundamentales.

3.1 Aspectos a tener en cuenta en determinados procesos neurológicos

- **Cuidados paliativos en esclerosis lateral amiotrófica**

  La ELA es una enfermedad con un curso previsible que permite la PCA y la participación del paciente en la toma de decisiones. La consideración de los cuidados paliativos debe hacerse, por tanto, desde el momento del diagnóstico[33,34].

  La valoración sintomática debe sistematizarse con el uso de herramientas específicas como el *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS). Se valora el dolor, la ansiedad, la somnolencia, el apetito, el bienestar, la disnea, el insomnio, la astenia, las náuseas y la depresión.

  La ventilación no invasiva en pacientes con enfermedades musculares alivia los síntomas, mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia[35]. Su uso debe reconsiderarse en las fases avanzadas de la enfermedad. Debe ser una de las directrices reflejadas en la PCA.

- **Cuidados paliativos en enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento**

  La evolución supone un empeoramiento progresivo de la calidad de vida. Se ha demostrado que los cuidados paliativos en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada mejoran los síntomas y la calidad de vida[36]. Existen escalas validadas en pacientes con Parkinson y parkin-

Tabla 5. Principales síntomas observados en etapas de final de vida y algunos de los tratamientos recomendados. A destacar la utilidad de la vía subcutánea en últimos días de vida, facilitando los cuidados domiciliarios cuando la vía oral no es una opción (Parte 1)

Síntoma	Tratamiento no farmacológico	Tratamiento farmacológico
Astenia	Uno de los síntomas más habituales en fases avanzadas. Estudio de causas (etiología). Control de ansiedad, insomnio, ejercicio, cambios posturales	Metilfenidato 5-10 mg en desayuno y comida (VO). Evitar tomas vespertinas por insomnio
Fiebre	Hidratación, ventilación de la habitación. Puede no tratarse en fases de agonía: evitar antibióticos y medios físicos que puedan resultar molestos para el paciente	Antipiréticos habituales
Xerostomía	Limpieza de la boca y dentadura. Masticar piña natural, uso de caramelos o hielo aromatizado. Enjuagues con manzanilla y limón. Hidratación	Pilocarpina 5 mg/8 horas (VO) Saliva artificial
Sialorrea	Vigilar disfagia. Técnicas de entrenamiento motor y terapia conductual	Amitriptilina 25-75 mg (VO) Bromuro de butilescopolamina (Buscapina®) 10 mg/ 4-8 horas (VO). En fases avanzadas 60-80 mg/día (SC/IV) Atropina colirio: 1-2 gotas /4-6 horas Toxina botulínica
Insomnio	Multifactorial Estudio de causas (nicturia, inversión del ciclo de sueño, ansiedad, dolor, miedo, disnea, iatrogenia...)	**Insomnio de conciliación:** Zolpidem 5-10 mg Lorazepam 1-5 mg **Insomnio de mantenimiento:** Lormetazepam 1-2 mg **Depresión:** Trazodona 50-100 mg Mirtazapina 15-30 mg **Síndrome confusional:** Haloperidol 0,5-15 mg Risperidona 1-5 mg **Últimos días:** Midazolam 7,5-15 mg (SC/IV) Levomepromacina 12,5-50 mg (SC/IV)
Depresión	Preguntarle al paciente si se ha sentido triste la mayor parte del tiempo en las últimas dos semanas Comunicación, escucha, empatía, implicación de la familia y del equipo sanitario	Paroxetina 20 mg Escitalopram 10-20 mg Venlafaxina 75-225 mg Vortioxetina 5-20 mg **Si dolor:** Amitriptilina 25-50 mg Duloxetina 60 mg Venlafaxina 75-225 mg **Si ansiedad:** Mirtazapina 15-45mg **Si insomnio:** Trazodona 50-100 mg
Disnea	Síntoma muy limitante y condicionante de mala calidad de vida. La disnea es una sensación subjetiva, por lo que en caso de dificultad para la comunicación habría que considerar el trabajo respiratorio, la saturación de O2 y la afectación del estado general. Estudio etiológico y considerar la patología de base El uso de oxígeno es controvertido y va a depender del tipo de enfermedad de base y de la fase evolutiva. En general debemos valorar su uso en caso de hipoxemia y no usarlo en situación de últimos días o agonía	Morfina: 2,5-5 mg/4 horas (VO/SC/IV) Si mal control: incrementos de 30-50 % al día Dosis de rescate: 10 % del total Considerar perfusión continua (SC/IV) en caso de disnea persistente. En ausencia de dolor, dosis mayores de 15 mg/día no aportan beneficio Clorpromacina 25 mg (VO) en la noche: ansiolítico y sedante y mejora la sensación de disnea Considerar corticoides: dexametasona 2-8 mg/día. Prednisona 5-30 mg/día Considerar benzodiacepinas: diazepam 2-10 mg. Lorazepam 0,5-1 mg. Midazolam 5 mg (SC)

Tabla 5. Principales síntomas observados en etapas de final de vida y algunos de los tratamientos recomendados. A destacar la utilidad de la vía subcutánea en últimos días de vida, facilitando los cuidados domiciliarios cuando la vía oral no es una opción (Parte 2)

Síntoma	Tratamiento no farmacológico	Tratamiento farmacológico
Secreciones	Ocasionan dificultad respiratoria y en las fases *pre mortem* generan angustia familiar (explicarlo) Colocar al paciente en semiprono con la cabeza ladeada. Limpieza de la boca.	Bromuro de butilescopolamina (Buscapina®): 20 mg cada 4-6 horas (SC) o perfusión (SC/IV) de 100 mg/24 horas
Dolor	Tendencia a infradiagnosticar y minusvalorar el dolor De forma general usaremos la morfina por vía oral y reservaremos la vía subcutánea o intravenosa para controlar el dolor disruptivo o en caso de imposibilidad de uso de la vía oral. No combinar opioides mayores con menores. Pueden usarse coadyuvantes para mejorar el efecto analgésico: antiepilépticos, corticoides, antidepresivos	**Opioides menores:** Codeína 30-60 mg/ 4-6-8 horas VO Tramadol 50-100 mg/6-8 horas VO **Opioides mayores:** Morfina 5-15 mg/4 horas (VO/SC/IV). No hay techo terapéutico Fentanilo transdérmico: 12,5-25 mcg/h/72 horas (los parches se pueden cortar). Puede aumentar su absorción en caso de aumento de la temperatura corporal. Tardan en torno a 12 horas en hacer efecto y este persiste hasta 10 horas tras la retirada Buprenorfina transdérmica: 35 mcg/h/72 horas (opioide con efecto agonista-antagonista y que puede limitar el efecto de otros agonistas puros: tramadol, morfina y fentanilo) Tapentadol VO 25-50 mg/12 horas
Delirium	Tratar de establecer la etiología y actuar en consecuencia Medidas generales: hidratación, vigilar trastornos metabólicos, evitar iatrogenia, compañía, uso de gafas, audífonos, disminuir ansiedad y dolor	Haloperidol VO/SC/IV/IM 0,5-5 mg: 2-12 horas Levomepromacina VO/SC/IV/IM 12,5-50 mg: 4-12 horas Risperidona VO 0,5-3 mg: 12 horas Olanzapina VO 2,5-10 mg: 12 horas Quetiapina VO 25-300 mg: 8 horas En caso de gran agitación psicomotriz o situación de últimos días: midazolam 5-10 mg SC/IV en bolos y/o perfusión de hasta 50 mg/día

Tabla 6. Cuidados en la esfera emocional y espiritual

Cuidados psicológicos o emocionales	Cuidados espirituales o existenciales
• Acompañamiento • Información veraz, sencilla, comprensible, cercana • Comprensión • Empatía • Comunicación y escucha activa • Participación en la toma de decisiones • Explorar temores y deseos • Facilitar espacios y momentos de convivencia	• Dar valor como persona (dignidad) • Favorecer la resolución de conflictos • Buscar sentido a los momentos de vida • Facilitar el momento de la muerte • Facilitar los ritos y la visita de asesores espirituales o religiosos
Cuidados de los familiares o acompañantes	
• Acompañamiento • Comunicación veraz, sencilla, comprensible y cercana • Comprensión • Hacerlos partícipes en la toma de decisiones (con consentimiento del paciente o por representación) • Comprender y atender sus temores • Facilitar el duelo	

Tabla 7. Sedación paliativa en últimos días: principales aspectos a tener en cuenta

Momento	Tratamiento farmacológico
En casos de enfermedad muy avanzada y presencia de sintomatología física incoercible (disnea, dolor, sangrado...) o psicológica/existencial Se debe explicar al paciente y a la familia que la sedación tiene por objeto el control de los síntomas que no hemos podido controlar por otros medios y que probablemente sus efectos serán irreversibles y acabarán con la muerte. El paciente y/o la familia deben dar su consentimiento	**Inducción:** midazolam en bolos lentos SC/IV de hasta 5 mg que se pueden repetir cada 10 minutos (el inicio de acción de la vía SC requiere de 10-15 minutos) En casos de *delirium* hiperactivo, la levomepromacina puede ser la primera elección **Mantenimiento:** midazolam hasta 50 mg/día SC/IV En función del síntoma principal puede asociarse: levomepromacina, buscapina, morfina **Rescates:** se utilizarán bolos de los fármacos pautados en caso de no conseguir el nivel de sedación deseado
Monitorización	
El nivel de sedación se controla con la escala de Ramsey Importante: cada 24 horas se calculará la dosis total utilizada, obteniendo así la cantidad a cargar en el próximo infusor diario	

sonismos atípicos (p. ej. ESAS-PD) y marcadores clínicos que nos ayudan a detectar mayores necesidades paliativas como son: disfagia, pérdida de peso marcada, úlceras por decúbito, caídas frecuentes o infecciones de repetición. Debemos considerar estos aspectos frecuentes en fases avanzadas y establecer directrices al respecto.

- **Cuidados paliativos en enfermedad de Alzheimer y otras demencias**

  El principal problema relacionado con las demencias es el deterioro cognitivo progresivo y la consiguiente pérdida de la autonomía y capacidad de decisión. Es especialmente interesante en estos casos elaborar una PCA, establecer un DVA y nombrar un representante.

  Las causas más frecuentes de dolor en estos pacientes son: el abdominal (p. ej. por fecalomas), las úlceras por decúbito, las contracturas por posiciones forzadas y la disuria por infección urinaria[37].

  Los síntomas más frecuentes en las fases finales de la demencia son la anorexia, la letargia, la deshidratación, las infecciones (por aspiraciones pulmonares o urinarias), las secreciones respiratorias, el estreñimiento, la disnea y la inquietud final o *delirium*[38].

  La alimentación por sonda nasogástrica a largo plazo no supone una mejoría importante en el nivel nutricional ni mejora el pronóstico general. No evita el riesgo de aspiración y obliga al uso de contenciones físicas. Todas estas consideraciones deben ser convenientemente explicadas a la familia y evitar la nutrición e hidratación artificial en los pacientes con demencias evolucionadas, y primar lo que se conoce como «alimentación» o «hidratación de confort»[39].

- **Cuidados paliativos en pacientes neurocríticos**

  Son pacientes con enfermedades que cursan de forma aguda, de inicio inesperado y con cursos evolutivos difíciles de establecer. Hay que evitar emitir un pronóstico en las primeras horas, salvo casos concretos, esperando en torno a 48-72 horas para evitar las «profecías autocumplidas». Más allá del tratamiento intensivo de los síntomas, la previsión de cuidados paliativos, en función de la evolución, adquiere gran importancia. Normalmente la situación clínica del paciente no facilita la comunicación directa y las decisiones deben ser tomadas, en ausencia de voluntades anticipadas, por representación.

- **Cuidados paliativos en esclerosis múltiple**

  En caso de presentar un curso progresivo con afectación y discapacidad física y/o cognitiva, es muy importante establecer una PCA, elaborar un DVA y nombrar un representante.

- **Cuidados paliativos en el ictus**

  En la fase crónica del ictus debemos considerar, entre otros: la depresión y el deterioro cognitivo de causa vascular, la incapacidad física y

el dolor. En el caso de infartos talámicos, es frecuente el dolor central tras el ictus, que trataremos con amitriptilina o lamotrigina. La segunda causa de dolor es el hombro hemipléjico por capsulitis adhesiva. El tratamiento en este caso es la fisioterapia, antiinflamatorios, infiltración de corticoides o infiltración de toxina botulínica. Se recomienda consultar el manual específico del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN[12].

4. PRESTACIÓN DE AYUDA PARA MORIR: EUTANASIA Y SUICIDIO ASISTIDO

Se define eutanasia como el acto deliberado de dar fin a la vida de una persona que padece una enfermedad avanzada o imposibilitante, **a petición expresa de esta**, y en un contexto médico. El suicidio asistido consistiría en facilitar los medios para que otra persona ponga fin a su propia vida[13].

No debemos confundir la solicitud expresa de estos actos con un concepto más amplio como es el «deseo adelantar la muerte» (DAM). Nos referimos con DAM en el marco de los CP a una reacción al sufrimiento en el contexto de una enfermedad que amenaza la vida, en la que el paciente no ve otra salida que acelerar su muerte. La prevalencia del DAM se estima entre el 11 y el 50 % en personas con una enfermedad avanzada, y no necesariamente implica el deseo de morir: puede verse activado por el agravamiento físico, psicológico o espiritual y desactivarse si este se alivia. Solo algunos casos de DAM, en los que los pacientes no tengan expectativa de alivio o este no suponga un cambio real, desearán realmente la muerte y solicitarán la prestación de ayuda para morir[40]. Como profesionales, estará por tanto entre nuestras obligaciones escuchar estas demandas y ahondar en su significado, discriminando entre un DAM y una solicitud de eutanasia o suicidio asistido.

- **La eutanasia y el suicidio asistido en España**

  España es uno de los pocos países en el mundo en los que existe un marco jurídico que posibilita el suicidio asistido y la eutanasia bajo determinados supuestos (Figura 2). La Ley Orgánica 3/2021 de Regulación de la Eutanasia (LORE) recoge estos aspectos y se acompaña de un *Manual de Buenas Prácticas* editado por el Ministerio de Sanidad, cuya lectura recomendamos[5,41]. Una de las principales características de nuestra legislación es que se acepta la solicitud de ayuda para morir a través de los DVA. La Figura 3 muestra un esquema de cómo sería el proceso.

  Los supuestos a los que hace referencia nuestra legislación se aplicarían a personas mayores de 18 años, capaces y conscientes al momento de la solicitud, que sufran física o psíquicamente por presentar:

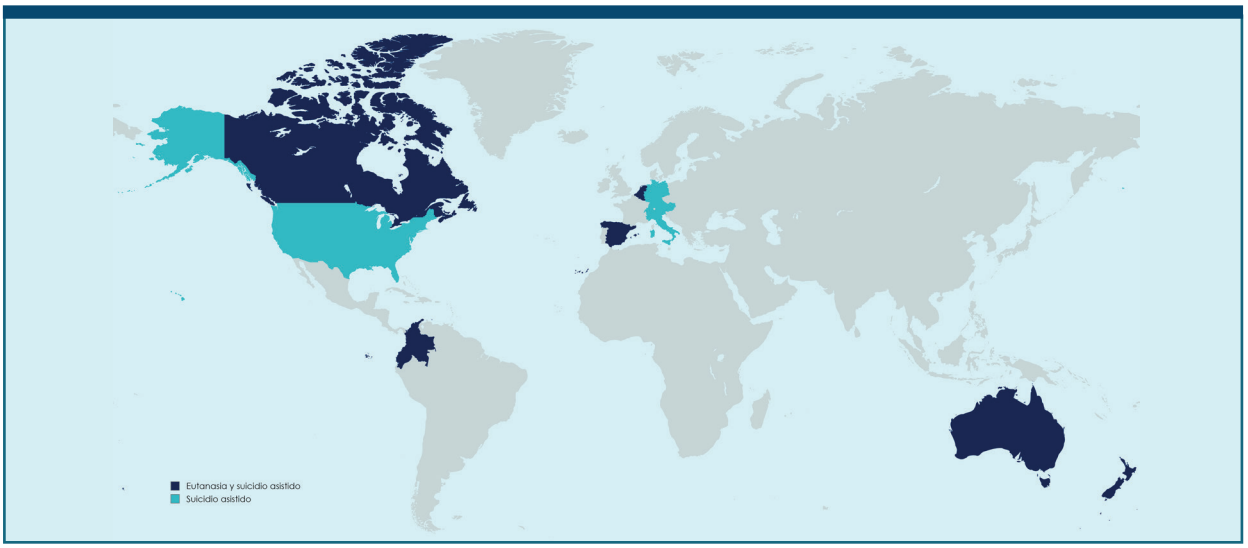
  1) Una enfermedad grave e incurable: hace referencia a aquella cuya naturaleza origina un sufrimiento sin posibilidad de alivio que la persona considere tolerable, con un pronóstico de vida limitado en un contexto de fragilidad progresiva.

  2) Un padecimiento grave, crónico e imposibilitante: hace referencia a limitaciones que inciden sobre la autonomía en la vida diaria, existiendo la seguridad o gran probabilidad de que tales limitaciones vayan a persistir en el tiempo sin posibilidad de curación o mejoría apreciable. En este caso, no se incluye una condición temporal como requisito.

  Hasta el momento, disponemos del primer informe anual del Ministerio (correspondiente al segundo semestre de 2021), en el que se recogen 173 solicitudes y 75 prestaciones realizadas. Las patologías neurológicas representan el 54 % de los casos, estando los neurólogos entre los principales médicos responsables o consultores (Tabla 8)[42].

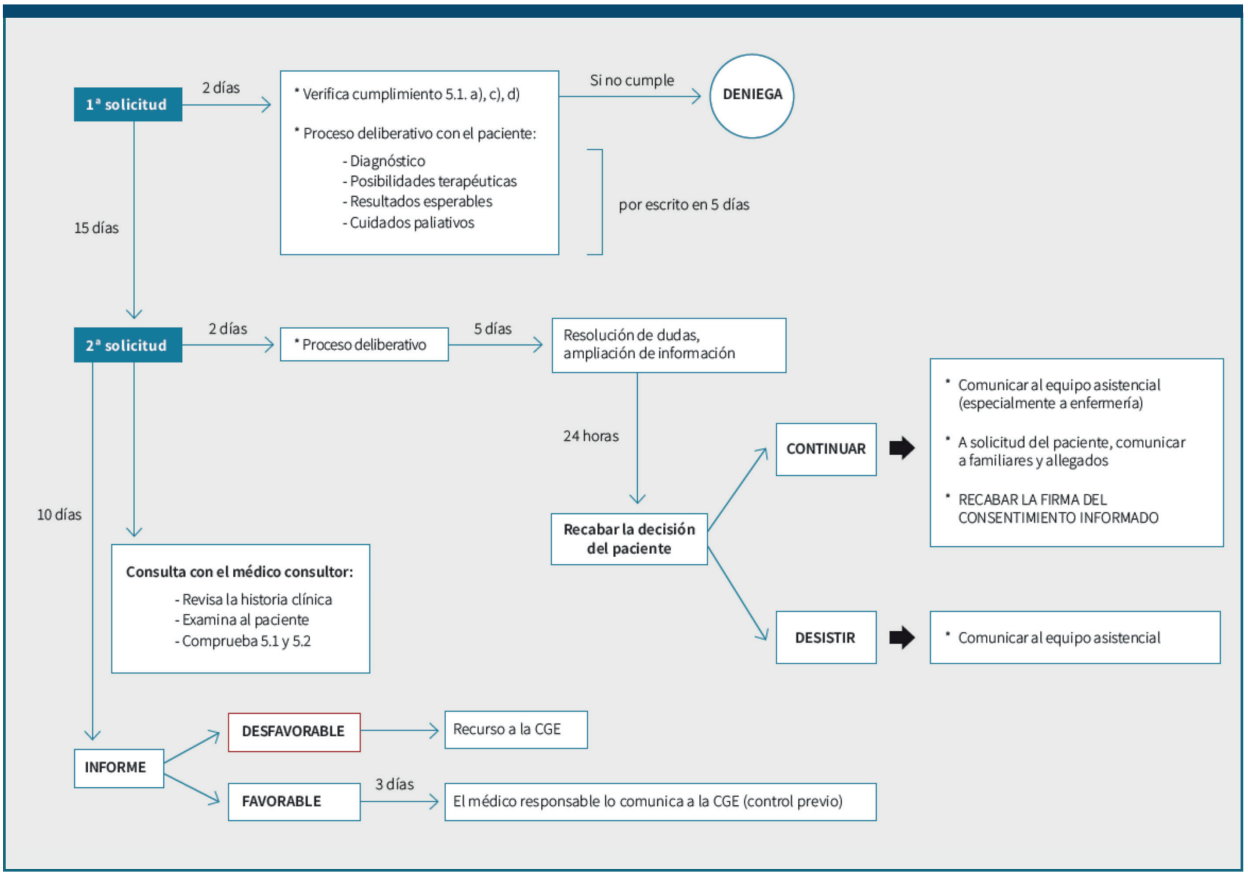
  El peso de las enfermedades neurológicas es significativamente superior al resto de Estados con legislación similar y mayor experiencia, como Países Bajos, en donde para el mismo año 2021 las enfermedades del sistema nervioso supondrían el 9,3 %, muy por detrás del cáncer (61,1 %)[43]. Es pronto para conocer si se trataría de un hecho diferencial español, o de una «anomalía» transitoria. Una hipótesis que explicaría esta última opción es que existiera en nuestro país un grupo de pacientes con enfermedades neurológicas progresivas, como las neurodegenerativas, que hubiera estado a la espera de la aprobación de la LORE y que por tanto, pasados los primeros años, nuestras cifras se igualarían a las de otros países. Euskadi, que ya ha publicado su informe anual de 2022, continúa recogiendo la patología neurológica

Figura 2. Situación del derecho de ayuda a morir en los diferentes países del mundo: territorios que han legislado sobre la aplicación de la eutanasia y/o el suicidio asistido bajo algunos supuestos



Los países que han despenalizado la eutanasia abordan también la posibilidad de suicidio asistido: Bélgica, Canadá, Colombia, Ecuador, España, Luxemburgo, Nueva Zelanda y la mayoría de estados de Australia. El resto solo ha despenalizado el suicidio asistido bajo determinados supuestos: Alemania, Austria, Italia, Suiza y algunos territorios de Estados Unidos de América. Otros países, como Portugal, están abordando legislaciones similares.

Figura 3. Esquema del proceso de solicitud de eutanasia según la Ley Orgánica 3/2021 (LORE). Del posicionamiento de la SEN sobre la LORE



CGE: Comisión de garantía y evaluación. Las referencias 5.1 y 5.2 aluden a los artículos correspondientes de la LORE. SEN: Sociedad Española de Neurología.
Posicionamiento de la Sociedad Española de Neurología sobre la "Ley Orgánica de Regulación de la Eutanasia", cortesía de M. Espina, 2021.

como la principal solicitud (35 %), seguida del cáncer (30 %).

- **La valoración de la capacidad en el contexto eutanásico**

  En el caso de encontrarnos ante una solicitud de este tipo, uno de los aspectos de mayor complejidad será valorar la capacidad del paciente para la toma de esta decisión. En este sentido, el Comité *ad-hoc* de Humanización del final de la vida de la SEN publicó en el *Manual básico sobre el final de la vida y la ley de la eutanasia* unos criterios de evaluación (Tabla 9) y alteración cognitiva máxima permisible (Tabla 10), que pueden resultar de utilidad. Por su parte, el Ministerio de Sanidad también ha elaborado un protocolo de valoración de la incapacidad de hecho, disponible en su portal web[44].

En resumen, independientemente de nuestras convicciones, el derecho de prestación de ayuda para morir, en forma de suicidio asistido o eutanasia, es una realidad en nuestro país. Esto lo imbrica inevitablemente en el proceso de final de vida de algunos enfermos. Como neurólogos estamos en la obligación de conocer estos aspectos, al ser los profesionales expertos en patologías subsidiarias de inducir una solicitud de este tipo por parte de nuestros pacientes. En caso de ser objetores de conciencia, deberemos vehiculizar dicha solicitud a otros compañeros, de acuerdo a la normativa de-

Tabla 8. Principales causas de prestación de ayuda para morir y médicos implicados, de acuerdo al informe anual del Ministerio de Sanidad de 2021.

Causas de prestación	Médico responsable	Médico consultor
Neurológica (40, 54 %)	Médico de familia (43, 57 %)	**Neurólogo (22, 29 %)**
Oncológica (22, 29 %)	**Neurólogo (17, 23 %)**	Oncólogo (12, 16 %)
Pluripatológica (4, 5 %)	Médico internista (9, 12 %)	Médico de familia (10, 13 %)
Otras (9, 12 %)	Oncólogo (6, 8 %)	Otros (31, 42 %)

Tabla 9. Criterios para la evaluación de la capacidad en el contexto eutanásico

Criterio	Modo de evaluación	Preguntas	Indicadores de incapacidad
Comunica claramente su elección	Preguntar al paciente cuál es su elección	¿Quiere solicitar la ayuda para morir?	Dudas, cambios en la respuesta, mutismo, depresión, agitación, psicosis
Comprende la información relevante	Preguntar si conoce el modo como se le ayudará a morir	¿Entre qué opciones podrá elegir para morir? ¿Cuál de ellas desea escoger?	No comprende la pregunta, no recuerda las opciones, no es capaz de expresar un respuesta clara o coherente
Razona acerca de las distintas opciones de tratamientos y cuidados paliativos	Preguntarle acerca de los posibles tratamientos para aliviar el dolor y el sufrimiento	¿Qué tratamientos podríamos aplicarle para mejorarle el dolor/ sufrimiento? ¿Qué otras medidas podemos ofrecerle para hacer más llevadera/ confortable esta situación? ¿Por qué no las desea?	Negación o rechazo; no describe las posibles medidas o tratamientos; falta de argumentos o de elaboración en las respuestas
Reconoce su situación personal y las consecuencias de su decisión	Preguntar acerca de los motivos y consecuencias de su decisión	¿Qué es lo que le lleva a querer morir? ¿Es consciente de que una vez tome o se la administre la sustancia no habrá posibilidad de marcha atrás? ¿Hay algún hecho o persona, más allá de su enfermedad, que haya podido influir en su decisión?	Visión distorsionada de sí mismo o de su entorno; sentimiento de abandono; ambigüedad o reproches hacia otras personas

Inspirado en Appelbaum PS. Assessment of patients' competence to consent to treatment. N Engl J Med. 2007;357(18):1834-40. doi: 10.1056/NEJMcp074045. Adaptado del *Manual básico de la SEN sobre el final de la vida y la ley de la eutanasia*.

Tabla 10. Metodología del *Documento Sitges* sobre la capacidad de toma de decisiones durante la evolución de una demencia, aplicada al contexto eutanásico

Función	Alteración máxima permisible para poder concluir que la persona es capaz*
Nivel de conciencia	1
Percepción de estímulos	5
Atención	2
Gnosias	2
Lenguaje: comprensión	2
Lenguaje: expresión	3
Cálculo	4
Memoria episódica de hechos recientes	2
Memoria episódica autobiográfica	2
Orientación espacial	3
Praxia constructiva	3
Funciones ejecutivas	2
Razonamiento abstracto	2
Motivación-autocontrol-introspección	2
Ideación espontánea	2
Afectividad-estado emocional	2

*Se presenta el 80º percentil, de acuerdo con la siguiente escala: 1 normal, 2 deterioro ligero, 3 deterioro moderado, 4 deterioro intenso, 5 función abolida. Cada función se evaluará mediante algún test estandarizado, aunque en algunas funciones y casos puede bastar el juicio clínico (Boada Rovira y Robles Bayón, 2009). Basado en las respuestas de 23 miembros del Comité *ad-hoc* de Humanización del final de la vida de la SEN.

sarrollada en cada centro, pero con la tranquilidad de haber podido acompañar y ayudar a nuestro paciente a recabar toda la información al respecto, tanto del proceso, como de su propia enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. Ley 16/2003 de 28 de mayo. Boletín Oficial del Estado, nº 128 (29/05/2003). Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/l/2003/05/28/16/con
2. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, nº 222 (16/9/2006). Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/rd/2006/09/15/1030/con
3. Plan Nacional de Cuidados Paliativos. Bases para su desarrollo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000. ISBN: 84-7670-604-9
4. Arias, N, Garralda, E, Rhee, JY, de Lima L, Pons JJ, Clark D, et al. EAPC Atlas of Palliative Care in Europe 2019. Vilvoorde: EAPC Press; 2019. ISBN: 9789463883443. Disponible en: http://hdl.handle.net/10171/56787
5. Ley Orgánica de Regulación de la Eutanasia. Ley 3/2021 de 24 de marzo. Boletín Oficial del Estado, nº 72 (25/03/2021). Disponible en: https://www.boe.es/eli/es/lo/2021/03/24/3
6. Palliative care. World Health Organization [sede Web]. Geneve: WHO; 2002. Disponible en: https://www.who.int/teams/integrated-health-services/clinical-services-and-systems/palliative-care
7. Hogden A, Foley G, Henderson RD, James N, Aoun SM. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. J Multidiscip Healthc. 2017;10:205-15. doi: 10.2147/JMDH.S134992.
8. Gao W, Wilson R, Hepgul N, Yi D, Evans C, Bajwah S, et al. OPTCARE Neuro Trial Investigators. Effect of short-term integrated palliative care on patient-reported outcomes among patients severely afected with long-term neurological conditions: a randomized clinical trial. JAMA Netw Ope. 2020; 3(8):e2015061. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15061
9. Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Libro blanco sobre normas de calidad y estándares de

cuidados paliativos de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos. Madrid: SECPAL; 2012.
10. Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Guía de cuidados paliativos. Madrid: SECPAL; 2014.
11. Álvarez-Sauco M, García-Ramos R, Legarda-Ramírez I, Carrillo-García F, Fernández-Bueno J, Martí-Martínez J, et al. Manejo de la atención paliativa de los pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento en España. Encuesta Nacional a neurólogos. Neurología. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.nrl.2021.09.008
12. Ximénez-Carrillo Á, López-Fernández JC. Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Manual de cuidados paliativos en el paciente con ictus. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Ediciones SEN; 2022. ISBN: 978-84-124320-3-9.
13. Guijarro-Castro C, García-Ramos R, Escamilla-Sevilla F (coord.). Manual básico de la Sociedad Española de Neurología sobre el Final de la Vida y la ley de la Eutanasia. Madrid: Ediciones SEN; 2021. ISBN: 978-84-124320-1-5.
14. Ministerio de Sanidad. Informe Evaluación de la Estrategia de Cuidados Paliativos en España 2022. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.
15. Lasmarías-Martínez C, Delgado Girón S, Rietjens JAC, Korfage IJ, Gómez-Batiste X. Definición y recomendaciones para la planificación de decisiones anticipadas: un consenso internacional apoyado por la European Association for Palliative Care (EAPC). Med Paliat. 2019;26(3):236-49.
16. Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, van Delden JJ, Drickamer MA, Droger M, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. Lancet Oncol. 2017; 18:e543-51
17. Sellars M, Chung O, Nolte L, Tong A, Pond D, Fetherstonhaugh D, et al. Perspectives of people with dementia and carers on advance care planning and end-of-life care: A systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. Palliat Med. 2019;33(3):274-90. doi: 10.1177/0269216318809571.
18. Lum HD, Jordan SR, Brungardt A, Ayele R, Katz M, Miyasaki JM, et al. Framing advance care planning in Parkinson disease: Patient and care partner perspectives. Neurology. 2019;92(22):e2571-79. doi: 10.1212/WNL.0000000000007552.
19. Cottrell L, Economos G, Evans C, Silber E, Burman R, Nicholas R, et al. A realist review of advance care planning for people with multiple sclerosis and their families. PLoS One. 2020;15(10):e0240815. doi: 10.1371/journal.pone.0240815.
20. Vicente J, Más-Sesé G, Gomis MT, et al. Atención paliativa en pacientes ingresados con diagnóstico de daño cerebral adquirido en un Hospital de Media y Larga Estancia. Estudio Retrospectivo. Rev Clin Esp 2021; 221 (Espec Congr):435.
21. Murray L, Butow PN. Advance care planning in motor neuron disease: A systematic review. Palliat Support Care. 2016;14(4):411-32. doi:10.1017/S1478951515001066.
22. Couceiro-Vidal A. Las directivas anticipadas en España: contenido, límites y aplicaciones clínicas. Rev Calidad Asistencial. 2007;22(4):213-22. doi: 10.1016/S1134-282X(07)71221-6
23. Fernández-Campos JA. "Leyes para una Muerte Digna" y voluntades anticipadas. Estudios. 2013;23(1):53-75.
24. Ministerio de Sanidad [Sede Web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Registro Nacional de Instrucciones Previas. [acceso 01 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/profesionesSanitarias/rnip/
25. Departamento de Salud [Sede Web]. Vitoria: Departamento de Salud, Gobierno vasco. Documento de Voluntades Anticipadas. Piense, reflexione... [acceso 01 de abril de 2023] Disponible en: https://www.euskadi.eus/informacion/voluntades-anticipadas-va/web01-a2inform/es/
26. Jocham HR, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R. Quality of life in palliative care cancer patients: a literature review. J Clin Nurs. 2006;15(9):1188-95.
27. Cherby N. The challenge of palliative medicine. En: Doyle D, Hanks G, Chreney N, Calman K, editores. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
28. Fallowfield LJ, Hall A, Maguire GP, Baum M. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. BMJ. 1990;301(6752):575-80.
29. Oi-Ling K, Man-Wah DT, Kam-Hung DN. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. Palliat Med. 2005;19(3):228-33.
30. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Cuidados paliativos. Guía para Atención Primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.
31. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre atención paliativa al adulto en situación de últimos días. Guía de Práctica Clínica sobre atención paliativa al adulto en situación de últimos días. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia de Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2021. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
32. Marcos Gómez Sancho (coordinador). Guía de Seda-

ción Paliativa. Observatorio Atención Médica al final de la vida. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CGCOM); 2021.
33. Everett EA, Pedowitz E, Maiser S, Cohen J, Besbris J, Mehta AK, et al. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Palliat Med. 2020;23(6):842-7. doi: 10.1089/jpm.2020.0046
34. Unidad de ELA del Hospital Universitario La Paz. Guía clínica para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Madrid: Hospital Universitario La Paz; 2022.
35. Eng D. Management guidelines for motor neurone disease patients on non-invasive ventilation at home. Palliat Med. 2006;20(2):69-79.
36. Kluger BM, Miyasaki J, Katz M, Galifianakis N, Hall K, Pantilat S, et al. Comparison of integrated outpatient palliative care with standard care in patients with parkinson disease and related disorders: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020;77:551-60.
37. Brenner PR. The experience of Jacob Perlow Hospice: Hospice Care of Patients With Alzheimer's Disease. En: Volicer L, Hurley A, editores. Hospice Care for Patients With Dementia. New York: Springer Publishing Company; 1998. 257-75.
38. Smith SJ. Providing Palliative Care for the Terminal Alzheimer Patient. En: Volicer L, Hurley A, eds. Hospice Care for Patients With Dementia. New York: Springer Publishing Company; 1998. 247-56.
39. Cantón Blanco A, Lozano Fuster FM, Olmo García M, Virgili Casas N, Wanden-Berghe C, Avilés V, et al. Manejo nutricional de la demencia avanzada: resumen de recomendaciones del Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE. Nutr Hosp. 2019;36(4):988-95. doi: 10.20960/nh.02723
40. Morera-Pérez B, Cruz-Piqueras M, Barrena-Ezcurra A. Las dimensiones del sufrimiento y su evaluación ante el deseo de adelantar la muerte. AMF 2022;18(5):291-6.
41. Manual de buenas prácticas en eutanasia. Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.
42. Informe anual 2021 de la prestación de ayuda para morir. Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.
43. Commissie Euthanasie [Sede Web] The Hague: Regional Euthanasia Review Committees. Annual report 2021. [acceso 01 de abril de 2023]. Disponible en: https://english.euthanasiecommissie.nl/the-committees/annual-reports
44. Ministerio de Sanidad [Sede Web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Protocolo de actuación para la valoración de la situación de incapacidad de hecho. [acceso 01 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/eutanasia/profesionales/home.htm

CAPÍTULO 95

Aprender a dialogar en la consulta. El proceso de comunicación. Planificación compartida de la atención. Alfabetización en salud

Patricia Gómez Iglesias
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz.

Miriam Eimil Ortiz
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz.

Pilar Alcántara Miranda
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz.

1. COMUNICACIÓN

La comunicación es un área competencial especialmente importante que comienza en el momento en el que el paciente cruza el umbral de la consulta. Es el procedimiento por el cual[1]:

- Haremos acopio de toda la información que nos permita dilucidar lo que le sucede al paciente.
- Informaremos sobre diagnósticos y tratamientos indicados para él o ella.
- Promoveremos comportamientos saludables que le permitan controlar su enfermedad.

Así, llegaremos, con todo lo anterior, a una **planificación compartida de la atención** en la que cuentan tanto las visiones de la persona profesional como de quien acude a consulta.

2. UTILIDAD DE UNA BUENA COMUNICACIÓN

Tal como se revisa en Moore[2] una comunicación efectiva:

- Permite una mayor precisión en la identificación de los problemas de la persona enferma.
- Aumenta el nivel de satisfacción del paciente y del médico.
- Mejora la adherencia a las medidas que se plantean en consulta, lo que potencia los resultados clínicos de las intervenciones planteadas.

La comunicación es necesaria en cualquier fase del proceso asistencial y ante cualquier enfermedad. No hay duda de que la profundidad emocional dependerá de la gravedad de cada proceso. Pero no podemos dejarnos llevar por cierto pensamiento cómodo según el que solo es necesario desplegar dotes comunicacionales ante situaciones extremas. Quien así piense está claro que no es buen interlocutor. Aplicar esta forma de ver en la consulta supone llevar nuestra escala propia de valores sin dejar espacio a conocer las necesidades de la persona que tenemos delante y demuestra falta de sensibilidad y permeabilidad al otro. Lo que se propone en este capítulo es la necesidad de establecer un diálogo honesto con todos nuestros pacientes.

3. HABILIDADES BÁSICAS APLICABLES EN CUALQUIER FASE DE LA COMUNICACIÓN

La escucha activa. Es una habilidad fundamental para establecer una comunicación efectiva. La escucha activa implica un esfuerzo por aprender el mensaje y conlleva nuestra total implicación. Tiene tres fases:

- **Escuchar**

  Aunque le damos mucha importancia al contenido de lo que decimos o se nos dice, se calcula que del 100 % que sería todo lo que comunicamos en un diálogo, lo verbal ocupa un 7 %, siendo el 38 % de la información paraverbal (tonos, inflexión, silencios) y no verbal un 55 %. Para escuchar activamente y no perder esa información que «no se escucha» es importante mirar a nuestro interlocutor mientras emite su mensaje. En ese proceso de escucha, la persona con la que estamos dialogando necesita confirmar que le entendemos, que puede continuar... Para ello es importante que emitamos señales verbales y no verbales que serán la retroalimentación necesaria para que el emisor continúe o no hablando:

  - **Retroalimentación verbal**. Sonidos (ajá, hmmm), palabras (sí, claro, entiendo), preguntas breves que muestren interés (¿en serio?) y parafrasear (repetir lo que el paciente ha dicho).

  - **Retroalimentación no verbal**. Nos dirigimos con el cuerpo completo a la persona, miramos directamente, con suavidad, sin intimidar, sonriendo, hacemos gestos de asentimiento o negación, expresamos con los ojos, las cejas...

- **Preguntar**

  Las preguntas nos permiten dirigir o reconducir la conversación, verificando que comprendemos el contenido. Hay dos tipos de preguntas que tienen su utilidad en distintos momentos de la entrevista, que debe ser equilibrada en cuanto a la presencia de un tipo u otro de preguntas.

  - **Preguntas abiertas**. Permiten abrir el diálogo a una mayor amplitud y profundidad. Requieren un buen control de las técnicas de comunicación y el análisis de las respuestas no es sencillo. Si se buscan datos concretos son menos efectivas que las preguntas cerradas y suelen llevar más tiempo.

    1) Hay **preguntas abiertas focalizadas**, que permiten centrar algo más la pregunta y siguen teniendo una estructura abierta. Una pregunta abierta puede ser «¿cómo te encuentras?» y una abierta focalizada sería «¿cómo te encuentras hoy después de lo que hablamos en la última consulta?».

  - **Preguntas cerradas**. Se formulan cuando se busca un dato concreto, vienen construidas por los clásicos pronombres interrogativos qué, cómo, quién... Pueden plantearse, también, como preguntas de varias alternativas. No proporcionan mayor profundidad de respuesta que la que nosotros le damos a la pregunta, son muy eficientes si lo que buscamos son datos concretos, su uso no requiere de grandes habilidades comunicativas y es fácil analizar las respuestas.

- **Reformulación**

  Recogemos lo que pensamos que nos ha dicho la otra persona a lo largo de la conversación y luego le preguntamos a nuestra interlocutora si hemos sintetizado bien lo que quería contarnos. En general se hace por medio de interrogantes, del estilo «entonces sientes que... ¿verdad?», y podemos bien introducir sus palabras literalmente o bien interpretarlas. La reformulación nos permite aclarar algo que no hemos entendido. También es útil cuando tenemos que responder una pregunta directa sobre la que queremos estar seguros. En general suele indicar empatía y es un modo de que nuestro interlocutor sienta que recogemos lo que nos dice.

- **La empatía**

  Es una habilidad que nos permite percibir la realidad de la otra persona, intentando entender lo que siente para poder comprender sus motivaciones. Facilita reducir barreras en las relaciones humanas y amplía el campo en el que poder conectar. No es necesario compartir los sentimientos/pensamientos/emociones de la otra persona, pero sí comprenderlos. Nos pone en el lugar del otro porque nos hace conscientes de que el otro es una singularidad, como lo somos nosotros. Al contrario que la **simpatía**, en la que existe una

inclinación afectiva, en general espontánea y que genera deseo de aceptación, en la empatía se identifican o reconocen las emociones del otro no como algo vago e impreciso, sino tras un proceso de escucha activa, y no se juzga ni se produce un posicionamiento emocional respecto del otro. Se comprenden las emociones y las ideas del otro, esto es, tiene un componente afectivo y otro cognitivo. En las relaciones interpersonales puede darse una respuesta «hiper-empática». En ella, la persona comienza a experimentar en carne propia el malestar de su interlocutora, generando una respuesta maladaptativa de propio sufrimiento como respuesta al sufrimiento ajeno. Frente a esto se propone un concepto denominado «**ecpatía**», que consiste en la exclusión voluntaria de emociones y pensamientos inducidos por otros. Es una maniobra mental positiva (no es frialdad o indiferencia) que impide que la persona que la aplica se vea arrastrada por emociones ajenas[5].

4. LA COMUNICACIÓN EFECTIVA

La comunicación efectiva es una **habilidad básica que se aprende** y, si bien el carácter de cada cual puede influir, **es más un proceso adquirido que un rasgo de la personalidad**. En contra de lo que la intuición parece indicar, además, **la experiencia por sí misma no es buena maestra** y requiere de un proceso de aprendizaje que dura toda una vida[3].

El objetivo de una comunicación efectiva es facilitar una relación **centrada en el paciente**[3]. Frente a la relación centrada en la persona especialista, en que es la profesional quien domina y toma las decisiones *que cree* que pueden favorecer los intereses de la persona enferma, en la relación centrada en la paciente **se potencia la participación** de esta desde un **modelo bio-psico-social**. Las **decisiones se toman de un modo compartido**. En este marco teórico la evaluación de la enfermedad del paciente se lleva a cabo analizándoles a él y a su contexto (la persona como un todo, no solo como un cuerpo enfermo), acercándose ambas partes, médica-paciente, para construir una relación sólida en la que se incorporan medidas terapéuticas y preventivas adaptadas y realistas con la historia personal de la persona enferma[4].

Las características de la **comunicación efectiva** serían cinco, según Kurtz[3]:

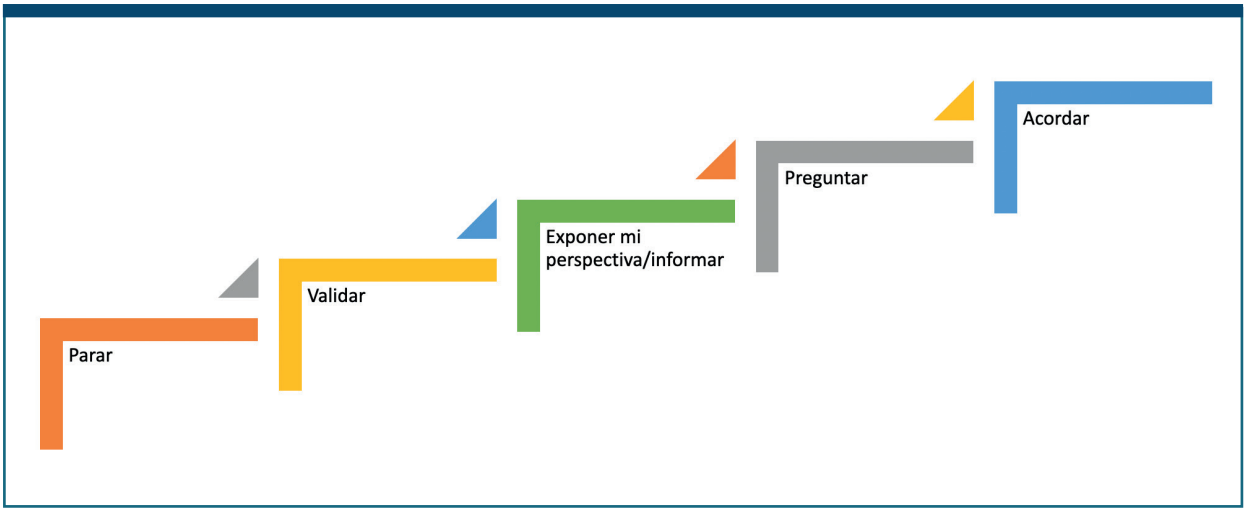
- Asegura una interacción en vez de una mera transmisión directa de datos, de modo que hay oportunidades para intercambiar preguntas y respuestas, estableciendo un terreno de conocimiento común.
- Reduce la incertidumbre innecesaria. Esta distrae la atención de la paciente.
- Necesita una planificación basada en los resultados que se quieren conseguir.
- Es dinámica.
- Sigue un modelo de comunicación helicoidal en vez de lineal, volviendo las veces que sean necesarias sobre la información dudosa, modificando la complejidad según los resultados que se van obteniendo.

Uno de los modelos que permite la estructuración de la entrevista clínica es el de Calgary-Cambridge[6], en cuya guía se detallan hasta 70 habilidades o herramientas que se pueden aplicar progresivamente a lo largo de la entrevista. Esta se construye a lo largo de cinco pasos (https://www.gp-training.net/wp-content/uploads/2020/08/calgary-5.pdf)[6], que son los que suelen guiar el proceso de una consulta: inicio de la entrevista, recogida de la información, explicación y planificación y cierre de la entrevista. A lo largo de este proceso, estructurado, se va elaborando la relación clínica.

4.1 Fases en la consulta para lograr una comunicación efectiva y consciente[1,7]

Adaptando la *Guía Calgary-Cambridge*[6] al marco teórico del *counselling* (explorar la subjetividad del otro para poder acompañarlo) nos podemos encontrar una interesante escalera de comunicación en cinco pasos. Con el compromiso ético de promover la autonomía del paciente y la beneficencia en la relación profesional se consideran fundamentales actitudes como la comunicación empática, la presencia y la compasión. Aunque el desarrollo pueda parecer más propio de relaciones más estrechas, como las que se dan en procesos crónicos, debería ser una aspiración universal establecer con cualquier paciente en cualquier patología una relación sólida que permita la toma de decisiones compartida. Esta escalera de cinco pasos sería como sigue (Figura 1).

Figura 1



Adaptada de Denizon S, Arranz-Carrillo de Albornoz P, Coca Pereira C *et al.*[1].

- **Preparar el encuentro. Parar para conectarse**

  La relación clínica se rige por la interdependencia y el propio comportamiento puede resultar decisivo en el proceso de comunicación. Esta empieza antes de que el paciente y sus familiares entren en consulta, definiendo cuáles son los objetivos que nos proponemos. Nos requiere de una autorregulación de nuestro propio estado emocional para poder conectar con el presente de la conversación que se va a producir. Antes de iniciar una conversación con un enfermo y su entorno debemos conectar con nuestras propias emociones y reconducirlas, de ser necesario, antes de comenzar el diálogo.

- **Preparar la relación. Acoger y validar para escuchar y comprender**

  - **La acogida** empieza de un modo tan sencillo como la presentación, manteniendo contacto visual, recibiendo a la persona con amabilidad, llamándola por su nombre.

  - **Validar** no es estar de acuerdo con lo que dice nuestra interlocutora, sino reconocer su perspectiva, aceptarla, comprenderla y respetarla. Legitimar el punto de vista es posible sin perder la perspectiva profesional. No es complacer. Es no hacer juicios de valor. La validación requiere de muchas herramientas. La principal es la **escucha activa** de la opinión del paciente. La **empatía** permite ponerse en el lugar de la otra persona para poder comprender sus motivaciones. Cuando se trata de exponer nuestra perspectiva es útil emplear la primera persona, con un «yo creo, pienso, opino...» que facilita al paciente no sentirse aplastado por axiomas universales.

    1) Escuchar sin juzgar, verbalizar y devolver lo que oímos, tomar la emoción que percibimos en el paciente y explicitarla sin bloquearla, parafrasear y devolver lo que oímos para que la persona se sienta escuchada y dosificar los silencios y emplear bien el lenguaje no verbal. Estas serían **reglas básicas para validar**.

- **Exponer la perspectiva profesional**

  Informar y precisar para orientar. Ofrecer información adaptada a los ritmos del paciente, con su mismo lenguaje, apoyándonos en esquemas, dibujos o tecnología que permitan la transmisión de información. En esta información hay dos aspectos, el contenido objetivo y nuestra opinión sobre lo que explicamos y proponemos.

- **Explorar la perspectiva del paciente. Preguntar para saber**

  En esta fase es importante partir preguntando a la persona enferma qué sabe y qué quiere saber. Este explorar la perspectiva, tanto de

familiares como de los pacientes, implica indagar sobre lo que les preocupa. Es bueno utilizar preguntas abiertas focalizadas, que no son impositivas.

- **Acordar la intervención: toma de decisiones compartidas**

  El diálogo como lugar de encuentro. Es un proceso interactivo que, de puro importante, se convertirá en un mandato legal, aunque es, ante todo, un imperativo ético para los profesionales.

5. PLANIFICACIÓN COMPARTIDA DE LA ATENCIÓN

Según el Grupo de Trabajo Español de PCA, la **planificación compartida de la atención** «es un proceso deliberativo, relacional y estructurado, que facilita la reflexión y comprensión de la vivencia de enfermedad y el cuidado entre las personas implicadas, centrado en la persona que afronta una trayectoria de enfermedad, para identificar y expresar sus preferencias y expectativas de atención. Su objetivo es promover la toma de decisiones compartida en relación con el contexto actual y con los retos futuros de atención, como aquellos momentos en los que la persona no sea competente para decidir»[8]. La denominación PCA es heredera de conceptos como «el testamento vital», «las voluntades anticipadas» y «la planificación anticipada de cuidados y tratamientos». Es un proceso de decisiones de una persona competente, informada y ayudada por profesionales sobre la atención que quiere recibir. Es importante señalar que se recomienda para cualquier persona enferma, aunque no escapa a nadie que está especialmente indicada para quienes padecen procesos crónicos avanzados y en cuya evolución se puede predecir la aparición de determinadas complicaciones.

Podemos encontrar en la literatura el término de planificación anticipada de decisiones intercambiable con la planificación compartida de la atención. Quizá se trata de pequeños matices diferenciales, pero manejar el nombre de planificación COMPARTIDA nos permite movernos en un concepto que evoluciona desde el principio del seguimiento de la enfermedad, y que **tiene su espacio a lo largo de todo su recorrido**, mientras que hablar de planificación ANTICIPADA parece que alude a un trabajo que se hace para un futuro, sin implicaciones en el presente. **La clave común en ambos y que no puede perderse de vista es que se trata de un proceso mediado por la búsqueda de espacios de comunicación con las personas que sufren patologías crónicas para conocer sus valores, sus preferencias, el impacto de la enfermedad en su calidad de vida y el soporte familiar y relacional con el que cuentan**[8]. Esto permite establecer objetivos de cuidados y tratamientos que no tienen por qué ser los de final de vida.

5.1 Cuándo iniciar el proceso de planificación

No es fácil saber en qué momento iniciar el proceso, pues supone dialogar con una persona sobre sus miedos, en especial la muerte. No hay una pauta definida y se puede decir, sin decir nada, que es algo individualizado que dependerá de cada cual. No obstante, hay ciertos acontecimientos gatillo o elementos que van apareciendo en la historia que nos deben llevar a pensar que esta persona se puede beneficiar de la apertura del diálogo[9].

- Muerte o enfermedad grave de un ser querido.
- Experiencia de haber estado en riesgo vital.
- Experiencia de varios ingresos hospitalarios repetidos o prolongados.
- Diagnóstico reciente de una enfermedad grave.
- Cambio en las expectativas de tratamiento o de curación de una enfermedad conocida.
- Empeoramiento de síntomas de una enfermedad: deterioro progresivo.
- Cualquier acontecimiento vital que implique una modificación sustancial del proyecto o modelo de vida.

En el lado contrario, tendríamos unas personas a las que no proponer iniciar el proceso:

- En las que niegan el diagnóstico o el pronóstico.
- Aquellas personas con alto nivel de angustia (salvo que derive de incertidumbre, pues en ese caso el diálogo que se abre será curativo).
- Personas inmersas en un pacto de silencio no resuelto.

5.2 Qué contiene un proceso de planificación

Todo proceso de planificación tiene que abordar **valores, temores, experiencias, necesidades, preferencias y creencias**. Esto tiene que estar en la base de cada deliberación, en todo el proceso, que se puede resumir en las siguientes intervenciones clave[9]:

- Evaluar la disponibilidad a iniciar el proceso.
- Sensibilizar y motivar sobre la conveniencia de una planificación.
- Clarificar valores y preferencias generales.
- Explorar las preferencias específicas y tomar decisiones clínicas concretas.
- Sugerir la elección de una persona como representante.
- Introducir la conveniencia de cumplimentar las instrucciones previas.
- Impulsar el diálogo con la persona representante y los seres queridos.
- Registrar siempre lo anterior en la historia de salud.
- Ayudar a cumplimentar las instrucciones previas.
- Revisar periódicamente, junto con la persona, todo el proceso.

Según el estado de salud de la persona la planificación tendrá distintos abordajes y contenidos, como se puede ver en las siguientes tablas (Figura 2).

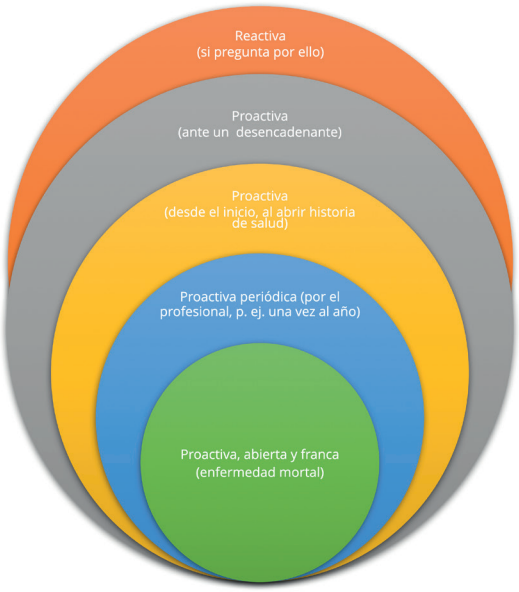
6. PLANIFICACIÓN EN NEUROLOGÍA. EL MODELO *CHOOSING WISELY*[10]

Las recomendaciones para los pacientes neurológicos en cuanto a la planificación compartida no difieren de las dadas al resto de las personas enfermas salvo por una cuestión inherente a algunas de nuestras enfermedades: el deterioro cognitivo. El proceso de reflexión y planificación se basa en las vivencias de la persona enferma. Si esta no puede comunicarse, el procedimiento puede quedar desvirtuado en la medida en que no es la paciente quien decide sobre sus preferencias en primera persona. De ahí que una de las recomendaciones sea iniciar el procedimiento de manera precoz en aquellos casos en que se va a producir una pérdida cognitiva.

Los principios adaptados a las enfermedades neurológicas son muy similares, pues, a los de otros procesos:

- No esperar a que el paciente inicie el proceso, el neurólogo ha de ser proactivo. Lejos de ser negativo para la persona, el enfermo valora muy positivamente poder encontrar tiempo en la consulta para dialogar sobre su enfermedad.
- En las enfermedades en que los pacientes pierden sus capacidades cognitivas es importante empezar precozmente el proceso. No puede llegar el momento de graves decisiones (dificultad de la alimentación por boca, manejo de las complicaciones en fases avanzadas) sin haber sondeado en el paciente sus preferencias. Es fundamental considerar que la capacidad de decisión del paciente es algo que varía en función de su situación cognitiva y que el deterioro cognitivo no significa que el paciente no pueda pronunciarse sobre sus valores o preferencias.
- Implicar a los allegados, favoreciendo la elección de un representante. La participación de las personas cercanas en el proceso de planificación les ayuda a entender la posición del enfermo y les permite, además, plantear sus propias dudas y temores.
- Emplear un lenguaje claro para hablar del pronóstico permite que el paciente y su familia aborden con realismo la planificación.
- Usar una terminología que pueda ser comprendida por cualquier persona que lea la historia clínica.
- No indicar medidas agresivas sin haber establecido de una manera clara el pronóstico, las preferencias y los objetivos del cuidado.
- Revisar la planificación, hay que tener en cuenta que las opiniones del paciente pueden cambiar. Además, que la paciente y la familia sepan que son conversaciones que pueden modifi-

Figura 2. Formas de abordar la PAD según el estado de salud de la persona



Sana	Con alguna **enfermedad crónica**	Con **enfermedad grave** (aguda o crónica) potencialmente mortal a medio plazo	Con **enfermedad mortal** a corto plazo o **enfermedad terminal**

Formas de abordar la PAD según el estado de salud de la persona.

✓ OBJETIVOS • Recomendable • Muy recomendable • Imprescindible	Sana	Con alguna enfermedad crónica	Con enfermedad grave (aguda o crónica) potencialmente mortal a medio plazo	Con enfermedad mortal a corto plazo o enfermedad terminal
✓ Evaluar la **disponibilidad** a iniciar un proceso de PAD				
✓ **Sensibilizar y motivar** la conveniencia de hacer PAD				
✓ Clarificar **valores y creencias**				
✓ Explorar **preferencias** y tomar decisiones clínicas concretas				
✓ Sugerir la conveniencia de elegir la persona **representante**/sustituta				
✓ Introducir el tema de las **voluntades vitales anticipadas** (VVA)				
✓ Impulsar el **diálogo** con la persona representante y seres queridos				
✓ Registrar en la **Historia de salud**				
✓ **Ayudar** en la cumplimentación de una declaración de VVA				
✓ **Revisar** periódicamente				

Adaptado de Simón Lorda P, Tamayo Veláquez MI, Esteban López MS.[9].

carse reduce la ansiedad frente a un proceso de planificación que puede sonar para algunos como inmodificable.

7. ALFABETIZACIÓN EN SALUD EN NEUROLOGÍA

La comunicación efectiva es imprescindible para lograr mejores resultados en salud. Sin embargo, existe otro factor que puede influir en que nuestro mensaje genere el impacto deseado en nuestro interlocutor: la alfabetización en salud (AeS) de nuestros pacientes.

La alfabetización en salud, o *health literacy* en inglés, se refiere al conocimiento, motivación y habilidades para acceder, comprender y aplicar la información en temas de salud, con el fin de tomar decisiones sobre la prevención y el tratamiento de enfermedades y mejorar la calidad de vida[13]. Para determinar el nivel de AeS, los primeros estudios utilizaban medidas centradas principalmente en la capacidad de lectura, la pronunciación y la capacidad numérica[14,15]. Sin embargo, estas categorías no reflejaban todas las habilidades incorporadas en las nuevas definiciones de la AeS ni proporcionaban información útil para mejorarla. Para abordar esas deficiencias, se

han desarrollado y validado modelos más completos y multidimensionales capaces de detectar una amplia gama de necesidades de alfabetización en salud de las personas en la comunidad. Uno de ellos es el Cuestionario de Alfabetización en Salud (*Health Literacy Questionnaire*) llevado a cabo por Obsborne *et al.* (2013), que distingue entre nueve aspectos relacionados con la AeS: 1) sentirse comprendido y apoyado por los proveedores de atención médica, 2) tener suficiente información para manejar su salud, 3) gestionar activamente su salud, 4) contar con apoyo social para la salud, 5) saber evaluar de la información de salud, 6) ser capaz de interactuar activamente con los proveedores, 7) navegar por el sistema de atención médica, 8) saber encontrar información de salud fiable y 9) comprender suficientemente la información de salud para poder utilizarla de manera efectiva.

La AeS es un factor determinante de las conductas y resultados relacionados con la salud. Múltiples estudios han demostrado que la baja AeS es un predictor independiente de uso excesivo de recursos sanitarios, morbilidad y mortalidad. Los pacientes con baja AeS enfrentan mayores desafíos en todas las etapas de la atención médica (antes, durante y después de una consulta), como al acceder a los servicios de salud, completar formularios médicos, comprender información de salud oral, escrita y digital o gestionar su enfermedad en el día a día. Estos pacientes suelen tener dificultades para comunicarse con los profesionales debido a un vocabulario de salud deficitario, conocimientos limitados y dificultades para adaptarse a nueva información. A menudo, suelen referir que no entienden sus diagnósticos y planes de tratamiento. Además, la comunicación ineficaz entre profesionales y pacientes contribuye a una menor adherencia al tratamiento[17].

Aunque los cuestionarios de medición utilizados en los diferentes estudios disponibles son heterogéneos, las tasas de baja alfabetización en salud se mantienen en cifras relevantes, rondando el 36 % en cohortes de adultos en Estados Unidos y superando el 59 % en mayores de 65 años[17,20]. No obstante, en la práctica diaria está cifra puede parecer menor, porque los pacientes esconden sus dificultades en el manejo de sus patologías médicas debido a vergüenza, falta de consciencia o al recortado tiempo de consulta[16].

En neurología, aunque la evidencia es más limitada, ya existen algunas investigaciones que muestran la influencia de la AeS en este ámbito. Un estudio en adultos con epilepsia refractaria encontró que una mayor alfabetización predecía una mejor calidad de vida[18]. En una extensa cohorte de pacientes con esclerosis múltiple, se observó que, aunque la AeS era funcional en más del 65 %, una baja AeS se asociaba con un mayor riesgo de tabaquismo, sobrepeso, obesidad, comorbilidades, visitas a urgencias y estancias hospitalarias[21]. Otra cohorte de pacientes sin demencia de consultas externas de una clínica neurológica, mostró que el 20 % tenía baja alfabetización en salud y que el 26 % no conocía ninguno de los fármacos que estaban tomando para sus enfermedades neurológicas[16]. Los factores asociados con baja AeS en este estudio fueron el nivel formativo, la puntuación en el test Mini Mental, la duración de la enfermedad y la presencia de un cuidador. La duración de la enfermedad resultó ser el predictor más importante. Los clínicos suelen asumir que con los pacientes con enfermedades crónicas están más familiarizados con el manejo de la enfermedad y pueden ahorrarse explicaciones más largas para los pacientes de nuevo diagnóstico. Sin embargo, esto puede ser una desventaja para los pacientes crónicos con baja AeS. Además, la AeS de los cuidadores es un factor decisivo y su menor nivel se ha asociado con cuidados más deficientes en pacientes con demencia[22].

Dada la alta complejidad y prevalencia de las enfermedades neurológicas, es evidente la necesidad de considerar la alfabetización en salud como parte fundamental de nuestra atención médica. La mera transmisión de información no es suficiente, el objetivo debe ser ayudar al paciente a comprender su enfermedad para que pueda modificar su conducta y actitudes ante la patología que presenta. El paciente debe armarse con las herramientas y la motivación necesarias para poder fomentar su propia salud y capacidad para enfrentar la enfermedad.

Sin embargo, aquí es donde podemos encontrar un punto de inflexión crucial, en el que debamos replantear nuestra aproximación, ya que los profesionales de la salud solemos incurrir con frecuencia en un error: aportar al paciente lo que creemos que necesita, en lugar de lo que el paciente necesita. Esto mana de una situación inquietante, y es que entre paciente y facultativo hay desacuerdo en cuál es el principal motivo de consulta ¡en la mitad de las consultas! No cuesta llegar a esa conclusión sabiendo que los profesionales solemos interrumpir al paciente para aportar nuestra visión en vez de escuchar la suya en un promedio de sólo 18 segundos[11].

- Dentro de las posibilidades de actuación para mitigar los efectos adversos de la baja AeS en la práctica clínica diaria, podemos implementar estrategias como las siguientes[22].

- Utilizar piezas de información cortas, lenguaje sencillo y adecuado a la persona, evitando términos técnicos y ambiguos. Es útil emplear metáforas familiares para el paciente.

- Repetir y resumir la información de manera clara y concisa.

- Usar herramientas visuales como gráficas, dibujos y videos en lugar de largas instrucciones por escrito.

- Dejar espacios seguros para preguntas libres en los que la persona se sienta cómoda para exponer sus dudas, preocupaciones y expectativas, sin vergüenza ni sentirse juzgada.

- Asegurar que vienen acompañados para poder reforzar la recepción de información.

- Comprobar que el paciente comprende la información, solicitándole que repita lo que ha entendido (método *teach-back*).

- Identificar las preferencias y necesidades particulares del paciente para su papel en la toma de decisiones.

- Profundizar en los objetivos que tiene el paciente respecto a su enfermedad y por qué se marca esas metas.

- Verificar que la persona tiene voluntad de cambio.

- Responsabilizar al paciente, sin juzgarlo, de sus propias actitudes.

- Expresarle nuestra confianza en su capacidad para lograr el cambio.

No obstante, la aplicación de algunas de las anteriores estrategias se torna difícil debido a los limitados tiempos a los que se debe ajustar la asistencia médica actualmente. Por lo tanto, es importante buscar otras alternativas para satisfacer esta necesidad de alfabetización no cubierta, por su gran impacto en la salud de nuestros pacientes. Algunas propuestas interesantes pueden ser:

- Emplear recursos adicionales de información para su procesamiento fuera del ámbito hospitalario. La mayor parte de los pacientes obtiene información sobre su enfermedad de recursos o personas ajenas a la consulta[12]. Es importante averiguar qué sabe el paciente por otros medios y contar con recursos fiables a los que poder redirigir al paciente, respetando su autonomía para buscar información sin censurar.

- Establecer redes colaborativas para generar recursos de calidad y accesibles a toda la población.

- Crear escuelas para pacientes y cuidadores agrupados por patología con el fin de promover la alfabetización en salud en un mayor número de personas simultáneamente, utilizando el tiempo de manera más eficiente.

- Llevar a cabo iniciativas de divulgación científica en la comunidad y áreas de salud correspondientes, tanto de manera presencial como aprovechando métodos digitales y redes sociales.

- Potenciar alianzas con asociaciones de pacientes buscando el intercambio y la complementariedad de estas con las instituciones sanitarias.

En definitiva, la comunicación y el intercambio de información deben tener un puesto central, y no periférico, en los sistemas de salud y la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Denizon S, Arranz-Carrillo de Albornoz P, Coca Pereira C et al. Comunicación consciente para acompañar de forma eficaz: protocolo de cinco casos. Psicooncología 2020;17(1):165-177.
2. Moore P, Gómez G, Kurtz S et al. La comunicación médico-paciente: ¿cuáles son las habilidades efectivas. Rev Med Chile 2010;138:1047-1054.
3. Kurtz SM. Doctor-Patient Communication: Principles and Practices. Can J Neurol. Sci. 2002; 29: Suppl.2: S23-S29.
4. Ying Ying Wang. Patient centered medicine: transforming the clinical method. Second Edition. Book review. Int J Integr Care. 2005 Jan-Mar;5:e20.
5. Servián Franco, F. https://lamenteesmaravillosa.com/que-es-la-ecpatia/. (08.03.2023)
6. Calgary-Cambride Guides. https://www.gp-training.net/wp-content/uploads/2020/08/calgary-5.pdf (05.03.2023)

7. Bimbela Pedrola, JL. Cuidando al profesional de la salud. Editado por Escuela Andaluza de Salud Pública. 7 Ed. Acceso libre.
8. Saralegui I, Lasmarías C, Júdez J et al. Claves en la Planificación Compartida de la Atención. Del diálogo al Documento. En Cronicidad Avanzada. Año 2017. Monografías Secpal sobre cronicidad Avanzada. Editado por Angelini.
9. Planificación Anticipada de las Decisiones. Guía de Apoyo para Profesionales. Coordinadores Simón Lorda P, Tamayo Veláquez MI, Esteban López MS. Consejería de Salud y Bienestar Social, 2013. https://www.redpal.es/wp-content/uploads/2018/12/planificacion_anticipada_decisiones.pdf (8.03.2023)
10. McKenzie ED, Couillard P. Choosing wisely: Canadian Neurological Society Recommendations for Advanced Care Planning. The Canadian Journal of Neurological Sciences (2022): 1-4.
11. Hunderfund ANL, Bartleson JD. Patient educativos in Neurology . Neurol Clini 28 (2010): 517-536.
12. Mundluru SN et al. But doctor, I googled it! The three R's of managing patients in the age of information overload. Clinics in dermatology 2018: doi 10.1016/j.clindermatol.2018.08.002.
13. Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health. 2012;12:80.
14. Davis TC, Crouch MA, Long SW, Jackson RH, Bates P, George RB, Bairnsfather LE: Rapid assessment of literacy levels of adult primary care patients. Fam Med. 1991,23(6):433-435.
15. Parker R, Baker D, Williams M, Nurss J: The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills. J Gen Intern Med. 1995,10:537-541. 10.1007/BF02640361.
16. Fleisher J, Bhatia R, Margus C, Pruitt A, Dahodwala N. Health literacy and medication awareness in outpatient neurology. Neurol Clin Pract. 2014 Feb;4(1):71-81. doi: 10.1212/01.CPJ.0000436211.73013.ab. PMID: 24605271; PMCID: PMC3943655
17. Murugesu L, Heijmans M, Rademakers J, Fransen MP. Challenges and solutions in communication with patients with low health literacy: Perspectives of healthcare providers. PLoS One. 2022 May 4;17(5):e0267782. doi: 10.1371/journal.pone.0267782.
18. Scrivner B, Szaflarski M, Baker EH, Szaflarski JP. Health literacy and quality of life in patients with treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav. 2019 Oct;99:106480. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106480.
19. Osborne RH, Batterham RW, Elsworth GR, Hawkins M, Buchbinder R. The grounded psychometric development and initial validation of the Health Literacy Questionnaire (HLQ). BMC Public Health. 2013 Jul 16;13:658. doi: 10.1186/1471-2458-13-658.
20. Henson LJ. Health Literacy and Outcomes in Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2016 Jun;22(3):947-50. doi: 10.1212/CON.0000000000000320.
21. Marrie RA, Salter A, Tyry T, Fox RJ, Cutter GR. Health literacy association with health behaviors and health care utilization in multiple sclerosis: a cross-sectional study. Interact J Med Res. 2014 Feb 10;3(1):e3. doi: 10.2196/ijmr.2993.
22. Li Y, Hu L, Mao X, Shen Y, Xue H, Hou P, Liu Y. Health literacy, social support, and care ability for caregivers of dementia patients: Structural equation modeling. Geriatr Nurs. 2020 Sep-Oct;41(5):600-607. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.03.014.

CAPÍTULO 96

Enfermería neurológica

María José Neri Crespo
Enfermera de Consulta monográfica de Patología Desmielinizante y Epilepsia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Beatriz González García
Enfermera de la Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Patricia Heredia Rodríguez
Enfermera de Consulta monográfica de Cefalea y de Deterioro cognitivo y conducta, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Francisco Javier Reyes Muñoz
Enfermero de Hospitalización, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Beatriz del Río Muñoz
Enfermera de la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

La implementación en España de la figura de la enfermera neurológica, así como su nivel y competencias, es desigual y heterogénea y no se ha desarrollado ninguna normativa. La experiencia, la formación, la capacidad de desarrollo y asunción de nuevas competencias de las enfermeras es muy individual y depende indiscutiblemente del apoyo del neurólogo y las direcciones médicas y de enfermería. Sin embargo, en la mayoría de los servicios de neurología sí que tienen bien definido este perfil.

El aumento de la prevalencia de enfermedades neurológicas (en su mayoría procesos crónicos) y el progresivo envejecimiento de la población, han hecho emerger nuevas necesidades en la sociedad, a las que el actual modelo de atención no estaba dando respuestas eficaces ni sostenibles. De ahí surge la enfermera de práctica avanzada (EPA), para dar respuesta a las nuevas demandas de atención, con un perfil diferenciado de competencias ampliadas respecto a la formación del Grado en Enfermería. La evidencia acerca de los resultados de la EPA es ya amplia y contundente y ha demostrado reducir el número de hospitalizaciones de personas con procesos crónicos y sus reingresos, mejorar su calidad de vida con un mejor control de la enfermedad, disminuir la aparición de complicaciones y generar un menor impacto en el consumo de recursos sanitarios[1].

El objetivo de este capítulo es dar a conocer las competencias que tiene la enfermera neurológica, pues, aunque no esté implantada en todos los hospitales, es en la dirección a la que deberíamos ir y aspirar todos: la excelencia en los cuidados del paciente neurológico.

Lo dividiremos en dos bloques: la enfermera de consultas y la enfermera hospitalaria.

2. ENFERMERA DE CONSULTAS

Existen unas características comunes en las consultas de enfermería independientemente de en qué subespecialidad se trabaje:

- Casi todas las patologías son crónicas, complejas, degenerativas y discapacitantes, con un gran impacto sociosanitario y emocional.
- Se manejan fármacos muy complejos, con potenciales efectos adversos graves a corto, medio y largo plazo.

- Incluye consulta a demanda por parte del paciente y/o cuidador. Por este motivo, es necesaria una línea directa con la enfermera ya sea por correo electrónico y/o teléfono. Gracias a ello, se consigue:

  - Dar una solución directa e inmediata al paciente con lo que se consigue una alta capacidad de resolución.

  - Dar soporte asistencial a distancia empoderando al paciente en el automanejo de su enfermedad.

  - Optimizar los recursos sanitarios al disminuir el número de visitas a urgencias o a otros centros asistenciales.

- Se colabora con el neurólogo en la realización de numerosas pruebas tanto diagnósticas como terapéuticas: infiltraciones, bloqueos, toxina botulínica, punción lumbar, estimulador del nervio vago, etc.

Por otro lado, aparte de la función clínica-asistencial, la enfermera también tiene función:

- **Docente**: pregrado, postgrado y continuada a otros profesionales sanitarios. Cursos, talleres o sesiones de educación para la salud al paciente, familia o asociaciones de pacientes.

- **Investigación**: participa, colabora y/o coordina tanto los estudios y proyectos de investigación, como ensayos clínicos.

- **Gestión**: citas, pruebas, interconsultas. En el caso concreto de la ELA, cada vez más hospitales cuentan con una enfermera gestora de casos.

El objetivo general de la enfermera neurológica es el **paciente y su familia**, prestando cuidados organizados y sistemáticos, dando una atención integral, personalizada y multidisciplinar; educando y promoviendo la salud.

El objetivo específico es **cuidar**:

- Informando y formando para prevenir complicaciones.

- Fomentando la adherencia a los tratamientos.

- Promoviendo el autocuidado a través de las intervenciones de enfermería. En la Figura 1 se observan los 4 pilares fundamentales del autocuidado. No es suficiente que el paciente sea adherente al tratamiento si no va acompañado de un estilo de vida saludable.

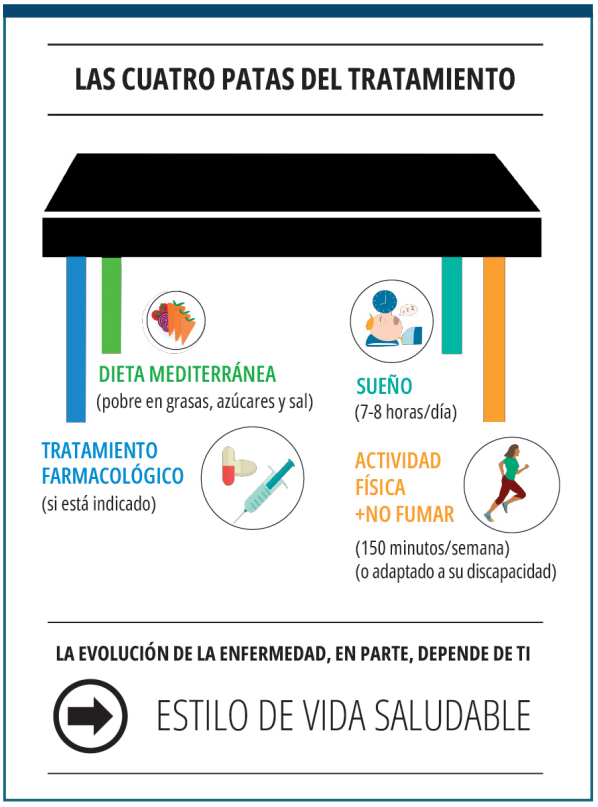
La valoración y evaluación de enfermería es continua a lo largo de todo el proceso de la enfermedad (Figura 2):

Para poder poner en marcha la consulta de enfermería es necesario tener una formación específica para dar respuesta a los problemas de salud que se plantean. Además, es imprescindible una buena relación/coordinación con el neurólogo, ya que la toma de decisiones debe estar consensuada con todo el equipo, estableciendo protocolos que nos permitan trabajar de forma autónoma. De ahí surge la llamada prescripción colaborativa que se define en el siguiente punto.

Prescripción enfermera

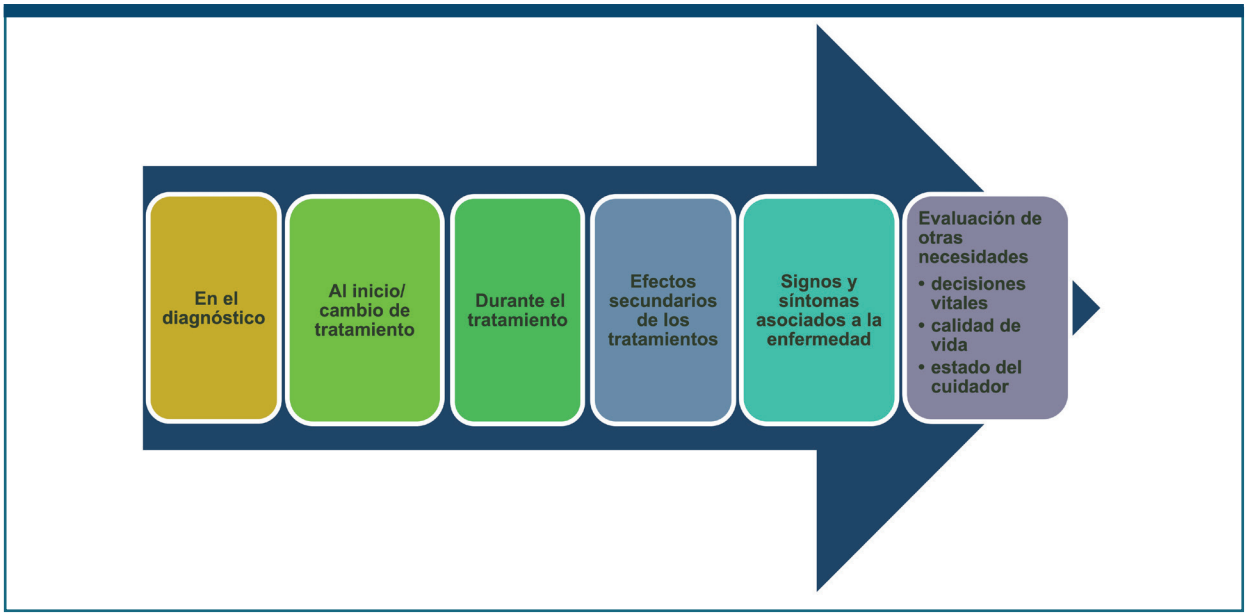
Hay dos modelos de prescripción enfermera (Real Decreto 1302/2018, de 22 de octubre): la

Figura 1. Las cuatro patas del tratamiento



Elaborada por la autora MJ Neri.

Figura 2. Valoración y evaluación continua de enfermería



Elaborada por la autora MJ Neri.

prescripción autónoma, no sujetos a prescripción médica; y la prescripción colaborativa, que son medicamentos sujetos a prescripción médica, en la que la enfermera puede ajustar dosis según la evolución del paciente y bajo protocolos consensuados.

Con ello conseguimos:

1) Garantizar la tolerabilidad del fármaco (minimizar sus efectos adversos).

2) Garantizar su efectividad (con la dosis mínima efectiva).

3) Vigilar que a largo plazo no haya riesgos para su salud (plan de minimización de riesgos), atendiendo a la aparición de efectos adversos y realizando controles analíticos periódicos si precisara.

4) Realizar correctamente la suspensión del fármaco.

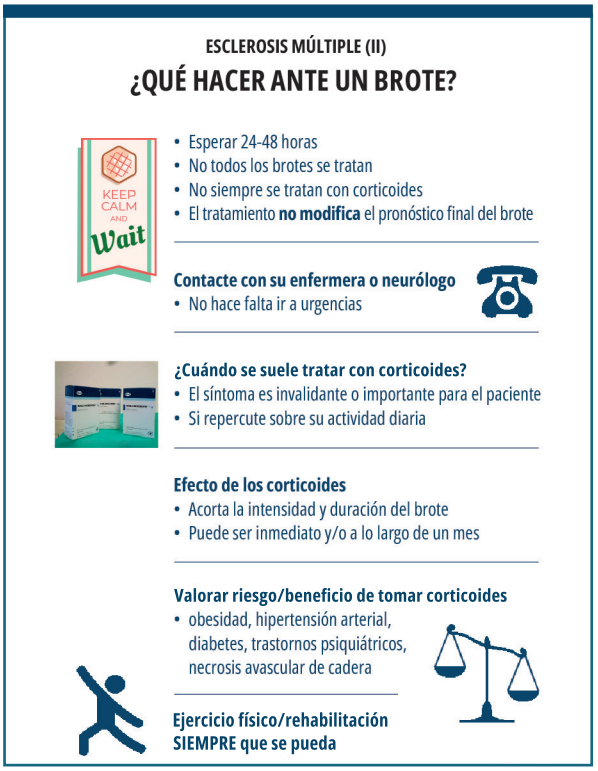
Muchos de los fármacos empleados en neurología requieren de seguimientos especiales, y el éxito de su efectividad depende, en gran medida, de manejarlos bien desde el principio, personalizando según la respuesta que tenga cada paciente, su tolerabilidad y la mejoría funcional esperada.

2.1 Consulta de enfermería de esclerosis múltiple

El plan de cuidados se basa fundamentalmente en:

- Manejo del brote/pseudobrote (Figuras 3 y 4).

Figura 3. ¿Qué hacer ante un brote?



Elaborada por la autora MJ Neri.

Figura 4. Brote vs. pseudobrote



Elaborada por la autora MJ Neri.

- Fomentar estilo de vida saludable.
- Aconsejar y orientar sobre anticoncepción y embarazo.
- Manejo de los síntomas (estado cognitivo, esfínteres, fatiga, espasticidad, etc.).
- Educación en la administración de tratamientos autoinyectables y revisión del estado de la piel.

Garantizar la tolerabilidad, adherencia y controles de los tratamientos. Plan de minimización de riesgos. Se adjuntan tablas/resumen de todos los fármacos modificadores del curso de la enfermedad con sus controles y efectos adversos más relevantes (Figura 5)[2-18].

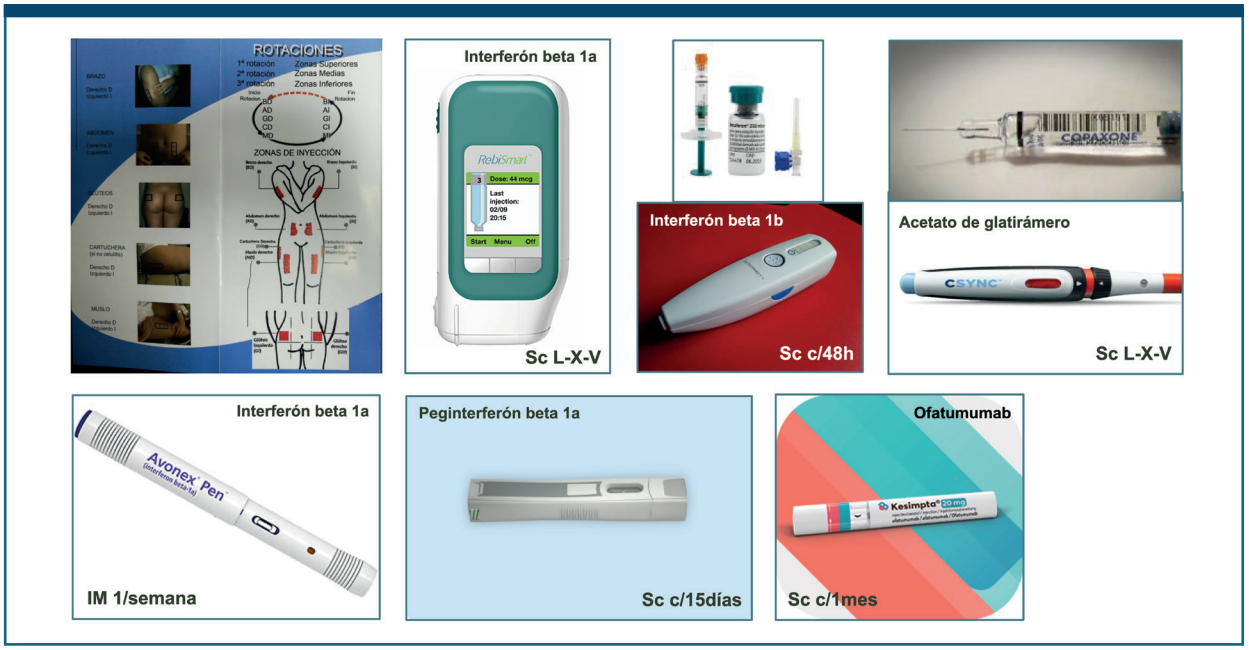
2.2 Consulta de enfermería de epilepsia

El plan de cuidados se basa fundamentalmente en:

- Educación sanitaria al paciente/familia sobre:
  - Qué es la epilepsia y sus diferentes manifestaciones/tipos de crisis.
  - Qué hacer y no hacer ante una crisis y cuándo acudir a urgencias.
  - Cuándo usar las benzodiacepinas de rescate.
  - Identificación de factores desencadenantes: falta de sueño, mala adherencia al tratamiento, período de cambio de fármaco anticrisis (FAC), ingesta de sustancias tóxicas, etc.
  - Recomendaciones generales: alimentación, ejercicio físico, planificación familiar.
  - Empoderar al paciente en la toma de decisiones.
- Control de embarazos: realizar niveles plasmáticos cada trimestre y ajustar dosis según protocolo.
- Solicitud de niveles plasmáticos o analíticas generales, si precisan.
- Control de efectos adversos o falta de respuesta (Figura 6).
- La suspensión del fármaco se realizará en casos muy claros, como son en las reacciones alérgicas graves. Hay reacciones alérgicas cutáneas muy características y fácilmente identificables en algunos de los FACs que se muestran en la figura 7.

En las siguientes Tablas 4 y 5 hacemos un resumen de los principales FAC con los aspectos más importantes a tener en cuenta[19-33]:

Figura 5. Autoinyectables



Elaborada por la autora MJ Neri.

Tabla 1. Fármacos en esclerosis múltiple (i)

Principio activo	Interferón beta-1a	Interferón beta-1a	Interferón beta-1b	Acetato de glatirámero	Dimetilfumarato (DMF)	Diroximel fumarato	Teriflunomida
Nombre comercial	Avonex® (Plegridy®)	Rebif 22/44®	Betaferón® Extavia®	Copaxone® 20/40 Glatiram. Mylan®	Tecfidera® 240 mg	Vumerity® 231 mg	Aubagio®
Frecuencia	Semanal o c/2 semanas (pegilado)	3 veces/ semana	c/48 horas	c/24 h 3 veces/semana	2 veces/día (separados 4 h)	2 cáps./2 veces día	1 vez al día
Vía de administración	Intramuscular o sc (pegilado)	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Oral	Oral	Oral
Efectos secundarios	• Síndrome pseudogripal • Reacción local punto de inyección	• Síndrome pseudogripal • Reacción local punto de inyección	• Síndrome pseudogripal • Reacción local punto de inyección	• Reacción local punto de inyección • Reacción sistémica post-inyección (raro)	• Malestar gastrointestinal • Flushing • LMP(muy raro)	Ídem DMF (se tolera mejor)	• Pérdida volumen capilar • Alteraciones intestinales • HiperT/A
Controles analíticos	c/6 meses (función hepática y linfocitos)	c/6 meses (función hepática y linfocitos)	c/6 meses (función hepática y linfocitos)	No	• c/3 meses • (función hepática y linfocitos) • STOP linfopenia mantenita 6 meses <500 linf abs	Ídem DMF	c/15 días los 6 primeros meses, c/3 meses los otros 6 m y después c/6 m (función hepática y linfocitos)

Elaborada por la autora MJ Neri.

2.3 Consulta de enfermería de trastornos del movimiento

La enfermera de estas unidades se dedica casi en exclusiva a la enfermedad de Parkinson (EP) y sus funciones son las siguientes:

- Basándose en el método enfermero: valoración, diagnósticos enfermeros NANDA, trabajando en intervenciones NIC y resultados NOC, y finalmente evaluar el resultado de este trabajo y reevaluando por si fuera necesario cambiar el plan de cuidados holístico.

Tabla 2. Fármacos en esclerosis múltiple (II)

Principio activo	Cladribina	Natalizumab	Alemtuzumab	Ocrelizumab	Ofatumumab	Rituximab (fuera de indicación)
Nombre comercial	Mavenclad®	Tysabri®	Lemtrada®	Ocrevus®	Kesimpta®	Mabthera®, Truxima®, etc.
Frecuencia	1er año: semana 1 (4 o 5 días), semana 5 (4 o 5 días) 2º año: igual	c/de 4 a 6 semanas	1er año: 5 días 2º año: 3 días 3er ciclo: a partir del 3er año	Inicio: ½ dosis día 0 y día 15 Posterior: c/6 meses	Inicio: semana 0, 1, 2 y 4 Posterior: mensual	500 o 1000 mg c/6 meses o a criterio médico
Vía de administración	Oral	• Intravenoso • Subcutáneo	Intravenoso	Intravenoso	Subcutáneo	Venoso
Efectos secundarios	• Linfopenia • Herpes zóster • Erupción cutánea • Alopecia • Mayor riesgo de malignidad (raro) • LMP (raro)	• Cefalea • LMP	• Alteraciones tiroideas • Problemas renales • Trastornos de la coagulación • Ictus, HTA, otras enfermedades autoinmunes	• Reacción a la infusión • Aumento riesgo de infección • Mayor riesgo de malignidad (raro)	• Reacción local y/o sistémica a la inyección • Reactivación VHB • Aumento riesgo infección	• Reacciones a la infusión • Infecciones
Controles analíticos	Basal, 2º mes y c/6 meses Linfos ≤ 800 esperar hasta 6 m el siguiente ciclo. Linfos ≤500: vigilancia síntomas y signos infecciosos. Linfos ≤200: profilaxis herpética	c/6 meses AcJCV (neg y pos index bajo) c/6 meses	Mensual durante 4-5 años	Basal y c/6 meses	Basal y c/6 meses	Basal y c/6 meses (antes de cada infusión)

Elaborada por la autora MJ Neri.

Tabla 3. Fármacos en esclerosis múltiple (III)

Principio activo	Fingolimod	Ozanimod	Ponesimod	Siponimod
Nombre comercial	Gylenia®	Zeposia®	Ponvory®	Mayzent®
Frecuencia	1/día (dosis inicial monitorización)	Inicio escalado 7 días Posterior: 1 comp/día	Inicio escalado 14 días Posterior: 1comp/día	Inicio escalado 5 días Posterior: 1 comp/día de 1 o 2 mg (según genotipo)
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Efectos secundarios	• Edema mácula (raro) • Infección • Aumento enz hepáticas • LMP (raro)	• Bradicardia • Nasofaringitis • Linfopenia • Aumento enz hepáticas	Ídem ozanimod	• Cefalea • Bradicardia • Hipertensión • Aumento enz hepáticas • Edema mácula
Controles analíticos	c/3 meses el 1er año y luego c/6 meses STOP: linfos abs <200	Ídem	Ídem	Ídem

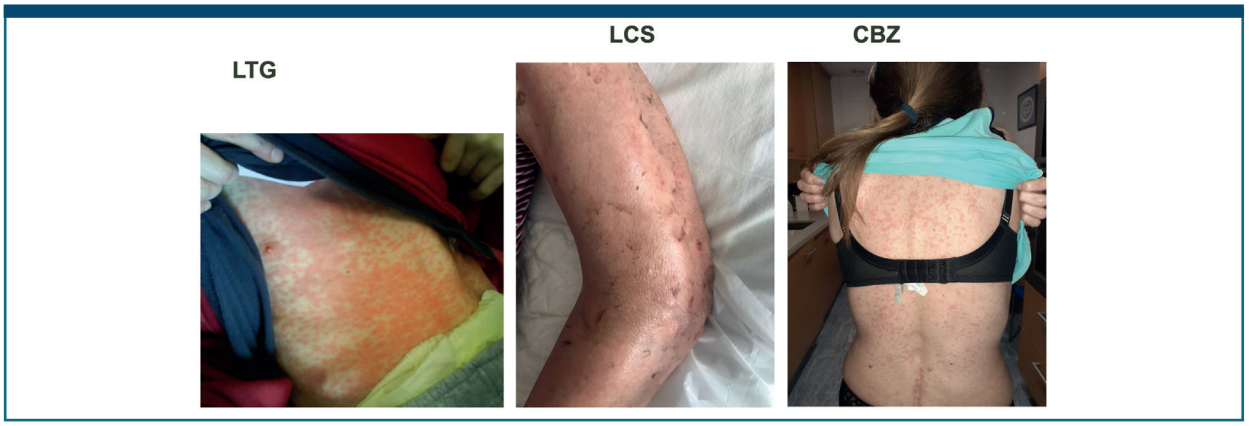
Elaborada por la autora MJ Neri.

Figura 6. Manejo de los EA de los FAC y ante la falta de respuesta



Elaborada por la autora MJ Neri.

Figura 7. Reacciones alérgicas de algunos FAC



Fotos facilitadas por los pacientes a la autora MJ Neri.

- Seguimiento tras la instauración de los tratamientos: analíticas de sangre rutinarias y específicas (vitaminas, homocisteína, T. Coombs), test de hipotensión ortostática, ECG, control de constantes vitales y peso, realización de escalas que puedan revelar indicios de deterioro cognitivo (MMSE, MoCA), detectar TOC, sobrecarga del cuidador (Zarit), etc.

- Colabora en la instauración de tratamientos avanzados con perfusiones continuas de fármacos, su manejo y seguimiento.

- Seguimiento de las complicaciones que puedan aparecer a nivel de estomas, sondas PEG y PEI, granulomas, eritemas, nódulos, etc.

- Permitir que los pacientes puedan optar al mejor tratamiento no farmacológico derivando a otras especialidades como fisioterapia, logopedia, psicología[35].

- Atender a los pacientes en función del estadio de la enfermedad en el que se encuentren, anticipando posibles necesidades de salud. Detectar patrones disfuncionales referentes a la respiración, la movilidad, la alimentación, la eliminación, el sueño, la comunicación, etc. (Figura 8)[37].

- Favorecer una mejor relación terapéutica con los pacientes y sus personas cuidadoras, realizando educación para la salud, ya sea en la consulta, de manera telemática, organizando talleres, etc.

Tabla 4. FAC (I)

	CBZ - Carbamazepina	VPA Valproato	PHT Fenitoina	PB Fenobarbital	LTG Lamotrigina	OXC Oxcarbazepina	TPR Topiramato
Indicación	CPS, CPC, CP2ªGEN	TODOS	CPS, CPC, CP2ªGEN	TODOS	TODAS (pueden empeorar mioclonías)	CPS, CPC, CP2ª-GEN	TODOS
Frecuencia	400-1200 mg/día 2 tomas	600-1500 mg/día 2-3 tomas	150-400 mg/día 1-3 tomas	100 mg/día 1 toma	100-400 mg/día 2 tomas	600-2400 mg/día 2 tomas	200-400 mg/día 2 tomas
Titulación	200 mg/12-24 h, aumentar 200 mg cada 4-5 días hasta dosis total	200 mg/12 horas aumento 200mg cada 4-5 días hasta dosis total	Dosis de carga: 300 mg en una sola toma y seguir con 100 mg/8 horas	100 mg/día desde el inicio	**Monoterapia** 1ª y 2ª semana: 25 mg/día 3ª y 4ª semana: 50 mg/día Incrementos de 50 mg semanal hasta dosis óptima (DO) **Con valproato** 1ª y 2ª sem 25 mg días alternos 3ª y 4ª sem: 25 mg/día aumentos de 25 mg/sem hasta DO **Con inductores** (CBZ, PHT, ESL) 1ªy2ª sem: 50 mg/día Incrementos de 50 mg/sem hasta dosis óptima	1ª sem: 300 mg/12 horas Si precisa se puede aumentar dosis 600 mg/semana hasta DO	1ªsem: 25-50 mg/noche, luego incrementar dosis semanalmente 25-50 mg hasta DO
Presentaciones	Tegretol® 200, 400 mg comp ranurados EFG Solución 40 mg/ml	Depakine® comp 200, 500 mg sol oral: 200 mg/ml Amp 400 mg i.v. Depakine crono® comp 300, 500 mg	Epanutin® comp 100 mg Sinergina® comp 100 mg Amp 250 mg i.v.	Luminal® comp 100 mg Luminaletas® Comp 15 mg	Lamictal®, Labileno®, Crisomet® Comp 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg EFG	Trileptal® Epilexter® EFG Comp ranurados 300, 600 mg Sol oral 300 mg/5 ml	Topamax ® 25, 50, 100, 200 mg comp 15, 25, 50 cápsulas EFG
Efectos secundarios más frecuentes	*Rash*, anemia aplásica, mareo, diplopia, hiponatremia	Hepatotóxico, ↑ peso, temblor, caída pelo, irregularidades menstruales, ovario poliquístico, leucopenia, trombocitopenia **¡Ojo! hiperamoniemia como causa de estado confusional**	Ataxia, *rash* cutáneo, hiperplasia gingival, atrofia cerebelosa, polineuropatía, osteoporosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad	Somnolencia, hepatotóxico rash osteoporosis	*Rash* cutáneo Insomnio	Hiponatremia, *rash* cutáneo, mareo, ataxia, diplopia	Somnolencia, tr cognitivos, tr del estado de ánimo, cálculos renales, parestesias, miopía aguda por glaucoma ángulo cerrado
Comentarios	Puede disminuir niveles de otros fármacos	Puede aumentar niveles de otros fármacos	Puede disminuir niveles de otros fármacos Carga i.v. se recomienda monitorización ECG	Puede disminuir niveles de otros fármacos	Puede disminuir niveles de otros fármacos. Se recomienda ACO no hormonales o de hormonación continua (sin días libres de píldora)	Puede disminuir niveles de otros fármacos (en menor medida)	Eliminación renal

Tabla elaborada por la Dra. Dulce Campos y MJ Neri.

Tabla 5. FAC (II)

	LEV Levetiracetam	ZNS Zonisamida	ESL Eslicarbazepina	LCS Lacosamida	PER Perampanel	BVR Brivaracetam	CBD Cannabidiol	CNB Cenobamato
Indicación	TODOS	TODOS	CPS, CPC, CP2ªGEN	CPS, CPC, CP2ªGEN	CPS, CPC, CP2ªGEN	TODOS	S. Lennox-Gastaut S. Dravet asociado a clobazam C. Esclerosis tuberosa	CPS, CPC, CP2ªGEN Cuando han fallado dos F previos
Frecuencia	1000-3000 mg/día 2 tomas	300-500 mg/día 1-2 tomas	800-1200 mg/día 1 toma	200-400 mg/día 2 tomas	4-12 mg/día 1 toma	50-200 mg/día 2 tomas	5-10 mg/kg/12h	200-400 mg/día Toma única diaria
Titulación	Inicio: 500 mg/día en 2 dosis si se precisa aumentar 500 mg/día en intervalos semanales	**Monoterapia** 1 y 2ª sem 100 mg en 1 dosis incrementando 100 mg cada 2 semanas hasta máximo de 500 mg/día **Terapia añadida** 50 mg en 2 dosis aumentar a intervalos semanales 100 mg hasta un máximo de 500 mg/día	1ª y 2ª semana: medio comp/día seguir con 1 comp/día puede aumentarse dosis si es necesario hasta 1 1/2 comp/día	1ª sem 50 mg/12h 2ª sem y sucesivas 100 mg/12 h después puede incrementarse 50 mg/12 h semanalmente si se precisa	2 mg/día al acostarse durante 1-2 sem e incrementar dosis 2 mg/día según se precise. Dosis habitual de mantenimiento:4-8 mg/día	Inicio: 50/100 mg/día Ir subiendo según tolerabilidad/eficacia	Inicio 2,5 mg/kg cada 12h Aumento de dosis 2,5 mg/kg c/12h semanalmente según eficacia y tolerabilidad Max 10 mg/kg/12h	Inicio 12,5 mg, solo una toma al día Cada dos semanas aumentar dosis 3ª y 4ªs: 25 mg/día 5ª y 6ª s: 50 mg/día 7ª y 8ªs : 100 mg/día 9ª y 10ª s 150 mg/día 11ª y siguientes: 200 mg/día Dosis mantenimiento: 200-400 mg/día
Presentaciones	Keppra® 250, 500, 1000 mg comp 100 mg/ml sol oral 500 mg amp i.v. EFG	Zonegran® comp 25, 50, 100 EFG	Zebinix® comp 800 mg EFG	Vimpat®, 50, 100, 150, 200 mg. Comp Sol oral 50 mg/5ml 200 mg/vial i.v.	Fycompa® 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg comp	Briviact® 25, 50, 75, 100 mg comp 10 mg/ml iv	Epidyolex® 100 mg/ml sol. oral	Ontozry® 12,5, 25, 50, 100, 150, 200 mg comp
Efectos secundarios más frecuentes	Somnolencia, irritabilidad, agresividad, depresión	Somnolencia, dificultad para encontrar palabras, deterioro de memoria, hipertermia, cálculos renales	Mareo, somnolencia, hiponatremia, insomnio	Mareo, diplopia, náuseas, depresión vértigo	Mareo, somnolencia, anorexia, agresividad, ataxia	Depresión ansiedad insomnio, agresividad Mareo, somnolencia Náuseas, vómitos, estreñimiento, fatiga ↓ de apetito	Somnolencia Pérdida de apetito diarrea, vómitos cansancio ↑ transaminasas especialmente si se asocia con valproato	Somnolencia, mareo, cefalea Irritabilidad Nistagmo, disartria Diplopia Erupción cutánea Estreñimiento/diarrea Acortamiento intervalo QT
Comentarios	Eliminación renal	El zumo de pomelo aumenta su concentración	Puede disminuir dosis de otros fármacos	Prolongación intervalo PR (Bloqueo AV, síncope, bradicardia) Carga i.v. se recomienda monitorización ECG	Con alimentos se retrasa la absorción y el pico es menor. La absorción total no varía Con OXC aumenta la concentración de PER un 30 %	Eliminación renal No asociar con levetiracetam	Si hay efectos adversos disminuir dosis de fármacos asociados para mejorar tolerabilidad Hacer controles de enzimas hepáticos al inicio, a los 15 días, al mes, 2, 3 y 6 meses	Ajuste dosis personalizado en F concomitantes. Somnolencia: bajar CLB, PHT, PB. Mareo: bajar bloqueantes canales de Na (CBZ, OXC, ESL, LCS) Asociado a LTG, subir cenobamato

Tabla elaborada por la Dra. Dulce Campos y MJ Neri.

Recomendaciones generales[37]

- El tratamiento farmacológico y no farmacológico deberá ser individualizado, siendo relevante el cumplimiento del mismo. Con el fin de mejorar la clínica del paciente, es necesario realizar ajustes de los fármacos, según evolución, y resolver las posibles complicaciones que puedan aparecer.
- Cada paciente recibe su pauta de tratamiento que debe estar adaptada a su situación clínica y social.
- Es necesario estar atentos a posibles efectos adversos que se pudieran presentar. En tal caso, existen unos protocolos con pautas de actuación.
- Con frecuencia se necesita una combinación de fármacos (antiparkinsonianos y otros) para mejorar la sintomatología y la clínica del paciente. Por ello hay que prestar especial atención a la interacción entre estos y así evitar efectos no deseados. Es necesario prestar especial cuidado a los fármacos parkinsonizantes o antihipertensivos.
- Invitar al paciente a realizar actividades en ON (momento de beneficio de dosis).
- Proporcionar al paciente herramientas para evitar olvidos tanto del tratamiento, como de citas médicas, o incluso las dudas que les surjan para la siguiente cita: uso de agendas, alarmas, etc.
- Supervisar y coordinar la gestión de citas para facilitar al paciente la continuidad asistencial.

2.4 Consulta de enfermería de demencias

El abordaje enfermero se centra en el tratamiento no farmacológico basado en proporcionar los cuidados necesarios para cubrir las actividades de la vida diaria tanto básicas como instrumentales. Estos cuidados deben adaptarse según progresa la demencia, por lo que la entrevista de enfermería se convierte en la herramienta a utilizar para poder hacer un plan de cuidados individualizado y desarrollar una educación sanitaria adaptada a las necesidades, tanto del paciente, sus cuidadores y su entorno.

Además, se realizan otras funciones como son:

- La realización del test de *screening* (MMSE, T@M, FAQ, test del reloj, etc.).
- Identificación de trastornos conductuales en los pacientes para generar una estrategia de manejo individualizada.
- Valoración de la sobrecarga del cuidador (cuestionario Zarit), proporcionando herramientas que puedan disminuirla.
- Monitorización de los fármacos prescritos por el neurólogo.

Recomendaciones generales (Figuras 9 y 10).

2.5 Consulta de enfermería en cefaleas

Las principales funciones son:

1) Colaboración con el neurólogo en el diagnóstico de cefaleas primarias más frecuentes mediante la realización de tareas de *screening*/cribado a los pacientes derivados a las unidades de cefalea.

2) Control y revisión de los tratamientos farmacológicos prescritos para mejorar la adherencia a los mismos y conseguir una mejor y mayor calidad de vida del paciente[38].

3) Proporcionar educación para la salud a los pacientes en su patología, control de los factores desencadenantes, reconocimiento de síntomas acompañantes y premonitorios y formación en el uso racional de los fármacos.

4) Implementar los talleres que conducen al paciente a su propio empoderamiento y manejo individual de su enfermedad.

Recomendaciones generales (Figura 11).

2.6 Consulta de enfermería de neuromuscular

Las enfermedades neuromusculares son mayoritariamente crónicas en las que se precisa de una enfermera referente para cubrir las complejas necesidades sanitarias y sociales que van surgiendo por la gran discapacidad que producen[39].

A día de hoy no se dispone de un tratamiento etioló-

gico eficaz por lo que estos pacientes precisan de un manejo específico de los síntomas, identificación de las complicaciones y prevención de la discapacidad por equipos multidisciplinares con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

La implicación de atención primaria y la comunicación entre los distintos profesionales de la red asistencial son factores indispensables para conseguir los objetivos.

Cuidados específicos por parte de enfermería

1) Miopatías

Se debe detectar rápidamente al paciente con riesgo vital por afectación faríngea, respiratoria o cardíaca y manejar a cada paciente en el entorno más adecuado a su tipo de proceso y necesidades[40].

El objetivo principal del plan de cuidados es mantener la funcionalidad. Los patrones respiratorio y nutricional son una prioridad importante, especialmente durante los primeros años de vida.

Recomendar a los pacientes que se planifiquen las actividades tanto para los momentos de bienestar como para los momentos de malestar. Dar información sobre grupos de apoyo familiar y recursos educativos, que pueden ayudar a las familias a conocer a otras familias y compartir sus experiencias.

La miopatía más prevalente es la distrofia de Steinert que requiere un abordaje de múltiples órganos y sistemas.

En las mielopatías metabólicas la intolerancia al ejercicio debido a la fatiga prematura es una manifestación común y suele ser más grave que la debilidad muscular. Por lo que debe enseñarse al paciente a organizar el ejercicio, en periodos cortos, sin que ello suponga fatiga que le impida realizar el resto de las actividades[41].

2) Distrofias

Además de un tratamiento farmacológico, es necesaria la implementación de técnicas de rehabilitación. La fisioterapia y el ejercicio son

Figura 8. Recomendaciones generales a los pacientes con EP

- Ejercicios de fuerza para mejorar la estabilidad y el equilibrio
- Adaptar el domicilio para evitar caídas
- Dar pautas sencillas para mejorar la marcha y salir del bloqueo
- Si toma levodopa oral, separarla de las comidas 30-60 minutos antes o 2 horas después pues puede interferir con las proteínas
- Recomendaciones generales en caso de disfagia, xerostomía o sialorrea
- Evitar el estreñimiento

Elaborada por la autora Beatriz González.

Figura 9. Recomendaciones generales en deterioro cognitivo

- Dieta mediterránea
- Control de factores de riesgo vascular
- Ejercicio físico con incremento progresivo de la intensidad. Estiramiento muscular 1- 2 veces por semana. Ejercicios aeróbicos de 2-4 veces en semana
- Estimulación cognitiva:
  - Talleres de memoria en grupo
  - Actividades lúdicas: crucigramas, juegos de cartas, sopas de letras...
  - Leer libros o revistas (deportivas, del corazón...) y ¡comentarlos!

Elaborada por la autora Patricia Heredia.

Figura 10. Recomendaciones generales en trastornos conductuales

- Utilización de lenguaje sencillo y frases cortas
- No llevar la contraria: cambiar de tema para evitar la confrontación
- Mantener la calma y cambiar de ambiente
- Consultar con profesionales (enfermera experta, neuropsicóloga, psiquiatra) que proporcionen técnicas de manejo de las alteraciones conductuales
- Manejo farmacológico, si fuera necesario, siempre prescrito por un especialista

Elaborada por la autora Patricia Heredia.

Figura 11. Recomendaciones generales en pacientes con cefalea

- Establecimiento de rutinas: cerebro migrañoso es hipersensible a los cambios de ritmo
- Ritmo de sueño regular: dormir más o menos de lo habitual puede desencadenar crisis de migraña
- Hábitos de vida saludable:
  - Dieta mediterránea y correcta hidratación, evitando ayunos prolongados
  - Evitar bebidas alcohólicas y/o estimulantes
- Ejercicio aeróbico de intensidad moderada (caminar, correr, montar en bicicleta)
- Realización de calendario de dolor
- No automedicarse

Elaborada por la autora Patricia Heredia.

útiles para prevenir la contractura muscular permanente de las articulaciones, pero en las ocasiones en las que se presenta gran rigidez y dolor muscular, está indicada la cirugía[42].

Desde enfermería se puede minimizar los problemas y necesidades de estos niños y adolescentes a través de la atención biopsicosocial: minimizando los efectos devastadores de la incapacidad; apoyo psicológico para minimizar el estrés causado por la enfermedad, ayudar al paciente a adaptarse al estilo de vida que su deficiencia ocasiona.

3) Miastenias

El paciente realizará la técnica de *peak-flow* (aparato que mide flujo espiratorio máximo —FEM—) por lo menos 3 veces al día. En el caso de que el valor baje, será un signo de alarma de su función respiratoria, donde habrá que tomar las medidas necesarias de soporte ventilatorio[43].

- Evitar la fatiga excesiva al hablar.
- Periodos de reposo antes de cada comida, así como evitar alimentos que precisen una masticación intensa por su consistencia, evitando bebidas tónicas (contienen quinina) y setas.
- Usar prendas fáciles de poner y quitar.
- Prevenir infecciones, fundamentalmente respiratorias (muchas veces es la causa desencadenante más frecuente).

Es aconsejable el uso de una pulsera o identificación de alerta médica.

4) Polineuropatías

La neuropatía periférica diabética (NPD) es una de las complicaciones más comunes y problemáticas de la diabetes mellitus, ya que supone la principal causa de úlceras y amputaciones en miembros inferiores debido, entre otras causas, a la pérdida de sensibilidad. Es necesaria una exploración continuada por parte de enfermería del paciente diabético y la educación para la salud del paciente para que realice la prevención él mismo. Insistir

en el control de las cifras de la glucemia, mediante una dieta adecuada y realización de ejercicio moderado (caminar)[44].

5) Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

La enfermera debe incidir en la importancia de la fisioterapia, centrándose en el fortalecimiento y en el estiramiento de los músculos para evitar la contracción y la pérdida muscular. El programa consiste en ejercicios de bajo impacto y técnicas de estiramiento guiados por un fisioterapeuta. La fisioterapia, si se comienza temprano y se sigue con regularidad, puede ayudar a prevenir la discapacidad.

6) Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

En muchos hospitales ya hay una enfermera gestora de casos o de enlace que se encarga de gestionar la realización de pruebas diagnósticas para disminuir el tiempo de demora desde la sospecha clínica de enfermedad de motoneurona y la confirmación del diagnóstico de ELA. Es la figura de enlace con el resto del equipo multidisciplinar coordinando una atención multidisciplinar precoz y de calidad, que permita mejorar su calidad de vida y prolongar su expectativa de vida en unas condiciones dignas de salud.

El abordaje del paciente se centra en el tratamiento sintomático, rehabilitador y paliativo.

Estos pacientes, tienen necesidades sociosanitarias complejas y precisan una asistencia personalizada, que apoye a la familia/cuidador, respetando las difíciles decisiones que deben tomar sobre su cuidado y evitando la realización de maniobras y procedimientos que el paciente no desee.

7) Síndrome de Guillain Barré

A pesar de ser una enfermedad de baja incidencia, representa un gran impacto para quien la padece, debido a que la persona nunca pierde el estado de alerta y es consciente de su deterioro a lo largo del curso de la enfermedad[45].

Las principales causas de morbimortalidad del SGB están asociadas a infecciones de vías respiratorias (neumonía) y a la desnutrición; sin embargo, estas y otras complicaciones se pueden evitar mediante la elaboración y aplicación de un plan de cuidados en donde intervienen la enfermera, el familiar y la persona que lo padece.

El rol de la enfermera es identificar las necesidades alteradas del paciente en cada una de las etapas, y ser consciente de la variabilidad del síndrome de un paciente a otro. Se observa un papel central de las enfermeras en el cuidado de los pacientes con SGB, ya que logran identificar los problemas potenciales y reales del paciente y reparten eficazmente las tareas a los diferentes protagonistas para alcanzar los objetivos marcados.

3. ENFERMERA DE HOSPITALIZACIÓN

La enfermera de hospitalización atenderá a distintos pacientes neurológicos en función de las unidades especiales con las que cuente el centro. Así, tendríamos los pacientes ingresados en la unidad de ictus, que posteriormente pasarían a planta de hospitalización, los pacientes ingresados en las unidades de monitorización de epilepsia, y por otro lado los pacientes de neurología general ingresados en la planta de hospitalización.

La enfermera neurológica de la unidad de ictus se encargará principalmente de:

- Aplicar los tratamientos específicos que precise el ictus de acuerdo con los protocolos establecidos, así como vigilar y detectar todas las posibles complicaciones del mismo y/o del tratamiento administrado y poner solución a las mismas.

- Monitorización de la función cardíaca con la realización de un electrocardiograma (ECG) al ingreso, así como la monitorización cardíaca continua las 24 horas del día para la detección de cualquier tipo de arritmia. El papel de la enfermera es fundamental en la detección de la fibrilación auricular en el ictus isquémico agudo durante la estancia del paciente en la unidad de ictus.

- Mantenimiento de una situación hemodinámica y de oxigenación óptima del paciente, que permita una mejor y más pronta recuperación del ictus, administrando medicación vía venosa u oxigenoterapia si fuera necesario, en función

de los protocolos establecidos en la unidad, avisando al neurólogo de guardia o residente si las medidas adoptadas no fueran suficientes.

- Proporcionar una vigilancia neurológica continua durante las 24 horas del día. Mediante la aplicación de la escala NIHSS y/o canadiense, la enfermera detectará el más mínimo cambio neurológico en el paciente y lo pondrá en conocimiento del neurólogo o residente por si precisara de una atención inmediata. Convendría usar la misma escala tanto por el neurólogo como por la enfermera para una valoración más precisa y facilitar la comunicación entre ambos.

- Valoración de la deglución mediante la realización del test de disfagia. La enfermera de la unidad de ictus realizará el test de disfagia tanto para poder administrar los fármacos vía oral necesarios para tratar el ictus como cualquier otra patología concomitante que presente y a su vez poder iniciar la alimentación tras ictus. No olvidemos que, tras el ictus, se produce una disfagia sobre todo a líquidos en muchas ocasiones, con el consiguiente riesgo de neumonías por aspiración. La enfermera se encargará de valorar esa disfagia y proporcionar una dieta que contenga las texturas que mejor se adapten a cada paciente.

- Toma de glucemias capilares y corrección de la glicemia sanguínea mediante la administración de insulina rápida subcutánea según protocolo. Mediante controles periódicos en función de las necesidades del paciente, y al menos 4 veces al día, la enfermera se encargará de mantener unos niveles óptimos de glucosa en sangre, ya que hasta el 50 % de los pacientes presentan hiperglucemias, factor de riesgo independiente de mal pronóstico.

- Control de la temperatura corporal de forma periódica. La enfermera tomará la temperatura al menos 2 veces por turno respetando el sueño ya que es recomendable instaurar tratamiento antipirético y antibiótico precozmente si se sospecha de una complicación infecciosa[46].

La evidencia demuestra que la enfermera neurológica experta en el manejo y tratamiento de pacientes con ictus disminuye la mortalidad, las complicaciones intrahospitalarias, se reducen discapacidades y se mejora el pronóstico al alta[47].

Las unidades de monitorización de epilepsia (UME) son la prueba más útil para valorar la epilepsia.

Consisten en el registro continuo y simultáneo de la actividad cerebral y el comportamiento del paciente mediante vídeo, y forman parte de la evaluación prequirúrgica antes de la cirugía correctora.

Pero además son una importante herramienta para el estudio de otras patologías como pueden ser: daños cerebrales por lesiones en la cabeza, disfunciones cerebrales que pueden tener diversas causas (encefalopatía), trastornos del sueño, tumores cerebrales etc.

Las funciones de la enfermera en la unidad de monitorización video-EGG son:

- Realizar el montaje 10:20 y montaje con electrodos adicionales cuando sea preciso.

- Vigilar el EEG, identificar y registrar los registros patológicos en el EEG.

- Detectar y atender a los pacientes durante las crisis epilépticas, mediante una exploración de las mismas donde se pueda obtener la mayor información sobre la semiología o afectación de las mismas, no dejando de lado la seguridad del paciente.

- Realizar todas las maniobras de estimulación necesarias para que el resultado de la monitorización sea óptimo.

- Realizar la educación en salud que el paciente o su familia necesite.

- Vigilar cualquier complicación que pueda surgir durante la MPVEEG (caídas, lesiones, luxaciones y/o fracturas, alteraciones del ritmo cardíaco, psicosis, crisis en acúmulos y riesgo de estatus epiléptico) de manera que mejoramos la seguridad del paciente ingresado en la UME, ya que la enfermera entrenada es capaz de evitar y prevenir complicaciones[48].

- Control y correcta administración de la medicación anti crisis (MAC), asegurando la tolerabilidad y adherencia al tratamiento en caso de que el paciente tenga dificultades, así como en el inicio de una nueva terapia farmacológica.

- Control de pacientes con electrodos intracraneales, de forma que obtengamos registros de calidad y detección precoz de las complicaciones (fiebre, dolor, riesgo de infección, etc.).

Está demostrado que las UME donde los pacientes están vigilados 24 horas por enfermeras formadas reciben una mejor atención[49]. La ratio enfermera/paciente en las UME varía de 1:1 a 1:4, no debiendo superar en ningún caso esta ratio máxima.

Por último, las funciones de la enfermera neurológica que atiende a los pacientes de hospitalización general

- Proporcionar cuidados basados en todas las necesidades que precise el paciente, previa valoración del mismo mediante patrones funcionales y usando modelos de enfermería con distintos enfoques e incluyendo a familiares y/o cuidadores como elemento imprescindible en su recuperación a través de una formación y educación para la salud.

- Constituir el nexo de unión entre el neurólogo y el resto de profesionales que atienden al paciente ingresado (rehabilitadores, fisioterapeutas, cardiología, servicio de radiología, endocrinos y servicio de nutrición, trabajadores sociales etc.). La figura de la enfermera será clave para una adecuada coordinación entre todos estos profesionales y servicios y con ello así poder optimizar los recursos y disminuir los tiempos de la hospitalización.

- Establecer un plan de cuidados y recuperación específico en función de su patología neurológica y la propia individualidad de cada paciente, para un mejor control y seguimiento posterior tanto por parte del neurólogo de consultas como por parte de la enfermera, fomentando su autonomía y permitiendo la incorporación a sus actividades básicas de la vida diaria siempre dentro de sus posibilidades.

*Agradecimiento a María Palanca, enfermera de la unidad de monitorización de epilepsia del Hospital de la Fe de Valencia, por habernos ayudado con las funciones de la enfermera de dicha unidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schober M et al. Directrices de Enfermería de Práctica Avanzada 2020. Consejo Internacional de Enfermeras. 2020.
2. Ficha técnica Betaferon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf
3. Ficha técnica Avonex®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf
4. Ficha técnica Copaxone®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf
5. Ficha técnica Rebif®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf
6. Ficha técnica Aubagio®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf
7. Ficha técnica de Tecfidera®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPARProduct_Information/human/002601/WC500162069.pdf
8. CIMA. Ficha Técnica Plegridy. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114934002/FT_114934002.pdf.
9. CIMA. Ficha técnica Vumerity. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211585001/FT_1211585001.html
10. CIMA. Ficha Técnica Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06346001/FT_06346001.pdf
11. CIMA. Ficha Técnica Lemtrada 12 mg concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html
12. CIMA. Ficha Técnica Gilenya. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html
13. CIMA. Ficha Técnica Ocrevus. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html
14. CIMA. Ficha Técnica Mayzent. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191414001/FT_1191414001.html
15. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Kesimpta. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_es.pdf
16. EMA. Ficha Técnica Zeposia. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_es.pdf
17. EMA. Ficha Técnica Ponvory. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf
18. CIMA. Ficha técnica MabThera. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067001/FT_98067001.html.
19. CIMA. Ficha Técnica Carbamazepina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62620/FT_62620.pdf
20. CIMA. Ficha Técnica Oxcarbazepina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74158/74158_ft.pdf
21. CIMA. Ficha Técnica Eslicarbazepina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83981/FT_83981.html
22. CIMA. Ficha Técnica Lamotrigina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70620/70620_ft.pdf
23. CIMA. Ficha Técnica Vimpat. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08470008/FichaTecnica_08470008.html
24. CIMA. Ficha Técnica Fenitoína. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65303/FichaTecnica_65303.html.
25. CIMA. Ficha Técnica Valproato. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84516/84516_ft.pdf
26. CIMA. Ficha Técnica Fenobarbital. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/3275/3275_ft.pdf
27. CIMA. Ficha Técnica Topiramato. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74678/74678_ft.pdf
28. CIMA. Ficha Técnica Levetiracetam. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11701011/FT_11701011.html
29. CIMA. Ficha Técnica Zonisamida. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80451/80451_ft.pdf
30. CIMA. Ficha Técnica Perampanel. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112776024/FT_112776024.html
31. CIMA. Ficha Técnica Brivaraetam. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151073014/FT_1151073014.html
32. CIMA. Ficha Técnica Epidyolex. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/FT_1191389001.html
33. CIMA. Ficha Técnica Ontozry. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_es.pdf
34. Manzanares L et al. Manual de la Unidad de Trastornos del Movimiento 2022. Hospital Universitario de la Princesa. 2022. 17-27
35. López Manzanares L, Díez Rodríguez J, Donate Martínez S, Garrido Esteban S, González García B, Gutiérrez JM, Hernández Lozano D, López Plasencia Y, Ruíz Sanchez-Molina D. Tratamiento no farmacológico en enfermedad de Parkinson 2016. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. 8-15.
36. https://enfermeriaeducativa.org/
37. García B, López Manzanares L, Gallego de la Sacristana M, De Toledo Heras M, Heredia Rodríguez P, Carreras Rodríguez MT. Cuidados de enfermería en la enfermedad de Parkinson 2016. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. 27-30.
38. Grupo de estudio de cefalea de la Asociación Madrileña de Neurología. In: FAC: 2022.URL: https://www.amn-web.com/wp-content/uploads/2022/04/documento-consenso-papel-de-la-enfermeria.-grupo-de-estudio-de-cefaleas.-amn.pdf
39. Plan de atención para las personas con enfermedades neuromusculares en Aragón. Servicio Aragonés de Salud (SALUD) 2020.
40. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, et al. Pract Neurol, 18 (2018), pp. 14-26
41. Gooch CL, DiMauro S. Metabolic myopathies. Handb Clin Neurophysiol., 31 (2003), pp. 603-619.
42. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet, 381 (2013), pp. 845-846.
43. Sander DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. Orientación consenso internacional para la gestión de la miastenia gravis.Neurología, 87 (2016), pp. 419.
44. https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-neurologicos/sistema-nervioso-periferico-y-trastornos-de-la-unidad-motora/polineuropatia
45. Nursing interventions framed into Dorothea Orem's theory on a patient suffering from Guillain Barre's Syndrome type AMAN. Páginas 27-32 (Enero-Marzo 2013).
46. SanJuan E, Poncorbo O, Santana K, Miñarro O, Sala V, Muchada M, et al. Manejo del ictus agudo. Tratamiento y cuidados específicos de Enfermería en la Unidad de Ictus. Neurología. 2020. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.025
47. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Situación asistencial del ictus en España. ¿Qué tenemos? ¿Qué nos falta? Neurología. 2011;26(8):445-448.
48. Sylvain Rheimsa, Philippe Ryvlina/co-neurology 27 (2014):2 213-218.
49. Kander R, et al. / Seizure 22 (2013) 872-876.

BLOQUE XVI

Docencia, gestión y evaluación en neurología

Coordinadores

José Ramón Ara Callizo
Vocal del Comité Científico de la SEN en el bienio 2022-2023.
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Pedro García Ruiz-Espiga
Vocal del Comité Científico de la SEN en los bienios 2022-2023 y 2024-2025.
Profesor titular de Neurología. Departamento de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.

CAPÍTULO 97

Programa, organización y estructura de la formación en neurología a nivel nacional y europeo (*European Training Requirements in Neurology*)

David García Azorín
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Universidad de Valladolid.

Pablo Irimia Sieira
Departamento de Neurología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

1. INTRODUCCIÓN

A nivel nacional, los programas formativos de las distintas especialidades sanitarias en ciencias de la salud se regulan por la Ley 44/2003. En el caso de la neurología, el programa formativo de la especialidad de neurología vigente en el momento actual fue creado por la Comisión Nacional de la Especialidad, y se aplica desde el año 2007[1]. El plan previo databa del año 1996.

Los planes formativos de las especialidades médico/quirúrgicas son elaborados por la Comisión Nacional de cada especialidad, y son verificados por el Consejo Nacional de Especialidades Médicas, ahora Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud, que asesora en materia de formación sanitaria especializada. Los programas formativos son evaluados por la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, las Comunidades Autónomas, y la Dirección General de Universidades, inicialmente del Ministerio de Educación y Ciencia, actualmente del Ministerio de Universidades[1,2].

El Programa Oficial de la Especialidad de Neurología tiene una duración de cuatro años y es requisito para su acceso disponer de la Licenciatura o Grado en Medicina. El plan formativo define la especialidad como[1,2]:

La especialidad médica que estudia la estructura, función y desarrollo del sistema nervioso (central, periférico y autónomo) y muscular en estado normal y patológico, utilizando todas las técnicas clínicas e instrumentales de estudio, diagnóstico y tratamiento actualmente en uso o que puedan desarrollarse en el futuro.

La Neurología se ocupa de forma integral de la asistencia médica al enfermo neurológico, de la docencia en todas las materias que afectan al sistema nervioso y de la investigación, tanto clínica como básica, dentro de su ámbito.

Además, define la especialidad a través de sus diferencias con otras especialidades como la psiquiatría mediante:

La competencia en el diagnóstico de localización, es decir, la capacidad de obtención de información a través de la exploración neurológica sobre la topografía de las lesiones está en la esencia de esta especialidad de una forma más marcada que en la psiquiatría o en otras especialidades médicas. La utilización de la semiología en el diagnóstico clínico es una habilidad que el neurólogo debe adquirir con precisión.

Pese a ello, se reconocía que el neurólogo debe estar integrado en el conjunto de las neurociencias, adquiriendo una cierta formación y manejo en psiquiatría. Ya en 2007 se señalaba la gran evolución de la especialidad, siendo necesario incorporar el progreso técnico al saber hacer del método neurológico. Entre las principales «novedades» que se señalaban en dicho plan, se enumeraba en dicho momento:

1) La actuación del neurólogo en medicina extrahospitalaria, urgencia y paciente crítico.

2) La adquisición de habilidades técnicas en las exploraciones complementarias propias de la especialidad.

3) Puesta en marcha de unidades de ictus.

4) La intervención del neurólogo en la cronicidad de las enfermedades neurológicas y su presencia en la medicina regenerativa.

5) El desarrollo de sub-especialidades, como neurosonología, neuropediatría, epileptología, neurología del comportamiento, entre otros.

6) El papel de la neurología en los nuevos modelos de gestión sanitaria dentro de las neurociencias aplicadas.

2. COMPETENCIAS DEL NEURÓLOGO

Las competencias del neurólogo deben integrarse en el programa formativo y deben tener un tratamiento integral en la impartición y ejecución del programa, de forma que el residente adquiera una visión y formación global.

- **Competencia asistencial**

  Evaluación integral de todas las disfunciones y enfermedades del sistema nervioso (central, periférico y autónomo) y muscular, utilizando el método clínico y todas las técnicas instrumentales, aplicando los tratamientos pertinentes. Además, debe participar en el estudio y tratamiento de los aspectos legales, epidemiológicos, preventivos, laborales y sociales de estas enfermedades, con responsabilidad e independencia.

  - La competencia asistencial se debe manifestar en:

    1) La adecuación en la realización de la historia clínica.

    2) La destreza en la exploración y obtención de datos semiológicos.

    3) Corrección y eficiencia en la solicitud de exploraciones complementarias.

    4) Precisión en el diagnóstico clínico-etiológico.

    5) Elección del cuidado apropiado.

    6) Adecuada selección de cuidados complementarios y continuados.

    7) Afectividad en la relación neurólogo-enfermo y neurólogo-familiar.

    8) Adecuación en la elección terapéutica, etiológica y paliativa.

    9) Responsabilidad profesional y actitud ética.

- **Competencia docente**

  El neurólogo debe participar en la enseñanza de los contenidos de su especialidad en los distintos niveles del currículum del médico y otros profesionales sanitarios. Será el responsable del médico residente de neurología y de los médicos de otras especialidades que realicen la rotación por los servicios y unidades de neurología, según los objetivos docentes establecidos.

  - La competencia docente se manifestará en:

    1) Fomento de los cambios de actitud y aproximación del residente o persona a formar, a la solución de los problemas.

    2) Corrección de los conocimientos cuando el residente o persona a formar los tenga erróneos.

    3) Capacidad de explicar nuevos conocimientos.

    4) Docencia y transmisión del dominio de técnicas específicas neurológicas.

    5) Corrección de malos hábitos y actitudes erróneas.

6) Capacidad de reforzar y ser un ejemplo en el ámbito de la responsabilidad profesional, los valores éticos y el respeto al paciente.

A su vez, es deseable que el residente de neurología adquiera las competencias en formación, tanto para proseguir con la formación de futuros residentes de neurología y otras especialidades a su cargo, como para desarrollar la formación de estudiantes de medicina, enfermería, logopedia, fisioterapia, biomedicina y otras disciplinas relacionadas con las ciencias de la salud o con la ingeniería biomédica.

- **Competencia investigadora**

  El neurólogo debe fomentar y desarrollar la investigación aplicada y clínica en el ámbito de las neurociencias.

  - La competencia en materia de investigador se manifiesta en:

    1) Empleo del método científico: elaboración de hipótesis, diseño de estudios en el marco de las neurociencias aplicadas, valoración e interpretación de los resultados.

    2) Utilización y desarrollo de los métodos de investigación: búsqueda bibliográfica, empleo de métodos analíticos para su interpretación.

    3) Redacción y exposición de trabajos científicos.

    4) Actitud ética en materia de investigación.

- **Competencia social**

  El neurólogo debe asesorar y apoyar a los pacientes y sus familiares en los aspectos sociales de las enfermedades, su repercusión en los diferentes ámbitos y las formas de mitigar y paliar sus consecuencias. Además, el neurólogo deberá asociar a la administración, cuando esta se lo demande, sobre las medidas que mejoren la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

3. OBJETIVOS DE LA FORMACIÓN EN NEUROLOGÍA

El programa formativo deberá realizarse en una unidad docente de neurología que reúna los requisitos de acreditación establecidos al efecto. En algunos casos, se podría realizar parte de la formación en centros concertados, que deberán ser aprobados por la Comisión Nacional de la especialidad. También se podrá proponer la realización de periodos de formación en otros centros nacionales o internacionales.

Las unidades docentes deberán tener programas de formación para cada una de las rotaciones previstas en su plan de formación, adecuadas a los objetivos del programa docente. Deberán disponer de un programa teórico de sesiones clínicas y seminarios que garanticen una formación global en neurología, ajustándose a lo establecido en el programa formativo, asegurando la adquisición de habilidades y la formación en investigación.

En caso de detectarse deficiencias o desajustes en los compromisos adquiridos por las unidades docentes y/o los médicos en formación, deberán informarse a las comisiones de docencia y a la Comisión Nacional de la especialidad.

3.1 Objetivos básicos de la formación del especialista en neurología

1) Formación amplia en neurociencias aplicadas y estudio metódico de la semiología, fisiopatología, anatomía patológica, aspectos clínicos, y bases de la terapéutica en neurología.

2) Capacidad primero y después, de manera sucesiva, soltura y dominio en la obtención de la historia clínica, en la realización de la exploración general y neurológica completa y en la indicación, realización e interpretación de las técnicas diagnósticas clínicas e instrumentales.

3) Asunción progresiva de responsabilidad en la atención de los pacientes, mediante un sistema de supervisión y tutelaje con autonomía clínica creciente.

4) Entrenamiento suficiente para saber diagnosticar y tratar todos los problemas neurológicos en los distintos entornos clínicos en que se presentan, tanto ambulatorios como de hospitalización, en atención urgente o programada y en la unidad de atención crítica. Por ello es necesario que el neurólogo en formación realice de forma obligatoria, asistencia en consultas ambulatorias, hospitalización y urgencias con

guardias específicas de neurología a partir del segundo año supervisadas por un neurólogo.

5) Entrenamiento en áreas y técnicas de subespecialidades de la neurología y disciplinas afines.

6) Habilidad para establecer una buena relación médico-paciente y colaborar en la resolución de las repercusiones sociales de la enfermedad neurológica.

7) Adiestramiento en el método científico aplicado a la práctica clínica y la investigación en neurología, así como en los aspectos bioéticos implicados en ellas y en la comunicación científica.

8) Adiestramiento en su capacidad como asesor sobre las repercusiones sociales de las enfermedades neurológicas.

9) Conocimientos de gestión clínica y capacidad de actualización científica y profesional.

10) Promoción de actitudes éticas.

3.2 Objetivos específicos de la formación

La formación del residente estará basada en el auto-aprendizaje, pero deberá estar siempre tutorizada (Tabla 1, 2 y 3).

3.3 Contenidos prácticos

La formación práctica estará también basada en el auto-aprendizaje, siendo tutorizada. Se cimentará en la adquisición progresiva de responsabilidades, conocimientos y actitudes, y deberá incluir:

1) Atención clínica: aprendizaje en contacto con el paciente hospitalizado, que deberá ser pormenorizado y sistematizado.

2) Consultas tutorizadas: aprendizaje en la atención a los pacientes en áreas hospitalarias y extrahospitarias durante la atención médica, con la toma de decisiones por parte del residente, tutorizada por los responsables.

3) Guardias tutorizadas: con la finalidad de favorecer el aprendizaje de la atención urgente.

4) Sesiones clínicas: deberá probar cómo el residente aplica los conocimientos teóricos a la práctica hospitalaria, comparándolos con el resto del personal. La sesión clínica deberá potenciar el aprendizaje de actitudes y creará una sistemática y pautas de comportamiento.

5) Sesiones bibliográficas: permitiendo la actualización de los conocimientos del residente, fomentando el estudio y la creación de actitudes. Será recomendable la revisión sistemática de publicaciones de rigor científico contrastado, nacionales e internacionales.

6) Sesiones de cierre de historia: que incrementen el sentido crítico del residente, aumentando el conocimiento aplicado sobre los pacientes e introduciendo criterios de calidad.

7) Asistencia a congresos, eligiendo aquellos que más se presten a la discusión y al diálogo.

8) Participación en sesiones didácticas, mesas redondas, discusiones monográficas y elaboración de protocolos de actuación, donde el residente se introduzca en la adquisición y actitudes.

3.4 Investigación

Se deberá asegurar la formación en investigador, de manera tutorizada, potenciando la capacidad crítica y la apertura a nuevos conocimientos, mediante:

1) La participación en estudios de investigación.
2) La asistencia a congresos.
3) La discusión de ensayos clínicos y meta-análisis.
4) La preparación y publicación tutorizada de manuscritos.

4. DISTRIBUCIÓN Y DURACIÓN DE LOS PERIODOS DE FORMACIÓN

En el año 2025, fecha de publicación de este texto, la formación en neurología tiene una duración de cuatro años. En el año 2013, con motivo del proyecto de troncalidad, se propuso un aumento a cinco años, de los que los dos primeros serían a través del tronco común de especialidades médicas, y los tres siguientes específicos de neurología[3] (Tabla 4).

Tabla 1. Neurología clínica

Neurología clínica	a) Bases de la neurociencia. b) Anatomía, fisiología, y fisiopatología del sistema nervioso central y periférico. c) Recogida, evaluación e interpretación de los síntomas y signos en el paciente neurológico. d) Indicación, realización e interpretación de las técnicas complementarias en el diagnóstico neurológico. e) Manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes neurológicos hospitalizados, en urgencias y en las consultas externas intra y extrahospitalarias. f) Conceptos básicos de neuroepidemiología, neurogenética, neuroinmunología, neuroendocrinología, neurotoxicología, Neuroquímica, neurofarmacología, neurorehabilitación y metodología de la investigación.

Adaptado de programa formativo de la especialidad de Neurología[2].

Tabla 2. Rotaciones obligatorias

Neuroimagen	a) Conceptos básicos de las diferentes técnicas. b) Utilidad, limitaciones e indicaciones de las distintas técnicas empleadas, su secuencia y complementariedad. c) Neurorradiología. Anatomía radiológica y vascular. Radiología simple, TC y RM encefálica y medular. AngioTC, RM difusión-perfusión. Angiorresonancia. Otras técnicas mediante resonancia. Arteriografía de troncos supra-aórticos, encefálica y medular. Contrastes iodados y para resonancia. d) Medicina nuclear: cisternografía isotópica. PET y SPECT. Interpretación de las alteraciones observadas en las enfermedades neurológicas con las distintas técnicas de neuroimagen anatómica y funcional.
Neurofisiología clínica	a) Conceptos básicos y principios de las diferentes técnicas. b) Utilidad, indicaciones y limitaciones. Hallazgos y alteraciones habituales en las distintas patologías y edades. c) Neurofisiología clínica: EEG, vídeo EEG, telemetría, EMG, neurografía, electroretinografía, potenciales evocados, estimulación magnética, magnetoencefalografía. d) Laboratorio de estudio del sueño y sus trastornos. e) Ejecución de las distintas técnicas neurofisiológicas (EEG, potenciales evocados, EMG, velocidades de conducción) e interpretación clínica de las exploraciones. f) Diagnóstico electrofisiológico de la muerte cerebral.
Neurosonología	a) La ultrasonografía. Conceptos básicos y principios de los diferentes métodos y técnicas. b) Utilidad, limitaciones e indicaciones de las distintas técnicas, su secuencia y complementariedad. c) Ecografía y Doppler carotídeo. Doppler transcraneal. Estudios de activación. Detección de émbolos. Monitorización diagnóstica y terapéutica. d) Interpretación de imágenes típicas y de las alteraciones observadas en distintos tipos de afectación arterial.
Neurocirugía	a) Técnicas en neurocirugía a cielo abierto. Indicaciones. Coste-beneficio. Riesgo. Electrofisiología con electrodos corticales. Cirugía de médula. Equipo de trabajo e infraestructura. b) Complicaciones inmediatas y a largo plazo de la neurocirugía a cielo abierto. c) Técnicas en neurocirugía funcional. Indicaciones. Coste-beneficio. Riesgo. Equipo de trabajo e infraestructura. Neuronavegación. d) Complicaciones inmediatas y a largo plazo de la neurocirugía funcional. e) Técnicas en neurocirugía paliativa. Indicaciones. Coste-beneficio. Riesgo. Equipo de trabajo e infraestructura. f) Complicaciones inmediatas y a largo plazo de la neurocirugía paliativa. g) Técnicas neuroquirúrgicas de apoyo a tratamiento médico. Indicaciones. Coste-beneficio. Riesgo. h) Complicaciones inmediatas y a largo plazo de las técnicas neuroquirúrgicas de apoyo a tratamiento médico. i) Traumatismo craneoencefálico.
Neurología infantil	a) Recogida, evaluación e interpretación de los síntomas y signos en el paciente neuropediátrico. b) Indicación, realización e interpretación, de las técnicas complementarias en el diagnóstico neuropediátrico. c) Manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes neuropediátricos hospitalizados, en urgencias y en las consultas externas.
Neurorradiología intervencionista	a) Técnicas en neurorradiología intervencionista. Indicaciones. Coste-beneficio. Riesgo. Equipo de trabajo e infraestructura. b) Complicaciones inmediatas y a largo plazo de la neurorradiología intervencionista.

Adaptado de programa formativo de la especialidad de Neurología[2].

Tabla 3. Contenidos complementarios

Neuropatología	a) Conceptos básicos y principios de las diferentes técnicas. b) Utilidad, limitaciones e indicaciones de las distintas técnicas. c) Neuropatología. Anomalías más frecuentes del sistema nervioso central y periférico. d) Interpretación de aspectos típicos y las alteraciones neuropatológicas más comunes, en material de biopsia, autopsia, o resección quirúrgica. e) Conocimiento de las indicaciones y métodos de la histopatología, histoquímica, inmunocitoquímica y microscopía electrónica.
Neuropatología	a) Conceptos básicos en neurogenética. b) Utilidad, limitaciones e indicaciones de las distintas técnicas. Genética y bioética. c) Enfermedades neurogenéticas. Diagnóstico neurogenético. Pronóstico.
Neurología regenerativa	a) Conceptos básicos y principios de la neurología regenerativa. b) Indicaciones y estrategias terapéuticas.
Otros	Se considera recomendable que el residente realice actividades docentes sobre neuroanatomía, neuroquímica, neurofarmacología, neuroinmunología, genética molecular, derecho, gestión en neurología y ética médica.

Adaptado de programa formativo de la especialidad de Neurología[2].

Además, será obligatoria por ley la rotación y adquisición de formación por protección radiológica. Se contempla que el residente, durante su último año de formación, deberá realizar al menos dos rotaciones opcionales.

5. FORMACIÓN EUROPEA EN NEUROLOGÍA

Con el objetivo de armonizar la formación en neurología en los distintos países europeos, a nivel comunitario, se publicó en el año 2005 por primera vez el documento de Requerimientos Europeos de Formación en Neurología, actualizado por última vez en el año 2022[4,5]. Este documento fue creado de manera conjunta por la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS) y la Academia Europea de Neurología (EAN).

La UEMS es una organización europea no gubernamental que representa las asociaciones nacionales médicas en los países de la Unión Europea y países asociados, incluyendo un total de 37 países y 43 secciones especializadas, entre las que se cuenta la neurología. Representa a unos 1 600 000 médicos europeos. Sus objetivos principales son:

1) Promover y armonizar la educación sanitaria de calidad en la Unión Europea y países asociados.
2) Fomentar el libre movimiento de especialistas dentro de la Unión Europea.
3) Representar institucionalmente a los especialistas médicos europeos.
4) Defender los intereses profesionales de los especialistas europeos.

La EAN es otra organización europea no gubernamental que pretende favorecer y apoyar el desarrollo de la excelencia en la neurología en Europa, promoviendo la formación clínica, educativa y científica de los neurólogos europeos. Se fundó en 2014 tras la fusión de la Sociedad Neurológica Europea y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas. Representa las sociedades neurológicas nacionales y los neurólogos individuales, colaborando con organizaciones de pacientes y promoviendo la visibilidad institucional para reducir la carga causada por las enfermedades neurológicas. En ella están representadas 47 sociedades nacionales y consta de unos 45 000 miembros.

Ambas sociedades cooperan en aspectos relevantes para la formación del residente de neurología, especialmente en el examen BOARD de neurología[6], la elaboración del currículum formativo (Requerimientos Europeos de Formación en Neurología) y la acreditación de centros para la formación de especialistas.

5.1 Examen BOARD de neurología

El examen BOARD europeo de neurología es un examen que evalúa la competencia del médico en conocimiento médico, comunicación, habilidades académicas y promoción de la salud[6]. Se basa en el enfoque CanMeds, que considera que el buen médico debe adquirir competencias en comunicación, trabajo en equipo, liderazgo, defensa de

Tabla 4. Distribución y duración de los periodos de formación

Formación	Rotaciones incluidas	Especialidades	Tipo de guardias
Medicina clínica y psiquiatría (1 año)	Especialidades médicas (7 meses)	• Cardiología • Endocrinología • Enfermedades infecciosas • Medicina interna	Guardias de urgencias generales y/o medicina interna.
	Psiquiatría (2 meses)	• Psiquiatría	Opción a realizar guardias de psiquiatría
	Iniciación a la neurología (3 meses)		Medicina interna
Neurología clínica (3 años)	Unidad docente de neurología, supervisado por un neurólogo (15 meses)	• Consultas ambulatorias hospitalarias de neurología • Consultas extrahospitalarias de neurología • Hospitalización de neurología • Unidad de ictus • Urgencias de neurología	Guardias específicas en neurología, tutorizadas por un especialista en neurología
	Rotaciones obligatorias (12 meses)	• Neuroimagen • Neurofisiología clínica • Neurosonología • Neurocirugía • Neurología infantil • Neurorradiología intervencionista	Guardias específicas en neurología, tutorizadas por un especialista en neurología
	Rotaciones opcionales (9 meses)	• Demencias y neuropsicología • Trastornos del movimiento • Neuromuscular • Epilepsia, sueño y cirugía de la epilepsia • Unidades del dolor • Cuidados intensivos neurológicos • Neuropatología • Neurooftalmología • Neurootología • Neurourología • Neurooncología • Neurología regenerativa • Neurogenética • Neurofarmacología • Neuroinmunología y esclerosis múltiple	Guardias específicas en neurología, tutorizadas por un especialista en neurología

Adaptado de programa formativo de la especialidad de Neurología[2].

los derechos de los pacientes, académicas y profesionales. Consta de una sección escrita y una oral. La primera incluye 40 preguntas de «libro cerrado», basadas en guías de práctica clínica recientes; y 60 preguntas de «libro abierto», en formato de caso/escenario clínico. La parte oral incluye un ensayo sobre un tema relacionado con la salud pública o la ética médica, una revisión sistemática breve de un tema (*critical appraisal to a topic*) y un caso clínico, que se defiende ante dos evaluadores.

Se trata de un examen de mínimos, que en muchos países está sustituyendo al examen oficial de final de residencia, el cual no existe, por el momento, en España.

5.2 Requerimientos europeos de formación en neurología (ETRN)

Se trata del documento elaborado de manera conjunta por la UEMS y la EAN, con retroalimen-

tación por parte de la sección de neurología de la UEMS, el comité de educación de la EAN, los paneles científicos de la EAN, las sociedades neurológicas nacionales, las sociedades científicas no neurológicas nacionales y las juntas directivas de UEMS y EAN. En parte está motivado por las diferencias existentes entre los programas formativos nacionales[7,8].

Sus objetivos son:

1) Garantizar la adquisición de unos mínimos estándares de calidad en la formación y educación de los neurólogos a nivel europeo.
2) Selección de candidatos.
3) Requisitos de las instituciones formadoras.
4) Validación por sistemas de acreditación.
5) Realización de exámenes y evaluaciones.
6) Promoción de estándares y comunicación.
7) Educación en liderazgo y supervisión.

5.2.1 Fases de la formación en neurología

Se propone una división en tres fases: la preliminar, en la que, en función del país, los requisitos para acceder a la formación en neurología pueden variar; la fase básica, en los dos primeros años, en la que se debe formar en el manejo de paciente hospitalizado y ambulatorio, el paciente urgente y la guardia de neurología y los cuidados intensivos neurológicos. La fase avanzada, de los años tercero y cuarto, debe incluir disciplinas como la neurofisiología, neurorradiología, neurorrehabilitación y las subespecialidades de la neurología, así como la formación en investigación en neurología.

Las subespecialidades por las que todo neurólogo debe rotar incluyen, entre otras, la formación en epilepsia, trastornos del movimiento, patología cerebrovascular, neuroinmunología y esclerosis múltiple, neurooncología, trastornos del sueño, neuromuscular y complicaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas.

Comprende una serie de competencias específicas que deben adquirirse, incluyendo: neuroanatomía, neurofisiología, neuroquímica del sistema nervioso y periférico y del sistema neuromuscular, neuropatología, neurogenética, neurofarmacología, neuroepidemiología, neuroimagen, neuroinmunología, neuroinformática, telemedicina y salud digital, neurología de precisión y las diferentes ómicas, principios de salud pública, cuidados paliativos, metodología de la investigación y bioestadística, ética y legislación, comunicación con los pacientes y sus cuidadores y defensa de la neurología y sus pacientes.

Las principales diferencias son la duración, ya que se considera que la formación neurológica debe tener una duración mínima de cuatro años, con un quinto año recomendable, para completar el entrenamiento en neurología clínica avanzada, pudiendo realizar rotaciones en otras disciplinas. Además, se recomienda la formación en paralelo en investigación, incluyendo neuroepidemiología, bioestadística, diseño de ensayos clínicos e investigación traslacional.

Otra de las principales diferencias es que el documento de Requerimientos Europeos de Formación en Neurología no solo incluye las disciplinas en las que se debe formar el residente de neurología, sino la profundidad con la que debe adquirir el conocimiento en cada una de las áreas, con cuatro grados de profundidad:

1) Nivel elemental: ha observado o sabe lo principal.
2) Nivel básico: puede manejar con supervisión o asistencia.
3) Nivel general: es capaz de hacer un diagnóstico completo/generalmente puede manejar pero puede necesitar apoyo.
4) Nivel avanzado: es capaz de tratar de manera avanzada, conoce sus capacidades y limitaciones y sabe cuándo debe derivar al paciente a otros especialistas.

Se hace especial hincapié en que el currículum docente debe estar detallado, de forma que al postular en un puesto de otro país europeo, los candidatos deben poder enseñar el currículum formativo que siguieron, con detalles sobre la naturaleza y extensión de la experiencia clínica, los métodos de aprendizaje y cómo se evaluó el progreso, idealmente incluyendo portafolios con la evidencia de que las metas anteriores han sido logradas.

Competencias requeridas de un neurólogo europeo

- Hacer una historia clínica y una exploración neurológica.
- Manejar patologías neurológicas comunes.
- Orientar patologías neurológicas raras.
- Comunicar efectivamente.

- Dar malas noticias.
- Hablar sobre el final de la vida.
- Practicar medicina basada en la evidencia.
- Realizar una práctica clínica coste-eficiente.
- Entender la naturaleza y grado de los riesgos tomados.
- Mantener la calidad de su práctica clínica.
- Continuar su formación continuada.
- Trabajar en equipo multidisciplinar.
- Ejercer el liderazgo clínico.
- Promover la salud y el bienestar.
- Conocer la salud pública neurológica.
- Enseñar y apoyar a residentes.

Para adquirir estas competencias, se considera que la formación puede adquirirse mediante diversas modalidades, entre las que se incluyen:

- Aprendizaje a pie de la cama del enfermo.
- Presentación de casos clínicos.
- Charlas y formación en pequeños grupos.
- Pases de planta con explicación de los diferentes casos.
- Formación en habilidades clínicas.
- Revisión crítica de la literatura y clubs de revisión de artículos.
- Presentación y debate de proyectos de investigación.
- Auditorías.
- Reuniones con otras especialidades.
- Formación en liderazgo y gestión de proyectos.
- Reuniones de mortalidad y morbilidad.

5.2.2 Áreas en las que el residente debe adquirir competencias

En el documento se enumera el grado de competencia que deben adquirir los residentes en los distintos campos, que incluyen:

Objetivos de aprendizaje específico en neurología

1) Enfermedades cerebrovasculares.
2) Patología cognitiva/demencias.
3) Epilepsia y otros trastornos paroxísticos.
4) Cefaleas y dolores faciales.
5) Patología inmunomediada.
6) Infecciones del sistema nervioso.
7) Trastornos del movimiento.
8) Neurocríticos y urgencias neurológicas.
9) Neurotrauma.
10) Complicaciones neurológicas de enfermedades no primariamente neurológicas e intoxicaciones.
11) Enfermedades neuromusculares.
12) Neurooncología.
13) Neurooftalmología y neurootología.
14) Neuropsiquiatría y trastornos neurológicos funcionales.
15) Neurorrehabilitación.
16) Dolor y síndromes neurológicos dolorosos.
17) Alteraciones de la circulación del líquido cefalorraquídeo.
18) Trastornos del sueño y la vigilia.
19) Patología de la médula espinal y sus raíces.

Objetivos específicos en pruebas diagnósticas

1) Conocimiento general de laboratorio.
2) Neurofisiología.
3) Neuroimagen.
4) Neuropatología y neurobiología molecular.

Aspectos interdisciplinarios

1) Neurocirugía.
2) Psiquiatría.
3) Neuropediatría.
4) Neurogeriatría.
5) Cuidados paliativos.

Habilidades en neurología

1) Habilidades diagnósticas.

   - Realización de la historia clínica.
   - Examen neurológico y neuropsicológico.
   - Evaluación de posibles factores etiológicos (genéticos, de estilo de vida, ocupacionales y ambientales).

2) Habilidades intervencionales.

   - Punción lumbar.
   - Administración de toxina botulínica y espasmolíticos.
   - Control de neuroestimuladores.
   - Neurointervencionismo.
   - Manejo de catéteres de gastrostomía percutánea endoscópica.
   - Manejo de *shunt*.
   - Anestesia local.
   - Administración intratecal de fármacos.
   - Neurorrehabilitación.
   - Manejo intervencionista del dolor.

6. RESUMEN/PUNTOS CLAVE

La formación del residente de neurología debe adecuarse a unos mínimos estándares de calidad, asegurando que adquiere una formación global de las distintas disciplinas, subespecialidades y habilidades. A nivel nacional, esto está regulado por el Programa Oficial de la Especialidad de Neurología, que detalla los requisitos mínimos que se deben cumplir.

El aprendizaje debe ser tutorizado y monitorizado, empleando los distintos recursos disponibles. Debe lograr la adquisición de competencias asistenciales, docentes, de investigación y sociales. Para ello, la formación nacional actual incluye un primer año de formación en medicina clínica y psiquiatría y tres años específicos de neurología. Sería deseable lograr un quinto año, según lo sugerido en los Requerimientos Europeos de Formación en Neurología y la duración en la mayoría de los países europeos.

La homogeneización de los programas formativos a nivel nacional e incluso europeo debe perseguir una mejor formación, permitiendo la libre circulación de especialistas por todo el territorio nacional y europeo durante la formación y tras esta. Para ello, es recomendable, si no necesario, que el residente disponga de un programa detallado de la formación realizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/profesionesSanitarias/formacionEspecializada/consejoNacional/home.htm
2. Orden SCO/528/2007, de 20 de febrero, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Neurología. Boletín Oficial del Estado número 59, del viernes 9 de marzo de 2007. Páginas 10298-10306. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/profesionesSanitarias/formacionEspecializada/consejoNacional/docs/programaNeurologia.pdf
3. Neurología pasará de 4 a 5 años de formación MIR. Casimédicos. 23 de mayo de 2023. https://www.casimedicos.com/la-formacion-en-neurologia-pasa-de-4-a-5-anos/
4. EAN-UEMS. European Training Requirements for Neurology. Version 1, 2021. Available at: https://www.uems.eu/__data/assets/pdf_file/0014/156200/UEMS-2022.13-European-Training-Requirements-in-Neurology.pdf
5. Bassetti CLA, Soffietti R, Vodušek DB, Schoser B, Kuks JBM, Rakusa M, Cras P, Boon PAJM. The 2022 European Postgraduate (Residency) Program in Neurology in an historical and international perspective. Eur J Neurol. 2023 Jun 9. doi: 10.1111/ene.15909.
6. UEMS. European Board and Section of Neurology. European Board Examination. https://www.uems-neuroboard.org/web/index.php/european-board-examination
7. Kleineberg NN, van der Meulen M, Franke C, Klingelhoefer L, Sauerbier A, Di Liberto G, Carvalho V, Berendse HW, Deuschl G. Differences in neurology residency training programmes across Europe—a survey among the Residents and Research Fellow Section of the European Academy of Neurology national representatives. Eur J Neurol. 2020 Aug;27(8):1356-1363. doi: 10.1111/ene.14242.
8. de Visser M, Kuks JBM. Harmonization of the neurological training across Europe and beyond is a challenge. Eur J Neurol. 2020 Aug;27(8):1354-1355. doi: 10.1111/ene.14323.

CAPÍTULO 98

Neurología en lugares con bajos recursos, neurocooperación y neurología tropical

Inmaculada Navas Vinagre
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Iago Rego García
Servicio de Neurología, Hospital de Zumárraga, Gipuzkoa.

1. INTRODUCCIÓN

Durante el período de formación en neurología, es probable que en algún momento exista la necesidad o el deseo de usar los conocimientos y habilidades en diferentes contextos o en lugares distantes. En muchas ocasiones, nos encontraremos con sistemas sanitarios limitados, poblaciones menos informadas y dificultad de acceso a recursos diagnósticos y terapéuticos, empezando por los mismos médicos especialistas.

En este capítulo se aborda la situación general de la neurología en países de renta baja, así como iniciativas de neurocooperación. También se presentan una serie de recomendaciones generales, que el médico cooperante tendrá que ajustar en función de sus objetivos y el contexto concreto en el que vaya a trabajar. Para ello, es necesario recabar información sobre idioma, cultura, demografía, movimientos migratorios, situación económica, ocupación laboral predominante, nivel de estudios, formación sanitaria previa, acceso a recursos sanitarios y esquemas de seguro médico. Se pueden usar fuentes oficiales como informes demográficos o de salud nacionales, encuestas realizadas en el área de interés por organizaciones no gubernamentales (ONG), o entrevistas directas con líderes o expertos locales. En la Tabla 1 se recogen preguntas a responder y ejemplos sobre cómo los distintos aspectos pueden afectar a la epidemiología y práctica clínica en neurología.

2. ASISTENCIA NEUROLÓGICA EN LUGARES CON BAJOS RECURSOS

Debemos hacernos la siguiente pregunta: una persona que tiene síntomas neurológicos, ¿dónde y a quién puede consultar? Esto nos llevará en primer lugar a considerar los dispensarios o centros médicos primarios que estén disponibles en un área cercana y la accesibilidad de estos a la población general (puede haber barreras de financiación o incluso de accesibilidad física al dispensario). Además de esto, habrá que considerar la posibilidad de acudir a un curandero u otra persona que realiza consultas de salud fuera del sistema oficial. En caso de que el diagnóstico inicial lleve a pruebas diagnósticas o tratamientos no disponibles en el centro primario, ¿cuál es el hospital de referencia? ¿Cuenta con especialistas en neurología, psiquiatría o pediatría neurológica? Y de nuevo, ¿con qué póliza hay que contar para ser atendido en ese centro? ¿O cuál es el coste por consulta o por pruebas? Finalmente, ¿qué tratamientos farmacológicos y no farmacológicos están disponibles localmente y en centros de referencia?

Países de Europa Occidental tienen cifras en torno a 5 neurólogos por cada 100 000 habitantes. En países de África subsahariana o Sudeste Asiático, esta ratio puede situarse por debajo de 0,1[2,3] y la distribución tiende a ser muy desigual. En la práctica, encontraremos que el diagnóstico y seguimiento

Tabla 1. Aspectos influyentes en epidemiología y práctica clínica en neurología

Tema de interés	Preguntas a realizarse	Explicación o ejemplos
Idioma	¿Qué idioma hablan los profesionales con los que vamos a trabajar? ¿Y los pacientes? ¿Es su lengua de uso diario?	El inglés, el francés o el portugués funcionan como lenguas cooficiales en gran parte del continente africano. Sin embargo, la generalización de su uso es muy variable dependiendo del país y área concreta. Si compartimos idioma con los profesionales pero no con los pacientes, será más fácil organizar actividades de formación. Si compartimos idioma con los pacientes, tendremos más oportunidades de asistencia directa
Cultura	¿Cuál es la relación o creencias previas respecto al sistema sanitario? ¿Y respecto a la medicina occidental? ¿Qué es lo que más preocupa a un paciente concreto acerca de sus síntomas?	No es fácil sistematizar este campo, pero conviene ampliar nuestras miras para realizar una práctica «culturalmente competente»[1]. No hacerlo puede llevar a problemas por defecto (no ser conscientes de que cierto término médico puede ser el gatillo de prejuicios e incomodidad), o por exceso (asumir que un problema que en realidad es de recursos económicos o de acceso, se debe a una diferencia cultural)
Demografía y movimientos migratorios	¿Cómo es la estructura familiar tradicional y los roles de género? ¿Suelen las personas mayores tener buen soporte familiar? ¿Cómo es la pirámide poblacional?	El abandono de una zona rural por una generación en busca de trabajo en la ciudad puede dejar desprotegida a la generación mayor cuando precisan cuidados
Situación económica y laboral	¿A qué se dedican mayoritariamente los pacientes a los que nos dirigimos? ¿Tienen posibilidad de mantener tratamientos crónicos o de viajar para realizarse pruebas?	En nuestra práctica habitual en el sistema público español, no estamos acostumbrados a tener en cuenta el poder adquisitivo o acceso a medios diagnósticos y terapéuticos a la hora de tomar decisiones clínicas. Pero en contextos de escasos recursos, pueden suponer una diferencia. También hay que tener en cuenta la exposición ocupacional a factores de riesgo y la temporalidad de los trabajos. En tiempo de cosecha, no sería acertado programar unas charlas formativas en una comunidad de agricultores. ¡No tendrán tiempo para asistir!
Nivel de estudios y formación sanitaria previa	¿Hasta qué edad es obligatoria la escolarización? ¿Y en la práctica? ¿Hay diferencias por género? ¿Qué conoce la población en general sobre las patologías neurológicas? ¿Y sobre salud mental?	Entender esto, junto con los mitos o creencias culturales correspondientes, nos ayuda a diseñar las charlas formativas, determinar cuánto de anatomía y fisiología básica conviene incluir antes de hablar de síntomas o enfermedades. Así como a la hora de explicar un diagnóstico o tratamiento a un paciente
Sistema sanitario, seguros médicos	¿Hay un sistema de salud accesible a todas las personas? ¿Existen campañas concretas para la etapa infantil, mujeres embarazadas o personas mayores?	En el siguiente apartado, veremos algunas preguntas más y datos sobre este punto y cómo afecta al diagnóstico y tratamiento de patología neurológica. Nos interesa ponernos en el lugar de los pacientes y sus familias para entender qué tipo de planes diagnósticos o terapéuticos son factibles

de problemas neurológicos se puede realizar por médicos de atención primaria, enfermeros, técnicos sanitarios o personal paramédico. Especialmente en entornos rurales, los líderes espirituales y religiosos pueden cumplir también dicha función. Estos últimos es posible que recurran a medicinas tradicionales elaboradas a partir de plantas locales.

Como regla general, encontraremos dificultades en el acceso a medicamentos de última generación o a una gran variedad de estos (veremos ejemplos prácticos al final del capítulo) así como a pruebas diagnósticas avanzadas, particularmente de imagen. Esto no quiere decir que no se puedan tratar los principales síndromes neurológicos. A menudo, sin cambiar los recursos disponibles pero aumentando la comprensión por parte de las personas que realizan la asistencia, se pueden conseguir cambios con un gran impacto. Por ejemplo, entender la epilepsia como síndrome clínico con múltiples causas y tratamiento sintomático efectivo llevaría a priorizar la identificación y tratamiento, dejando en un segundo escalón de prioridad el realizar pruebas diagnósticas que pueden resultar costosas o imposibles de acceder[4,5].

Por otro lado, y al margen de la asistencia, podemos identificar personas de referencia para la difusión de información a la población general. Esto es de utilidad en prevención, a través de cambios en hábitos, y también para reducir la estigmatización o aislamiento social hacia pacientes con determinados problemas neurológicos o de salud mental.

El conocimiento sobre los recursos de salud locales permite identificar a los profesionales médicos y paramédicos que en la práctica van a hacer el seguimiento directo de los pacientes con patología neurológica o que van a ser referentes en temas de salud pública. También nos permitirá identificar las mejoras que se pueden realizar con los recursos disponibles. Nuestra búsqueda de acciones sostenibles nos llevaría a basar los proyectos de neurocooperación en la transmisión del conocimiento[6].

3. EPIDEMIOLOGÍA DE PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS EN LUGARES CON BAJOS RECURSOS

Los síndromes neurológicos comunes en nuestro país son iguales o más frecuentes en lugares con bajos recursos. Tomando como indicador los años de vida perdidos ajustados por calidad (DALY por sus siglas en inglés), y tomando las patologías neurológicas en conjunto, estaríamos ante la primera causa a nivel mundial. En el período desde 1990 hasta 2016, ha habido una mejoría, también en conjunto, pero esta mejoría se ha distribuido de forma desigual, y es menor en los países con menor renta por habitante[7,8]. Por patología y dentro de las neurológicas, el ictus es con diferencia la patología que causa más DALY (42 % de los neurológicos) y fallecimientos, seguido de migraña para los DALY (16 %) y demencia (para DALY y fallecimientos). Como sabemos, estas patologías se distribuyen de forma desigual en los grupos etarios. La epilepsia tiene un apartado como epilepsia idiopática pero muchas epilepsias secundarias a infecciones, lesión traumática, tumores o ictus estarían distribuidas en las categorías correspondientes. Como veremos más adelante, son patologías muy prevalentes en general en lugares de bajos recursos. Además, las limitaciones del diagnóstico y tratamiento hacen que el impacto en mortalidad, discapacidad y calidad de vida sea mayor de lo que es en países con mayor desarrollo sanitario.

Hay otras dos características de la patología neurológica, que conviene destacar. Por un lado, su diagnóstico suele ser difícil en comparación con otras patologías médicas. Los estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud suelen considerar la neurología como una asignatura relativamente inaccesible[9,10]. Los tratamientos crónicos requieren de un alto nivel de comprensión por parte del personal sanitario y los propios pacientes, para poder mantener la motivación necesaria.

Por otro lado, las manifestaciones clínicas en relación con la cognición, el comportamiento, los movimientos involuntarios han recibido históricamente explicaciones desde la espiritualidad o la magia. En poblaciones con poca formación sanitaria, esto puede llevar a la estigmatización de algunos síndromes clínicos. El estigma se define como un atributo que desacredita a la persona e implica que está de algún modo contaminada y por lo tanto puede ser denigrada[7].

Los tres factores expuestos apoyarían la utilidad de emprender proyectos de neurocooperación, para mejorar la asistencia y formación específica en neurología[11].

4. NEUROCOOPERACIÓN: CONCEPTO E INICIATIVAS

La cooperación internacional hace referencia a la acción conjunta dirigida a apoyar el desarrollo económico o social de una región o un país mediante la transferencia de tecnologías, conocimientos, experiencias o recursos por parte de países con igual o mayor nivel de desarrollo, organismos multilaterales, ONG y sociedad civil[12]. En el ámbito de la cooperación sanitaria, el objetivo último es la mejora del estado de salud y la calidad de vida de la población de un país receptor atendiendo a sus necesidades.

Como ya se ha comentado, en África existe la menor proporción mundial de neurólogos/población, con una media de uno por millón de habitantes[13]. Las comparaciones con nuestro ámbito son demoledoras: según datos de la Sociedad Española de Neurología de 2016, en España se dispone de una media de 3,4/100 000 habitantes (en torno a 34 veces más), por lo que no parece desproporcionado destinar algo de nuestro esfuerzo y trabajo en apoyar a estos países.

A nivel nacional, en el año 2020 se creó un grupo de estudio de neurocooperación en el seno de la Sociedad Española de Neurología, que agrupa e impulsa diversas iniciativas de cooperación en términos de salud neurológica.

Entre las iniciativas pioneras más consolidadas, está el proyecto de formación en neurología desarrollado en Camerún por un grupo de neurólogos en colaboración con la Fundación Recover[11]. Camerún es un país africano en el que los servicios de salud no están garantizados por el Estado y, debido al alto

índice de pobreza, la mayor parte de la población no puede permitirse pagar los costes de los mismos. La ratio de médicos por habitante es 0,8 por cada 10 000, con apenas una veintena de neurólogos en todo el país[14]. Por todo ello, la atención neurológica recae en su mayor parte en profesionales sanitarios sin formación específica en neurología o, con frecuencia, en la medicina tradicional.

En el año 2015 comenzó un proyecto gracias a la Fundación Recover Hospitales para África, con la que un grupo de neurólogos viajó a varias ciudades de Camerún y realizó un primer proyecto piloto, con la idea de conocer la realidad sobre el terreno y realizar asistencia sanitaria puntual a los pacientes que acudieron a los centros visitados. Se concluyó que las enfermedades neurológicas en Camerún son tan prevalentes o más que en nuestro medio. También se vio que se podía mejorar el tratamiento de muchas patologías con los recursos disponibles.

Con el objetivo de conseguir un impacto mayor a medio plazo, en el año 2016 se repitió la experiencia orientándose hacia una intervención en educación sanitaria para profesionales (no siempre médicos). En 2017 se realizó un curso nacional presencial, de formación en neurología, en el que participaron 42 sanitarios de todo el país (48 % enfermeros, 28 % médicos y el resto personal técnico o sin educación formal[15]). Tras el curso, la formación se mantiene mediante la plataforma digital de la Fundación Recover, dando apoyo virtual continuado a los sanitarios cameruneses que lo soliciten. Se les da la posibilidad de compartir casos clínicos y experiencias de modo bidireccional.

Entre los años 2014-2020 también inició un proyecto ubicado en Liberia, en la costa oeste del continente africano, uno de los países con menor renta por persona del mundo[6]. El proyecto fue más dirigido a ofrecer una atención en consulta presencial y se desarrolló mediante viajes consecutivos de 2-3 semanas. En los dos primeros la labor fundamental fue de conocimiento del terreno, de las necesidades en materia de salud neurológica y de los profesionales activos en terreno con los que se podía establecer una colaboración. A partir de entonces, se hicieron tres viajes consecutivos en los que se desarrolló una consulta de neurología general, en colaboración con la misión de las Hermanas Hospitalarias en el Saint Bennit Menni Health Center. El personal local colaboró en la organización de la consulta y la labor asistencial se intercaló con labor formativa dirigida a la persona que asumía las labores de médico y al enfermero especialista en salud mental. En la Figura 1 se puede ver cuáles fueron los diagnósticos más frecuentes tanto en los pacientes adultos como en edad pediátrica. Una de las limitaciones fundamentales de los proyectos de este tipo es la dificultad para ofrecer un seguimiento de los pacientes crónicos o con secuelas. Por este motivo, es esencial identificar al menos un profesional local que pueda dar continuidad al proyecto.

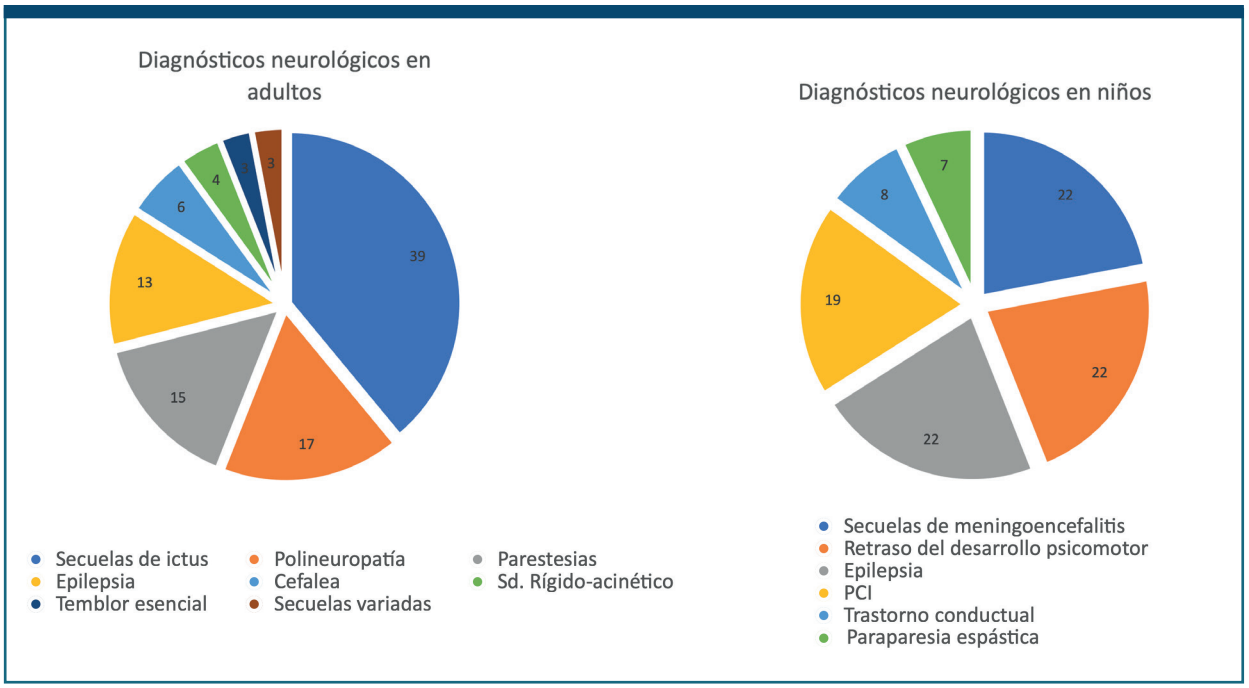
Desde 2020 hasta el presente, se ha explorado la posibilidad de colaborar con la ONG TATU Project, que desde 2013 trabaja en una comunidad rural del norte de Tanzania, incluyendo un programa de salud comunitaria. Gracias a su presencia local, facilita la obtención de datos epidemiológicos[16], la identificación de necesidades formativas, y la conexión con los recursos de salud locales para seguimiento de pacientes. En el año 2023 se realizará un primer viaje con una temática específica de neurología, apoyado por el grupo de neurocooperación de la SEN y también en colaboración con el grupo de neurocooperación de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP).

A principios del año 2023, se puso en marcha el proyecto NeuroSáhara, liderado por algunos neurólogos del hospital Josep Trueta de Girona, en colaboración con la ONG ACAPS-Girona. Se ha hecho un primer viaje exploratorio, en el que se ha constatado la ausencia de registro de ictus, de herramientas diagnósticas como el TAC y de tratamientos para fase aguda. Durante este primer viaje se realizó formación en ictus en la Escuela de enfermería y en los dispensarios de Smara. El proyecto futuro es de crear una «comisión de ictus» en colaboración con el Ministerio de Salud para favorecer la atención de la población saharaui y argelina.

El actual desarrollo de la telemedicina favorece ampliar las experiencias en consultas no presenciales. Un ejemplo exitoso que puede servir de inspiración sería el programa de consulta asincrónica de trastornos del movimiento ACMD. Este programa permite el envío a posteriori de vídeos de pacientes que manifiestan trastornos del movimiento para su valoración remota por expertos internacionales en esta área de la neurología[17].

A nivel de organismos internacionales, las iniciativas de cooperación en neurología son mínimas. Hay que tener en cuenta que se trata de procesos cró-

Figura 1. Diagrama de patologías encontradas en una consulta de neurología general establecida durante una misión de cooperación en Liberia en noviembre de 2016. N = 170 pacientes



nicos (o con secuelas crónicas) que no despiertan la atención internacional como lo hacen las epidemias emergentes. A diferencia de las enfermedades infecciosas, son enfermedades no comunicadas y normalmente en países de renta baja no se lleva un registro de los pacientes. La realidad es que estos pacientes, en ausencia de iniciativas de neurocooperación, son atendidos mayoritariamente por su entorno social o familiar o bien por organizaciones caritativas locales de distinta índole.

5. NEUROLOGÍA TROPICAL

Cuando pensamos en países de renta baja y clima tropical, nos podemos imaginar que las enfermedades prevalentes son muy diferentes de las que encontramos en nuestro medio. Sin embargo las enfermedades neurológicas son muy parecidas en todas partes del mundo. Es cierto que la ausencia de campañas de prevención y el retraso diagnóstico y de tratamiento hace que las enfermedades «habituales» en nuestro medio nos muestren en estos países su lado más devastador, incluso con graves consecuencias de mortalidad, secuelas físicas y psicosociales.

Por esto, en este apartado no vamos a hablar de enfermedades raras, sino de enfermedades prevalentes en algunos países de renta baja, y sus peculiaridades.

5.1 Epilepsia

Es una enfermedad prevalente en África subsahariana, estimándose en 4-8/1000 habitantes, siendo más frecuente en niños (lo que se relaciona con la elevada tasa de problemas antenatales y del parto)[18,19].

En la edad adulta, se relaciona con la malaria y otros procesos febriles, la hipertensión, la enfermedad cerebrovascular y las infecciones parasitarias como la cisticercosis o la oncocercosis[4,20,21].

Los pacientes con epilepsia con frecuencia son estigmatizados y sufren discriminación social. Muchos niños con epilepsia son considerados portadores de una maldición o que sufren una enfermedad contagiosa, por lo que a menudo incluso son excluidos de las escuelas o centros educativos. El retraso en el diagnóstico puede demorarse más de 6 años y en ocasiones no se establece nunca[5,22]. Sin embargo, voluntarias que hacen atención domiciliaria en una zona rural de Tanzania declararon, después de recibir formación en epilepsia, que el problema del estigma estaba disminuyendo y que la principal barrera para el tratamiento era la cronicidad del mismo en ausencia de seguro médico.

La medicación disponible en países de renta baja como Tanzania, Camerún o Liberia para el trata-

miento de la epilepsia es mucho más limitada de lo que conocemos en nuestro medio. Normalmente es posible usar fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico y diazepam. La experiencia nos ha enseñado que con estos fármacos es posible solucionar o al menos mejorar la calidad de vida de muchos pacientes con epilepsia que han podido ser atendidos en nuestras iniciativas de neurocooperación.

5.2 Ictus

El ictus es cada vez más prevalente en países africanos, con prevalencia que oscila entre 15-963/100 000 habitantes[23]. En una serie hospitalaria prospectiva con participación de hospitales de Nigeria, Sudán y Tanzania, de todos los pacientes ingresados con más de 60 años, 24 % tenían ictus[24]. Esto es debido a la presencia de factores de riesgo y a la ausencia de estrategias de prevención eficaces. Los factores de riesgo más importantes son la hipertensión, diabetes y falta de actividad física, aunque también hay causas poco habituales en nuestro medio, como los casos asociados a enfermedades infecciosas y cardiopatía en contexto de fiebre reumática. La mortalidad es muy alta, del 27-46 % en población de países africanos, esto puede estar relacionado con una relativa mayor frecuencia de ictus hemorrágico pero también con la escasez de recursos, diagnóstico impreciso y poca disponibilidad del tratamiento agudo y de rehabilitación.

5.3 Deterioro cognitivo y demencia

Se trata de un campo con una enorme influencia cultural, por lo cual es muy difícil generalizar. Observar una alta incidencia de síndrome confusional agudo en pacientes hospitalizados[25] sería un dato de apoyo a una prevalencia alta con un grave problema de infradiagnóstico. Es importante considerar las diferencias regionales (importante relación con uso de alcohol o prevalencia de VIH) y tener en cuenta el nivel educativo, los límites del idioma y la validación local de instrumentos de valoración[26,27]. Por otro lado, puede haber elementos culturales en el trato al anciano o la vida comunitaria que favorezcan el manejo[28].

5.4 Cefalea

Las cefaleas son el trastorno neurológico más frecuente y segundo como causa de pérdida de calidad de vida[7,8]. Tanto las cefaleas secundarias como las primarias están infradiagnosticadas en África subsahariana y muchas veces no se consideran un motivo por el que buscar ayuda médica. Un estudio realizado con sanitarios cameruneses en contacto con pacientes neurológicos identificó varias áreas de mejora a través de la formación en semiología y elección de fármacos sintomáticos, sin necesidad de aumentar los recursos diagnósticos o farmacológicos[29].

5.5 Malaria

La malaria sigue siendo un importante problema de salud pública, especialmente en los trópicos, causando cientos de miles de muertes anualmente. La infección humana ocurre tras la picadura de un mosquito hembra infectado del género *Anopheles*[30].

Se estima que alrededor del 1 % de los niños infectados por el *Plasmodium Falciparum* (causante de la enfermedad) desarrollan una forma severa de malaria que puede desencadenar complicaciones neurológicas, incluyendo la malaria cerebral. Los síntomas fundamentales son cefalea, dolor muscular y alteración del nivel de conciencia. También pueden aparecer crisis epilépticas, hepato-esplenomegalia, bruxismo, ictericia, edema pulmonar, disfunción renal, hipoglucemia, sangrados, hipotensión y anemia. Se trata, por tanto, de una enfermedad multiorgánica.

La malaria cerebral se produce por una afectación vascular y perivascular atribuible a la parasitemia y a la respuesta del huésped frente al parásito[31]. Es característica la presencia de coma arreactiva, con frotis positivo y ausencia de otras causas de encefalopatía. La exploración del fondo de ojo puede revelar alteraciones características de esta enfermedad (retinopatía por malaria, Figura 2).

Si el paciente no recibe un tratamiento adecuado en los primeros días, puede padecer secuelas neurológicas crónicas tales como daño cerebral focal, epilepsia o trastornos cognitivos y conductuales. La malaria también puede ser mortal en el 15-40 % de estos casos.

5.6 VIH/SIDA

Es todavía uno de los problemas de salud púbica más importantes en África y causa frecuente de

discapacidad. El acceso al tratamiento, pese a que está financiado por la OMS, todavía no es universal y, en ocasiones, se instaura de forma incompleta o tardía. Muchos de estos pacientes sufren síntomas precoces o secuelas neurológicas derivadas de la enfermedad (mielitis, polirradiculitis, demencia asociada a SIDA, etc.).

5.7 Tuberculosis

Aún hoy es una enfermedad muy presente y muy letal en algunos países. Puede producir meningitis, tuberculomas intracraneales, abscesos cerebrales o infecciones medulares. El tratamiento tuberculostático debe instaurarse tan pronto se conoce el diagnóstico, pero con frecuencia persisten secuelas. Las más frecuentes son los déficits neurológicos focales, hidrocefalia y crisis epilépticas. La tuberculosis del SNC tiene una mortalidad del 70 % y hasta un 50 % de los supervivientes tienen secuelas graves[32].

5.8 Poliomielitis

Se trata de una enfermedad conocida desde antiguamente y erradicada en la mayor parte de los países, gracias a la vacuna oral. No obstante, la vacunación todavía no es completa y existen casos en Afganistán, Pakistán y algunos países de África.

La infección por poliovirus puede diseminarse al sistema nervioso y afectar a las neuronas del asta anterior de la médula espinal, ocasionando secuelas altamente discapacitantes de por vida, incluso ser mortal.

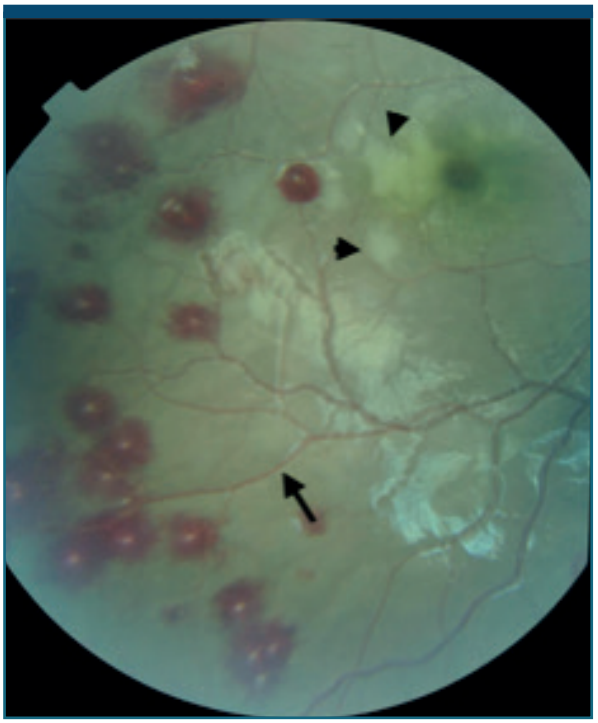
5.9 Lepra

Aunque ya no es considerada un problema de salud pública, sigue presente en algunos países, especialmente en África y en la India[33]. Son características sus complicaciones neurológicas en forma de polineuropatía y dolor neuropático, lo que desencadena áreas de anestesia, debilidad y alteraciones tróficas en las partes distales de las extremidades.

5.10 Epidemias y pandemias

Hay una amplia variedad de enfermedades infecciosas que la OMS considera con potencial epidémico o pandémico. Son enfermedades que tienen capacidad de expandirse de forma rápida directamente de humano a humano, de animal a humano, a través de insectos o por contaminación ambiental[34].

Figura 2. Retinopatía por malaria



Fotografía del fondo de ojo de un paciente pediátrico, demostrando hemorragias retinianas con centro blanco, palidez macular (cabeza de flechas) y decoloración anaranjada de los vasos (flechas). Tomado de White VA, Lewallen S, Beare NAV, Molyneux ME, Taylor TE. Retinal pathology of pediatric cerebral malaria in Malawi. PLoS ONE. 2009;4(1):e4317.

Muchas de estas enfermedades tienen o pueden tener manifestaciones neurológicas, incluyendo afectación central (meningitis, encefalitis, hemorragias intraparenquimatosas, crisis), afectación periférica y de pares craneales (neuropatía sensitiva, sordera neurosensorial, oftalmoparesia), síndromes post-infecciosos (polineuropatía aguda inflamatoria) y síndromes congénitos (microcefalia fetal) entre otros (Tabla 2).

6. RECOMENDACIONES PARA EL NEURÓLOGO EN COOPERACIÓN

Las iniciativas de neurocooperación todavía no son muy numerosas, pero de las experiencias existentes, podemos obtener una serie de recomendaciones que pueden orientar futuras acciones, sobre todo cuando se trata de viajar a terreno.

Tabla 2. Enfermedades epidémicas/pandémicas y su presentación neurológica

Nombre de enfermedad	Presentación sistémica más frecuente	Presentación neurológica más frecuente	Pruebas complementarias (LCR/neuroimagen)	Manejo terapéutico
Chikungunya	Fiebre, malestar, artralgias	Encefalitis, mielitis	• IgM en LCR • RMN: focos puntiformes de hiperseñal en T2 (áreas periventriculares y límbicas)	Tratamiento de soporte
Cólera	Diarrea, deshidratación	Meningitis, abscesos	• Patógeno en LCR • Hallazgos de neuroimagen inciertos	Replección de volumen + antibioterapia + tratamiento de soporte
Fiebre hemorrágica del Congo	Fiebre, mialgias, malestar gastrointestinal, hemorragia	Cefalea, mareo, encefalopatía, hemorragia intracerebral	• Hallazgos inespecíficos en LCR • RMN: normal o hemorragia difusa	Tratamiento de soporte
Virus Ébola	Fiebre alta, fatiga, mialgias, inyección conjuntival, dolor en el pecho, artralgias	Cefalea, debilidad generalizada, encefalopatía	• Patógeno presente en LCR • RMN: lesiones puntiformes en T2 y DWI (cuerpo calloso y sustancia blanca cerebral)	Tratamiento de soporte
Meningitis por *Neisseria*	Fiebre, nausea, vómitos, mialgias, *rash* petequial, sepsis	Cefalea, rigidez de nuca, afectación del nivel de conciencia	• Patógeno presente en LCR • RMN: alteraciones inespecíficas en T2	Antibioterapia, profilaxis para contactos cercanos, tratamiento de soporte
Fiebre amarilla	Fiebre en picos, algunos con fiebre hemorrágica	Encefalopatía, crisis	• Patógeno presente en LCR • RMN: petequias, hemorragias perivasculares y edema	Tratamiento de soporte
Enfermedad por virus Zika	Fiebre, artralgias, cefalea, *rash*	Sd. Guillain-Barré, microcefalia fetal	• Patógeno presente en LCR • Hallazgos típicos del sd. Guillain-Barré • RMN en niños: calcificaciones subcorticales y microcefalia	Tratamiento de soporte
Influenza	Fiebre, cefalea, mialgia, malestar	Cefalea, crisis, encefalopatía	• RMN: aumento de señal en DWI en corteza y sustancia blanca adyacente	Tratamiento de soporte

1) Preparar el viaje, pero huir de las fórmulas fijas

Normalmente los viajes son durante un tiempo limitado, generalmente corto (se recomienda que no sean de menos de dos semanas). Es importante tener en cuenta los aspectos influyentes en la epidemiología y cultura local (Tabla 1), así como tener preparado un programa orientativo de nuestra propuesta. Las personas o la misión que te recibe deben conocer detalles sobre el programa y preparar el terreno. Hay medios de difusión locales (en la radio, en las iglesias…) que solo se ponen en marcha si hay personal local implicado y promocionando la actividad que vayamos a desarrollar. Es importante tener en cuenta que no todo saldrá como hemos pensado, porque hay muchos condicionantes que no podemos controlar. Tenemos que estar preparados para reconducir nuestra actividad.

2) Aprender del entorno e identificar las necesidades prioritarias

Las diferencias culturales hacen que percibamos como prioridad cuestiones diferentes de las que pueden percibir en el país de cooperación. Estando en terreno, es importante escuchar y entender su manera de vivir, cómo perciben la relación salud-enfermedad, las dinámicas familiares y sociales, lo que esperan del profesional sanitario. La cooperación debe ser una tarea bidireccional, en la que aporta-

mos unos conocimientos o capacidades pero siempre aprendiendo del pueblo con el que se colabora. Un buen conocimiento de sus necesidades prioritarias nos hará enfocar nuestros esfuerzos hacia lo más necesario.

3) Favorecer iniciativas de formación

Dado que en neurología la mayoría de las patologías son procesos crónicos, debemos intentar que nuestras acciones tengan un impacto que permanezca en el tiempo. Una ayuda puntual o una asistencia puntual con frecuencia es necesaria y ayuda a dar un paso adelante a un determinado paciente y a su familia. No obstante, en la medida en que esto se pueda convertir también en una labor de formación para profesionales locales, favoreceremos que el impacto de nuestra acción sea mucho mayor y, sobre todo, más continuado. Hay que tener en cuenta que estos profesionales a veces son médicos, pero otras son enfermeras u otro tipo de personal paramédico. Dado que ellos son los agentes sanitarios en la población, los esfuerzos de formación deben dirigirse a ellos, independientemente de su formación previa.

4) Fármacos de acuerdo al terreno o país

Es importante tener en cuenta que no todos los fármacos de los que disponemos en España están disponibles en el país con el que vamos a colaborar. Por otro lado, es difícil hacer llegar un flujo continuado de medicación y esto se puede realizar solo de forma excepcional. Por este motivo, es conveniente conocer de antemano los fármacos disponibles en el país o área concreta en la que vayamos a actuar e intentar manejar exclusivamente esos fármacos. Si el paciente tiene que seguir tomándolo durante un tiempo prolongado o incluso de forma indefinida (p. ej. en epilepsia) es importante considerar que el paciente o su familia tiene que poder encontrar el fármaco cuando no esté el equipo cooperante.

Por otro lado, hay que intentar evitar el uso de fármacos que requieran condiciones especiales de conservación, así como de los que ocasionan inmunodepresión.

A modo de ejemplo, en la Tabla 3 vemos los fármacos esenciales disponibles en Camerún.

Tabla 3. Fármacos esenciales en Camerún, con utilidad en neurología

Tipo de patología/grupo farmacológico	Fármacos disponibles
Anestésicos y sedantes	Diazepam, bupivacaina, lidocaína, propofol, midazolam y morfina
Analgésicos y antipiréticos	Paracetamol, metamizol
Analgésicos grupo AINE	AAS, acetilsalicilato de lisina, diclofenaco, ibuprofeno, ibuprofeno/paracetamol
Antiinflamatorios esteroideos	Dexametasona, hidrocortisona, metilprednisonola, prednisolona
Analgésicos opioides	Buprenorfina, morfina, petidina, tramadol
Anticonvulsivantes	Ácido valproico, carbamazepina, diazepam, fenobarbital, fenitoína
Antimigrañosos	Ergotamina, sumatriptán
Inmunosupresores	Ciclosporina, metotrexato, rituximab
Antiparkinsonianos	Biperideno Levodopa + carbidopa Levodopa LP + benserazide Trihexifenidilo
Anticoagulantes	Acenocumarol, heparina de bajo peso molecular, rivaroxaban, warfarina
Fibrinolíticos	Alteplasa
Antiagregantes plaquetarios	AAS 100 mg, clopidogrel 75 mg
Hipolipemiantes	Atorvastatina comp 10 y 20 mg Simvastatina comp 5, 10, 20 y 40 mg
Psicotropos	Alimemazina jarabe, amitriptilina, flufenazina, clorpromazina, clorimipramina, haloperidol, fluoxetina, meprobamato, levopromazina, pimpamperone, risperidona, sulpiride, tiapride

Tomado de "Liste Nationale des Medicaments et autres produits pharmaceutiques essentiels". Direction de la Pharmacie du Médicament et des Laboratoires. République du Cameroun.

7. RESUMEN/PUNTOS CLAVES

- Las enfermedades neurológicas son muy frecuentes en países de baja renta y con sistemas de salud débiles, están infradiagnosticadas, los pacientes pueden ser estigmatizados, la mayoría no recibe un tratamiento adecuado y conviven con sus secuelas con mínimo apoyo sanitario o institucional.

- La realización de proyectos de cooperación en el ámbito de la neurología es una herramienta

de prevención y de mejora de las condiciones de vida de los pacientes neurológicos. Para que estas iniciativas sean exitosas es necesario tomar en consideración el contexto en el que se vaya a trabajar, en términos de idioma, cultura, hábitos, nivel socioeconómico y recursos sanitarios.

- En países de renta baja es frecuente encontrar formas avanzadas de enfermedades neurológicas comunes, resultado de la falta de prevención y/o posibilidad de tratamiento precoz. Hay que destacar las complicaciones neurológicas de enfermedades infecciosas como el VIH, la malaria o la TBC.

- La epilepsia y el ictus son muy frecuentes en estos países, siendo necesario implementar estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz para minimizar sus consecuencias físicas y psicosociales.

- Las enfermedades con potencial epidémico o pandémico, con frecuencia asocian problemas neurológicos que deben ser tenidos en cuenta según el contexto epidemiológico.

- Para iniciativas de viajes a terreno, es importante conocer bien las necesidades locales, proyectar la acción teniendo en cuenta el personal en terreno, favorecer las iniciativas de formación e intentar provocar una continuidad en la formación. El objetivo final debería ser mejorar la educación sanitaria de la población en temas neurológicos, y conseguir la mayor autonomía de las entidades y profesionales locales en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de sus propios pacientes con enfermedades neurológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kleinman A, Benson P. Anthropology in the Clinic. The Problem of Cultural Competency and How to Fix It. PLoS Med 2006; 3(10): e294.
2. https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-neurologists-(per-100-000) [16.04.2023]
3. Lancet Neurology. Parkinson's disease needs an urgent public health response. Lancet Neurol 2022;21(9):759.
4. Siewe Fodjo JN, Dekker MCJ, Idro R, et al. Comprehensive management of epilepsy in onchocerciasis-endemic areas: lessons learnt from community-based surveys. Infect Dis Poverty 2019;8(1):11.
5. Dekker MCJ, Adadevoh C, Jegede FA, et al. Misunderstanding seizures. Afr Health 2018; 20-2.
6. Navas Vinagre I, Machío Castelló M, Oses Lara M, et al. Neurocooperación: un nuevo horizonte de la neurología. Kranion 2019;14:114-9.
7. World Health Organization, editor. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006: 218 p.
8. Feigin VL, Vos T, Nichols E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. Lancet Neurol 2020;19(3):255-65.
9. Howlett WP. Neurology in Africa: Clinical Skills and Neurological Disorders [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. https://doi.org/10.1017/CBO9781316287064 [15.04.23]
10. McDonough A, Chishimba L, Chomba M, et al. Neurophobia in Africa: Survey responses from fifteen African countries. J Neurol Sci 2022;15:434.
11. Gómez-Iglesias P, Hernández González-Monje M, et al. Neurología y cooperación: ¿utopía o realidad? Experiencia de un proyecto pionero de neurocooperación en África. Kranion 2019;14:75-60.
12. Duarte Herrera LK, González Parias CH. Origen y evolución de la cooperación internacional al desarrollo. Panorama 2014;8(15):117-31
13. Owolabi MO, Bower JH, Ogunniyi A. Mapping Africa's way into prominence in the field of neurology. Arch Neurol 2007;64(12):1696-700.
14. Salud en África (Internet). Fundación Recover. Hospitales para África. URL: https://fundacionrecover.org/salud-en-africa/ [15.04.2023]
15. Delgado Suárez C, García Azorín D, Monje MHG, et al. Identificando puntos de mejoría en el manejo de la epilepsia en países en vías de desarrollo: experiencia de neurocooperación en Camerún. Neurología. 2021;36:29-33.
16. Identification of Neurological Issues of Interest in a Rural Community. Ponencia presentada por Erick Temu en la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 2021 (virtual).
17. Srinivasan R, Ben-Pazi H, Dekker M et al. Telemedicine for Hyperkinetic Movement Disorders. Tremor Hyperkinetic Mov [Internet]. 17 de febrero de 2020 [citado 15 de abril de 2023];10(0). Disponible en: https://tremorjournal.org/article/10.5334/tohm.534/
18. Edwards T, Scott AG, Munyoki G, et al. Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. Lancet Neurol 2008;7:50-6.
19. Ngugy AK, Bottonley C, Kleinschmidt I, et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-controls studies. Lancet Neurol 2013;12:253-63.

20. Winkler AS, Kerschbaumsteiner K, Brigitte S, et al. Prevalence, incidence and clinical characteristics of epilepsy: a community-based door-to-door study in northern Tanzania. Epilepsia 2009;50:2310-3.
21. Bustos J, Gonzales I, Saavedra H, et al. Neurocysticercosis. A frequent cause of seizures, epilepsy and other neurological morbidity in most of the world. J Neurol Sci 2021 15;427:11752-7.
22. Burton A. Plugging epilepsy knowledge gaps in Cameroon. Lancet Neurol 2015;14(10):980-1.
23. Owolabi MO, Akarolo-Anthoyy S, Akinyemi R, et al. The burden of stroke in Africa: a glance at the present and a glimpse into de future. Cardiovasc J Air 2015;26(2 Suppl1):S27-38.
24. R.O. Akinyemi, M.H. Izzeldin, C. Dotchin, et al., Contribution of non-communicable diseases to elderly medical admissions in Africa: a prospective, cross-sectional study in Nigeria, Sudan and Tanzania, J Am Geriatr Soc 2014;62(8):1460-6, https://doi.org/10.1111/jgs.12940
25. Lewis E, Paddick S-M, Banks J, et al. Prevalence of Delirium in Older Medical Inpatients in Tanzania. J Am Geriatr Soc 2016;64(9):e28-9.
26. Collingwood C, Paddick S-M, Kisoli A, et al. Development and community-based validation of the IDEA study Instrumental Activities of Daily Living (IDEA-IADL) questionnaire. Global Health Action 2014;7(1):25988.
27. Paddick S-M, Gray WK, Ogunjimi L, et al. Validation of the Identification and Intervention for Dementia in Elderly Africans (IDEA) cognitive screen in Nigeria and Tanzania. BMC Geriatr 2015;15(1):53.
28. Carnero-Pardo C, Rego-García I. Entrevista temática: Dra. Judith Boshe: Deterioro cognitivo al pie del Kilimanjaro [on-line]. Circunvalación del Hipocampo, enero 2020. URL: https://www.hipocampo.org/entrevistas/JudithBosheSP.asp [21.01.2020]
29. García Azorín D, Molina Sánchez M, Gomez-Iglesias P, et al. Headache education and management in Cameroon: a healthcare provider study. Acta Neurol Belg 2022; 122(1).
30. Landela Luzolo A., Mumba Ngoyi D. Cerebral Malaria. Brain Research Bulletin 145 (2019): 53-58.
31. Género Plasmodium (malaria). In: Bennett JD, Dolin R, Blaser MJ, ed. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Elsevier; 2016. P. 3245-67.
32. Marx GE, Chan ED. Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. Tuberc Res Treat 2011;2011:764-98.
33. Global leprosy situation, 2012. Wkly Epidemiol Rec 2012;87(34):317-28.
34. McEntire CRS, Song KW, McInnis RP, et al. Neurologic Manifestations of the World Health Organization's List of Pandemic and Epidemic Diseases. Front Neurol 2021 Feb 22;12:634827.

CAPÍTULO 99

Aspectos básicos de gestión clínica y asistencial en neurología

Jaume Morera Guitart
Servicio de Neurología, director del Hospital de La Pedrera, Denia, Alicante.

María Bestué Cardiel
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente nos encontramos en una sociedad cambiante y en un proceso de transformación progresiva de nuestros sistemas sanitarios. En especialidades como la neurología se dan todos los ingredientes que obligan a realizar un cambio de visión sobre la atención a las personas que presentan un problema de salud neurológica (cronicidad, poblaciones vulnerables, enfermedades con gran impacto en la calidad de vida de las personas, necesidades sociosanitarias, importante incremento de medicamentos innovadores y emergentes de alto coste, etc.).

La gestión clínica nos ofrece la herramienta para llevar a cabo esta transformación que necesitan los sistemas sanitarios y que el neurólogo debe incorporar en su día a día.

Enfrentarse a la gestión clínica puede parecer a priori un tema «árido» si se pretenden explicar todos los conceptos, historia, evolución etc. Esta información puede obtenerse en profundidad en manuales y publicaciones, pero no es el objeto de este capítulo. En este tema, pretendemos acercar la gestión a la práctica clínica, dar a conocer qué nos ofrece y, por qué es imprescindible que se incorpore al currículum formativo del neurólogo.

La gestión clínica es una disciplina de importancia vital para hacer bien el trabajo, de forma eficiente, aportando valor a las acciones que hacemos para

Tabla. Contenidos del tema

Contenidos
Objetivos docentes
La toma de decisiones en la práctica clínica • La gestión clínica como herramienta clave
¿Qué es hacer bien mi trabajo? • La calidad asistencial: un camino a recorrer
La organización del trabajo asistencial • ¿Cómo lo hacemos?
La atención sanitaria basada en el valor • ¿Cuál es el camino?
Hablemos de experiencias reales
Resumen: ideas para aplicar

Tabla. Objetivos docentes

Objetivos docentes: el alumno, al finalizar el capítulo, debería ser capaz de responder a estas preguntas y conocer estos conceptos
1) ¿Cómo tomar buenas decisiones en mi trabajo? Conceptos claves básicos de la gestión clínica. Por qué incluirla entre las competencias que debe adquirir un neurólogo
2) ¿Qué es hacerlo bien en mi trabajo? La calidad asistencial: un camino a recorrer. Conocer cuáles son las competencias para trabajar con calidad
3) ¿Qué herramientas nos ayudan a organizar mejor nuestro trabajo?
4) ¿Para quién trabajo? Cartera de clientes. ¿Quiénes son y qué esperan de mí?
5) ¿Qué es la atención sanitaria basada en el valor? ¿En qué se basa y cuál es el camino?
6) Conocer casos de éxito de lo que supone la gestión clínica en la práctica diaria

el paciente, la sociedad y el resto de profesionales implicados. Su objetivo fundamental es «contribuir a mejorar los niveles de bienestar de los individuos y de las poblaciones en los aspectos relacionados con la salud».

El formato del tema se estructura en base a preguntas que diariamente nos hacemos en la práctica clínica, de forma que en las respuestas se incorporen conceptos clave que deben conocerse, de una forma ágil.

El objetivo al finalizar el tema es que el alumno visualice cómo nos ayuda la gestión clínica en cada uno de nuestros pasos en el proceso asistencial, cómo impacta en los resultados sobre el paciente, las familias, la administración, etc. y cómo, con su incorporación, con todas las herramientas que ofrece, el profesional se compromete con la mejora continua y con una visión de la atención, en la que es el valor y no el coste o las actividades que hacemos, el que va a guiar nuestro trabajo.

2. LA TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. LA GESTIÓN CLÍNICA COMO HERRAMIENTA CLAVE

El trabajo de un clínico consiste básicamente en valorar la situación de un paciente, establecer un diagnóstico, comunicar e informar sobre el diagnóstico y las posibilidades de intervención y finalmente tomar decisiones basadas en todo esto.

Por otra parte, un clínico también toma decisiones de otro tipo, por ejemplo, organizativas, utilización de los recursos, etc. En definitiva, que nos pasamos el día tomando decisiones o recabando datos para poder tomarlas con el objeto de reducir la incertidumbre y alcanzar algún objetivo, a menudo tácito.

Para decirlo de una manera resumida y general: tomamos decisiones, basadas en datos/hechos/información, para conseguir algo (algún objetivo). Pues bien, esto es justamente la definición de un concepto denominado «gestión»[1]. Habitualmente a los objetivos a conseguir se les suele añadir una «capa» de eficiencia o buen uso de los recursos como son el tiempo, las pruebas, las estancias hospitalarias, la medicación, etc.

Conviene saber que hay diversos tipos de gestión. Cuando se trata de implicar a los profesionales en la gestión de la atención a pacientes lo podemos llamar sencillamente **gestión clínica**[2,3]. De modo que cuando recetamos un antiepiléptico tras haber hecho una anamnesis, realizado alguna prueba, informado al paciente y elegido con qué fármaco comenzar para controlar las crisis y cuándo revisar al paciente…, no habremos hecho otra cosa que «gestión clínica». Por otro lado, si lo que hemos decidido es cuántas sesiones de consulta, durante cuántas horas y el número de pacientes en cada una, repartir mi trabajo con mis compañeros, etc. para poder asumir la demanda, también estaremos haciendo gestión clínica.

Así que parece evidente que si la gestión clínica está presente en muchas de nuestras decisiones, algo deberíamos saber al respecto para hacerlo lo mejor posible: **las claves de la gestión clínica**.

Podemos encontrar numerosas definiciones y tipos de gestión según el campo al que se aplica. En sanidad, la gestión clínica está muy relacionada con «la implicación de los profesionales en la gestión de la atención a pacientes, la utilización eficiente de los recursos y la organización del trabajo del equipo asistencial[4]». También hay gestión en un plano más general donde se trata de tomar decisiones adecuadas para dirigir organizaciones o sistemas sanitarios. A este tipo de gestión se le denomina mejor «gestión sanitaria», en la que la gestión clínica podría incluirse como «microgestión sanitaria».

Indudablemente, los profesionales, al tomar decisiones relevantes de manera cotidiana, estamos sujetos a la gestión (clínica), por ello es importante que conozcamos algunas claves para que nuestra toma de decisiones sea lo más técnica posible.

En toda decisión «sensata» encontramos siempre cuatro elementos:

1) **Qué quiero** (qué busco, qué espero…): un objetivo, algo a alcanzar.

2) **Qué sé sobre esto, cuál es la situación**: información técnica, preferencias de unos y otros, posibilidad de hacer unas cosas u otras (factibilidad), lo que nos va a costar (uso/consumo de recursos), riesgos a los que nos exponemos, etc.

3) **Cómo sabré si la decisión tomada será la adecuada**: control y seguimiento de los efectos de mi decisión.

4) **La decisión en sí misma.**

Así que cuando vayamos a tomar una decisión (al menos las más relevantes) deberíamos considerar si estamos teniendo en cuenta todos estos aspectos.

Tomar decisiones sin saber qué es lo que quiero, es como caminar sin rumbo, no sabemos a dónde nos llevará «esto». Tomarlas sin la información adecuada es como jugar a la ruleta rusa, a boleo, sería una decisión «caprichosa». Por otra parte, si no prevemos cómo saber si la decisión me está acercando —y hasta qué punto— a donde pretendía llegar (al objetivo), me quita la posibilidad de reconducir mis decisiones si no me están llevando hacia el objetivo planteado. Por último, la decisión tomada tendrá que estar relacionada con todo lo anterior, es decir, tiene que poder deducirse fácilmente de los otros elementos, de lo contrario sería una decisión «ilógica».

Tomando la definición propuesta por J. Pérez[4] (Escuela Andaluza de Salud Pública): «[la gestión clínica] es el uso de los recursos intelectuales, humanos, tecnológicos y organizativos, para el mejor cuidado de los enfermos.

Para hacer gestión clínica es necesario:

a) investigar y mejorar la eficacia y efectividad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos

b) analizar y optimizar los procesos de atención a los enfermos

c) dotarse de la estructura organizativa y de control adecuada.

La metodología de implantación incluye el análisis de la práctica clínica, el estudio de la producción asistencial de la unidad y de utilización de recursos, el análisis organizativo, el desarrollo de un sistema de evaluación y la elaboración de criterios de atención ética y de calidad».

Resulta evidente que tomar decisiones para mejorar el cuidado de los pacientes es básicamente una de las principales labores del clínico, y hacerlo de la mejor manera posible debería formar parte de su bagaje de habilidades profesionales[5]. Estamos tan acostumbrados a tomar decisiones, que la mayoría de las veces lo hacemos de modo automático o de manera tácita; sin embargo, cuando la decisión tiene consecuencias graves o está sumida en una gran incertidumbre, deberíamos poner el «freno de mano» y reflexionar sobre los puntos comentados antes: ¿qué busco? ¿Qué sé? ¿Qué riesgos hay? ¿Cómo valoraré el efecto de mi decisión? y tras responder a estas preguntas, tomar la decisión, gestionar mi paciente, mi trabajo, mi relación con la organización, etc.

Enlazando con el apartado siguiente sobre calidad asistencial, solo decir que —al final— lo que buscamos con tomar buenas decisiones es hacer un trabajo bien hecho, con profesionalidad, con buenos resultados, con buen uso de los recursos, etc. O sea: ¡hacer un trabajo de calidad!

Y ya os adelanto que la gestión clínica es una herramienta muy importante para la mejora de la calidad de la atención.

3. ¿QUÉ ES HACER BIEN MI TRABAJO? LA CALIDAD ASISTENCIAL: UN CAMINO A RECORRER

Trabajar bien es algo a lo que aspira cualquier profesional y para ello se forma y esfuerza cada día. Sin embargo, detrás de esta buena intención se esconden una serie de preguntas que deberían plantearse, reflexionar sobre ellas y tratar de responder con el tiempo. Voy a plantear tres de ellas para luego transformarlas en conceptos clave más generales:

- Quiero trabajar bien: pero ¿qué significa trabajar bien?

- Trabajo todos los días, intento hacerlo cada vez mejor, pero ¿a quién le importa mi trabajo? ¿Para quién trabajo en realidad? ¿Quién debería quedar satisfecho con mi trabajo?

- Intento trabajar bien cada día y pienso que lo estoy haciendo bien (con los medios de que dispongo… «ay, si tuviera más recursos…»), pero ¿cómo sé que realmente lo estoy haciendo bien? ¿Y si no es así? ¿En qué podría estar fallando o en qué puedo mejorar?

Vamos a dejarnos de rodeos: **trabajar bien es en realidad trabajar con calidad**. Como de lo que se trata —en nuestro plano clínico— es de atender pacientes, de lo que estamos hablando es de calidad asistencial. Así que la primera pregunta en realidad es «qué significa trabajar con **calidad asistencial**»; traducido a un lenguaje más técnico, a ese planteamiento lo denominamos: DEFINIR LA POLÍTICA DE CA-

LIDAD. De modo que nos estamos planteando ¿cuál es la política de calidad de mi servicio, de mi centro...?

Esta pregunta no es baladí y entronca con la segunda: ¿a quién le importa lo que yo hago? Enseguida veremos que **a mucha gente y muy diferente**. A cada tipo de «interesado» en lo que hacemos lo vamos a denominar **agente o grupo de interés** (AGI). Comprobaremos que suelen tener perspectivas, expectativas e intereses bastante diferentes unos de otros y sin embargo, deberé plantear mi trabajo para que sea satisfactorio para todos, al menos de una manera equilibrada. Si juntamos a todos los AGI habremos definido algo muy importante: MI CARTERA DE CLIENTES[6].

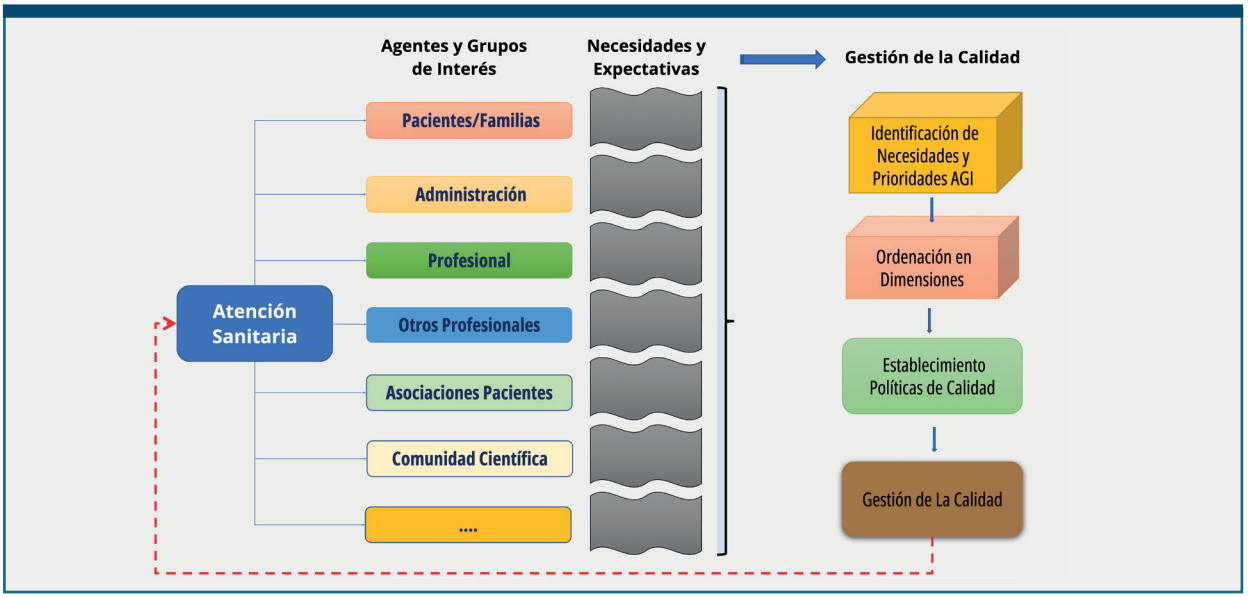
Ya tenemos otra clave: para definir la política de calidad debemos tener en cuenta **la cartera de clientes y las expectativas de cada grupo/agente de interés** (Figura 1).

Ahora toca realizar otro ejercicio: **identificar mi cartera de clientes, sus expectativas** y de ahí **definir las políticas de calidad**. A modo de ejemplo no exhaustivo los AGI más habituales son: los pacientes (y sus familias), la Administración y el propio profesional. Sin embargo, esta lista habría que ampliarla incluyendo —por ejemplo— a las personas enfermas que no atiendo, la población que tengo asignada (si estoy en un entorno público), las asociaciones de pacientes, otros profesionales con los que me relaciono, la comunidad científica y la docente, etc. Siéntate con boli y papel y haz tu propia lista. Ordena la lista según lo que consideres prioritario. Luego, trata de identificar qué espera de nosotros cada uno de estos AGI (probablemente te darás cuenta de que es conveniente preguntarles a ellos ¿verdad? ¡Pues eso!). A continuación, traslada todo esto a tu trabajo, imagina cómo todos estos aspectos deberían tenerse en cuenta en el diseño de tu organización. Y ahí las tienes: acabas de definir las Políticas de Calidad. Pero alto, esto son las tuyas; luego, hay que compartirlas y consensuarlas con el resto de compañeros, el jefe, etc. Porque las políticas deberían ser al menos las del servicio o de la unidad (y estar alineadas con las del centro asistencial).

Existen muchos aspectos y necesidades relacionados con la calidad asistencial; con el objeto de poner un poco de orden, estas se concretan en términos específicos (eficiencia, seguridad, satisfacción, etc.) y posteriormente se agrupan en dimensiones confeccionado una especie de mapa. El **mapa de dimensiones de la calidad** sirve para concretar las políticas de calidad de un servicio o centro, de modo que se especifiquen al detalle los aspectos que se consideren más relevantes. Las dimensiones de la calidad no suponen una lista finita ni unánime, existiendo múltiples propuestas[7] (Tabla 1). Cada organización debe escoger las que le resulten más oportunas para sus planteamientos.

Vamos con la tercera pregunta: en definitiva, trabajar con calidad se basa en tomar decisiones en

Figura 1. Agentes de interés, necesidades y expectativas, políticas y gestión de la calidad



Jaume Morera (2023).

Tabla 1. Dimensiones de la calidad

Dimensiones de la calidad asistencial	
• Eficiencia	• Oportunidad
• Efectividad	• Competencia profesional
• Seguridad	• Continuidad asistencial
• Accesibilidad	• Satisfacción
• Equidad	• Orientación a la persona
• Adecuación	• Aspectos éticos

un sentido u otro, a esto lo llamábamos gestionar. Pues bien, acabamos de introducir la GESTIÓN DE LA CALIDAD ASISTENCIAL[8]. En el apartado anterior habíamos definido qué es trabajar con calidad y ahora tenemos que centrarnos en **cómo conseguirlo**. Esta secuencia de acciones podría ayudar a diseñar una gestión de la calidad más o menos ortodoxa:

1) Aludiendo a las POLÍTICAS DE CALIDAD. ¿Qué sabemos de cómo se están aplicando? ¿Con qué resultados? Trata de conocer cómo está la situación.

2) Marcarnos unos objetivos de cambio (los podemos llamar de mejora).

3) Definir cómo saber cómo evolucionan estos objetivos (identificar hitos y medir indicadores).

4) Realizar un plan de acción (planificar).

5) Evaluar, replantear objetivos y metas, y ajustar el plan de acción.

* Por si a alguien aún no le suena, esto no es más que el famoso **círculo de mejora de Deming (PDCA: *Plan, Do, Check, Act*)**.

Dos cosas más sobre los planes y las políticas:

- Establecer qué entendemos por calidad de la asistencia **son las políticas de calidad**.

- Establecer un mecanismo para avanzar hacia esas políticas y mejorar los resultados de los indicadores de calidad **es gestión de la calidad**. Para esta gestión hacen falta dos cosas.

  - **Una estrategia**: definir cómo vamos a implementar diferentes tipos de recursos (formativos, estructurales, organizativos, equipamiento, comunicación…) para facilitar la aplicación de las Políticas de Calidad. Esto es hacer un **Plan Estratégico para la Calidad**. Para ello definiremos ciertas líneas de actuación con sus acciones, hitos y fechas correspondientes. Podemos utilizar un diagrama de Gantt[9] para que nos ayude a gestionar todo esto.

  - **Un plan operativo**: cómo aplicamos la calidad en el día a día. Para ello estableceremos un **plan de calidad** basado en objetivos, metas y acciones. Trazaremos indicadores que nos permitan monitorizar los logros y los resultados que se vayan obteniendo y a esto lo podemos denominar **cuadro de mandos**[10]. Este cuadro lo podemos revisar periódicamente e ir ajustando las acciones según su evolución. Esto es la **planificación de la mejora de la calidad**. Este es un proceso que no acaba nunca, por ello concluimos que la calidad no es un objetivo, sino más bien un «camino a recorrer».

Por último, un aspecto no menos importante: ¿estaríamos dispuestos a garantizar al paciente (u otro AGI) que las cosas van a suceder de la manera que tenemos prevista? Esto es algo común en las empresas privadas de servicios. A esto se llama **GARANTÍA DE CALIDAD**. Hay al menos dos modos de comprometerse en ello:

1) Mediante un proceso de **acreditación o certificación de un servicio o unidad**: en este proceso una agencia externa certifica que nuestra manera de trabajar se ajusta a una norma establecida por alguna agencia de prestigio (por ejemplo, la SEN y sus **manuales de acreditación**, la ISO, EFQM, pero también puede ser una norma establecida por la Administración o algún organismo europeo…).

2) Mediante una declaración de compromiso a través de una **CARTA DE SERVICIOS**[11]. Son documentos que informan sobre los compromisos de calidad de los servicios que gestionan y prestan las organizaciones públicas en respuesta a las necesidades y expectativas de la ciudadanía, y a la demanda de transparencia en la actividad pública. Son un instrumento de mejora para informar y garantizar a la ciudadanía qué puede esperar de un servicio público y a la vez posibilitar su participación en la mejora de la calidad de los servicios públicos.

Recapitulando, los principales conceptos clave sobre calidad asistencial que hemos repasado en este apartado se recogen en la Tabla 2.

4. ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO: O «ME ORGANIZO» O «ME ORGANIZAN». TÚ DECIDES

Hemos definido nuestra política de calidad y cómo gestionarla; ahora toca ponerse a trabajar. Tenemos que definir cómo nos organizamos. Seguramente haya un modo establecido (a no ser que tengas la suerte de comenzar un servicio o unidad *de novo*), por lo que tienes dos opciones: seguir la inercia o tratar de plantear una manera nueva de trabajar o de organizarse (basada en el análisis y el conocimiento de las diversas experiencias comunicadas por otros servicios) y gestionar un cambio que suele ser bastante difícil, por la «resistencia al cambio»; de modo que te tocará «gestionar el cambio», que es una dificultad añadida a lo que sería el propio diseño del modelo organizativo que deseas implantar.

Supongamos que vas a intentar definir una organización diferente a la existente. Te aconsejo que no te pongas a «inventar la rueda»: recopila información y estudia, pues hay muchas experiencias publicadas, maneras de organizarse, tipos de dispositivos con sus indicaciones y sus pros y contras[12]. Tómate tu tiempo. No hay fórmulas mágicas, pero sí experiencias que te pueden ayudar (queda fuera del alcance de este capítulo profundizar en toda esta información). A partir de ahí —de su conocimiento— puedes ir definiendo una reorganización de la asistencia que vaya implementando nuevos dispositivos y maneras de responder a las necesidades de tus AGI, más acordes a sus expectativas. No olvides definir un modo de analizar los resultados que obtienes con la nueva organización, es la única manera de tomar buenas decisiones y de ir mejorando poco a poco el modelo.

Tabla 2. Conceptos clave de la calidad asistencial

Principales aspectos sobre la calidad asistencial servicio/unidad
Políticas de calidad
Cartera de clientes (agentes y grupos de interés)
Gestión de la calidad • Plan estratégico de calidad. Diagrama de Gantt • Plan operativo de calidad. Cuadro de mando
Garantía de calidad • Acreditación de servicios y unidades • Carta de servicios

Sin embargo, no tengo buenas noticias: aunque a priori parece sencillo y evidente, el camino no es fácil y está lleno de barreras:

La organización que mejor se adapte a tu situación necesariamente va a depender al menos:

1) del modelo asistencial establecido en la organización

2) de la cultura asistencial de los profesionales

3) de los recursos disponibles para prestar la asistencia (contexto asistencial)

4) del tipo de población con sus indicadores poblacionales (contexto poblacional)

Tratar de definir una organización sin tener en cuenta todo esto, sencillamente te llevará al fracaso. Algunos consejos:

- **No plantees tú solo una organización que afecte a otros profesionales y a otros ámbitos asistenciales**; más bien intégralos desde el principio en el diseño, o te encontrarás seguramente con un rechazo y falta de adhesión a los planteamientos que hagas. No lo hagas tampoco a espaldas de tus compañeros, jefes o de la propia institución. Este es uno de los errores más frecuentes que se observan.

- **Los cambios suelen plantearse de arriba hacia abajo o de abajo hacia arriba**. En ambos casos hay mucho riesgo de fracaso. Intenta compartir tus propuestas de cambios organizativos con las otras partes implicadas (en todas las direcciones). Primero tendrás que convencerles de la necesidad del cambio, y luego animales a definir sus requisitos e implementarlos en la propuesta final. Esto os dará más garantías de éxito.

- **Si aprecias que el modelo establecido, la cultura de los profesionales o los recursos disponibles no son los adecuados para implementar los cambios, dedícate primero a intentar cambiar todo esto** antes de querer cambiar la organización, de lo contrario tu «plan» se quedará en un cajón. Recuerda el aforismo «la cultura come estrategia para de-

sayunar» (Peter Drucker). Es decir, ninguna estrategia puede implementarse si la cultura de la organización no está preparada. Y te aseguro que cuesta más cambiar la cultura que implementar una estrategia nueva... cuando las cosas ya están «maduras» en la sesera de la gente.

- Recurre a esta frase de Albert Einstein: «locura es hacer la misma cosa una y otra vez esperando obtener resultados diferentes. **Si buscas resultados distintos, ¡no hagas siempre lo mismo!**». Argumenta bien la necesidad de un cambio basándote en los resultados con el actual modelo organizativo: si no se cambia, seguiremos teniendo los mismos resultados. Evidentemente, si los resultados actuales son buenos, ni se te ocurra plantear cambios.

Voy a tratar de darte unas premisas para que las consideres en tus planteamientos:

- La principal enfermedad actual de nuestro sistema sanitario es la **fragmentación del Sistema de Salud**[13], con todas las consecuencias que de ello se derivan. Plantea una organización del servicio que intente combatir esto:

  - Planifica momentos y espacios donde los profesionales de los distintos ámbitos puedan compartir experiencias, conocimientos y se conozcan personalmente (conocimiento mutuo). Trata de facilitar que se establezcan vínculos personales.

  - Trata de definir objetivos compartidos entre todos los implicados, tanto clínicos como de gestión. Nuestros logros son los logros de todos. Esto actúa de pegamento y cura antiguas disputas.

  - Identifica nichos en los que se puedan establecer Planes Asistenciales Integrados[14] (ictus, demencias, cefalea crónica, ELA, enfermedad de Parkinson...), implicando a los distintos profesionales que participan en el proceso y en los distintos ámbitos asistenciales. Esto de por sí cambia la cultura y el modelo, integrándolo en rutas asistenciales compartidas.

  - Pon el paciente en el centro: trabaja con grupos de pacientes o con asociaciones de pacientes, para definir modelos organizativos más acordes a sus necesidades y expectativas. Descubrirás que son de gran ayuda para centrar las cosas y saber lo que realmente importa (lo que les genera valor). Si puedes, implica también a los municipios y a los servicios sociales municipales, pues están muy pegados a la realidad de las personas y a sus necesidades, y pueden aportar muchas soluciones prácticas y creativas.

- Si en tus propuestas se precisan más recursos, procura dejar claro que son para hacer algo diferente (no «más de lo mismo»). Es más fácil convencer de crear una unidad de atención integral a la cefalea crónica, que pedir más neurólogos para atender a las personas con cefalea.

- Cuando plantees cambios organizativos argumenta muy bien por qué (justificación), las necesidades que esto implica y los resultados que esperas obtener. Básate en experiencias previas ya consolidadas o bien plantea una experiencia piloto antes de implantar los cambios en el servicio.

Proponer una nueva organización no es una tarea fácil. Se resumen en la Tabla 3 las principales acciones.

5. LA ATENCIÓN SANITARIA BASADA EN EL VALOR. ¿CUÁL ES EL CAMINO?

El objetivo de las organizaciones sanitarias debería ser **alcanzar un alto valor para los pacientes**.

- **¿Qué es el valor en la atención sanitaria?**

  El concepto ***Value-Based Health Care*** **(VBHC) (atención sanitaria basada en el valor)** fue introducido por primera vez por el economista Michael Porter y la ingeniera experta en innovación Elisabeth Teisberg, en el libro publicado en 2006 *Redefining Healthcare*[15], en el que describen las bases teóricas. Realizan una crítica sobre la organización de la atención en especialidades que no se orientan a las necesidades reales de las personas y presentan un marco para redefinir la provisión de la atención médica basada en el valor, con el objetivo de obtener resultados en salud y un sistema eficiente («*better health per dollar spent*»).

  Porter define el valor en el cuidado de la salud (2010)[16] con una ecuación en la que en el numerador se encuentran los resultados alcanzados que

Tabla 3. Principales líneas a realizar en la organización del trabajo asistencial

Recomendaciones para no fracasar	Acciones a tener en cuenta en una propuesta de nueva organización
	• **Justifica el cambio con los resultados obtenidos con el modelo actual**
	• **Ten en cuenta la cultura y los contextos asistencial y poblacional**
	• **Trabaja primero la cultura organizacional** si aprecias que lo que planteas no se entiende o notas un rechazo entre los profesionales o la propia Dirección
	• **Tómate tiempo en conocer las experiencias previas de otros servicios y de otros ámbitos.** Te ayudarán a no cometer los mismos errores y te darán ideas muy valiosas para proponer cambios exitosos
	• **Plantea un modelo que suponga un cambio real y planifica un estudio piloto**
	• **Propón un modelo que intente luchar contra la fragmentación del sistema y cuenta con todos los implicados para definirlo**

importan a los pacientes, y en el denominador el coste para obtenerlos. La definición de «valor» lleva inherente en su ecuación la eficiencia y se mide por los resultados en relación con el coste (no por el volumen de servicios prestados), es un cambio de enfoque de volumen a valor. El valor debe definirse alrededor de del paciente en todo el ciclo de cuidados de cada proceso asistencial, según las necesidades que determine el proceso clínico abordado de forma integrada (Figura 2).

- No existe una definición concreta del VBHC. Una de las definiciones que mejor refleja el espíritu porteriano, es del NHS (National Health Service) que ha incorporado el valor en la hoja de ruta de sus organizaciones sanitarias: «VBHC es el uso equitativo, sostenible y transparente de los recursos disponibles para lograr mejores resultados y experiencias para cada persona»[17].

- **¿Cuál es el camino para una atención de valor?**

  Para iniciar el camino debemos responder a varias preguntas.

  1) ¿Dónde estamos, cuál es nuestro contexto?

  - Cronicidad y multimorbilidad

  El 41 % de la población que atendemos presenta un problema crónico de salud (Figura 3), y de esta, un 26 % tienen multimorbilidad (3 o más problemas crónicos de salud). El concepto actual del paciente crónico ha cambiado, se considera que es «una persona con enfermedades crónicas que aportan **complejidad a su atención y necesidades cambiantes**». Esto supone nuevos retos al sistema. Precisan atención multidisciplinar, son enfermedades que impactan en las familias, suponen costes importantes (visitas, fármacos, hospitalizaciones, pérdida del trabajo, cuidadores, etc.), y tienen necesidad de cuidados.

  - Entorno recursos limitados

  Disponer de recursos suficientes es fundamental para un sistema de salud resistente, pero un mayor gasto sanitario, no se traduce en mejores resultados en salud. España dedica el 9,1 % del PIB al gasto sanitario corriente (Europa 8,5 %)[18], mientras que EE. UU. dedica el 16,8 %, sin embargo la esperanza de vida es mucho menor (Figura 4).

  Los costes en la prestación sanitaria se han incrementado, la mayoría en innovaciones tecnológicas (farmacia y técnicas diagnósticas) y se alerta sobre la **adecuación del uso de los recursos**[19]. La OECD en su informe *Tackling Wasteful Spending on Health*[19], indica que una quinta parte de gasto público en sanidad no contribuye a generar salud o es de escaso valor y en algunos casos produce daños (Tabla 4) y, establece la necesidad de reorientar los recursos a prácticas de valor en el entorno actual de recursos limitados.

  - La salud comunitaria en el centro (salud neurológica poblacional)

  El análisis de la población de un territorio es fundamental para realizar una atención de valor. **Permite conocer el contexto** (estructura, características y **estado de salud** de sus habitantes). El objetivo es **determinar las necesidades reales y potenciales de nuestra población** (según sus características, el lugar donde viven y el riesgo de presentar un problema de salud neurológico), y **definir las líneas de atención más adecuadas desde una perspectiva de salud pública, y no solo cuando la enfermedad esté establecida**.

Figura 2. Definición de valor según M. Porter y E. Teisberg

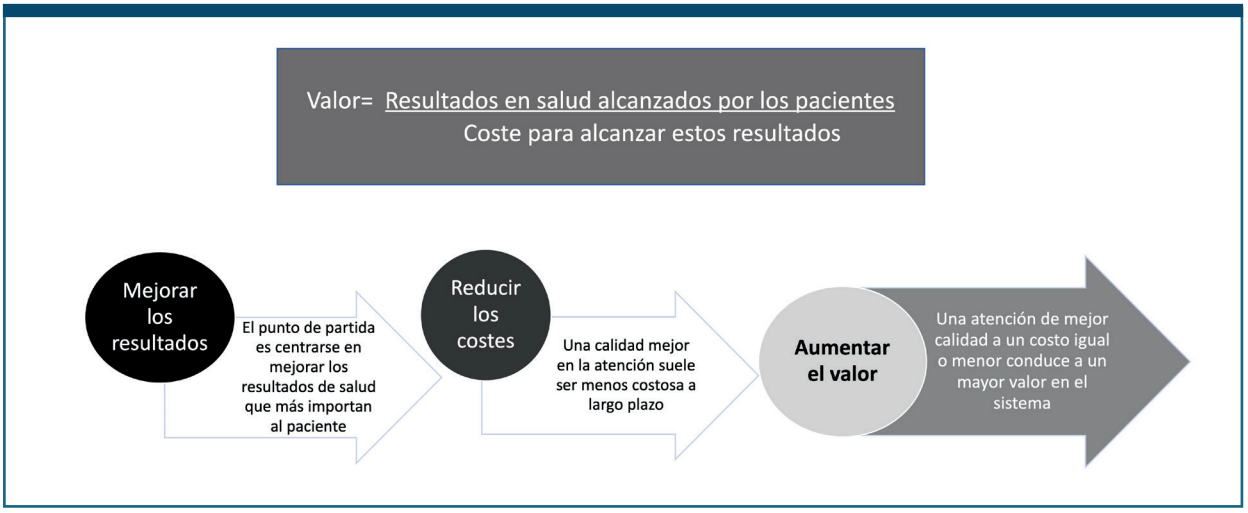
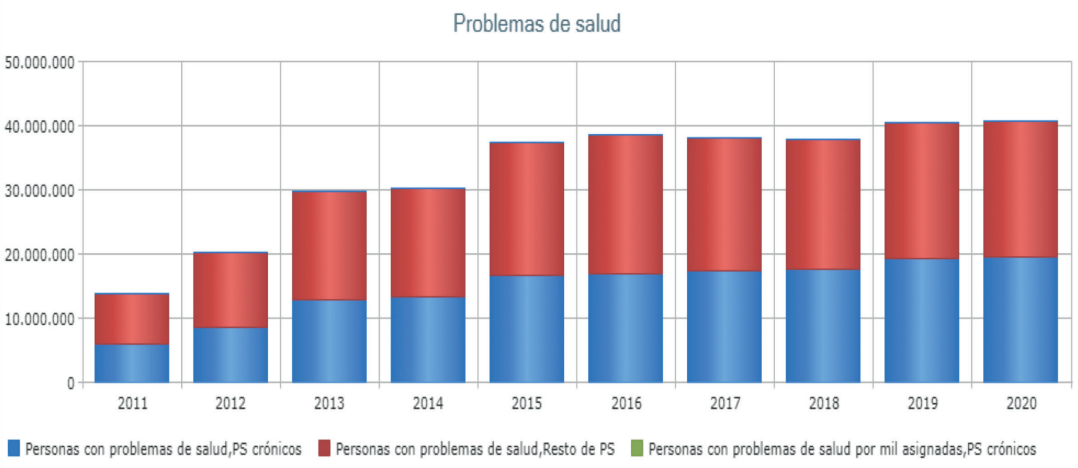


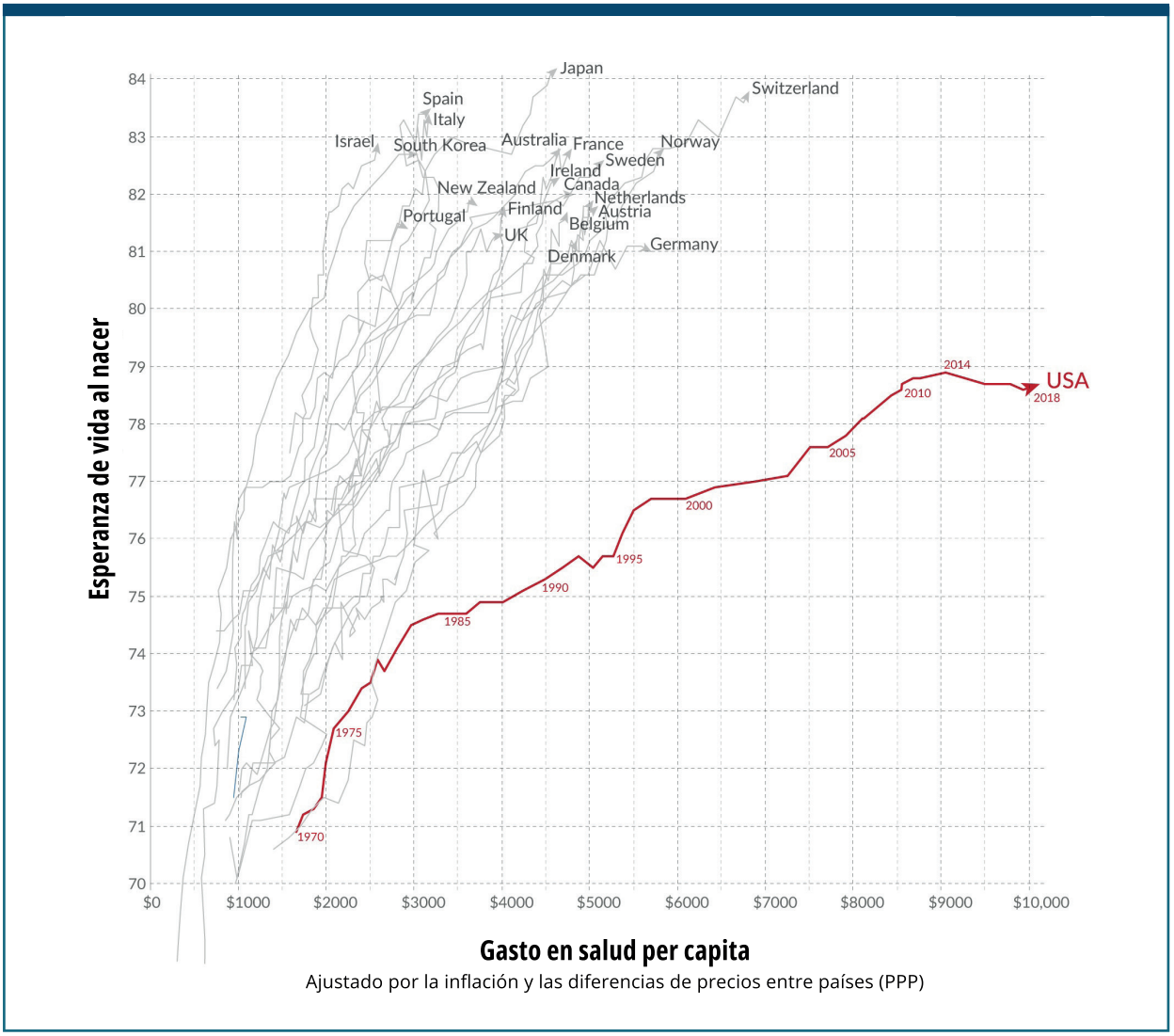
Figura 3. Problemas de salud en la población española



	Personas con problemas de salud			Personas con problemas de salud por mil asignadas		
	PS crónicos	Resto de PS	Total	PS crónicos	Resto de PS	Total
2011	5.840.638	7.969.499	**13.810.136**	313,75	428,11	**741,86**
2012	8.465.913	11.683.041	**20.148.954**	328,02	452,67	**780,69**
2013	12.886.873	16.753.481	**29.640.354**	356,81	463,87	**820,68**
2014	13.282.090	16.818.034	**30.100.124**	367,09	464,82	**831,91**
2015	16.538.580	20.820.074	**37.358.654**	373,85	470,63	**844,49**
2016	16.918.139	21.458.246	**38.376.385**	378,22	479,72	**857,94**
2017	17.423.315	20.612.107	**38.035.422**	387,78	458,76	**846,54**
2018	17.465.873	20.234.738	**37.700.611**	387,73	449,20	**836,93**
2019	19.318.318	21.115.109	**40.433.428**	426,91	466,62	**893,53**
2020	19.371.100	21.242.129	**40.613.229**	427,20	468,47	**895,67**

Fuente de datos BDCAP (Base de datos clínicos de atención primaria).
https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/home.htm.

Figura 4. Esperanza de vida al nacer y gasto sanitario de los países entre 1970-2018



Fuente de datos OCDE. La definición de «gasto en salud» según la OCDE «mide el consumo final de bienes y servicios de la atención médica (el gasto actual en salud), incluida la atención médica personal (atención curativa, atención de rehabilitación, atención a largo plazo, servicios auxiliares y productos médicos) y servicios colectivos (prevención y servicios de salud pública), excluyendo el gasto en inversiones».
Adaptado de Max Roser, publicado en Our World in Data.
Permiso: CC-BY-SA-4.0 URL https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d6/Life_expectancy_vs_healthcare_spending.jpg

La provisión de la atención debe realizarse con una visión **de la salud neurológica poblacional (SNP)** de un territorio, entendida como «aquellos aspectos relacionados con la promoción de la salud, prevención, diagnóstico temprano y atención a las personas con problemas relacionados con el sistema nervioso».

2) ¿Cuáles son las claves?

- El paciente en el centro. La atención centrada en el paciente

Es la participación real del paciente en todos los aspectos relacionados con su salud y la de su comunidad. El IOM (Institute of Medicine) establece en 2001[20] la «**atención centrada en el paciente**» como uno de los objetivos clave que deben alcanzar los sistemas sanitarios del siglo XXI y la define como: «provisión de servicios sanitarios que es respetuosa y receptiva con las preferencias, necesidades y valores individuales del paciente que garantiza que esos valores orientarán todas las decisiones a lo largo de todo el proceso clínico».

Tabla 4. Descripción general del gasto en salud «derrochador» en países de la OCDE

Resultados observados de bajo valor, ineficaces o que provocan daño
• **Se producen eventos adversos 1/10 hospitalizaciones** (añaden 13-17 % a costes hospitalización) (>70 % son evitables)
• **Existen variaciones geográficas injustificadas en las tasas de procedimientos cardíacos (x3) y en las prótesis de rodilla (x5)**
• **Hasta el 50 % de las recetas de antibióticos son innecesarias**
• **De un 12-56 % vistas urgencias eran inadecuadas**
• **El uso de genéricos varía del 10-80 %**
• **Se estima hasta un 20 % el ahorro potencial si se elimina la sobreutilización y se mejora la integración asistencial**

Tomado del informe Tackling Wasteful Spending on Health (2017).

Para una organización sanitaria este objetivo supone incorporar la perspectiva del paciente, es decir, «la experiencia del paciente», que se define como «la suma de todas las interacciones, moldeadas por la cultura de una organización, que influyen en la percepción del paciente a lo largo de todo el proceso asistencial».

Para que la experiencia del paciente sea adecuada y aporte valor, deben estar incorporados como parte esencial de la asistencia que se oferta los siguientes aspectos:

a) Atención efectiva y segura

b) Accesibilidad

c) Toma de decisiones compartidas

d) Buena navegación por el sistema

- Orientación a resultados

Para alcanzar valor en la atención, deben conocerse los objetivos y los resultados que se quieren alcanzar, es decir, los beneficios para el paciente y también los costes (aquellos aspectos del proceso que disminuyen valor). Para ello, Porter establece la necesidad de evaluar la atención sanitaria con indicadores de resultados (en vez de los tradicionales de actividad). Esto supone reorientar el sistema desde la medicina basada en la evidencia, a la medicina basada en resultados (eficiencia y efectividad) (Figura 5).

Los resultados son las verdaderas medidas de calidad en la atención médica y las mejores herramientas para conocer con exactitud **qué intervenciones aportan mejores resultados sobre la salud de la población**, de forma que sea posible orientar **la toma de decisiones clínicas y de gestión hacia la mejora de estos resultados**.

Los indicadores deben ser de **resultados en salud y de valor que son importantes para los pacientes**, definidos para **cada proceso específico**. Se deben incluir resultados a corto y a largo plazo, con alcance lo suficientemente amplio para incluir **los resultados finales de la atención**. Los «indicadores de valor» que deberían utilizar las organizaciones[16] para cada proceso o grupo de población, se agrupan en 3 conceptos:

a) **Cantidad y calidad de vida** (mortalidad, morbilidad)

b) **Efectos de proceso clínico** (positivos y negativos)

c) **Efectos a largo plazo** (recidivas y efectos adversos)

Para medir el valor obtenido de la atención, se **debe incluir todos los servicios o actividades** que permiten alcanzar resultados sobre las necesidades del paciente.

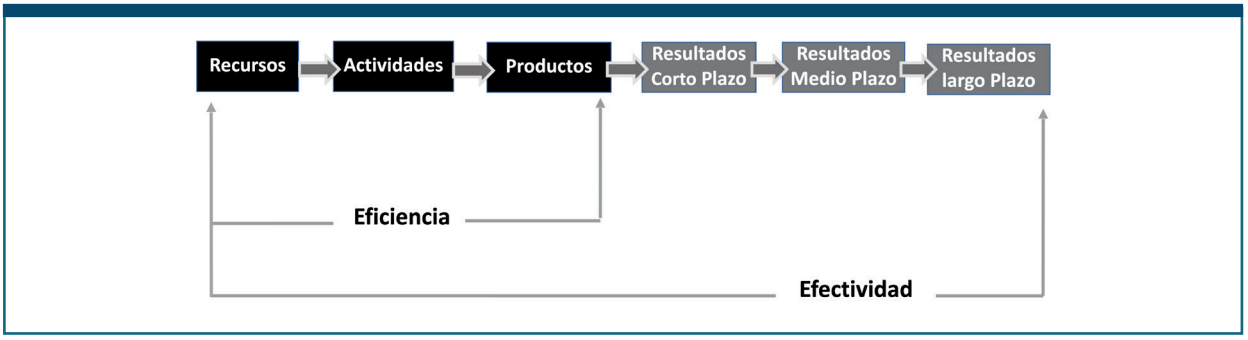
3) ¿Cómo es el camino?

Para aumentar el valor en la atención sanitaria, se han diseñado múltiples líneas de actuación[21]. Recogemos las estrategias principales que dibujan el camino para lograrlo (Tabla 5):

- Adecuación en la práctica clínica. Implicación profesionales

Si la práctica clínica diaria es «adecuada», aportará valor al paciente y será eficiente para el sistema sanitario y la población en general. La adecuación es un componente de la calidad asistencial necesario para una **utilización razonable, rigurosa y transparente de los recursos sanitarios**, en la medida que se reducen las prestaciones inadecuadas y se impulsan aquellas con un

Figura 5. Orientación a resultados en un proceso clínico

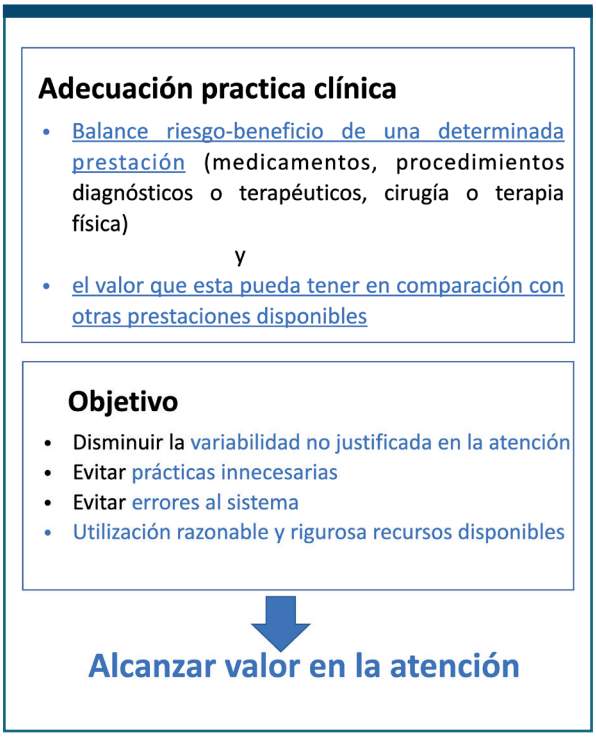


Conocer los resultados que se quieren obtener en un proceso clínico supone aplicar las mejores prácticas y la medicina basada en la evidencia en la práctica de vida real (efectividad), y utilizar los recursos necesarios para realizar las actividades y productos para alcanzar esos resultados (eficiencia).

Tabla 5. Acciones para incrementar el valor en la atención sanitaria

Adecuación en la práctica clínica. Implicación profesionales
• Reorientar la atención hacia procesos asistenciales integrales
• Promover prácticas de alto valor (*right care*, *triple aim*)
• Incrementar competencias en profesionales y pacientes (*health literacy*)
• Evaluación resultados y transformación digital

Figura 6. Objetivos de la adecuación



claro beneficio y de mayor valor clínico. **Los profesionales sanitarios son la clave**, ya que son los responsables de conseguir que **las actividades clínicas tengan un sentido final, y no un sentido en sí mismas** (Figura 6). La adecuación supone hacerse estas preguntas ante una práctica clínica:

a) ¿Qué valor, utilidad, o beneficio clínico tiene para el paciente?

b) ¿Existe otra alternativa más eficiente?

c) ¿Debería dejar de aplicarla?

La respuesta nos indicará si una **prestación es inadecuada** definida como «aquella con un balance beneficio-riesgo negativo, dudoso y/o de poco valor clínico».

- Reorientar la atención hacia procesos asistenciales integrales[22]

Los sistemas deben orientarse hacia la prevención y rediseño de procesos:

a) Aplicando las mejores prácticas, con objetivos alineados, e introduciendo cadenas de valor[15] en el diseño de los procesos para la prestación de atención.

b) Realizando la atención de procesos complejos **a través de equipos multidisciplinares orientados a abordar las necesidades específicas de los pacientes**.

c) Coordinación e integración de servicios en la atención a la cronicidad.

d) Deben evitarse actuaciones desproporcionados en los procesos de final de vida.

- Promover prácticas de alto valor

Las organizaciones que apuestan por una transformación sanitaria introducen prácticas para alcanzar valor en la atención. Estas establecen el marco de la gestión clínica actual, obteniendo buenos resultados:

a) **Estrategias *triple aim*[24]**: Incluyen objetivos en tres dimensiones (Figura 7) que deben alcanzarse de manera equilibrada y de forma simultánea, para mejorar la atención sanitaria de una población. Establecen sistemas de evaluación y medidas de aprendizaje, en un ciclo de mejora continua[24].

Para mejorar la implementación de estas estrategias, el modelo *quadruple aim* incluye un objetivo adicional: «**promover el bienestar emocional, mejorar el entorno laboral y la capacidad de resiliencia de los profesionales**».

b) **Right Care[25]**: (Tabla 6)

El movimiento Right Care Alliance establece un debate sobre aspectos «controvertidos» de la práctica clínica que deben abordarse desde la gestión clínica (desechar prácticas de bajo valor, evitar el «sobretratamiento», «sobrediagnóstico» y la variabilidad injustificada de la práctica clínica) y el valor del coste/oportunidad que suponen. Las prácticas clínicas inapropiadas consumen el 25-33 % del presupuesto sanitario.

- Incrementar competencias en profesionales y pacientes

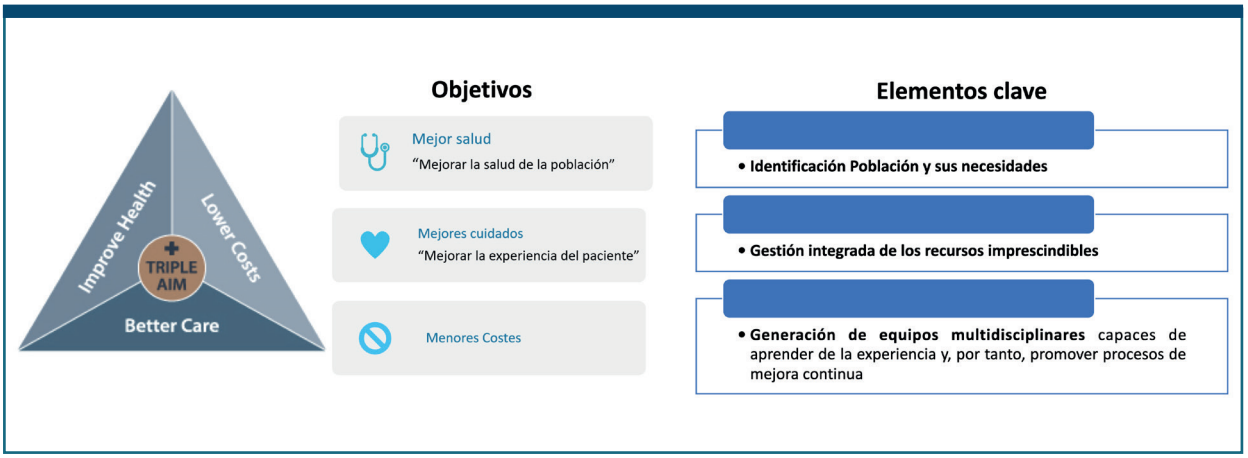
Una baja alfabetización en salud se asocia con mal cumplimiento terapéutico, escaso uso de actividades preventivas, aumento de hospitalizaciones y visitas a urgencia,

Tabla 6. Right Care: definición y declaración de principios

Right Care
La atención sanitaria que aporta más beneficios que efectos no deseados, que tiene en cuenta las circunstancias de cada paciente, sus valores y su manera de ver las cosas, y que se sustenta en la mejor evidencia disponible y en los estudios de coste-efectividad

Declaración de principio Right Care
• La medicina moderna ofrece beneficios importantes, pero al mismo tiempo tiene gran capacidad de provocar daños • El uso exagerado de los servicios es muy extendido y tácitamente aceptado por el sistema sanitario moderno • El uso exagerado expone a los pacientes a iatrogenia • El uso exagerado detrae recursos que podrían ser empleados en necesidades sanitarias reales o en inversiones en otros sectores no sanitarios que influyen en la salud de las personas (servicios sociales, educación, nutrición, etc.) • La industria del sector sanitario puede distorsionar las decisiones clínicas, hasta el extremo de traicionar la confianza de los pacientes

Figura 7. Estrategias triple *aim*



Los objetivos y elementos claves para desarrollar este tipo de estrategias se muestran en la figura. El código ictus y el PROA (programa de resistencia de antibióticos) son un ejemplo de estrategias *triple aim*.
Berwick D, Nolan T y Whittington J (Instituto para la mejora de la atención médica) https://www.ihi.org/, introducen en 2008 este término.

y peor control de las enfermedades crónicas. Los pacientes precisan incrementar sus competencias para relacionarse con el sistema, comprender los riesgos, etc. (*health literacy*) y tomar decisiones informadas.

Los profesionales deben utilizar herramientas de ayuda a la toma de decisión, para ayudar a los pacientes a tomar decisiones en la deliberación conjunta con el equipo médico, cuando existe incertidumbre sobre los resultados de las diferentes opciones diagnósticas y/o terapéuticas. Deben incorporar otras competencias imprescindibles para favorecer la adherencia a los tratamientos y modificar estilos de vida saludable, como la «entrevista motivacional» (Figura 8).

- Evaluación de resultados

Los sistemas de salud solo pueden ofrecer un excelente valor midiendo sistemáticamente los resultados. El objetivo es:

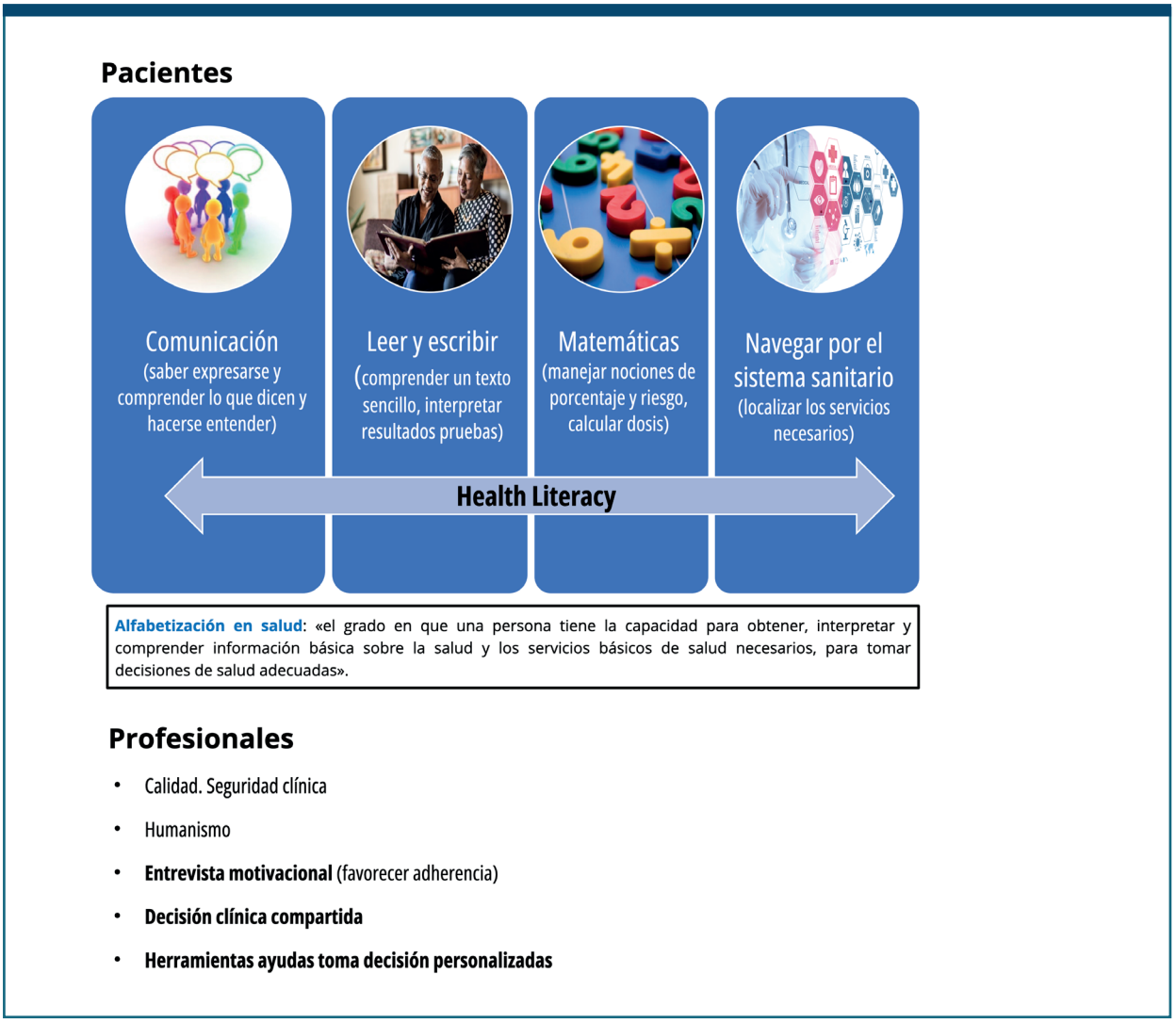
a) Detectar las mejores prácticas que aporten valor y aquellas que no lo hacen.

b) Compararnos con otros y mejorar en el tiempo.

c) Tomar decisiones informadas.

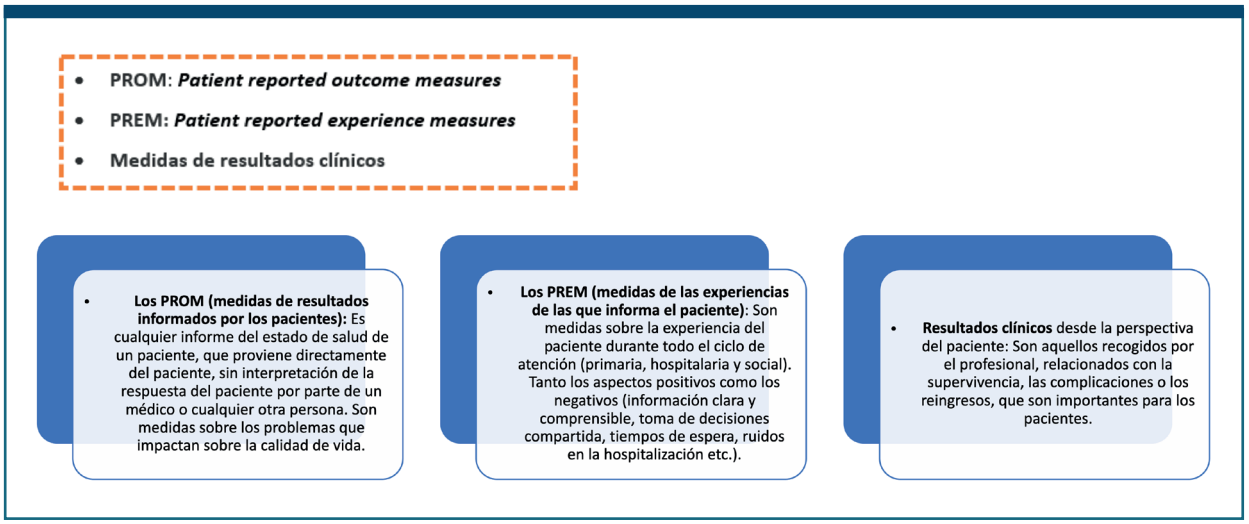
El modelo de atención centrada en el paciente debe incluir en la evaluación de los resultados la **perspectiva del paciente**.

Figura 8. Habilidades y competencias necesarias en el ámbito sanitario



Para contactar con el sistema es necesario que se incrementen las competencias de las personas para mejorar la toma de decisiones. Los profesionales también deben incrementar sus competencias y habilidades aumentando su currículum formativo.

Figura 9. Medidas de resultados en salud desde la perspectiva del paciente



Esto obliga a incorporar información sobre «salud percibida» y «calidad de vida». Desde esta perspectiva, las medidas de resultados en salud pueden dividirse en 3 tipos (Figura 9):

a) PROM: *patient reported outcome measures*

b) PREM: *patient reported experience measures*

c) Medidas de resultados clínicos

La jerarquía establecida por Porter[15] nos puede ayudar a determinar los indicadores de resultados relevantes para los pacientes que debemos incluir para evaluar cada proceso asistencial (Figura 10).

6. HABLEMOS DE EXPERIENCIAS REALES

En este apartado presentamos experiencias en las que la gestión clínica ha supuesto una transformación en la atención con resultados en salud. Para conocer más detalles, adjuntamos el enlace a la página web.

- **Estrategia *triple aim* en Kaiser permanente**. Esta organización sanitaria proveedora de servicios en 8 estados de EE. UU. consiguió disminuir en cuatro años (2008-2012) la tasa de mortalidad estandarizada en todo el hospital un 52 %, disminuyó el uso de camas de hospitalización, los reingresos, las tasas de úlceras por presión, etc. con un aumento de la satisfacción de pacientes y profesionales[26].

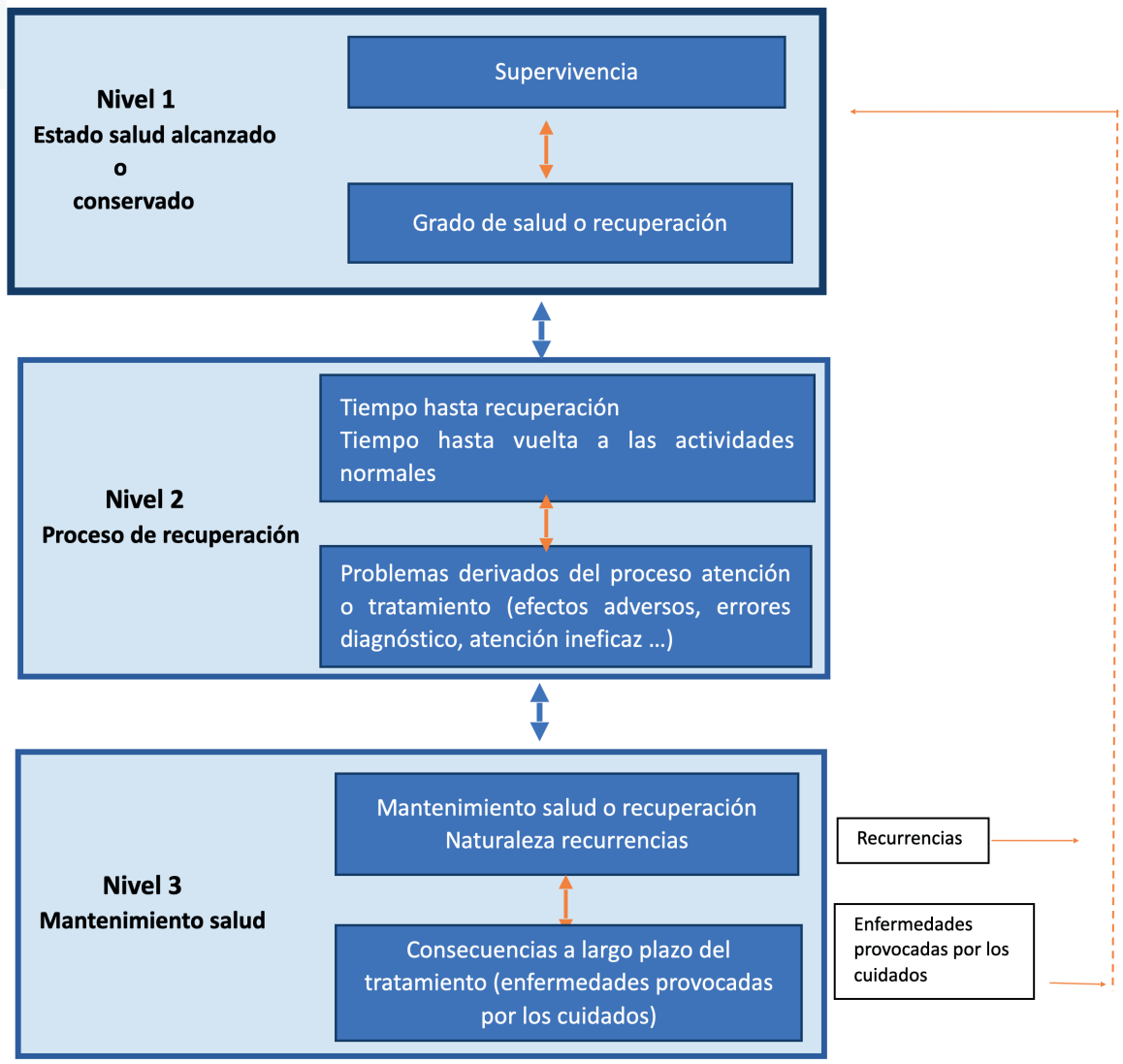
- **Orientación resultados que importan pacientes (VBHC) en Gales**. Se muestra cómo utilizando la metodología del consorcio ICHOM (https://ichom.org/files/case-studies/ABUHB_Case_Study_v11.pdf), se llevan a la práctica los principios porterianos de orientar un proceso a los resultados que importan a los pacientes, con la participación real del paciente en el desarrollo del proceso. Se realizó en las personas con una enfermedad de Parkinson en 2 centros del sur de Gales utilizando para la evaluación el set estandarizado ICHOM. Para conocer toda la implementación y desarrollo puede accederse al texto completo[27].

7. RESUMEN/IDEAS PARA APLICAR

- Gran parte de los estudios en gestión clínica de los últimos decenios, se han centrado en evaluar los criterios que utilizan los profesionales en la toma de decisiones. Se han puesto en evidencia variaciones aparentemente «arbitrarias» en la práctica clínica, y toma de decisiones sobre tratamientos no siempre basadas en criterios de mayor efectividad, y mucho menos en criterios de eficiencia. Todo esto sitúa al profesional sanitario como uno de los ejes claves para la mejora de la atención sanitaria.

- Los profesionales sanitarios son los principales responsables de la asignación de recursos y deben aumentar competencias y habilidades

Figura10. Jerarquía de las medidas de resultado



Nivel 1: se incluyen los resultados de mayor importancia («**estado de salud alcanzado o conservado**»).

En niveles inferiores, se encuentran resultados supeditados a la efectividad de los obtenidos en los niveles superiores:

Nivel 2: resultados relacionados con «**el proceso de recuperación**» (tiempos y efectos del proceso asistencial). El tiempo en alcanzar un objetivo es un resultado importante para los pacientes. El retraso en la toma de decisión o en el inicio del tratamiento, puede causar ansiedad innecesaria al paciente, pérdida de funcionalidad, y complicaciones.

Nivel 3: «**recurrencias de la enfermedad y complicaciones a largo plazo**».

Adaptado de Porter 2010, What Is Value in Health Care. Los indicadores de cada proceso clínico, que deben ser recogidos deben incluir resultados de cada uno de los 3 niveles establecidos por Porter.

en su práctica clínica. La gestión clínica debe estar incorporada para poder tomar buenas decisiones.

- El objetivo fundamental de la gestión clínica es contribuir a mejorar los niveles de bienestar de los individuos y de las poblaciones en los aspectos relacionados con la salud.

- La gestión clínica actual debe basarse en el valor, orientándose a resultados en salud y de valor que importan a los pacientes.

- Orientarse a resultados permite tomar decisiones adecuadas ya que es la única forma de conocer la efectividad de nuestras acciones, evitar acciones innecesarias, y aquellas que pueden provocar daño, incomodidad o ser inefectivas.

- La atención médica basada en el valor (VBHC) se basa en cuatro pilares: atención adecuada para alcanzar las metas personales de los pacientes, logro de los mejores resultados posibles con los recursos disponibles, distribución equitativa de recursos entre todos los grupos de pacientes y contribución de la participación de la sociedad en el cuidado de la salud.

- El VBHC se puede alcanzar reorientando la atención hacia servicios integrados, con prácticas de valor que logren mejorar la satisfacción de las necesidades en salud de las personas, de una forma eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Economipedia. Guillermo Westreicher. Actualizado el 1 agosto 2020. recuperado el 15/04/2023. https://economipedia.com/definiciones/gestion.html
2. Arce Obieta JM. Gestión clínica. ¿Una nueva especialidad médica? Revista de Administración Sanitaria. 2009;7(1);113-123.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gestión Clínica en los Centros del Insalud. Madrid; 2001.
4. Lopez JJ et al. Gestión Clínica. conceptos y metodología de implantación. Revista de Calidad Asistencial. 2002 17(5);305-11.
5. Del Llano G (17/08/2016). Las competencias en Gestión Clínica. Fundación Gaspar Casal. Recuperado el 15/04/2023. https://fundaciongasparcasal.blog/2016/08/17/las-competencias-en-gestion-clinica/
6. Revilla G, et al. La gestión de los grupos de interés (stakeholders) en la estrategia de las organizaciones. Economía Industrial. 2011 (381);71-76.
7. Gestión de la Calidad en el ámbito sanitario. Sistema Nacional de Salud. Recuperado el 15/04/2023. https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/informeAnualSNS/docs/2005/Cap3CalidadAsistencialEuropa.pdf
8. Gestión de la Calidad en el ámbito sanitario. Sistema Nacional de Salud. Recuperado el 15/04/2023. https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/informeAnualSNS/docs/2005/Cap2AspeBasicGestCalidadAmbitoSanitario.pdf
9. ASANA. Recuperado el 15/04/2023 (https://asana.com/es/resources/gantt-chart-basics)
10. Agencia Española para la Calidad (AEC): Recuperado el 15/04/2023 (https://www.aec.es/web/guest/centro-conocimiento/cuadro-de-mando).
11. Generalitat Valenciana (GVA Oberta): https://gvaoberta.gva.es/es/carta-de-servicios.
12. PENTIEN II (Plan Estratégico Nacional Para el Tratamiento Integral de las Enfermedades Neurológicas II). SEN. Ediciones SEN, 2016.
13. Sánchez-Bayle M. Los retos del Sistema Nacional de Salud. Revista de Administración Sanitaria Siglo XXI. 2003;1(3);471-486.
14. Gomis R et al. Aspectos metodológicos de los procesos asistenciales integrados (PAI). Revista de Calidad Asistencial. 2017;32(49;234-239).
15. Porter ME, Teisberg EO. Redefining Health Care: Creating Value-based Competition on Results. Harvard Business School Press. 2006. ISBN 978-1-159139-778-6.
16. Porter ME. What is value in health care? NEJM 2010 363;26:2477-81.
17. Hurst L, Mahtani K, Pluddemann A, Lewis S, Harvey K, Briggs A, Boylan A-M, Bajwa R, Haire, K, Entwistle A, Handa A and Heneghan C. Defining Value-based Healthcare in the NHS: CEBM report May 2019. URL: https://www.cebm.net/2019/04/defining-value-based-healthcare-in-the-nhs/ [08.04.2023].
18. Comparaciones Internacionales Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2017. Informes, estudios e investigación 2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Secretaría General técnica centro de publicaciones NIPO en línea: 731-19-046-0 URL: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2017/11_CAP_17.pdf [09.02.2023].
19. OECD (2017), Tackling Wasteful Spending on Health, OECD Publishing, Paris. ISBN 978-92-64-26627-8 (print), ISBN 978-92-64-26641-4 (PDF), ISBN 978-92-64-26659-9 (epub). URL: http://dx.doi.org/10.1787/9789264266414-en [04.02.2023].

20. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. PMID: 25057539. ISBN: 0-309-51193-3 URL: http://www.nap.edu/catalog/10027.html [02.03.2023].
21. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Defining value in 'value-based healthcare': report of the Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH), Publications Office, 2019. ISBN 978-92-76-08992-6 doi:10.2875/35471 EW-04-19-516-EN-N. URL:https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-11/024_defining-value-vbhc_en_0.pdf, https://data.europa.eu/doi/10.2875/35471 [08.04.2023].
22. Bohmer R. Designing Care: Aligning the Nature and Management of Health Care. 2009. ISBN: 9781422175606 (ISBN10: 142217560X).
23. Berwick D, Nolan T, Whittington J. The Triple Aim: Care, Health, And Cost. Health Affairs 2008; 27(3):759-769.
24. Stiefel M, Nolan K. A Guide to Measuring the Triple Aim: Population Health, Experience of Care, and Per Capita Cost. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2012. URL: A Guide to Measuring the Triple Aim: Population Health, Experience of Care, and Per Capita Cost | IHI - Institute for Healthcare Improvement [15.04.23].
25. Brownlee S. Overtreated: Why Too Much Medicine Is Making Us Sicker and Poorer. 2008. ISBN-13:978-1582345796.
26. Lessons in Leadership for Improvement: Kaiser Permanente's Improvement Journey Over 10 Years. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; April 2016. URL. Lessons in Leadership for Improvement: Kaiser Permanente's Improvement Journey Over 10 Years | IHI - Institute for Healthcare Improvement [12.04.23].
27. Arora J, Lewis S, Cahill A. Implementing ICHOM's Standard Sets of Outcomes: Parkinson's Disease at Aneurin Bevan University Health Board in South Wales, UK. London, UK: International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM), March 2017 (available at www.ichom.org). URL: ABUHB_Case_Study_v11.pdf (ichom.org) [14.04.23].

CAPÍTULO 100

Aspectos éticos y médico-legales

Fátima Peral Dorado
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Ana Paz Tamayo
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Ismael Carrera Muñoz
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe un complejo modelo multidisciplinar de atención a la salud que puede dar lugar a que se generen conflictos éticos. Podemos definir la ética como el conjunto de normas morales que rigen la conducta de la persona en cualquier ámbito de la vida. De esta forma se entiende la ética médica como el conjunto de principios y reglas éticas que han de inspirar y guiar la conducta profesional del médico. En este capítulo abordaremos algunas cuestiones que pueden resultar de interés desde el punto de vista ético y médico-legal para el residente de neurología[1].

2. PRINCIPIOS BIOÉTICOS DE LA PROFESIÓN MÉDICA

La correcta práctica de la neurología no solo exige la capacitación técnica, sino las consideraciones éticas necesarias para respetar y promover la consideración del enfermo como persona con derechos a la libertad, la vida, la intimidad y la justicia. Esta consideración de la persona como sujeto de derechos da soporte y justificación a la formulación de los cuatro principios de la bioética[2]. Los principios de bioética se formularon a raíz de los escándalos públicos que la investigación con seres humanos suscitó en la década de 1970, publicados posteriormente en el libro *Principies of Biomedical Ethics*[3]. Tienen la finalidad de fundamentar éticamente las acciones, deberes y reglas de la práctica clínica. Estos principios se relacionan entre sí, aunque en casos concretos pueden entrar en contradicción. Son:

- **Autonomía**: respeto activo a la libertad de elección de la persona y de su intimidad, no solo absteniéndose de obstaculizarla, sino procurando que se den las condiciones necesarias para practicarla. Se ejerce mediante el consentimiento informado.
- **No maleficencia**: no producir daños intencionadamente.
- **Beneficencia**: obligación de actuar en beneficio del enfermo, ayudándole a promover sus legítimos intereses.
- **Justicia**: distribución equitativa entre todos los miembros de la sociedad de los recursos sanitarios, dentro de los estándares de calidad, evitando así la discriminación positiva o negativa.

3. EL ACTO MÉDICO

Según el artículo 7.1 del Código de Deontología Médica se entiende el acto médico como cualquier actividad lícita, desarrollada por un profesional médico, con carácter asistencial, docente, investigador, pericial u otros, cuyo fin es el de la curación de una enfermedad, alivio de un padecimiento o promoción de la salud. Se incluyen actos diagnósticos, terapéuticos y la preservación y promoción de la salud. El médico debe velar por la calidad y eficiencia de su práctica clínica (artículo 7.2 y artículo 21.1) y por mantener sus conocimientos actualizados mediante la formación médica continuada (artículo 7.3).

Para poder ejercer el acto médico debe existir una relación plena de confianza y entendimiento entre médico y paciente (artículo 8.2). Además, el médico debe respetar las convicciones (artículo 9) y decisiones (artículo 12) del paciente, proporcionando la información de forma veraz, delicada y comprensible (artículo 15). La totalidad del acto médico debe quedar registrado en la historia clínica (artículo 19) siendo deber y derecho del médico el redactarla[1].

4. RESPONSABILIDAD DEL MÉDICO INTERNO RESIDENTE

La responsabilidad del médico interno residente (MIR), no está claramente establecida en la jurisprudencia. En cualquier caso, siempre habrá que atender a tres niveles de responsabilidad según el año de especialización[4]:

- **Mínima**: para los residentes de primer año. El residente solo asiste u observa los actos realizados por el tutor o los distintos facultativos.

- **Media**: para el segundo y/o tercer año. Se ejecutan de forma directa los actos bajo supervisión directa. Si se actúa imprudentemente en un acto, estando capacitado para ese acto, el MIR será responsable penalmente y no su tutor, ya que la responsabilidad penal es personal y no se puede transferir. Sí podría exigirse al tutor una responsabilidad por culpa *in vigilando*, exigible a todo el que deba responder por otra persona.

- **Máxima**: para el tercer, cuarto y quinto año. El residente puede realizar un acto médico del que es responsable en su totalidad y posteriormente informará al tutor o facultativo correspondiente.

De su función asistencial se derivan una serie de deberes, siendo su incumplimiento la principal causa de que el residente incurra en responsabilidad. Las causas más frecuentes son:

- **Extralimitarse en sus funciones de forma consciente**: el residente realiza actos médicos para los que todavía no se encuentra capacitado según el nivel formativo adquirido hasta ese momento. Actúa de una forma autónoma sin solicitar la ayuda del facultativo responsable o tutor. Va a responder personal e individualmente por el daño producido.

- **Actuación contraria a la *lex artis ad hoc* (mala praxis)**: llevar a cabo una mala práctica médica que debiera ser correcta acorde al momento y circunstancias concretas según su nivel de preparación. Se atiende principalmente al nivel de conocimientos según el año de residencia. El residente será responsable directo de la mala praxis de los actos médicos que realice respecto a los cuales se le haya reconocido autonomía según el año de residencia que curse.

- **Capacidad para dar altas**: regulado por el RD 183/2008 donde se expone que los residentes de primer año están sujetos a una supervisión de presencia física y no pueden emitir altas. A partir del segundo año sí pueden emitir altas, siempre que el tutor considere que le puede atribuir esa responsabilidad.

- **Situaciones de urgencia**: para los actos o situaciones de urgencia siempre existe responsabilidad, pues se está obligado por el Deber de socorro (Art. 196 del Código Penal). Todo médico debe tener los conocimientos necesarios para una primera asistencia, con independencia del derecho que le asiste al residente de consultar y solicitar apoyo.

Las competencias que debe adquirir el médico residente en neurología están reguladas por la orden SCO/528/2007, del 20 de febrero, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de neurología[5]:

- **Competencia asistencial**: se centra en la evaluación integral de todas las disfunciones y enfermedades del sistema nervioso (central, periférico y autónomo) y muscular utilizando el método clínico y todas las técnicas instrumentales precisas, indicando y aplicando los tratamientos médicos pertinentes. El neurólogo participará igualmente en el estudio y tratamiento de los aspectos legales, epidemiológicos, preventivos, laborales y sociales de estas enfermedades. Estas actividades se ejercerán con responsabilidad e independencia progresivas.

- **Competencia docente**: participación en la enseñanza de los contenidos de su especialidad en

los distintos niveles del currículum del médico y de otros profesionales que la requieran.

- **Competencia investigadora**: se debe fomentar y desarrollar la investigación aplicada y clínica en neurociencias.

- **Competencia social**: asesoramiento y apoyo a los pacientes y sus familiares en los aspectos sociales de las enfermedades neurológicas, su repercusión en los diferentes entornos y las formas de paliar sus consecuencias. El neurólogo debe asesorar a la administración sobre las medidas que tiendan a mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades neurológicas y a sus familiares.

5. EL MANEJO DE LA INFORMACIÓN MÉDICA

La información al paciente y a la familia es una de las partes más importantes de la relación médico-paciente. Actualmente se ha abandonado la concepción paternalista y se aboga por una relación de iguales en la que el paciente, su familia y/o representantes, tienen poder de decisión. Es por ello que la información sanitaria se ha convertido en un derecho del paciente y el profesional sanitario tiene el deber de proporcionarla[6].

El acto de informar debe cumplir una serie de requisitos para poder asegurar que se realiza correctamente[1,6]:

- Se debe informar al paciente de la identidad del médico responsable de su proceso asistencial, así como la de aquel que en cada momento le preste asistencia.

- La información debe ser útil. Para ello debe contener solo los elementos esenciales, sin detalles excesivos y debe utilizarse un lenguaje claro y simple.

- La información debe estar adaptada a la capacidad de comprender y al estado psicológico del paciente o de la persona que recibe la información, además de tener en cuenta cuánto desean saber el paciente y/o familiares sobre el estado del paciente.

- La información debe transmitirse con prudencia, considerando que un exceso de esta en casos de gravedad o mal pronóstico puede ser perjudicial. Es necesario en estos casos obviar aspectos alarmistas y que no sean fundamentales.

- Debe proporcionarse de forma tranquila y en un lugar adecuado, preservando la intimidad.

- La información debe ser continua, el paciente debe estar informado en todas las fases de su proceso asistencial.

El objetivo es que, finalizado el proceso de información, el paciente pueda tomar la decisión que él considere más adecuada con respecto a su proceso asistencial. El médico tiene el deber de respetar dicha decisión (salvo excepciones), incluso aunque sea un rechazo de tratamiento que suponga un perjuicio físico para él mismo.

Por otro lado, el paciente por norma general tiene derecho a que se le facilite el informe de alta al finalizar su proceso asistencial además de tener acceso a su historia clínica, aunque este no es propietario de la misma.

Existen algunas circunstancias especiales como pueden ser:

- **Rechazo de la información por parte del paciente**: de esta forma puede limitarse el derecho a la información, dejándola recogida en la historia clínica y comunicándola a las personas vinculadas al paciente por razones familiares o de hecho, si el paciente así lo consiente.

- **Paciente incapacitado**: en estos casos el médico deberá informar a su representante legal o a las personas vinculadas por razones familiares o de hecho. También se debe informar y hacer partícipe al paciente, considerando su capacidad de entender, siempre consensuándolo con el representante legal.

- **Menores de edad**: a partir de los 16 años o en menores emancipados, el menor se considera capacitado para tomar decisiones sobre actuaciones asistenciales ordinarias. La opinión del menor de 16 años será considerada y será más o menos determinante según edad y grado de madurez. Si son mayores de 12 años, su opinión debe ser escuchada. En caso de actuaciones con grave riesgo para la salud del menor, el médico tiene obligación de informar siempre a los pa-

dres y obtener su consentimiento. Entre 16 y 18 años los padres serán informados y su opinión se tendrá en cuenta. Si los representantes toman una decisión que sea contraria a los intereses del menor a criterio del médico, el médico solicitará intervención judicial.

6. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado es la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud. A nivel legal, está regulado con la con la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente[7].

Para que se produzca el consentimiento informado se ha de establecer un proceso comunicativo y deliberativo entre el profesional sanitario y el paciente, donde ambos toman conjuntamente las decisiones sobre la manera más adecuada de abordar el problema concreto de salud[8] (Tabla 1).

El consentimiento será verbal por regla general y comprende, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias. Sin embargo, se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente.

El titular del derecho a la información es el paciente. También serán informadas las personas vinculadas a él en la medida que el paciente lo permita. Cuando el paciente carezca de capacidad para entender la información a causa de su estado de salud, la información se pondrá en conocimiento de las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

Existen una serie de límites para el consentimiento informado[2] (Tabla 2):

- **Estado de necesidad terapéutica**: se trata de la facultad del médico para actuar profesionalmente sin informar antes al paciente, cuando por razones objetivas el conocimiento de su propia situación pueda perjudicar su salud de manera grave. Llegado este caso, el médico dejará constancia razonada de las circunstancias en la historia clínica y comunicará su decisión a las personas vinculadas al paciente.

- **Renuncia del paciente a recibir información**: como se ha comentado previamente está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso. Cuando el paciente manifieste expresamente su deseo de no ser informado, se respetará su voluntad haciendo constar su renuncia documentalmente, sin perjuicio de la obtención de su consentimiento previo para la intervención.

- **Riesgo para la salud pública**: a causa de razones sanitarias. En todo caso, se comunicarán a la autoridad judicial en el plazo máximo de 24 horas siempre que dispongan el internamiento obligatorio de personas.

- **Riesgo inmediato grave**: para la integridad física o psíquica del enfermo. Si las circunstancias lo permiten, se consultará a sus familiares o a las personas vinculadas.

- **Consentimiento por representación**:

  - **Incapacidad para tomar decisiones**: a criterio del médico responsable de la asisten-

Tabla 1. Condiciones del consentimiento informado

• Capacidad para comprender la situación y tomar decisiones • Información en cantidad suficiente para poder decidir • Información de calidad suficiente que asegure su comprensión • Voluntariedad, sin coacción ni manipulación de la información • Autenticidad, decidir de acuerdo con el propio sistema de valores

Adaptado de Ara JR. Bioética y Neurología. In Zarranz JJ, Neurología. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 813-819.

Tabla 2. Excepciones al consentimiento informado

Estado de necesidad terapéutica
Derecho a no ser informado
Riesgo para la salud pública
Riesgo inmediato y grave para la integridad del enfermo
Consentimiento por representación • Incapacidad del paciente para tomar decisiones • Incapacidad legal • Menores de edad

Adaptado de Ara JR. Bioética y Neurología. In Zarranz JJ, Neurología. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 813-819.

cia, o porque su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación. Si el paciente carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él.

- **Incapacidad legal**.

- **Menor de 16 años**. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene de 12 a 16 años.

7. LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS

En los últimos años la informatización de la asistencia sanitaria ha aumentado el riesgo de que se produzcan irregularidades en el tratamiento de datos personales de los pacientes. Debido a esto es necesario que los profesionales sanitarios conozcan la nueva legislación a este respecto y las medidas que deben llevarse a cabo para regular el tratamiento y protección de esos datos.

Los profesionales sanitarios pueden tratar varios tipos de datos: identificativos y de contacto del paciente y de los familiares, datos de salud y otros relacionados como los antecedentes, costumbres alimentarias, hábitos tóxicos, sexuales, etc. Todos estos son datos sensibles, merecen una protección reforzada y solo se podrán tratar con determinadas garantías. El responsable de los mismos puede ser tanto una entidad pública, privada o incluso un profesional a título individual.

De esta forma, el acceso a la historia clínica es limitado, pudiendo acceder a ella los profesionales sanitarios implicados en la asistencia al paciente, sin que se pueda revelar a terceros los datos a los que se tiene acceso. Acceder a una historia clínica sin justificación conlleva responsabilidad administrativa, disciplinaria y penal, estando tipificado en el Código Penal como un delito de descubrimiento y revelación de secretos, con penas de hasta 5 años y penas de multa, suspensión o inhabilitación. No obstante, existen algunas situaciones en las que podría accederse sin necesidad de consentimiento del paciente[8]:

- Con fines de medicina preventiva o laboral, evaluación de la capacidad laboral del trabajador, prestación de asistencia sanitaria.
- En caso de accidente o emergencia, si hay pérdida de consciencia del interesado.
- Si se requieren los datos en el ámbito judicial.
- Si es necesario en el ámbito de la salud pública.

En el caso de la investigación científica, como norma general debe realizarse con datos disociados (separados los identificativos de los clínicos) y con las garantías adicionales que se establecen en la Ley de protección de datos personales (disposición adicional 17ª.2). Se podrán utilizar datos de carácter personal para fines de investigación pero se requiere de consentimiento previo, el cual puede ser amplio.

El paciente tiene derecho a conocer los accesos que se han producido a su historia, pero este derecho no incluye la identificación de los profesionales que han accedido, salvo si es en contexto de una investigación judicial en curso por sospecha de acceso indebido. En cuanto a la solicitud de modificación o supresión de datos de una historia clínica, el paciente tiene derecho a que se rectifiquen los datos que sean inexactos y a que se completen los que estén incompletos, pero en lo que respecta a la rectificación o supresión de datos clínicos, es el facultativo a cargo del paciente el que decide si procede dicha rectificación o si hay datos lo suficientemente irrelevantes como para suprimirlos[9].

Se pueden establecer de modo general, consejos para una adecuada protección de datos[9]:

- Cambiar las contraseñas de autenticación con frecuencia y almacenarlas de forma confidencial.
- Cifrar los contenidos de dispositivos portátiles cuando se encuentren fuera de las instalaciones (por ejemplo, memorias USB) y cifrar la transmisión de datos a través de redes electrónicas.
- Apagar los ordenadores cuando cese su uso.
- Evitar crear ficheros propios con datos personales de pacientes.
- Evitar la comunicación de datos por redes sociales o servicios de mensajería instantánea.
- Formación continua del personal.

8. AGRESIONES A LOS PROFESIONALES EN EL ÁMBITO SANITARIO

Los profesionales en el ámbito sanitario son el principal activo del Sistema Nacional de Salud (SNS), pero a pesar de ello son un colectivo que se ve afectado por agresiones de diferente índole en el ejercicio de su actividad profesional, situaciones violentas que les ponen en riesgo y pueden provocar efectos nocivos tanto en la seguridad y en la salud de la persona afectada como en el sistema sanitario en su conjunto. Por ello es preciso desarrollar e implantar medidas preventivas y, de manera simultánea, proporcionar a los profesionales en el ámbito sanitario protección frente a este tipo de violencia en su lugar de trabajo.

El Ministerio de Sanidad ha generado un sistema de información de agresiones a los profesionales del Sistema Nacional de Salud (SNS). Así, en el año 2021, se notificaron un total de 10 170 agresiones en el conjunto del SNS. Un 40 % de las agresiones ocurren en consulta, siendo la tasa de notificación de agresiones en atención primaria 3,85 veces superior a la tasa de atención hospitalaria[10].

Para evitar esta situación, entre las medidas adoptadas en el ámbito estatal se encuentra la reforma del artículo 550 del Código Penal mediante la Ley Orgánica 1/2015 del 30 de marzo, donde se amplían los funcionarios protegidos como autoridad pública a los sanitarios y docentes alegando que «son actos de atentado los cometidos contra funcionarios públicos docentes o sanitarios que se hallen en el ejercicio de las funciones propias de su cargo o con ocasión de ellas»[11].

Por otro lado, el Ministerio del Interior elaboró la Instrucción 3/2017 sobre medidas policiales a adoptar frente a agresiones a profesionales de la salud, estableciendo un protocolo de actuación común a las agresiones en este sector y acciones para su prevención[12].

9. RECHAZO A LAS ACTUACIONES MÉDICAS

El rechazo a las actuaciones médicas se define como la no aceptación, voluntaria y libre, de una intervención médica diagnóstica o terapéutica indicada. El rechazo traduce la fidelidad del paciente con sus valores, creencias o deseos íntimos.

El fundamento ético del rechazo se encuentra en la obligación de respetar la libertad de elección del paciente, cuando posee autonomía para decidir, con independencia de lo que científicamente esté indicado. Sin embargo, es comprensible que el rechazo a una recomendación médica basada en pruebas sea difícil de aceptar por el médico responsable, porque el clínico es testigo de cómo la decisión del paciente puede ser contraria a su bienestar físico. Por tanto, para el médico responsable, esta decisión puede ocasionar un conflicto ético, en el que los valores que colisionan son, por un lado, la libertad de elección del paciente, y por otro su bienestar físico[13].

A nivel legal, el rechazo al tratamiento alcanza su máximo desarrollo en nuestro ordenamiento jurídico con la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente. En su artículo 2.4 la Ley reconoce el derecho que tiene todo paciente de negarse al tratamiento, salvo en casos establecidos y previstos por la misma. Como elementos básicos se incluyen la necesidad de que el consentimiento o el rechazo sean libres y voluntarios tras la correcta información sobre los beneficios y riesgos de la actuación y las alternativas existentes[7].

Los posibles escenarios clínicos de rechazo son numerosos, y no todos suponen un grave conflicto moral y/o jurídico. Pero existen otras situaciones más complejas, por ejemplo, si hay grave peligro para la salud y la vida del paciente, si no existen verdaderas alternativas al tratamiento o si hay dudas sobre si la decisión del paciente es realmente libre. Un caso frecuente de rechazo lo constituye aquel que tiene un fundamento religioso y, en nuestro medio, tiene especial relevancia el rechazo de los cristianos testigos de Jehová a la transfusión de sangre[13].

10. ÉTICA EN EL FINAL DE LA VIDA

A medida que la enfermedad progresa, las metas en el cuidado del paciente van desplazándose desde el intento de mantener la máxima funcionalidad a proporcionar un adecuado control de los síntomas mediante los cuidados paliativos, que deben ser el estándar de tratamiento para los enfermos con una enfermedad terminal. Estos cuidados incluyen, además del tratamiento sintomático, el apoyo al paciente y a su familia. En este contexto, las intervenciones que probablemente aceleren la muerte deben considerarse como el último recurso y solo cuando el resto de las medidas paliativas haya fracasado.

En el grupo de intervenciones que probablemente acelerarán la muerte del paciente existen diversas opciones que se resumen a continuación[14]:

- **Adecuación del esfuerzo terapéutico**: consiste en retirar, ajustar o no instaurar un tratamiento cuando el pronóstico limitado así lo aconseje. Evitando así prolongar en el tiempo una situación clínica carente de expectativas razonables de mejoría. Debe ser un proceso dinámico, continuado, y a veces cambiante según los estadios de la enfermedad.

- **Sedación paliativa**: la sedación paliativa es la disminución deliberada de la consciencia de un paciente con una enfermedad avanzada o terminal, una vez obtenido el oportuno consentimiento, mediante la administración de los fármacos indicados y a las dosis proporcionadas, con el objetivo de evitar un sufrimiento insostenible causado por uno o más síntomas refractarios. Tanto la adecuación del esfuerzo terapéutico como la sedación paliativa no son equivalentes a la eutanasia, puesto que el objeto de esta es provocar la muerte, mientras que las primeras son acciones destinadas a aliviar el sufrimiento.

- **Suicidio asistido**: ayuda proporcionada por una tercera persona para la realización de un suicidio, ante la solicitud de una persona enferma, proporcionándole los fármacos necesarios para que ella misma se los administre.

- **Eutanasia**: se entiende como el acto deliberado de dar fin a la vida de una persona que padece una enfermedad avanzada o terminal, a petición expresa de esta, y en un contexto médico. Así, las características de la eutanasia son: activa, directa, voluntaria y médica. La eutanasia no es en sí un acto médico, según ha declarado la Organización Médica Colegial (OMC), ya que no restablece la salud ni preserva la vida.

  La Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia (LORE), legaliza y regula el derecho a la eutanasia en España. Regula el derecho a la eutanasia o al suicidio asistido para aquellos que sufren «una enfermedad grave e incurable», o un «padecimiento crónico e imposibilitante» que suponga una pérdida mayor de la autonomía y que provoque «un sufrimiento físico o psíquico constante e intolerable»; así como los trámites legales de solicitud a realizar para su aplicación y el proceso de ejecución. La LORE expone que toda persona mayor de edad y de nacionalidad española, con residencia legal o con certificado de empadronamiento que acredite al menos doce meses de permanencia en España puede acceder a la misma, siempre y cuando la enfermedad que padezca cumpla los criterios de gravedad, pérdida de autonomía e incurabilidad mencionados anteriormente, y se tenga una capacidad de tomar la decisión «de forma autónoma, consciente, informada» y sin presión de terceros[15].

11. CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y NEUROLOGÍA

Las enfermedades neurológicas son causa importante de pérdida de funcionalidad a la hora de manejar un vehículo por lo que la legislación es específica en cuanto a las que más frecuentemente afectan a la capacidad de conducción. El Reglamento General de conductores indica en los criterios de aptitud para obtener o prorrogar el permiso o licencia de conducción que «no deben existir enfermedades del sistema nervioso central que produzcan disminución importante de las funciones cognitivas, motoras, sensitivas, sensoriales o de coordinación, o movimientos anormales de cabeza, tronco o extremidades, que puedan interferir en el adecuado control del vehículo»[16]. Cabe destacar por sus implicaciones y frecuencia, dos procesos muy frecuentes:

- **Epilepsia**: la epilepsia es una enfermedad que por sí misma y por las implicaciones de su tratamiento puede suponer un riesgo importante a la hora de conducir vehículos. Por ello es necesario establecer en qué supuestos está permitido conducir, individualizar con cada paciente según tipo de crisis y tratamiento, determinar cuál es el papel del médico a la hora de informar y aconsejar al paciente en este aspecto. Existe un mayor riesgo de accidentes automovilísticos en población con epilepsia y los principales factores de riesgo son[17]:

  - **Posibilidad de presentar una crisis durante la conducción**: influenciado por el periodo libre de crisis, la mala adherencia terapéutica, historia de abuso de sustancias, accidentes de tráfico previos relacionados con crisis o recurrencia frecuente de crisis después de intervalos libres de ellas.

  - **Daño cerebral estructural o funcional** que ocasione déficits neurológicos.

- **Fármacos antiepilépticos**: tanto por mala adherencia terapéutica como por efectos secundarios (somnolencia, ataxia, mareo, dificultad para concentrarse y lentitud psicomotora).

  La mayoría de crisis relacionadas con accidentes son crisis focales con alteración de la consciencia, y también crisis tónico-clónicas de origen focal o generalizado. El tipo de crisis y el intervalo libre de crisis hoy en día son los parámetros más empleados para estimar el riesgo para la conducción y por tanto los requisitos para la conducción de personas con epilepsia (Tabla 3). Los neurólogos que asistan en su práctica clínica a los pacientes con epilepsia deben informar al paciente de cuáles son las restricciones y la legislación vigente que regula la conducción de vehículos en su caso, individualizando según cada caso.

- **Ictus**: en pacientes que han sufrido un ictus, hay dos factores que influyen en la capacidad de conducción:

  - **Las secuelas que se produzcan a consecuencia del ictus**, que pueden reducir la capacidad para conducir vehículos de motor.

  - **El riesgo de recurrencia**. En los casos de accidente isquémico transitorio (AIT) dada la reversibilidad rápida de los síntomas este será el único factor.

  Según el Reglamento General de Conductores el paciente que ha sufrido un AIT no puede conducir hasta que hayan transcurrido, al menos, seis meses sin síntomas neurológicos. Además establece que no deben conducir los pacientes que hayan sufrido un ictus isquémico o hemorrágico hasta al menos doce meses después de establecidas las secuelas. En la fase de secuelas, no debe existir disminución importante de las funciones cognitivas, motoras, sensitivas, sensoriales o de coordinación, o movimientos anormales de cabeza, tronco o extremidades, que puedan interferir en el adecuado control del vehículo.

12. INCAPACITACIÓN

Las enfermedades neurológicas, por sus características son frecuentemente causa de afectación de la voluntad y autogobierno de las personas a las que afectan, lo que puede suponer un riesgo para sí misma y para terceros, por lo que tradicionalmente era posible poner en marcha un proceso judicial para incapacitar a dicha persona, controlando y limitando su poder de decisión. Actualmente este procedimiento se ha actualizado; se ha abolido el término «incapacitación» para sustituirlo por «medidas de apoyo a las personas con discapacidad»[18].

Esta actualización ha supuesto un cambio del sistema, en el que predominaba la sustitución de la toma de decisiones por otro basado en el respeto de los derechos, voluntad y preferencias de las personas con discapacidad, de forma que dichas medidas se adapten a la situación particular de cada persona y que esté sujeto a evaluaciones periódicas.

Tabla 3. Resumen de los requisitos para la conducción de personas con epilepsia

	Conducción privada	Conducción profesional
Crisis con alteración de la consciencia o sobre la capacidad de actuar	1 año sin crisis	10 años sin crisis, sin FAE (sin patología cerebral + EEG sin actividad)
Crisis solo durante el sueño	1 año con crisis solo durante el sueño	10 años con crisis solo durante el sueño, sin FAE (sin patología cerebral + EEG sin actividad)
Crisis sin alteración de la consciencia o sobre la capacidad de actuar	1 año solo con crisis sin alteración de la consciencia o sobre la capacidad de actuar	1 año solo con crisis sin alteración de la consciencia o sobre la capacidad de actuar sin FAE
Crisis provocadas	6 meses sin crisis	1 año sin crisis, sin FAE
Primera crisis no provocada	6 meses sin crisis	5 años sin crisis, sin FAE
Crisis relacionadas con cambios o retirada de tratamientos	1 año sin crisis	No se admiten FAE

FAE: fármaco antiepiléptico.
Adaptado de Arias Rivas S, *et al*. Manual de Neurología y Conducción. Madrid: Ediciones SEN, 2021.

La nueva reforma considera que la capacidad jurídica (titularidad de los derechos) y capacidad de obrar (ejercicio de esos derechos) no pueden separarse, y que ambas resultan inherentes a la condición de persona humana, por lo que no pueden limitarse ni modificarse, pero sí debe darse apoyo a la persona que lo precise mediante distintas actuaciones.

El procedimiento actual consiste en primer lugar en la solicitud, ya sea por las personas afectadas o familiares o por el ministerio fiscal, tras lo cual el tribunal realiza una valoración basándose principalmente en entrevistas con el afectado y las personas allegadas y en el dictamen pericial de los profesionales implicados especializados de los ámbitos social y sanitario, que aconsejen las medidas de apoyo que resulten idóneas en cada caso. Finalmente se dictará sentencia y se establecerán las medidas de apoyo necesarias.

Este modelo de apoyo se articula sobre las siguientes medidas y figuras:

- **Medidas de naturaleza voluntaria**: las establecidas por la persona con discapacidad, en las que designa quién debe prestarle apoyo y con qué alcance. Puede ir acompañada de las salvaguardas necesarias para garantizar en todo momento el respeto a la voluntad, deseos y preferencias de la persona.

- **Guarda de hecho**: medida informal de apoyo que puede existir cuando no haya medidas voluntarias o judiciales que se estén aplicando eficazmente. Necesita autorización judicial.

- **Curatela**: medida formal de apoyo que se aplicará a quienes precisen el apoyo de forma continuada. Su extensión vendrá determinada en la correspondiente resolución judicial en armonía con la situación y circunstancias de la persona.

- **Defensor judicial**: procederá cuando la necesidad de apoyo se precise de forma ocasional, aunque sea recurrente.

Si no es posible determinar la voluntad, deseos y preferencias de la persona, las medidas de apoyo podrán incluir funciones representativas. Las medidas de apoyo, tomadas por la autoridad judicial, deben ser revisadas como mucho cada 6 años. No podrán ejercer ninguna de las medidas de apoyo quienes presten servicios asistenciales, residenciales o similares en virtud de una relación contractual[19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Código de Deontología Médica, Guía de ética médica. 2011. URL: www.cgcom.es [07.03.2023]
2. Ara JR. Bioética y Neurología. In Zarranz JJ, Neurología. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 814-819.
3. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
4. Moreno Madrid F. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CGCOM). Organización Médica colegial de España. Responsabilidad del Médico Interno Residente. Madrid: 2018.
5. Orden SCO/528/2007, de 20 de febrero, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Neurología. BOE núm. 59, de 9 de marzo de 2007: 10298-10306.
6. Villanueva Cañadas E. Medicina legal y toxicología. Barcelona: Elsevier; 2004, 6ª ed.
7. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002: 40126-40132.
8. Agencia Española para la Protección de Datos. Guía para profesionales del sector sanitario. 2022. URL: https://www.aepd.es/es/documento/guia-profesionales-sector-sanitario.pdf [07.03.2023]
9. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE núm. 294, de 06 de diciembre de 2018.
10. Ministerio de Sanidad. Informe de Agresiones a profesionales del Sistema Nacional de Salud 2021. 2022. URL: https://www.sanidad.gob.es/areas/profesionesSanitarias/agresiones/docs/InformeAgresionesProfSNSalud2021.pdf [07.03.2023]
11. Ley Orgánica 1/2015, de 30 de marzo, por la que se modifica la Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal. BOE núm. 77, de 31 de marzo de 2015: 27061- 27176.
12. Ministerio de Interior. Secretaría de Estado de Seguridad. Instrucción 3/2017 de la Secretaría de Estado de Seguridad sobre medidas policiales a adoptar frente a agresiones a profesionales de la salud. 2017.
13. Palacios G, Herreros B, Pacho E. Rechazo a las actuaciones médicas. Rev Clin Esp 2014;214(7):389-395.
14. Guijarro Castro C, García-Ramos García R, Escamilla Sevilla F. Manual básico de la SEN sobre el Final de la Vida y la Ley de la Eutanasia. Madrid: Ediciones SEN, 2021.
15. Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia. BOE núm. 72, de 25 de marzo de 2021: 34037-34049.

16. Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo, Reglamento general de conductores. BOE núm. 138, 8 de junio de 2009.
17. Arias Rivas S, Íñiguez Martínez C, Láinez Andrés JM. Manual de Neurología y Conducción. Madrid: Ediciones SEN, 2021.
18. Instrumento de Ratificación de la Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad, hecho en Nueva York el 13 de diciembre de 2006. BOE núm. 96, de 21 de abril de 2008: 20648-20659.
19. Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica. BOE núm. 132, de 03/06/2021.

CAPÍTULO 101

Escalas de interés en neurología clínica

Juan Carlos Romero Fábrega
Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Cristóbal Carnero Pardo
FIDYAN Neurocenter, Granada.

1. QUÉ ES UNA ESCALA

Según el Diccionario de la Real Academia Nacional de Medicina, una escala es una «sucesión o serie ordenada de valores distintos de una misma categoría, establecida por convenio y utilizada por lo general para medir o valorar la intensidad de un fenómeno, las propiedades de una sustancia o una característica determinada»[1]. En la práctica, llamamos escala a cualquier medición clínica que obtenga una puntuación ordinal[2], que permita un orden estandarizado relacionado con la intensidad del fenómeno que se mide[3].

Las escalas nacen de la necesidad de objetivar, cuantificar y universalizar un fenómeno. Con ellas podemos medir y comparar nuestra evaluación con la de una población estudiada, hacer un seguimiento del paciente, monitorizar la respuesta a un tratamiento y hacer investigación científica. La mayoría de las mediciones clínicas, no biológicas (o de laboratorio), responden a un sistema de medida ordinal (escalar) en el que se ordenan los síntomas, signos y problemas bajo unas directrices estandarizadas y reproducibles[4]; un fácil ejemplo de ello es la *Medical Research Council Muscle Scale*, una escala clínica de uso generalizado para hacer una graduación de la fuerza muscular[5]. Incluso, de forma intuitiva cuando desconocemos una herramienta de medida concreta, los médicos nos acogemos a términos escalares para describir aquello que observamos y exploramos; términos como «atrofia» e «hipertrofia» atribuyen un grado de intensidad (un orden patológico) al fenómeno explorado.

Las pruebas o test también se utilizan para la medición y cuantificación pero, a diferencia de las escalas, requieren la aplicación estandarizada de una situación experimental que sirve como estímulo para obtener una conducta observable y medible[6]. Escalas y test o pruebas no son incompatibles, de hecho, muchas escalas contienen, o incluso son, pruebas o test con medición ordinal (ej.: la *National Institutes of Health Stroke Scale*[7] contiene pruebas).

En definitiva, las escalas se hallan prácticamente en cualquier acto médico, las necesitamos para comunicarnos y hacer cuantificables y universales los fenómenos clínicos. En neurología, existen escalas simples y complejas tanto en la práctica clínica como en técnicas de laboratorio y de neuroimagen. Se ha considerado que el número de escalas desarrolladas para una enfermedad es un indicador del esfuerzo médico y social por combatirla[8]. Conocer las principales escalas usadas en nuestra especialidad y en las distintas áreas que la integran es importante en la formación de cualquier neurólogo clínico.

2. TIPOS DE ESCALAS

Algunos autores atienden al tipo de variables que conforman las escalas para sistematizarlas[9]. Desde un punto de vista elemental, podemos dividirlas en simples y complejas dependiendo de si emplean una o múltiples variables en su análisis[4,8]; por ejemplo, la *Modified Ashworth Scale*[10] es una escala simple al evaluar una sola variable (tono muscular), mien-

tras que la *Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease*[11] es compleja al estar integrada por varios dominios.

Otra forma útil de clasificarlas es en unidimensionales, cuando analizan un solo tipo de síntoma, signo o categoría clínica (como puede ser el déficit motor), o multidimensionales (como la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*[12], constituida por diferentes partes que valoran desde aspectos motores hasta actividades de la vida diaria)[4,8]. Aunque la mayoría de las escalas son utilizadas directamente por el profesional, existen algunas de autoevaluación, que son cumplimentadas por el paciente o por sus familiares.

En neurología existen múltiples escalas utilizadas transversalmente entre las distintas disciplinas que la conforman[9] y muchas de ellas son también comunes con otras especialidades médicas, como el Índice de Barthel[13]. El sistema más práctico y habitual es clasificarlas por subespecialidades. Este método, contemplado frecuentemente en recursos electrónicos[14] y plasmado también en libros y guías especializados, provee como principal ventaja la consulta rápida y dirigida según las necesidades clínicas.

3. PRINCIPALES ESCALAS UTILIZADAS EN NEUROLOGÍA

Saber dónde consultar y obtener las principales escalas empleadas en neurología es de gran utilidad para el ejercicio clínico. Destacamos los recursos online de las distintas sociedades y academias neurológicas por su fácil acceso y la actualización periódica de la información. En la sección dedicada a los grupos de estudio de la página web de la Sociedad Española de Neurología tenemos acceso a múltiples enlaces y escalas escogidos por los expertos responsables de las diferentes áreas[15]. Otra fuente útil la hallamos en la web de la European Academy of Neurology[14], donde además se encuentran enlaces directos para adquirirlas. El texto español *Más de 100 escalas en Neurología* es otro valioso recurso bibliográfico que puede servir para un análisis más pormenorizado del tema[4].

Se expondrá a continuación una selección de escalas usadas en nuestra especialidad (Tabla 1). La ambición de este listado no es recogerlas todas y explicarlas en detalle, sino hacer una breve descripción de algunas de ellas consideradas como más relevantes en la práctica clínica neurológica.

3.1 Exploración general

- ***Medical Research Council Muscle Scale***[5]: divide la intensidad de la fuerza en 6 categorías (0: no contracción muscular; 1: contracción visible o palpable sin movimiento; 2: movimiento a favor de la gravedad; 3: movimiento en contra de la gravedad sin resistencia; 4: movimiento contra una resistencia moderada; 5: fuerza normal, movimiento contra una resistencia plena). Existe una variante en la que el grado 4 puede adoptar tres clasificaciones diferentes (4-, 4, 4+).

- **Escala modificada de Ashworth**[10]: evalúa el tono muscular y la espasticidad. Constituida por 6 grados: 0, 1, 1+, 2, 3, 4 (0: sin incremento en el tono muscular; 4: rigidez en flexión o extensión).

- **Escala para los reflejos tendinosos**[16]: por convenio, la intensidad del reflejo se gradúa de la siguiente forma: 0: no hay respuesta; 1+: presente pero disminuido; 2+: normal; 3+: exaltado; 4+: clonus.

- **Escala de Tinetti**[17]: analiza el equilibrio. Se requiere la colaboración activa del paciente al explorar el equilibrio y la estabilidad en 16 posiciones diferentes.

- **Escala de Sandin-Smith**[18]: clasifica la estabilidad en 4 categorías (1: imposible mantener una posición estática; 2: mantiene una postura estática sin dificultad, pero no puede realizar actividades; 3: mantiene una postura estática, pero necesita asistencia para el lado parético; 4: no presenta limitación).

3.2 Escalas funcionales

Algunas escalas funcionales diseñadas para enfermedades concretas se exponen en los apartados donde corresponden a dichas patologías.

- **Índice de Barthel**[13]: valora actividades básicas de la vida diaria. Está conformada por los siguientes 10 ítems: comer, trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse o ducharse, desplazarse, subir y bajar escaleras, vestirse y desvestirse, control de las heces y control de la orina. La puntuación total discurre entre 0 y 100 (<20: dependencia total; 100: independencia).

Tabla 1. Principales escalas usadas en neurología clínica (Parte 1)

Área de estudio	Escalas
Exploración general	- *Medical Research Council Muscle Scale* - Escala modificada de Ashworth - Escala para los reflejos tendinosos - Escala de Tinetti - Escala de Sandin-Smith
Escalas funcionales	- Índice de Barthel - Índice de Katz - Escala de Lawton y Brody
Alteraciones neuropsiquiátricas y conductuales	- *Beck Anxiety Inventory* - *Geriatric Depression Scale* - *Apathy Evaluation Scale* - *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* (NPI-Q)
Ataxias	- *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS) - *Scale for the Assessment and Rating for Ataxia* (SARA)
Cefaleas	- Escala Visual Analógica (EVA) - Escala Numérica Verbal - *Migraine Disability Assessment Scale* (MIDAS) - *Headache Impact Test* (HIT-6)
Cerebrovascular	- *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) - *Modified Rankin Scale* (mRS) - *Rapid Arterial Occlusion Evaluation* (RACE) - ABCD2 - *Risk of Paradoxical Embolism Score* (RoPE)
Cognición y demencias	- *Global Deterioration Scale* (GDS) - *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) - *Functional Activities Questionnaire* (FAQ) - Escala de demencia de Blessed - AD-8 (*Alzheimer Disease 8*) - *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE)
Coma y nivel de conciencia	- Escala de coma de Glasgow - Escala de coma de Innsbruck - *Disability Rating Scale* (DRS) - *Coma/Near-Coma Scale* (CNC)
Cuidados paliativos	- *IPOS Neuro* - *Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life* (Seiqol)
Enfermedades del sistema nervioso autónomo	- COMPASS 31 (*Composite Autonomic Symptom Score*) - *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction* (SCOPA-AUT)
Enfermedades desmielinizantes y neuroinmunología	- *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) - *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) - *Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis* (CASE)
Epilepsia	- *Engel Epilepsy Surgery Outcome Scale* - *ILAE Classifications of Postoperative Seizure Outcome* - *Status Epilepticus Severity Score* (STESS) - *Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus* (EMSE)

Tabla 1. Principales escalas usadas en neurología clínica (Parte 2)

Área de estudio	Escalas
Neuromuscular	- *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* (ALSFRS-R) - Clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) - Clasificación de Hughes
Trastornos del movimiento	- *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) - *Non-Motor Symptoms Scale* (NMSS) - Escala de Hoehn-Yahr - Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab & England - *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ39)
Trastornos del sueño	- *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) - *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)

- **Índice de Katz**[19]: evalúa el grado de independencia en actividades básicas de la vida diaria. Constituida por los siguientes 6 ítems: baño, vestido, uso del retrete, movilidad, continencia y alimentación. Se otorga un punto a cada uno de los ítems en los que se es independiente (6: completamente independiente; 0: muy dependiente).

- **Escala de Lawton y Brody**[20]: evalúa actividades instrumentales de la vida diaria. Está formada por 8 dominios: uso del teléfono, compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, manejo de la medicación y asuntos económicos. Intervalo de puntuación: 0-8 (8 puntos expresarían una independencia total). Una limitación de la escala es la diferencia cultural entre sexos en la realización de varias de las habilidades analizadas.

3.3 Alteraciones neuropsiquiátricas y conductuales

- ***Beck Anxiety Inventory***[21]: evalúa ansiedad. Es cumplimentado por el propio paciente. Está constituido por 21 ítems que se califican del 0 al 3 (0-21: ansiedad muy baja; 22-35: ansiedad moderada; ≥36: ansiedad severa).

- ***Geriatric Depression Scale***[22]: analiza depresión. Existen una forma abreviada y otra más extensa. La forma abreviada está formada por 15 preguntas que rellena el propio paciente; cada pregunta puntúa 1 (≥5 sugiere depresión).

- ***Apathy Evaluation Scale***[23]: constituida por 18 ítems que evalúan la posibilidad de un estado apático. Puede ser rellenada por el propio paciente.

- ***Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*** (NPI-Q)[24]: valora sintomatología neuropsiquiátrica. Conformado por 12 ítems que abordan síntomas como la desinhibición, la depresión y la agitación. Es cumplimentado habitualmente por el cuidador. La puntuación de cada ítem comprende entre 0 (síntoma no presente) y 3 (presente de forma severa). Para cada síntoma contiene también una evaluación del grado de estrés en el cuidador (0-5).

3.4 Ataxias

- ***International Cooperative Ataxia Rating Scale*** (ICARS)[25,26]: contiene las siguientes 4 subescalas: trastornos posturales y de la marcha, ataxia de extremidades, disartria y trastornos oculomotores. Formada por un total de 19 ítems.

- ***Scale for the Assessment and Rating for Ataxia*** (SARA)[27,28]: se considera una escala fiable para la evaluación de las ataxias de cualquier etiología, pero no tiene en cuenta síntomas extracerebelosos. Analiza estos 8 ítems: marcha, postura, sedestación, habla, persecución de los dedos, prueba dedo-nariz, movimientos alternantes rápidos, prueba talón-espinilla. Puntuación máxima: 40.

3.5 Cefaleas

- **Escala Visual Analógica (EVA)**[29]: consiste en una línea horizontal de 10 cm donde el paciente marca el grado de dolor. La medida se expresa en cm y discurre entre 0 (ausencia de dolor) y 10 (dolor máximo).

- **Escala Numérica Verbal**[30]: el paciente indica el nivel de dolor comprendido entre 0 (nulo dolor) y 10 (máximo dolor). Se trata de una forma sencilla y rápida de cuantificar el síntoma en la práctica clínica habitual.

- ***Migraine Disability Assessment Scale*** (MIDAS)[31]: evalúa la discapacidad causada por la migraña empleando cinco preguntas que analizan los días con afectación en los últimos tres meses (0-5: discapacidad nula o mínima; 6-10: discapacidad leve; 11-20: discapacidad moderada; ≥21: discapacidad grave).

- ***Headache Impact Test*** (HIT-6)[32]: valora el impacto del dolor de cabeza a partir de seis preguntas. El intervalo de puntuación total discurre entre 36 y 78 (≤49: poco o ningún impacto; 50-55: leve; 56-59: importante; ≥60: severo).

3.6 Cerebrovascular

- ***National Institutes of Health Stroke Scale*** (NIHSS)[7]: utilizada en la evaluación del ictus. Está dividida en 11 ítems que tratan de evaluar sistemáticamente la existencia de un déficit neurológico focal. La principal limitación es la subestimación de síntomas clínicos relacionados con territorios vasculares diferentes a la arteria cerebral media.

- ***Modified Rankin Scale*** (mRS)[33]: mide grados de discapacidad relacionados con la patología cerebrovascular. Su uso clínico está muy extendido y se ha utilizado en múltiples estudios de referencia. Comprendida por 7 categorías clínicas (0: asintomático; 1: sin discapacidad significativa; 2: discapacidad leve; 3: discapacidad moderada; 4: discapacidad moderadamente grave; 5: discapacidad grave; 6: fallecimiento).

- ***Rapid Arterial Occlusion Evaluation*** (RACE)[34]: está integrada por 5 ítems: paresia facial, paresia braquial, paresia crural, desviación oculocefálica, afasia-agnosia-asomatognosia-anosognosia. La puntuación discurre entre 0 y 9 (>4: alta sospecha clínica de oclusión de gran vaso).

- **ABCD2**[35]: determina el riesgo de sufrir un ictus en los siguientes días tras padecer un accidente isquémico transitorio (AIT). Las variables que tiene en cuenta son: edad (*age*), presión arterial (*blood pressure*), características clínicas (*clinical features*), duración del AIT (*duration of symptoms*) y presencia de diabetes mellitus (*diabetes*). La puntuación total va de 1 a 7 (1-3: bajo riesgo; 4-5: riesgo moderado; 6-7: alto riesgo).

- ***Risk of Paradoxical Embolism Score*** (RoPE)[36]: calcula la probabilidad de que un ictus sea debido a un foramen oval permeable en el corazón. Para su análisis se tienen en cuenta la edad y otras características clínicas (como factores de riesgo vascular). Puntuación total: 0-10 (≥7: riesgo alto).

3.7 Cognición y demencias

En neurología, un test psicométrico tiene como objetivo principal la detección de un problema en la función cognitiva. Exponer una selección de pruebas neuropsicológicas de diseño escalar rebasa sobremanera el objetivo de este tema en tanto que la neuropsicología es una disciplina compleja que necesita de una desarrollada exposición para una adecuada aplicación clínica. En este apartado se reseñan algunas escalas ideadas para el paciente con deterioro cognitivo y que integran una valoración funcional.

- ***Global Deterioration Scale*** (GDS)[37]: es una clasificación muy utilizada en la clínica para caracterizar el estado funcional global del paciente con deterioro cognitivo. Está constituida por 7 categorías: GDS 1: ausencia de alteración cognitiva; GDS 2: defecto cognitivo muy breve; GDS 3: defecto cognitivo leve; GDS 4: defecto cognitivo moderado; GDS 5: defecto cognitivo moderado-grave; GDS 6: defecto cognitivo grave; GDS 7: defecto cognitivo muy grave.

- ***Clinical Dementia Rating Scale*** (CDR)[38]: está formada por los siguientes 6 ítems (3 cognitivo y 3 funcionales): memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, vida social, hogar y aficiones, cuidado personal. Las categorías clínicas son: CDR 0: sano; CDR 0,5: demencia cuestionable; CDR 1: demencia leve; CDR 2: demencia moderada; CDR 3: demencia grave. El ítem «memoria» tiene preferencia en la evaluación.

- ***Functional Activities Questionnaire*** (FAQ)[39]: se trata de un cuestionario de actividades conformado por 10 ítems que son puntuados de 0 a 3. Puntuación total: 0-30 (un punto de corte de 9 puede indicar dificultad funcional o deterioro cognitivo).

- **Escala de demencia de Blessed**[40]: se basa en la información aportada por un familiar o cuidador del paciente. Está integrada por 22 ítems clasificados en tres dominios diferentes: cambios en la ejecución de las actividades diarias, cambios en los hábitos y cambios en la personalidad y conducta. La puntuación total se expresa por separado para cada dominio.

- **AD-8**[41]: es un breve cuestionario al informador compuesto por 8 preguntas que valoran las siguientes áreas: memoria, orientación temporal, juicio-decisiones y funcional. Cada ítem puntúa 1; puntuación total: 0-8 (punto de corte para deterioro cognitivo: 3-4).

- ***Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*** (IQCODE)[42,43]: es un cuestionario al informador creado originalmente con 26 ítems que valoran aspectos cognitivos y funcionales. Posteriormente se publicó una versión corta de 16 ítems.

3.8 Coma y nivel de conciencia

- **Escala de coma de Glasgow**[44]: es las más utilizada para cuantificar el nivel de conciencia con independencia de la etiología. Evalúa 3 dominios: apertura de los ojos (4 puntos), respuesta verbal (5 puntos), respuesta motora (6 puntos). La puntuación total comprende entre 3-15. Existen versiones modificadas para aplicación en edad pediátrica.

- **Escala de coma de Innsbruck**[45]: se fundamenta en la evaluación de 4 variables: apertura ocular, respuesta verbal, respuesta motora y estado pupilar. La puntuación total oscila entre 0 (coma profundo) y 23 (estado normal de conciencia).

- ***Disability Rating Scale*** (DRS)[46]: se diseñó para el seguimiento de pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico severo. Consta de 8 ítems en 4 categorías: despertar, conciencia y capacidad de respuesta; capacidad cognitiva para actividades de autocuidado; dependencia de otros; adaptación psicosocial. Puntuación total: 0-30 (0: ninguna discapacidad; 1: discapacidad leve; 2-3: discapacidad parcial; 4-6: moderada; 7-11: moderadamente severa; 12-16: severa; 17-21: extremadamente severa; 22-24: estado vegetativo; 25-29: estado vegetativo extremo; 30: muerte).

- ***Coma/Near-Coma Scale*** (CNC)[47]: diseñada para medir pequeños cambios clínicos en pacientes en estado de coma grave o vegetativo. Se ideó como una extensión de la DRS. Se puntúan 11 ítems y se asigna al paciente a uno de los siguientes 5 niveles: 0: no coma; 1: cercano al coma; 2: coma moderado; 3: coma marcado; 4: coma extremo.

3.9 Cuidados paliativos

- ***IPOS Neuro***[48]: evalúa la gravedad de los síntomas, preocupaciones y aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes que padecen enfermedades neurológicas de larga duración. Existe una versión larga constituida por 45 ítems y otra versión abreviada de 8 ítems. Puede ser cumplimentada por el paciente.

- ***Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life*** (Seiqol)[49]: es un instrumento de medida de la calidad de vida cumplimentado por el profesional a través de una entrevista clínica semiestructurada. La recogida de la información es complicada y no puede ser empleado en pacientes con demencia. Se tienen en cuenta las prioridades y valores personales de cada persona. La puntuación total varía entre 0 y 100 (100 es la mejor calidad de vida percibida).

3.10 Enfermedades del sistema nervioso autónomo

- ***Composite Autonomic Symptom Score*** (COMPASS 31)[50]: valora síntomas disautonómicos. Consta de 31 preguntas referidas a 6 dominios diferentes: intolerancia ortostática, vasomotor, secretomotor, gastrointestinal, vejiga urinaria y pupilomotor. La puntuación total oscila entre 0 y 100 (mayor cuanta más severidad de los síntomas).

- ***Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction*** (SCOPA-AUT)[51]: desarrollada para la valoración de síntomas disautonómicos en la enfermedad de Parkinson y en la atrofia multisistémica. Consiste en 25 preguntas autocumplimentasas que evalúan los siguientes dominios: gastrointestinal, urinario, cardiovascular, termorregulatorio, pupilomotor y sexual.

3.11 Enfermedades desmielinizantes y neuroinmunología

- ***Expanded Disability Status Scale*** (EDSS)[52]: es la escala clínica más utilizada en esclerosis múltiple. Cuantifica discapacidad a partir de una evaluación neurológica multisistémica (función piramidal, cerebelo, tronco del encéfalo, sensibilidad, visión, función intestinal, vejiga urinaria y estado mental) que clasifica al paciente en 20 categorías, que van desde el 0.0 (examen neurológico normal) hasta el 10.0 (muerte por esclerosis múltiple).

- ***Multiple Sclerosis Functional Composite*** (MSFC)[53]: es una escala multidimensional que mide discapacidad en esclerosis múltiple a partir del análisis de 3 componentes: destreza del brazo y de la mano, marcha y cognición. Muestra más sensibilidad a los cambios clínicos que la EDSS.

- ***Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis*** (CASE)[54]: analiza la gravedad de una encefalitis autoinmune a partir de la evaluación de 9 ítems: crisis epilépticas, trastorno de la memoria, síntomas psiquiátricos (como alucinaciones o desinhibición), alteración de la conciencia, problemas del lenguaje, discinesias, inestabilidad de la marcha o ataxia, alteración tronco-encefálica y debilidad motora. Cada ítem es calificado del 0 al 3 (puntuación total: 0-27).

3.12 Epilepsia

- ***Engel Epilepsy Surgery Outcome Scale***[55]: clasifica los resultados de pacientes epilépticos intervenidos. Constituida por 4 clases (I: sin convulsiones incapacitantes; II: pocas crisis incapacitantes, casi sin crisis; III: mejoría significativa; IV: sin mejoría significativa). Cada clase está dividida en categorías específicas.

- ***ILAE Classifications of Postoperative Seizure Outcome***[56]: se trata de una clasificación propuesta por la ILAE (como alternativa a la clasificación de Engel) que ordena la situación clínica de los pacientes epilépticos tras haberse sometido a cirugía de la epilepsia. Las categorías son: 1: completamente libre de crisis, no auras; 2: solamente auras, sin otro tipo de crisis; 3: de 1 a 3 días con crisis al año (±auras); 4: de cuatro días con crisis al año a una reducción mayor del 50 % respecto a las crisis iniciales (±auras); 5: días con crisis entre el 50 % y el 100 % respecto a las iniciales (±auras); 6: más del 100 % de días con crisis respecto a las iniciales (±auras).

- ***Status Epilepticus Severity Score*** (STESS)[57]: herramienta para predecir la mortalidad en el estado epiléptico sin valorar la situación previa ni la comorbilidad. Consta de cuatro variables: antecedentes de crisis epilépticas (0-1 puntos), edad (0-2 puntos), tipo de crisis (0-2 puntos) y nivel de conciencia (0-1 puntos). Puntuación total: 0-6 (≤2: alta probabilidad de supervivencia).

- ***Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus*** (EMSE)[58]: predice mortalidad en pacientes con estado epiléptico. Tiene en cuenta las siguientes variables: etiología (2-65 puntos), características electroencefalográficas (0-60 puntos), comorbilidad (10-60 puntos) y edad (1-10 puntos). La puntuación es proporcional al riesgo de mortalidad.

3.13 Neuromuscular

- ***Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*** (ALSFRS-R)[59]: diseñada para evaluar el grado de discapacidad y severidad de la esclerosis lateral amiotrófica. Está conformada por 12 ítems que puntúan de 0 a 4 (0: peor estado; 4: mejor estado) y que se agrupan en cuatro categorías: función bulbar, función motora fina, función motora gruesa y función respiratoria. Puntuación total: 0-48.

- **Clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America** (MGFA)[60]: estadifica la situación clínica del paciente con miastenia *gravis* en los siguientes grados: I: debilidad ocular; II debilidad generalizada leve (a: predominio en musculatura apendicular o axial; b: predominio en musculatura bulbar); III: debilidad generalizada moderada (a: predominio en musculatura apendicular o axial; b: predominio en musculatura bulbar); IV: debilidad generalizada severa (a: predominio en musculatura apendicular o axial; b: predominio en musculatura bulbar); V: crisis miasténica que precisa asistencia respiratoria. Es una modificación de la previa de Osserman-Genkins[61].

- **Clasificación de Hughes**[62]: evalúa la discapacidad secuelar a un síndrome de Guillain-Barré (0: normal; 1: síntomas y signos leves, capaz de

correr; 2: capaz de caminar 5 metros o más sin asistencia, pero no puede correr; 3: capaz de caminar 5 metros con ayuda; 4: no puede caminar, confinado a una cama o a una silla; 5: ventilación asistida; 6: fallecimiento).

3.14 Trastornos del movimiento

- ***Unified Parkinson's Disease Rating Scale*** (MDS-UPDRS)[12]: recomendada por la Movement Disorder Society, está constituida por 4 partes: I: estado mental, de comportamiento y humor; II: actividades de la vida diaria; III: examen motor; IV:complicaciones de la terapia.

- ***Non-Motor Symptoms Scale*** (NMSS)[11]: valora los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. Consta de 9 dominios (1: cardiovascular incluyendo caídas; 2: sueño y fatiga; 3: ánimo y cognición; 4: problemas de percepción y alucinaciones; 5: atención y memoria; 6: tracto gastrointestinal; 7: urinario; 8: función sexual; 9: miscelánea). En cada ítem se evalúan la gravedad del síntoma (0-3 puntos) y la frecuencia con que aparece (1-4 puntos).

- **Escala de Hoehn-Yahr**[63]: en su versión actual, clasifica la enfermedad de Parkinson en 8 estadios según la situación clínica (0: no hay signos de enfermedad; 1: enfermedad exclusivamente unilateral; 1.5: afectación unilateral y axial; 2: afectación bilateral sin alteración del equilibrio; 2.5: afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión; 3: afectación bilateral leve a moderada con cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente; 4: incapacidad grave pero aún capaz de caminar o de permanecer de pie sin ayuda; 5: permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda).

- **Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab & England**[64]: evalúa el grado de discapacidad en sujetos con Parkinson. La clasificación se expone en porcentajes que oscilan entre el 0 % (no mantiene adecuadamente funciones vegetativas como la deglución, función vesical o intestinal. Encamado) y el 100 % (completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas sin lentitud, dificultad o alteraciones. Esencialmente normal. No aprecia ninguna dificultad).

- ***Parkinson's Disease Questionnaire*** (PDQ39)[65]: cuestionario de calidad de vida cumplimentado por el propio paciente, formado por 39 ítems que abordan aspectos físicos, emocionales y funcionales. Cada pregunta es puntuada del 0 (mejor puntuación) al 4 (peor puntuación).

3.15 Trastornos del sueño

- ***Pittsburgh Sleep Quality Index*** (PSQI)[66]: es un cuestionario de calidad del sueño que puede ser cumplimentado por el propio paciente. Está constituido por 19 ítems que se dividen en 7 componentes. La puntuación total oscila entre 0 y 21 (≥6: alteración del sueño).

- ***Epworth Sleepiness Scale*** (ESS)[67]: cuestionario que mide somnolencia diurna y puede ser autocumplimentado. Está conformada por 8 ítems que analizan la probabilidad de quedarse dormido en situaciones cotidianas. Cada ítem se califica del 0 al 3; puntuación total: 0-24 (≥11 indica somnolencia diurna excesiva).

4. CONCLUSIONES

- La neurología es una especialidad clínica compleja que se ha servido a lo largo de los años de distintas escalas para objetivar y cuantificar los fenómenos clínicos que estudia. Existen escalas simples utilizadas con frecuencia en casi todo acto médico y escalas complejas que nos sirven para hacer una evaluación más detallada de una enfermedad. Con ellas podemos trasladar nuestras valoraciones a otros compañeros y hacer un seguimiento fiable del paciente. Son también fundamentales para evaluar el estado de discapacidad y la calidad de vida en el seno de un problema de salud crónico. En investigación, las escalas son completamente necesarias para categorizar los sucesos clínicos, analizar la información y transmitir y comparar los resultados.

- Sin las escalas, la práctica neurológica se asomaría diariamente a un enorme mundo de fenómenos y problemas sin poder nombrarlos ni clasificarlos. Son, en esencia, herramientas científicas de uso obligado cuyo surgimiento representa en cierto modo el desarrollo de nuestra especialidad a lo largo del tiempo. Es

indiscutible para el buen neurólogo la importancia de conocerlas y aplicarlas correctamente en su ejercicio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Panamericana; 2012.
2. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: a practical guide to their development and use, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 1995.
3. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, et al. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. Lancet Neurol. 2007 Dec;6(12):1094-105. Erratum in: Lancet Neurolog. 2008 Jan;7(1):25.
4. Bermejo Pareja FB, Porta-Etessam J, Díaz Guzmán J, et al. Más de cien escalas en Neurología, 2ª ed. Aula Medica; 2008.
5. Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system. Memorandum no. 45. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
6. Hogan TP. Pruebas Psicológicas. Una introducción práctica. Buenos Aires: Manual Moderno; 2004.
7. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al, Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20(7):864-70.
8. Masur H. Scales and Scores in Neurology. Quantification of neurological deficits in reasearch and practice. Stuttgart: Thieme; 2003.
9. Herndon RM. Handbook of neurologic rating scales, 2nd edn. New York: Demos Vermande; 2006.
10. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther. 1987 Feb;67(2):206-7.
11. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease:Results from an international pilot study. Mov Disord. 2007;22(13):1901-11.
12. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 2008;23(15):2129-70.
13. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. Md State Med J. 1965 Feb;14:61-5.
14. Scales and Scores. EAN Scientific Panels. En: https://www.ean.org/research/resources/scales-and-scores [12.04.2023]
15. Grupos de estudio. Sociedad Española de Neurología. En: https://www.sen.es/institucional/estructura/grupos-de-estudio [12.04.2023]
16. Walker HK. Deep Tendon Reflexes (Chapter 72). Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, 3rd edn. Boston: Butterworths; 1990.
17. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1986;34(2):119-26.
18. Sandin KJ, Smith BS. The measure of balance in sitting in stroke rehabilitation prognosis. Stroke. 1990 Jan;21(1):82-6.
19. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA. 1963;185(12):914-9.
20. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969;9:179-186.
21. Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 1988 Dec;56(6):893-7.
22. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of geriatric depression screening: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1982;17(1):37-49.
23. Marin RS, RC Biedrzycki, S Firinciogullari, et al. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res. 1991 Aug;38(2):143-62.
24. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994 Dec;44(12):2308-14.
25. Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. Mov Disord. 2006;21:699-704.
26. Storey E, Tuck K, Hester T, et al. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). Mov Disord. 2004;19:190-2.
27. Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology. 2006;13;66:1717-20.
28. Bürk K, Mälzig U, Wolf S, et al. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). Mov Disord. 2009;15;24:1779-84.
29. Hayes MH, Patterson DG. Experimental development of the graphic rating method. Psychol Bull 1921;18:98-9.
30. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R (eds). Handbook of Pain Assessment. 2nd edn. New York: Guilford Press; 2001:15-34.
31. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, et al. Reliability of the migraine disability assessment score in

a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia. 1999;19:107-14.
32. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Qual Life Res. 2003;12:963-74.
33. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Inter-observer agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19(5):604-7.
34. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorsch M, et al. Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion. Stroke. 2014;45:87-91.
35. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet. 2007;369(9558):283-92.
36. Kent D, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology. 2013;81(7):619-25.
37. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982 Sep;139(9):1136-9.
38. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology. 1993 Nov;43(11):2412-4.
39. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Jr CH, et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982 May;37(3):323-9.
40. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. Blessed-Roth Dementia Scale (DS). Psychopharmacol Bull. 1988;24(4):705-8.
41. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. Neurology. 2005 Aug 23;65(4):559-64.
42. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio demographic correlates, reliability, validity and some norms. Psychol Med. 1989;19(4):1015-22.
43. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation [published erratum appears in Psychol Med 1995 Mar;25(2):437]. Psychol Med 1994; 24(1):145-53.
44. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. Lancet 1974;2:81-4.
45. De'Clari F, Benzer A, Mitterschiffthaler G, et al. Innsbruck coma scale. Intensive Care Med. 1991;17(7):378-86.
46. Rappaport M, Hall KM, Hopkins K, et al. Disability Rating Scale for severe head trauma: coma to community. Arch Phys Med Rehabil 1982;63:118-23.
47. Rappaport M, Dougherty AM, Kelting DL. Evaluation of coma and vegetative states. Arch Phys Med Rehabil 1992;73:628-34.
48. Gao W, Crosby V, Wilcock A, et al. Psychometric Prperties of a Generic, Patient-Centred Palliative Care Outcome Measure of Symptom Burden for People with Progressive Long Term Neurological Conditions. PLoS One. 2016 Oct 25;11(10):e0165379.
49. O'Boyle C, McGee H, Hickey A, et al. The schedule for evaluation of individual quality of life. User manual. Dublin: Department of Psychology, Royal College of Surgeons in Ireland; 1993.
50. Slette DM, Suarez GA, Low PA, et al. COMPASS 31: A Refined and Abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin Proc. 2012 Dec; 87(12):1196-1201.
51. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. Mov Disord. 2004 Nov; 19(11):1306-12.
52. JF Kurtzke. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
53. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, et al. National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The multiple sclerosis functional composite measure.
54. Lim JA, Lee ST, Moon J, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. Ann Neurol. 2019 Mar;85(3):352-8.
55. Engel J. Surgical Treatment of the Epilepsies. Lippincott Williams and Wilkins, 2nd edn; 1993.
56. Wieser WT, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. Epilepsia. 2001;42:282-6.
57. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, et al. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. J Neurol. 2008 Oct;255(10):1561-6.
58. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, et al. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). Neurocrit Care. 2015 Apr;22(2):273-82.
59. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21.
60. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Annals of Thoracic Surgery. 2000;70(1):327-334.
61. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis. N Y State J Med. 1961 Jun 15;61:2076-85.

62. Hughes RA. The concept and classification of Guillain-Barré syndrome and related disorders. Rev Neurol (Paris). 1995 May;151(5):291-4.
63. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967 May;17(5):427-42.
64. Schwab RS, England AC. En Third Symposium on Parkinson's disease. E. And S. Livingstone: Edinburgh;152-157;1969.
65. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing. 1997 Sep;26(5):353-7.
66. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213.
67. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.

CAPÍTULO 102

Investigación y ensayos clínicos en neurología

Ángel Luis Guerrero Peral
Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Yesica González Osorio
Gestión de proyectos, Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Álvaro Sierra Mencía
Enfermería de Investigación, Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Agradecimiento: *al profesor José Carlos Pastor, gran investigador y docente, maestro, referente y amigo, por su lectura crítica de este manuscrito.*

1. INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de Neurología (SEN) publicó en 2010 un documento de consenso sobre estrategias y prioridades de la investigación de enfermedades neurológicas en España[1].

Tiempo después, en 2016, la II Edición del Plan Estratégico Nacional para el tratamiento integral de las Enfermedades Neurológicas (PENTIEN-2) dedicó un capítulo a la realidad de la investigación en neurología, referido fundamentalmente a la década anterior a la publicación del texto[2].

El residente de neurología, el que es o lo ha sido recientemente, a lo largo de su periodo de formación ha acumulado conocimientos y desarrollado aptitudes y competencias. Quizá, incluso, haya tomado contacto con la investigación. En función de su situación personal y las características del servicio en que se ha formado, ese contacto habrá sido mayor o menor, pero con excepciones, se tratará de investigación clínica o traslacional.

En este capítulo no pretendemos hacer un análisis de la situación de la investigación en la neurología en España. Tampoco creemos poder aportar nada sobre estrategias y prioridades de la investigación en enfermedades neurológicas; ese trabajo está ya hecho, aunque desde el 2010 al momento actual el mundo y la neurología hayan cambiado.

El documento de consenso, al definir estrategias y prioridades, y al referirse expresamente al periodo de formación MIR, establece la necesidad de «promover la definición por la Comisión Nacional de la Especialidad de Neurología de unos objetivos para el residente en el área de la investigación clínica y unos criterios explícitos para su evaluación (de la misma manera que se evalúa la actividad asistencial y docente)». También recomienda «promover el desarrollo de un programa práctico individual de investigación durante el periodo MIR, interrumpiendo la práctica asistencial, con objetivos concretos de producción científica y supervisión reglada por tutores capacitados»[1].

La estrategia, como puede ver el lector, ha sido establecida. Es tarea de sus jefes de servicio y tutores docentes aplicarla.

Dicho esto, a lo largo de este capítulo intentaremos presentar al residente un panorama lo más realista posible de lo que es y supone la investigación. Nos gustaría generar en el lector curiosidad, la inquietud por iniciar, con la debida supervisión, una carrera de investigación. Incluso, quizá, consigamos hacer

que el residente y el adjunto joven estimulen a una mayor dedicación de sus jefes y tutores en su desarrollo como posibles investigadores.

2. DEFINIENDO LA INVESTIGACIÓN

La búsqueda de conocimiento sobre nosotros mismos y el mundo que nos rodea es una inquietud humana fundamental. La investigación es una prolongación natural de este deseo, de comprender y mejorar el mundo en que vivimos[3]. Fundamentalmente es un proceso intelectual (método científico), creado hace casi dos siglos y que es una de las herramientas intelectuales más poderosas para resolver problemas.

Investigar no equivale a defender una comunicación o un poster en un congreso, ni siquiera a ser coautor, o incluso escribir una publicación científica. La investigación es algo más complejo y apasionante en lo que la comunicación de resultados es solo una parte y no necesariamente la más estimulante. De hecho, si los pasos anteriores no han sido los adecuados, la comunicación de resultados puede ser frustrante, si de los diferentes congresos o publicaciones no hay reacciones positivas a nuestro trabajo.

El paso previo a un proyecto de investigación debe ser la idea, la pregunta de investigación o hipótesis. De nuestras lecturas, o mejor aún, de nuestra atención cotidiana a pacientes, puede surgir una pregunta. La respuesta a esa pregunta debe generar conocimiento, pero también es deseable que produzca un retorno para el paciente, para el sistema sanitario, y para la sociedad.

Evidentemente generar conocimiento es necesario; hace ya muchos años los investigadores que se dedicaban a estudiar algo tan extraño y aparentemente poco relevante como los retrovirus, se encontraron en el centro del foco, no solo científico, sino también social, cuando se descubrió que la desasosegante epidemia de SIDA era debida a un retrovirus llamado VIH[4].

En cuanto al retorno al paciente, se ha puesto de moda (incluso hay convocatorias públicas de financiación de proyectos de investigación con ese nombre), el concepto de medicina personalizada y de precisión[5]. La hipótesis de investigación busca seleccionar todo lo posible el acto médico, las actitudes diagnósticas y terapéuticas. No solo se busca lo eficaz y seguro, sino predecir la respuesta, tolerancia, y seguridad de ciertas terapias en cada paciente. Esto nos ayudará a evitar medidas inútiles, sobre todo cuando supongan un riesgo para el paciente o un coste difícilmente asumible por el sistema.

El retorno al sistema sanitario se consigue mediante la selección de terapias y aportando conocimiento que favorezca su dimensionamiento. Por ejemplo, un estudio epidemiológico en una comunidad de distrofinopatías[6], puede orientar al sistema de salud de esa comunidad acerca de los medios necesarios para atender y diagnosticar adecuadamente a esos pacientes o si, por ejemplo, es más adecuado desarrollar un determinado recurso diagnóstico o terapéutico, o derivar muestras y/o pacientes a un centro de referencia de enfermedades neuromusculares.

Finalmente, y en cuanto al retorno a la sociedad, la respuesta a la pregunta de investigación puede fortalecer, científica y tecnológicamente, el sistema de I+D+i (investigación, desarrollo e innovación) que cualquier sociedad avanzada intenta desarrollar. En la economía de los países, aunque no siempre se tenga en cuenta, la investigación de hoy será la prosperidad del mañana.

En este punto, nos parece adecuado presentar al lector los diferentes diseños de investigación que nos permitirán abordar las preguntas de investigación. Los diseños de investigación más comúnmente utilizados son[7]:

1) Según nivel de intervención

- **Estudios observacionales**: el estudio se centra en la observación y recopilación de datos sin intervenir activamente en los participantes. Se trata de una de las mejores maneras de iniciarse en investigación. Una descripción clínica o una serie de casos se incluiría en este tipo de estudio.

- **Estudios experimentales**: el estudio evalúa una nueva estrategia terapéutica, bien un medicamento, dispositivo o producto sanitario, novedoso, o en una indicación diferente a las recogidas en su ficha técnica. En el estudio se asigna generalmente de manera aleatorizada, una estrategia terapéutica por motivo del estudio, es decir, que no forma parte de la práctica clínica habitual.

2) Según temporalidad

- **Estudios transversales**: en estos estudios se recopilan datos de una población en un momento específico para obtener la prevalencia de una enfermedad o intentar establecer fenotipos o criterios diagnósticos.

- **Estudios longitudinales**: estos estudios siguen a los participantes a lo largo del tiempo, bien prospectivamente o retrospectivamente, a fin de evaluar cambios en una determinada exposición, una enfermedad, u otros desenlaces de interés.

3) Estudios de revisión

- **Narrativa**

- **Sistemática**

- **Metaanálisis**

  Los diseños de revisión implican la recopilación y el análisis crítico de estudios existentes sobre un tema específico. Sobre todo el metaanálisis es una metodología compleja, que requiere un entrenamiento específico. El lector de las revisiones analizará la metodología con la que se han hecho los estudios, la inclusión o no de todos los estudios disponibles, fijando unos criterios de selección previos y los potenciales conflictos de interés de los autores.

A la hora de elegir el diseño de estudio es necesario priorizar la pregunta de investigación, pero en ocasiones, su elección depende de los recursos disponibles, el medio en el que se lleva a cabo, y ciertas consideraciones éticas.

3. ENSAYOS CLÍNICOS

Un grupo de investigación reparte generalmente su trabajo entre proyectos propios, de mayor o menor complejidad, en solitario o englobados en estructuras multicéntricas, y ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación científica que se llevan a cabo con la finalidad de evaluar la seguridad, eficacia y efectividad de intervenciones médicas, nuevos tratamientos, terapias, procedimientos o incluso, dispositivos médicos.

La regulación de los ensayos clínicos en España está recogida en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, que «establece las regulaciones y pautas para garantizar la validez científica y la protección de los derechos y la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos, permitiendo el avance y desarrollo de la medicina de una forma segura y efectiva antes de que sea aplicada ampliamente en la práctica clínica»[8].

Este Real Decreto define los ensayos clínicos como aquellos que cumplen con cualquiera de las siguientes condiciones:

1) Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

2) La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3) Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

Los ensayos clínicos se clasifican en diferentes fases, desde la fase I hasta la fase IV, cada una con sus objetivos específicos.

La fase I se trata del primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el ser humano, evaluándose la seguridad y dosificación del tratamiento en un grupo reducido de participantes, generalmente entre 15 a 30.

Las fases II y III se definen como estudios terapéuticos exploratorios y se caracterizan por realizarse en pacientes que padecen la enfermedad de interés. En esta fase se investiga la eficacia y seguridad en grupos más grandes; en el caso de los ensayos fase II, menos de 100 participantes y en el caso de los ensayos fase III, a partir de 100, y hasta varios miles de participantes.

La fase IV se lleva a cabo después de la aprobación del tratamiento, cuando el fármaco ya se encuentra en el mercado, y busca obtener más información sobre su uso a largo plazo.

Los ensayos clínicos pueden ser promovidos por una empresa (investigación clínica comercial) o es-

tarlo por investigadores en el ámbito académico o asistencial (denominados investigación clínica independiente). Sobre estos últimos trataremos en otro apartado de este capítulo.

3.1 Registro de ensayos clínicos

Todos los ensayos clínicos han de ser registrados. El objetivo inicial es cumplir un requisito legal, pero, además, el registro de un estudio se basa en un principio de trazabilidad y transparencia, donde la información sobre un estudio es pública y, por tanto, ofrece información a todos los potencialmente interesados: pacientes, personal clínico, gestores de investigación, comités de ética, grupos de financiación, académicos, administraciones públicas y público en general.

Presentamos a continuación las dos bases de datos que pueden ser de mayor interés para el lector:

1) **ClinicalTrials.gov** es un registro de ensayos a cargo de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos y es la mayor base de datos existente en el mundo. En ella se pueden registrar ensayos tanto promovidos por empresas como de base académica[9].

2) **El Registro Español de estudios clínicos (REec)**, por su parte, es un registro que contiene la información de todos los ensayos con medicamentos autorizados en España, su registro es obligatorio o voluntario en función del tipo de estudio, según se detalla en el artículo 47 del R. D. 1090/2015[10].

Al llevarse a cabo un registro, se asigna un número o código único que se utiliza para identificar y hacer referencia a un ensayo en concreto. Aunque laborioso, registrar un ensayo en estas webs es factible para un grupo de investigación académico. Dispone, de forma similar a las publicaciones científicas, de un grupo de revisores que hacen aportaciones que permiten detectar los puntos débiles del estudio, contribuyendo a la mejora de este. El registro de un estudio en ambas plataformas es compatible con la inclusión en otros registros de base nacional o internacional. Es importante hacer notar que la mayoría de las revistas indexadas requieren que el ensayo clínico esté registrado previamente antes de ser publicado.

3.2 Evaluación del ensayo clínico por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

En España, todo ensayo clínico requiere la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Desde el 31 de enero de 2023, y de cara a armonizar toda la documentación en el ámbito europeo, las solicitudes de ensayos clínicos realizadas en España deben ser tramitadas a través del CTIS (Clinical Trials Information System) de la Agencia Europea del Medicamento[11].

Una vez recibida la aprobación por parte de la AEMPS, se puede comenzar con la inclusión de participantes en los ensayos clínicos.

Participar en un ensayo clínico, como centro reclutador (*Site*) no siempre es sencillo y hay un proceso de selección. Las empresas delegan generalmente en una CRO (C*ontract Research Organization*)[12] que evalúa tanto a un investigador principal (IP) como a su centro. Las CRO tienen en cuenta el prestigio del IP, su experiencia en ensayos clínicos anteriores, su capacidad de reclutamiento de pacientes, así como la estructura de apoyo tanto estructural como de personal del centro. Hacen además la labor fundamental de monitorizar los ensayos de forma periódica. Ser IP parece fuera del alcance de un residente o adjunto joven.

En los ensayos existe la figura del sub-investigador (SI), en la que animamos a participar a los residentes. Creemos que supone, aparte del valor curricular, una excelente vía de formación en investigación. El SI se acostumbra, al participar en los ensayos clínicos, a ser sistemático evaluando criterios de inclusión y exclusión, los efectos adversos o la eficacia de la intervención. Además, antes de ser admitido como SI, deberá formarse en las normas de Buena Práctica Clínica, lo que garantizará la salvaguarda de la ética de los sujetos incluidos en el ensayo.

3.3 Buenas prácticas clínicas

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son una norma internacional de calidad ética y científica para el diseño, la realización, el registro y la notificación de ensayos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de esta norma ofrece la garantía

pública de que se protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, en consonancia con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki[13], y de que los datos del ensayo clínico son creíbles. El objetivo de esta directriz de BPC es proporcionar una norma unificada para la Unión Europea (UE), Japón y los Estados Unidos con el fin de facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones. La directriz se elaboró teniendo en cuenta las buenas prácticas clínicas actuales de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS)[14]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una serie de principios en los que se deben basar unas adecuadas buenas prácticas clínicas[15]:

- **Principio 1**: la investigación con seres humanos, debe ser científicamente sólida y llevarse a cabo de conformidad con los principios éticos básicos, que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Tres principios éticos básicos de igual importancia, a saber, el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia, impregnan todos los demás principios de BPC.

- **Principio 2**: la investigación con seres humanos, debe justificarse científicamente y describirse en un protocolo claro y detallado.

- **Principio 3:** antes de iniciar una investigación con seres humanos, deben identificarse los riesgos y molestias previsibles, así como los beneficios previstos para el sujeto de la investigación y la sociedad. La investigación de productos o procedimientos en fase de investigación debe estar respaldada por información adecuada no clínica y, cuando proceda, clínica.

- **Principio 4**: la investigación con seres humanos solo debe iniciarse, si los beneficios previstos para el sujeto de la investigación y la sociedad superan claramente los riesgos. Aunque debe tenerse en cuenta el beneficio de los resultados del ensayo para la ciencia y la sociedad, las consideraciones más importantes son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de la investigación.

- **Principio 5**: la investigación con seres humanos, debe contar con la aprobación/opinión favorable de un comité de ética independiente/comité de revisión institucional antes de iniciarse.

- **Principio 6**: la investigación con seres humanos debe llevarse a cabo de conformidad con el protocolo aprobado.

- **Principio 7**: se debe obtener el consentimiento informado y libre de cada sujeto antes de su participación en la investigación, de acuerdo con la(s) cultura(s) y requisitos nacionales. Cuando un sujeto no sea capaz de dar su consentimiento informado, deberá obtenerse el permiso de un representante legalmente autorizado, de conformidad con la legislación aplicable.

- **Principio 8**: la investigación con seres humanos, solo debe continuar si el perfil beneficio-riesgo sigue siendo favorable.

- **Principio 9**: el personal médico cualificado y debidamente autorizado debe ser responsable de la atención médica de los sujetos de investigación y de cualquier decisión médica que se tome en su nombre.

- **Principio 10**: cada persona que participe en la realización de un ensayo debe estar cualificada por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo su(s) tarea(s) respectiva(s) y estar actualmente autorizada para ello, cuando sea necesario.

- **Principio 11**: toda la información del ensayo clínico debe registrarse, manejarse y almacenarse de forma que permita su notificación, interpretación y verificación exactas.

- **Principio 12**: se debe proteger la confidencialidad de los registros que puedan identificar a los sujetos, respetando las normas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables.

- **Principio 13**: los productos en investigación deben fabricarse, manipularse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) aplicables y deben utilizarse de acuerdo con el protocolo aprobado.

- **Principio 14**: se deben implementar sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

4. PROYECTOS PROPIOS

En un ensayo clínico esponsorizado por la industria participamos en grandes esfuerzos en los que la pregunta de investigación ya ha sido formulada y el protocolo nos viene dado.

Si tenemos vocación de investigador podemos plantear nuestras propias preguntas de investigación. Es la que se denomina investigación clínica independiente (o *investigator-driven clinical trial)*. Para abordarlo recomendamos, al menos en una fase inicial, utilizar el enfoque PICO, que se refiere a una estructura utilizada para formular preguntas específicas y responderlas de manera sistemática[16].

- ***Patient***

  Se refiere a la población o grupo de pacientes que se estudiarán. Incluye características demográficas, condiciones médicas específicas, o cualquier otro factor relevante relacionado con los pacientes de interés.

- ***Intervention***

  Hace referencia a la intervención o tratamiento que se está investigando o evaluando en los pacientes. Puede ser un medicamento, una terapia, un procedimiento o cualquier otra intervención médica.

- ***Comparison***

  Se refiere a la comparación que se realizará entre la intervención en estudio y otra intervención o grupo de referencia. Esta comparación puede implicar el uso de un placebo, un tratamiento estándar o una intervención alternativa.

- ***Outcomes***

  Se refiere a los resultados o desenlaces que se medirán o evaluarán en relación con la intervención. Los resultados pueden ser medidas objetivas, como mejoría en los síntomas, reducción de la mortalidad, cambios en los valores de laboratorio, calidad de vida u otros resultados relevantes.

Una vez tenemos el proyecto desarrollado, el siguiente paso es redactarlo y presentarlo al comité de ética de nuestro centro. En esta fase suele resultar fundamental la determinación de un adecuado tamaño mínimo muestral, y la redacción de la hoja de información al paciente que debe hacerse de la forma más simple posible y evitando el lenguaje técnico.

4.1 El Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm)

El CEIm es una entidad establecida bajo leyes, normas, códigos y guías desarrolladas para garantizar las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Se conforma por un grupo de expertos en diferentes áreas, generalmente en el campo de las ciencias de la salud. En conjunto, son responsables de garantizar que todos los estudios de investigación cumplan con los principios éticos y legales establecidos.

El CEIm evalúa aspectos como la protección de datos, la protección de derechos, seguridad y bienestar de los participantes, la relevancia científica del estudio, y la idoneidad de los procedimientos.

Cualquier proyecto de investigación debe pasar por un CEIm. Eso incluye descripciones de casos clínicos o series de casos, trabajos fin de grado o máster y, por supuesto, una tesis doctoral.

No hay que tener miedo de los CEIm. El hecho de preparar un proyecto para ser evaluado por el CEIm nos «obliga» a que los objetivos sean relevantes, la metodología correcta y los procedimientos del estudio éticamente adecuados. Los miembros del CEIm, en sus comentarios, no buscan dificultar la realización del proyecto, sino ayudarnos a que nuestro proyecto tenga la suficiente calidad. Las aprobaciones del CEIm deben ser recogidas en las comunicaciones a congresos, indicadas en las publicaciones, y ser anexos en las tesis doctorales o las memorias presentadas para obtener financiación para nuestro estudio.

4.2 Ensayos clínicos de bajo nivel de intervención

Los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención involucran normas menos rigurosas que las establecidas para los ensayos clínicos. Procedimientos como la monitorización, el contenido del archivo maestro y la trazabilidad del estudio se ven simplificados pero el mismo tiempo se mantienen las garantías para los participantes, es por ello por lo que este tipo de ensayo es ampliamente utilizado en el ámbito asistencial y académico.

El R. D. 1090/2015 ya mencionado[8] regula tanto la composición y función de los CEIm como los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, definido como aquel en el que se cumplen todas las siguientes condiciones:

1) Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados.

2) Según el protocolo del ensayo clínico

   - Los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o

   - el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados.

   - Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros implicados.

Adicionalmente, debido a que este tipo de diseño comparte muchas similitudes con la estrategia clínica habitual, los daños y perjuicios que pudiesen resultar como consecuencia del estudio, no precisan estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera siempre que los mismos se encuentren cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo del centro sanitario donde se lleva a cabo el ensayo clínico.

5. FINANCIANDO MIS PROYECTOS

Investigar puede tener un coste económico. Se pueden realizar estudios clínicos observacionales del máximo interés sin financiación, pero es interesante que tengamos en mente la posible necesidad de financiar nuestros proyectos. Y no deja de ser un buen ejercicio realizar un presupuesto de los que va a gastar nuestra investigación.

Hay otros sistemas posibles, pero nos centraremos en 2:

5.1 Contratos con empresas

Las grandes compañías farmacéuticas firman con frecuencia contratos de apoyo a la investigación con fundaciones, hospitales y servicios. La forma de solicitarlo varía en función de compañías. En ocasiones hay convocatorias públicas destinadas a determinados ámbitos del saber, y otras veces se requiere un contacto previo con los representantes de la compañía para hacerles llegar una declaración de interés. El nivel de exigencia derivado de estos contratos no es inferior al de las convocatorias públicas que veremos posteriormente. Hay que presentar los proyectos en los formatos solicitados, generalmente en inglés, cumpliendo con los estándares de calidad metodológica, que generalmente son altos. La mayoría de las compañías tienen sistemas web en los que se proporciona la información requerida y se monitorizan los cumplimientos de los objetivos del proyecto una vez ha sido aprobado[17].

5.2 Convocatorias competitivas

Hay muchas y con diferentes niveles de exigencia y prestaciones económicas. Igual que ocurría con los contratos, las financiaciones se conceden a grupos, no a personas. De hecho, para convencer a los evaluadores de la bondad de un proyecto, hay que mostrarles que su realización es posible, no solo gracias a un IP de prestigio, sino también por medio de un equipo con perfiles adecuados para hacer el trabajo de campo y los análisis necesarios en el proyecto. Un residente que esté en un entorno con altos estándares de investigación puede tener posibilidades a aprovechar de participar como colaborador en alguno de estos proyectos financiados. Es una gran oportunidad de aprendizaje y con un importante valor curricular. Debe ser tenido en cuenta, sin embargo, que en ciertas convocatorias nacionales puede haber incompatibilidades, de forma que no se puede ser colaborador en más de un número determinado de proyectos, a fin de asegurar la implicación del investigador en los proyectos en los que participa.

Convocatorias en las que un residente o adjunto joven podría optar como IP son las que se llevan a cabo en institutos de investigación biomédica (en ocasiones expresamente perfiladas para residentes) o en consejerías de sanidad o gerencias de salud de determinadas comunidades autónomas[18]. Los importes que se consiguen en estas convocatorias son limi-

tados, pero para ciertos proyectos pueden ser suficientes. Una tesis doctoral correctamente diseñada y que consiga financiación previa al trabajo de campo, aunque sea modesta, en una convocatoria competitiva, será una tesis probablemente, de calidad.

Las principales convocatorias nacionales se convocan por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)[19] o el Ministerio de Ciencia e Innovación (Agencia Estatal de Investigación), pero hay otras como los fondos del CDTI del Ministerio de Industria y ciertas Acciones Especiales[20]. Para ser IP de estos proyectos generalmente es necesario acreditar una trayectoria sólida, aunque investigadores jóvenes pueden optar a que se les financien proyectos como IP en cupos concretos o con primas de puntuación adicional si cumplen los criterios de «joven» que establezca la convocatoria.

Al inicio de una carrera de investigación es importante ser consciente de la importancia de trabajar en red, colaborar con otras especialidades, con otros centros, y con investigadores de otros países. De esa manera, con el tiempo, las posibilidades de formar parte de redes temáticas[21] o de obtener financiación internacional[22] aumentarán.

Elaborar propuestas de financiación, tanto contratos como en convocatoria competitivas, es algo que requiere un aprendizaje. Como ya se ha mencionado, es muy importante elaborarlos con tiempo, y dejarse asesorar por las estructuras de apoyo del instituto o del centro, por los gestores de proyectos o por los mentores.

6. DESARROLLANDO UNA CARRERA DE INVESTIGACIÓN

Lo primero que tiene que hacer un residente, es saber si quiere hacer investigación o no. Las 5 funciones del médico son la asistencial, docencia, investigación, gestión y social. Es verdad que hay grandísimos clínicos que se focalizan fundamentalmente en la función asistencial, pero, en nuestra opinión, hacer investigación nos hace mejorar como clínicos, nos lleva a desarrollarnos como docentes y comunicadores, y nos impulsa a saber gestionar nuestros proyectos. Además, en nuestra opinión, nuestros pacientes, además de ser generalmente muy colaboradores con nuestros proyectos, nos valorarán mejor si nos ven como investigadores. Y por supuesto aumentará el prestigio del centro.

Una vez el residente tiene claro que quiere hacer investigación, es importante que, como todo en la vida, no se limite a hacer cosas, sino que elabore un plan de cómo va a hacerlas.

Permitidnos una serie de consejos:

6.1 Formarse como investigador

Evidentemente un investigador clínico tiene que formarse en su ámbito de saber. Pero no debe olvidarse de la formación transversal. Esa formación se puede adquirir en hospitales, institutos biomédicos, colegios de médicos, universidades (no pocas, extranjeras y prestigiosas ofertan programas, en ocasiones gratuitos, que pueden seguirse a distancia), sociedades científicas. Es fundamental que el residente y adjunto joven se formen en metodología, estadística, buenas prácticas clínicas. Cuanto mejor formados estemos, más seguros nos sentiremos y más posibilidades de éxito tendremos.

6.2 Formarse como comunicador

Lo que investigamos ha de ser comunicado, escrito, difundido. La denominada diseminación de la investigación es una exigencia en la mayor parte de las convocatorias. Cada uno tiene su estilo de hablar en público, pero una buena formación nos hará más eficaces. Las diapositivas de nuestras presentaciones hablan de nosotros, pero mejor que hablen bien tanto en su atractivo, como en su solidez, con las referencias presentes en cada afirmación. Escribir un artículo es un arte que se desarrolla escribiendo, pero también con formación tanto reglada, como la que recibimos cada vez que nos corrigen un borrador. Y por supuesto, todo ello sin olvidar el inglés.

6.3 Buscar mentores

Para empezar a andar es necesario tener apoyo. Lo ideal sería que el residente tenga, además de su tutor asistencial, un tutor de investigación con quien acometa sus primeros proyectos. Y si no encuentra a un adjunto en su servicio que le pueda ayudar en investigación, o en el campo concreto de su interés, siempre puede buscarlo fuera. Hablar con un líder de opinión en un congreso, mandarle un correo electrónico, es raro que no sea bien acogido.

Y el mentor se puede buscar fuera: por ejemplo, la European Academy of Neurology (EAN) tiene programas de mentorización que puede ser interesante explorar[23].

6.4 Buscar aliados

Los grandes hallazgos generalmente se basan en grandes colaboraciones. Siempre hay que tener en cuenta las invitaciones a colaborar en proyectos multicéntricos y ser disciplinado con esos compromisos. Los grupos de investigadores jóvenes pueden apoyarse entre ellos con proyectos y con formación. Hay otros, pero por poner un ejemplo que nos es más cercano, los jóvenes del grupo de cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (Junior-GECSEN) tiene actividades regladas formativas y, además, enriquecedoras en lo motivacional y en (no hay por qué rechazarlo) lo lúdico.

La EAN tiene también grupos de jóvenes que conviene explorar.

6.5 Ser organizados

Un investigador tiene que estar siempre «en estado de revista». Y para eso deberemos tener actualizado nuestro currículum vitae. Desgraciadamente los formatos en los que nos piden los CV pueden variar, pero hay uno que generalmente se repite que es el currículum vitae normalizado (CVN) gestionado online por la Fundación Española de Ciencia y Tecnología (FECYT), dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación[24]. Es muy importante que, sobre todo artículos y proyectos de investigación financiados, estén recogidos actualizados y completos. En el CVN nos pedirán los indicadores de calidad de nuestra investigación, entre los que figuran las citas de nuestros artículos y los índices que de ellas se derivan. El indicador de calidad más tenido en cuenta en este momento es el índice H. El índice H se define por el dígito en que se juntan número de artículos y citas de cada artículo; por poner un ejemplo, un índice H de 15 supone que somos autores de 15 artículos que tienen al menos 15 citas. Más significativo en autores jóvenes puede ser el índice i10, que corresponde al número de publicaciones con al menos 10 citas. Estos índices pueden conseguirse en varias plataformas como por ejemplo Google académico[25].

6.6 Identificarnos como investigadores

Es fundamental; tenemos que elegir cómo nos presentamos (iniciales, un apellido, componer nuestros dos apellidos...) y no cambiar el formato para darle continuidad a los sistemas de indexación. Y es fundamental tener nuestras identificaciones como investigadores y utilizarlas cada vez que enviamos un artículo a publicar. Hay otros, como el Researcher ID o el Scopus Author ID, pero el código Open Researcher and Contributor ID (ORCID)[26] es el más utilizado en este momento. Conseguir estos códigos consume el mismo tiempo que empleamos en tomarnos un café frente a nuestro ordenador.

6.7 Pensar en una trayectoria

En investigación se considera de forma favorable mostrar una trayectoria que muestre que, desde un principio, hemos tenido interés en un determinado campo del saber, formándonos y aportando cosas en él. No suelen ser bien acogidos los «bandazos» cuando el investigador pasa con facilidad de un campo a otro. El CVN tiene un apartado de texto libre que supone una gran oportunidad para mostrar nuestra trayectoria pasada y nuestras ambiciones futuras.

6.8 Optar a contratos de o con investigación

El camino habitual que seguimos los médicos especialistas es, primero, consolidar un contrato asistencial y, después, desarrollar nuestra actividad de investigación. En otros ámbitos, sobre todo los universitarios, lo común es que los jóvenes investigadores, apoyados por el grupo en que se integran, opten a contratos predoctorales o postdoctorales que, aparte de permitir el necesario sustento del investigador, definen esa trayectoria de la que antes hablábamos. Hay convocatorias limitadas a universidades, de una comunidad, nacionales o supranacionales, y se va optando a ellas en función de las posibilidades tanto de grupo como de candidato. De nuevo aquí, el mentor que te guíe en un camino en ocasiones muy complejo es fundamental.

Destinados a clínicos hay posibilidades de financiaciones de *preceptorships*, generalmente a través de fundaciones o institutos de investigación y con soporte de empresas. Algunas comunidades tienen los denominados contratos de intensificación

en investigación, de forma que un investigador joven puede liberar de trabajo asistencial durante un tiempo a un investigador consolidado.

Recomiendo que un residente de neurología o adjunto joven interesado en investigación eche un vistazo a los contratos Río Hortega; estos contratos permiten que, durante 2 años, el centro contrate a un especialista con un programa tanto asistencial, incluyendo guardias, como de investigación, con baremación de tiempo profesional generalmente equiparable a contratos asistenciales. Para optar a estos contratos se tiene en cuenta, a) la trayectoria del centro que acoge al candidato, b) la del candidato, y c) una memoria que muestre un recorrido adecuado durante los 2 años de duración[27]. De la misma manera que en ocasiones grupos de investigación preparados para acogerlos piden públicamente en bolsas o redes sociales posibles candidatos para incorporarse a su estructura, nos parecería razonable que los jóvenes investigadores muestren su interés y se postulen, para incorporarse a grupos que trabajen en el campo en el que se quieran desarrollar. Los contratos Juan Rodés, más competitivos, suponen un siguiente escalón para investigadores que hayan completado su formación Río Hortega. Es común a las carreras de investigación de alto nivel, la realización de estancias en investigación en centros extranjeros.

De la misma manera que con las financiaciones públicas o de compañías, el beneficiario de estos contratos deberá presentar las correspondientes memorias que muestren que está cumpliendo con lo que se establece en el programa y en la solicitud.

7. DESARROLLANDO UNA CARRERA ACADÉMICA

7.1 Tesis doctoral

Aunque se puede tener vocación de investigación y no de docencia y viceversa, generalmente ambas suelen ir asociadas. Y los itinerarios de ambas comparten sistemas de desarrollo e hitos.

El primer paso a la hora de desarrollar una carrera académica es la elaboración y defensa de una tesis doctoral. Ser doctor supone el máximo nivel de formación y es el inicio de una carrera académica.

Para optar a una tesis doctoral lo primero que tiene que hacer el residente de neurología es elegir la universidad en la que doctorarse y conocer los requisitos de esa universidad en concreto; desgraciadamente, los requisitos de cada universidad pueden variar[28]. Posteriormente, el residente debe obtener o asegurar que tiene la suficiencia investigadora; ese trámite, antes complejo y que exigía un esfuerzo específico, ahora se equipara generalmente a haber concluido, con algún requisito, los primeros años de residencia.

Posteriormente, el residente o adjunto joven, con apoyo de uno o varios tutores o directores, elaborará el proyecto de tesis doctoral y se matriculará en un programa de doctorado a tiempo completo o parcial. Tras ello, el doctorando cumplirá las actividades de formación que su programa de doctorado determine, tanto específicas como transversales. En algunos programas tendrá que completar actividades formativas propias del programa o de la universidad. El doctorando tendrá que, anualmente, actualizar los pasos conseguidos en su proyecto de tesis y presentar las actividades de formación, tanto las específicas de universidad como las que adquiere en su desempeño habitual (asistencia a otros cursos y congresos, artículos, comunicaciones...) que deben ser consideradas y validadas si así lo estiman conveniente por tutor y/o director.

Una tesis doctoral debe sustentarse por al menos un artículo publicado en una revista indexada. Existen unos indicadores de calidad de una tesis doctoral que el doctorando puede buscar: 1) El compendio de publicaciones, cuando se han aceptado para publicación un número determinado de artículos, generalmente 3, relacionados con el proyecto de tesis. 2) Mención internacional, a la que puede optar el doctorando que acredite un tiempo de estancia mínimo de tres meses durante el periodo de doctorado en un centro extranjero; implica que al menos parte de la tesis se escriba en otro idioma extranjero (generalmente en inglés) y que al menos un miembro del tribunal sea de una universidad extranjera. 3) Premio extraordinario, para lo que el ya doctor presenta su tesis al final del año académico de su defensa. Solo pueden optar a este premio las tesis que han recibido la máxima puntuación del tribunal y se valoran además comunicaciones a congreso y artículos que hayan surgido de la misma.

7.2 Acreditaciones docentes

En este momento para optar a una plaza en una universidad es necesario obtener la correspon-

diente acreditación que es una evaluación de la actividad investigadora y docente. Esta acreditación debe ser concedida bien por la agencia estatal ANECA[29], o bien por agencias autonómicas. Aunque nuevas legislaciones pueden cambiar este panorama, en este momento, un clínico puede optar a 1) acreditación ayudante-doctor/contratado doctor: se alcanza, bien a nivel nacional o autonómico. Equivale a acreditación a profesor titular de universidad privada. 2) Acreditación profesor titular de universidad, se obtiene por ANECA y no es imprescindible ser profesor contratado doctor ni asociado para conseguirla. 3) Acreditación catedrático de universidad, se obtiene a través de ANECA. El candidato ha de ser profesor titular o, al menos, haber obtenido la acreditación como profesor titular con el máximo grado en investigación.

Es importante que los jóvenes investigadores tengan en mente los criterios de acreditación para medir los esfuerzos que más merecen la pena: tener horas docentes, formar parte de proyectos con financiación competitiva, y, sobre todo, ser coautor de artículos con alto factor de impacto (generalmente del cuartil 1). Conferencias invitadas o comunicaciones a congresos tienen mucho menos (o directamente ninguno) valor en estos empeños. Es interesante conocer que en algunas comunidades autónomas se han creado plazas de profesor contratado-doctor vinculado que supone que los que las obtienen pueden compatibilizar sus tres funciones, asistencial, docente y de investigación.

8. REFLEXIONES FINALES

Permítanos, finalmente, el lector, unas reflexiones/recomendaciones. Son personales, de forma que siéntase libre de asumir las que considere oportunas:

- La investigación puede ser una parte importante, enriquecedora y motivadora en la carrera de un neurólogo.
- Es recomendable tener un plan, saber a qué nos queremos dedicar y qué hacer.
- Nadie investiga solo. Necesitamos apoyos, colegas, mentores, que nos vayan guiando en un camino que puede ser complicado. Y un entorno favorable que estimule en esa dirección.
- Es necesario formarse, tanto en nuestro campo de investigación como en las competencias transversales, fundamentales para hacer bien las cosas.
- Es recomendable distinguir, en el camino de nuestra carrera de investigación, lo importante de lo superfluo. Mejor publicar con impacto que sin él, mejor escribir que comunicar. Y si es posible, participar en proyectos con financiación competitiva.
- Participar en ensayos clínicos tiene un papel en la formación de un joven investigador.
- Buscar siempre trabajar en red, bien establecida o informal.
- Y ser generoso; en nuestra opinión la generosidad de hoy favorece el logro de mañana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Vila E. Investigación de enfermedades neurológicas en España. Documento de consenso sobre estrategias y prioridades. Sociedad Española de Neurología 2010.
2. Urbaneja Romero P, Fernández Fernández O, Rodríguez Antigüedad A, Matías-Guiu Guia J. Investigación en Neurología: la última década en España. En Plan Estratégico Nacional para el Tratamiento Integral de las Enfermedades Neurológicas II. Sociedad Española de Neurología 2016.
3. Fregni F, Illigens BMW (eds). Critical thinking in clinical research: applied theory and practice using case studies. New York, NY: Oxford University Press, 2018.
4. 35 años del descubrimiento de aquel extraño y mortal virus. URL: https://elpais.com/elpais/2018/05/16/planeta_futuro/1526425640_348314.html (20.06.2023).
5. Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la ciencia y la Tecnología-IMPACT. URL: https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/IMPaCT/Paginas/default.aspx. (20.06.2023).
6. Lee BH. The dystrophinopaties. Continuum (Minneap Minn) 2022;28(6):1678-1697.
7. Fregni F, Illigens BMW. Critical thinking in clinical research. Oxford University Press 2018.
8. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clí-

nicos. URL: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=-BOE-A-2015-14082. (20.06.2023).
9. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. URL: https://clinicaltrials.gov/ (20.06.2023).
10. REec. Registro Español de ensayos clínicos. URL: https://reec.aemps.es/reec/public/web.html. (20.06.2023).
11. Clinical Trials Information System. European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system. (20.06.2023).
12. European CRO Federation. URL: https://www.eucrof.eu/. (20.06.2023).
13. Halonen JI, Erhola M, Furman E et al. The Helsinki Declaration 2020: Europe that protects. Lancet Planet Health 2020; 4(11): e503-e505.
14. Guideline for good clinical practice E6(R2). European Union: European Medicines Agency, 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline. (02.06.2023).
15. World Health Organization. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.
16. Nottage M, Siu LL. Principles of clinical trials design. J Clin Oncol 2002;20(18 Supl):42S-6S.
17. Pfizer's competitive grants program. URL: https://www.pfizer.com/about/programs-policies/grants/competitive-grants. (02.06.2023).
18. Convocatoria proyectos Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. https://www.saludcastillayleon.es/investigacion/fr/convocatorias/convocatorias-proyectos-grs. (02.06.23).
19. Convocatorias y ayudas de la Acción Estratégica en Salud. https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/solicitudes/Paginas/Presentacion-Novedades.aspx. (02.06.23).
20. Proyectos de Generación de conocimiento. Ministerio de Ciencia e Innovación. URL: https://www.aei.gob.es/convocatorias/buscador-convocatorias/proyectos-generacion-conocimiento-2022. (02.06.23).
21. CIBER: Centro de Investigación Biomédica en Red. URL: https://www.ciberisciii.es/. (02.06.23).
22. Programa Horizonte Europa. URL: https://www.horizonteeuropa.es/info/participar. (02.06.23).
23. Mentorship program. European Academy of Neurology. URL: https://www.ean.org/learn/mentorship-programme. (02.06.23).
24. Editor CVN FECYT. URL: https://cvn.fecyt.es/editor/#HOME. (02.06.23).
25. Google Scholar. URL: https://scholar.google.es. (02.06.23).
26. ORCID. URL: https://orcid.org/. (02.06.23).
27. Contratos Río Hortega. AES 2023. Guía de Ayuda. URL: https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Documents/RRHH_2023/GUIA%20DE%20AYUDA_CM_2023.pdf. (02.06.23).
28. Requisitos de acceso. Programa de doctorado en Medicina y Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. URL: https://www.uam.es/Medicina/RequisitosAcceso/1446765980987.htm?language=es. (02.06.23).
29. Agencia Nacional de la Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). URL: https://www.aneca.es/acreditaciones. (02.06.23).

ADAMED

Para la familia