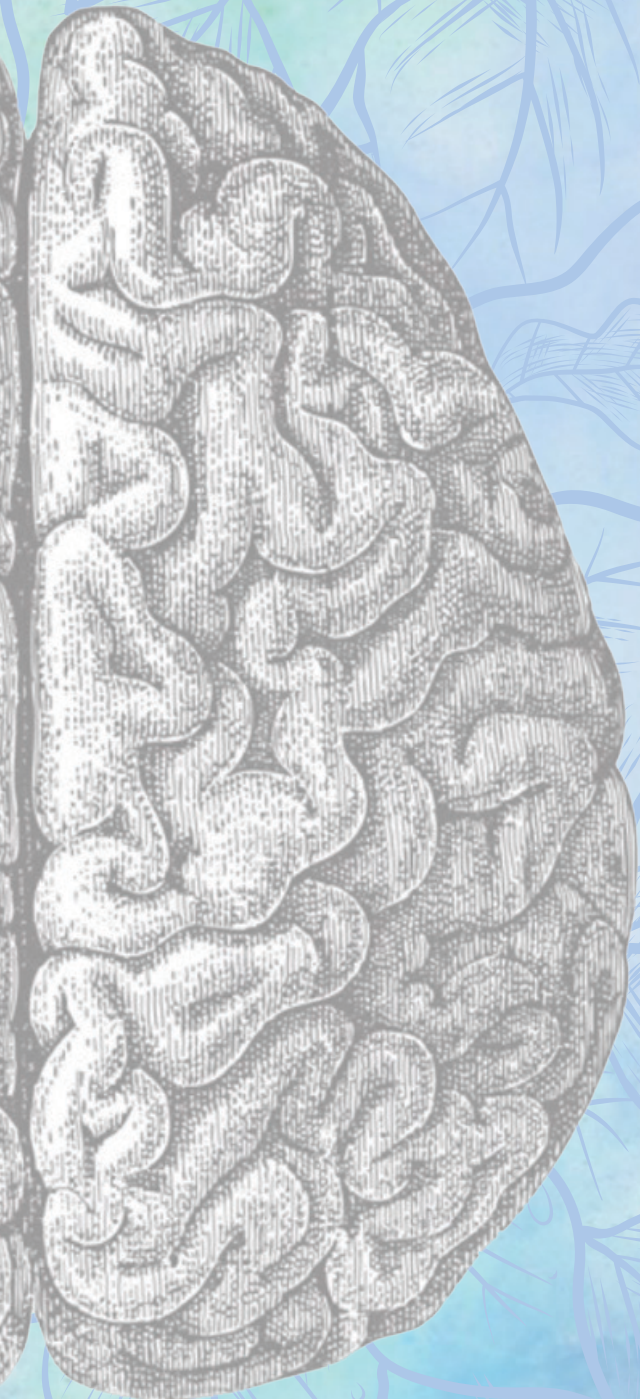




# SIMPOSIO DE RESIDENTES DE NEUROLOGÍA

“Homenaje al Dr. Francisco Lopera”





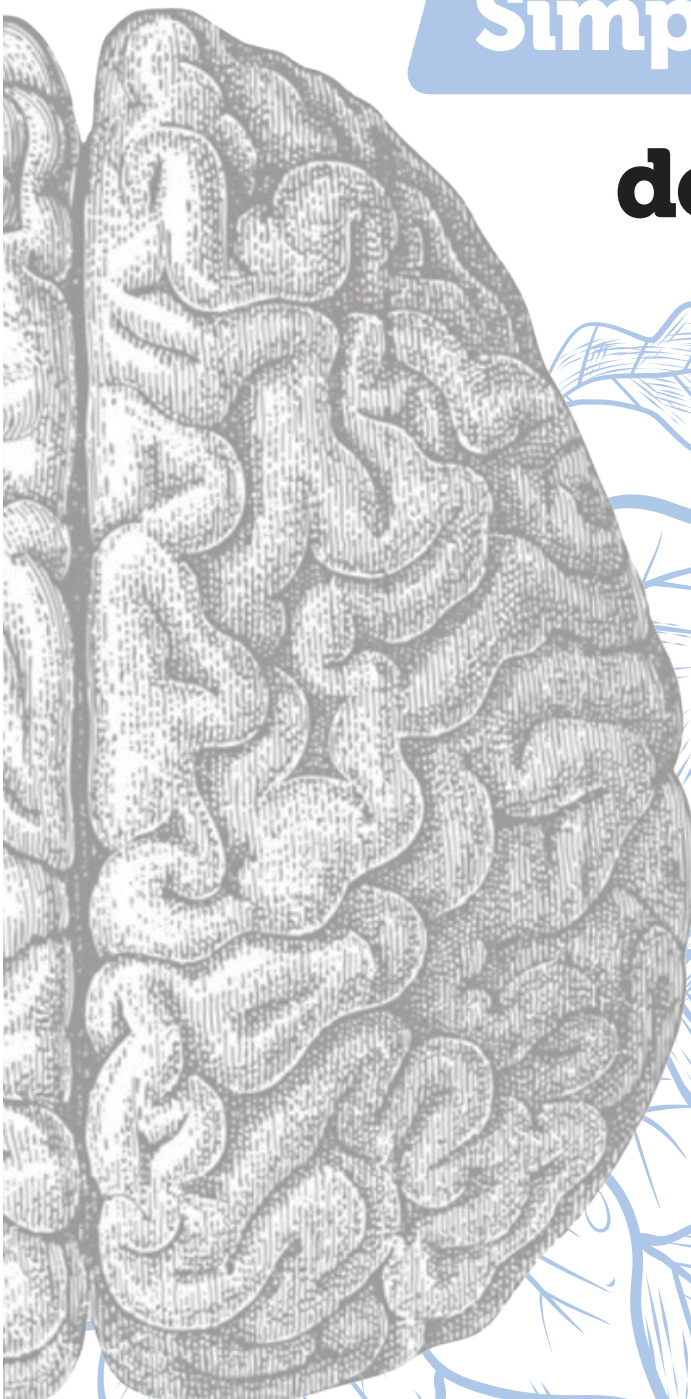
Organiza

Residentes de Neurología Clínica - U.deA.



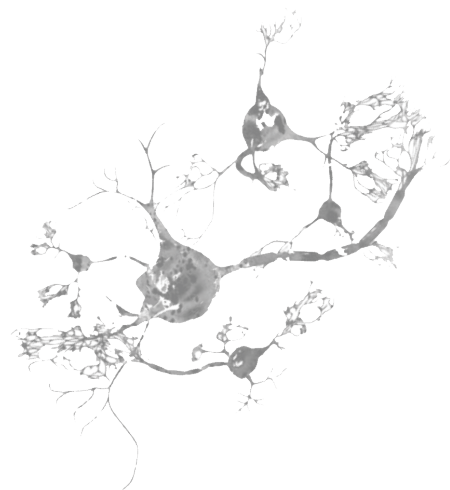
# XII

## Simposio de Residentes de Neurología 2025



XII Simposio de Neurología  
Homenaje al Dr. Francisco Lopera

Departamento de Medicina Interna  
Sección de Neurología Clínica  
Enero de 2025  
Periodicidad Anual  
Medellín - Colombia



PBX: 300 481 01 17  
Correo electrónico: [residentesneurologiaudea@gmail.com](mailto:residentesneurologiaudea@gmail.com)

Planeación:  
Sebastian Gaviria Rivas, Valentina Serna Loaiza, Duván Arley  
Jiménez Trespacios

Edición:  
Joan Camilo Piedrahita Mejía  
Médico epidemiólogo, editor y educador en salud

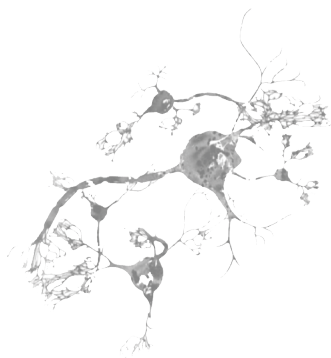
Editorial & sello:  
Meditor Scrib  
[www.meditorscrib.com](http://www.meditorscrib.com)

Diseño y diagramación:  
Meditor Scrib  
Correo electrónico: [info@meditorscrib.com](mailto:info@meditorscrib.com)

Hecho en Colombia / Made in Colombia  
Prohibida su reproducción sin la autorización de los  
residentes de Neurología Clínica.

El contenido de la obra corresponde al derecho de expresión  
de los autores y no compromete el pensamiento institucional  
de la Asociación Antioqueña y Colombiana de Neurología.

Primera edición  
ISSN: 3100-9298  
© Todos los derechos reservados.





# Prólogo

**David Antonio Pineda**

*MD., Neurólogo Clínico.*

*MSc. en Neuropsicología., PhD. en Psicología.*

*Investigador Emérito MinCiencias - Grupo de Neurociencias de Antioquia*

La formación en neurología de la Universidad de Antioquia estuvo incluida como una alternativa de la formación en neurocirugía. El primer *neurólogo-neurocirujano* que decidió dedicarse a la electroencefalografía y a la epilepsia, renunciando a los procedimientos invasivos y al bisturí fue el Dr. Rodrigo Londoño Londoño en 1953. Este pionero trazó un camino para separar la formación clínica de la quirúrgica: estuvo fuera del país el último año académico en Chile y en Uruguay entre 1955 y 1956 para entrenarse específicamente en la clínica y en la electroencefalografía.

Ese mismo camino fue recorrido por el Dr. Federico López Gaviria en 1958, quien viajó hacia el norte a la Universidad de Harvard y al Massachusetts General Hospital para formarse con el Dr. Raymond Adams y el Dr. Charles Miller Fisher entre 1961 y 1963, enfocando su trabajo en la neuropatología, el estándar de oro del diagnóstico de la mayoría de los síndromes neuroquirúrgicos y neurológicos que son etiquetados con epónimos de gran sonoridad, en homenaje a los clínicos que los describieron por primera vez.

Para la época, el prestigio de un clínico de la neurología, desde el creador de la especialidad en la era moderna, el Dr. Jean Martin Charcot, se fundaba en la paciencia para construir la historia clínica y en la capacidad para hacer un examen físico exhaustivo y detallado, que permitiera determinar el síndrome preciso, colocarle el epónimo, hacer el seguimiento y esperar que el neuropatólogo confirmara la precisión del diagnóstico clínico en la autopsia, después de la muerte del paciente, con la esperanza de encontrar un nuevo síndrome no descrito anteriormente, para colocarle la etiqueta y pasar a ser un inmortal de la neurología.

Solo los problemas infecciosos, las lesiones tumorales, los aneurismas, las hernias discales y algunas epilepsias tenían alguna forma de intervención. Los demás síndromes neurológicos no eran susceptibles de ser modificados en su evolución natural.

La neurorradiología apoyada por una serie de procedimientos invasivos como la angiografía carotídea, la neumoencefalografía, la ventriculografía con yodo y la mielografía, aportaban un juego de sombras *chinescas*, cuya interpretación era motivo de extensas discusiones sobre la amputación o la desviación de una arteria, la incierta deformidad de un ventrículo, la oclusión o la desviación de la columna de yodo, en los llamados *staff* clínico-radiológicos dirigidos a determinar la probabilidad de una intervención quirúrgica. De esas dificultades en la precisión diagnóstica para determinar un abordaje quirúrgico de alto riesgo, surgía la necesidad de la formación conjunta. En ese escenario, la neuropatología era el trámite de cierre y el neuropatólogo el juez definitivo.

La senda trazada fue seguida también por el Dr. Carlos Santiago Uribe Uribe, gran aficionado a la tauromaquia, quien logró hacerles el quite con lances de capote (molinetes y verónicas) a los obligatorios procedimientos quirúrgicos –especialmente en el manejo agudo de los traumas craneanos– para terminar su formación en electroencefalografía y epilepsia en la Universidad de Harvard y el Massachusetts General Hospital entre 1964 y 1966 y a su regreso se vinculó a la Universidad de Antioquia. En estos años, el Dr. Néstor Castro Torrijos se formó en el ejercicio de la neurología apoyado en el trabajo del Dr. Rodrigo Londoño en el Hospital Mental de Medellín.

Entre 1975 y 1977 el Dr. Carlos Santiago Uribe dirigió la formación de las siguientes generaciones de *neurólogos-neurocirujanos*; inició con los Doctores Iván Jiménez Ramírez, Jairo Bustamante Betancur, Rafael Prada, Camilo José Borrego Abello y Orlando Botero Moreno; algunos tenían cursos de maestría en neuroanatomía y en neurofisiología que les fueron convalidados para elegir el ejercicio de la neurología en lugar de la neurocirugía.

El Dr. Orlando Botero Moreno se negó a realizar una formación complementaria y se dedicó con mucho éxito a la neurología de urgencias durante todo su ejercicio profesional, por lo que poseía un talento natural –ojo clínico– que le permitía hacer con gran rapidez y precisión los diagnósticos de los síndromes neurológicos más complejos. Además de tener una dedicación obsesiva a la lectura y una memoria excepcional para colocar el epónimo correspondiente en la historia clínica.

El 05 de marzo de 1980 se creó el programa de *neurología clínica* como un posgrado independiente de neurocirugía, como una sección del Departamento de Medicina Interna. Por común acuerdo, los primeros egresados cobijados por el nuevo programa se asignaron a los que habían ingresado a partir de 1977, quienes coincidieron en 1979 como residentes de primer año; dos de ellos habían suspendido el programa porque sus expectativas no estaban orientadas a los procedimientos quirúrgicos y habían solicitado a la Universidad y a la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) una reorientación del posgrado que otorgaría el título de *Neurólogo Clínico*.

El director de la nueva versión del posgrado fue oficialmente el Dr. Carlos Santiago Uribe Uribe y los primeros graduados con este título avalado por ASCOFAME fueron el Dr. Helbert Mosquera Agámez, quien ya era psiquiatra de la Universidad del Valle, graduado en febrero de 1982; luego el Dr. Abraham Arana Chacón, quien ya era especialista en neurofisiología titulado en abril de 1982; finalmente, el Dr. David Pineda Salazar, quien era especialista en morfología, egresado en agosto de 1982. Los posgrados previos fueron aceptados como parte de la formación y la residencia se completó en tres años.

La convocatoria 2025 de la especialidad de *Neurología Clínica* de la Universidad de Antioquia será para la cohorte número 49, contando a partir del ingreso de los Doctores Iván Jiménez y Jairo Bustamante, los primeros neurólogos que empezaron su formación con el Dr. Carlos Santiago Uribe en 1976. Correspondería a los 45 años de inicio del posgrado de *Neurología Clínica* avalado por ASCOFAME. Este programa es uno de los tres en Colombia con acreditación de alta calidad del CNA del Ministerio de Educación Nacional, por estar apoyado en dos grupos de investigación de categoría





A1 de MinCiencias: el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) y el Grupo Neuropsicología y Conducta (GRUNECO).

La acreditación de alta calidad significa que al menos la quinta parte de los créditos del programa (20%) se dedica a la investigación para generar nuevo conocimiento, en estrecha colaboración con los profesionales que se están formando tanto en maestría como en doctorado en ciencias básicas biomédicas (líneas de neurociencias moleculares y neurociencias cognitivas) y en neuropsicología, conformando un gran equipo, en búsqueda de herramientas de diagnóstico y de tratamientos innovadores gestados en nuestros propios laboratorios. La formación en investigación hace la diferencia con el resto de los programas de neurología no acreditados del país.

El Dr. Francisco Lopera Restrepo, fundador del GNA ingresó al programa de *neurología clínica* en agosto de 1981 y terminó en julio de 1984 después de lo cual decidió completar su formación en la Universidad Católica de Lovaina en Bélgica, con un entrenamiento de 18 meses en neuropsicología de niños y adultos. Fue profesor del posgrado de *neurología clínica* desde su retorno al país en 1987 hasta su fallecimiento el 10 de septiembre de 2024. Dedicó su vida a la investigación de la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz con la descripción de la genealogía más extensa del mundo<sup>1</sup>. Fue pionero en la investigación de la genética de esta enfermedad con el descubrimiento de la mutación E280A en presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14<sup>2</sup>. La culminación de su trabajo fue la comprobación de la enfermedad de Alzheimer familiar precoz como una amiloidopatía extracelular por el corte anómalo de la proteína  $\beta$ -amiloide por parte de la enzima gamma-secretasa. Aportó datos para asumir que la forma temprana de la enfermedad de Alzheimer asociada al polimorfismo APOE4 es una microangiopatía amiloide, para la cual, muy probablemente, se requerirán enfoques terapéuticos diferentes. Además del extraordinario hallazgo de dos genes de protección contra la enfermedad de Alzheimer familiar precoz<sup>3,4</sup>, lo cual abre la posibilidad de encontrar una cura para esta forma específica de la enfermedad en los próximos 10 años gracias a la generación de tratamientos moleculares que prevengan el depósito extracelular de la proteína  $\beta$ -amiloide tóxica. Este legado quedó en forma de ensayos clínicos controlados en diversas fases de desarrollo en el GNA. Siguen en curso otros proyectos sobre otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y los diversos fenotipos de la demencia frontotemporal; sumados a los estudios de los problemas persistentes en el adulto con algunas condiciones del neurodesarrollo como el trastorno de atención/ hiperactividad y los trastornos específicos del desarrollo del lenguaje.

El Dr. Francisco Lopera Restrepo es el egresado del programa más reconocido a nivel mundial, lo que le otorgó el premio Potankim 2024 a la investigación en las enfermedades neurodegenerativas por parte de la Academia Americana de Neurología. Este premio se considera como un equivalente al premio Nobel de la investigación en neurología. Además, el Dr. Francisco Lopera recibió en dos ocasiones la distinción Alejandro Ángel Escobar como mejor investigador en ciencias naturales y exactas en Colombia. También fue galardonado con el premio Príncipe de Asturias al desarrollo científico y de la investigación (2006), el premio canadiense al Gran Reto (2012), el premio de la fundación MetLife a la investigación médica (2014). También recibió Premios a la Investigación Universidad de Antioquia

(2004 y 2011). El Doctorado Honoris Causa en Ciencias Naturales de la Universidad Simón Bolívar de Barranquilla (2014). Fue condecorado con el Escudo de Antioquia en la categoría oro en 2023. Su última distinción en vida fue el Nutabe de Oro como santarrosano ilustre de Aragón el 15 de agosto de 2024.

Estamos abriendo una época de procedimientos de diagnóstico de precisión para la mayoría de los síndromes neurológicos y las enfermedades que los causan, lo que ha permitido el desarrollo de tratamientos innovadores eficaces. La neurología del siglo XXI, apoyada en las herramientas de la inteligencia artificial está generando un cambio dramático en la especialidad, que parte desde la histórica construcción de los síndromes neurológicos clínicos y el análisis anatómico de las neuroimágenes de alta resolución, pasando por la determinación puntual de la etiología, basada en el diagnóstico genético y molecular que está conduciendo a la generación de novedosas intervenciones farmacológicas específicas que en el futuro se transformarán en tratamientos individualizados<sup>5</sup>.

Los residentes de neurología clínica de la Universidad de Antioquia nos sentimos orgullosos y congratulados del interés por este simposio de actualización en *neurología clínica* que es apoyado por el grupo de docentes del posgrado y orientado para el examen de admisión de los próximos aspirantes que desean ingresar a nuestro programa.

## ¡Bienvenidos!

### Referencias bibliográficas

1. Lopera F, Arcos M, Madrigal L, Kosic K, Cornejo W, Ossa J. Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 1994;10(4):173-87.
2. Lopera F, Ardilla A, Martínez A, Madrigal L, Arango-Viana J, Lemere C, et al. Clinical features of early-onset alzheimer disease in large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA*. 1997;277(10):793-9.
3. Quiroz Y, Aguillón D, Aguirre-Acevedo D, Vásquez D, Zuluaga Y, Baena A, et al. APOE3 christchurch heterozygosity and autosomal dominant Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2024;390(23):2156-64. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308583>.
4. Lopera F, Marino C, Chandahas A, O'Hare M, Villalba-Moreno N, Aguillón D, et al. Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nat Med*. 2023;29(5):1243-52. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>.
5. Calderone A, Latella D, Bonanno M, Quartarone A, Mojdehdehbaher S, Celesti A, Calabrò R. Towards transforming neurorehabilitation: the impact of artificial intelligence on diagnosis and treatment of neurological disorders. *Biomedicines*. 2024;12(10):2415. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102415>



## Vascular

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| Trombólisis en situaciones especiales .....                | 12 |
| Ataque isquémico transitorio .....                         | 22 |
| Trombosis de senos venosos cerebrales .....                | 34 |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible: PRES ..... | 43 |

## Cefalea

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| Banderas rojas en cefalea .....                                  | 52 |
| Tratamiento de la migraña .....                                  | 65 |
| Cefalea por cambios de presión del líquido cefalorraquídeo ..... | 78 |

## Epilepsia

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| Enfoque de la primera crisis ..... | 88  |
| Estatus epiléptico .....           | 96  |
| Medicamentos anticrisis .....      | 108 |

## Neuroinfecciones

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| Meningitis bacteriana aguda .....              | 119 |
| Enfoque del paciente con encefalitis .....     | 126 |
| Tuberculosis en sistema nervioso central ..... | 139 |

## Debilidad

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| Enfoque del paciente con polineuropatía ..... | 150 |
| Enfoque de urgencias neuromusculares .....    | 162 |
| Enfoque de la mielopatía aguda .....          | 177 |
| Enfoque del paciente con miopatías .....      | 189 |

## Trastornos del movimiento

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| Emergencias en trastornos del movimiento ..... | 199 |
| Enfoque del paciente con parkinsonismo .....   | 210 |
| Enfoque del paciente con temblor .....         | 218 |

## Otros

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| Síndrome vestibular agudo .....       | 226 |
| Disautonomía .....                    | 246 |
| Trastorno neurológico funcional ..... | 252 |
| Demencia rápidamente progresiva ..... | 264 |



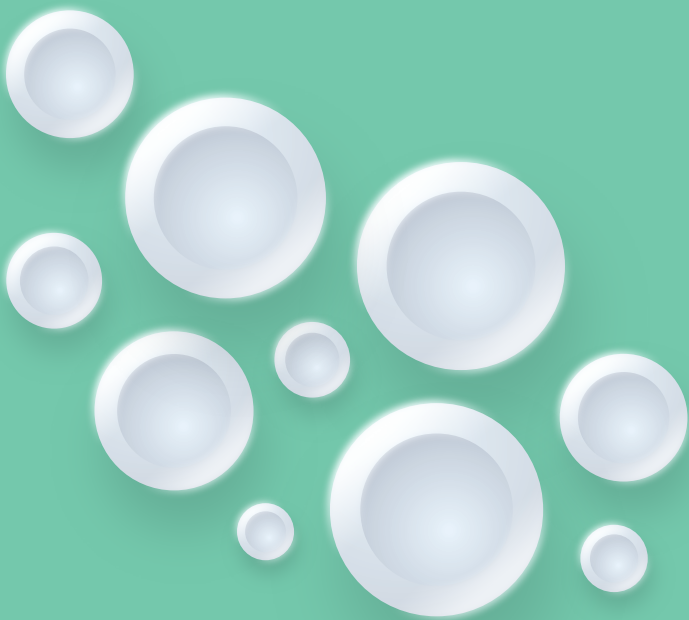


**Carlos Santiago Uribe Uribe &  
Francisco Javier Lopera Restrepo**

Neurólogos Clínicos  
Medellín - Antioquia



# Vascular



## Desafíos de la trombólisis en el manejo del ataque cerebrovascular isquémico agudo: situaciones especiales

**Duván Arley Jiménez Trespalcios**

*MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.*

### Introducción

El ataque cerebrovascular (ACV) isquémico es la segunda causa de muerte en Colombia según datos del Ministerio de Salud y Protección Social, en 2023 esta patología representó 16.946 defunciones, lo que equivale al 6,4% del total de muertes para ese año<sup>1</sup>. Según un estudio que analizó la mortalidad y la prevalencia de enfermedades cerebrovasculares en Colombia entre 2014 y 2016, la prevalencia de enfermedades cerebrovasculares fue de 142/100.000 habitantes y su tasa de mortalidad de 28/100.000 habitantes. La hipertensión y el consumo de tabaco se identificaron como factores de riesgo significativos<sup>2</sup>. El ACV es la principal causa de discapacidad a largo plazo en adultos, y se ha observado que el 43% de los sobrevivientes de un ACV isquémico presentan déficits neurológicos moderados a severos a los seis meses<sup>3</sup> y el 70% de los pacientes con ACV están muertos o discapacitados a los cinco años del evento<sup>4</sup>.

La trombólisis intravenosa (IVT) con alteplasa representa un tratamiento eficaz en los pacientes con ACV agudo en términos de discapacidad y mortalidad, la trombólisis está indicada en todo paciente con signos y síntomas de ACV isquémico agudo, en el que se confirme ausencia de hemorragia intracraneal en tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) y que esté dentro las primeras 4,5 horas del inicio de los síntomas (se puede considerar trombólisis fuera de este período con criterios avanzados de imagen como perfusión por RM o TC); teniendo en cuenta la ausencia de contraindicaciones absolutas (ver tabla 1)<sup>5</sup>.

Una de las mayores dificultades para los médicos en los servicios de urgencias es definir qué pacientes no se benefician de este tipo de terapia, dado el potencial riesgo de sangrado y el amplio número de condiciones que contraindican su uso. Sin embargo, evidencia reciente sugiere la seguridad de su uso en muchos escenarios en los que antes estaba contraindicado.



**Tabla 1. Contraindicaciones de trombólisis intravenosa en ACV isquémico**

| Contraindicaciones absolutas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Contraindicaciones relativas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso superior a 1/3 del territorio de la arteria cerebral media o hipodensidad que sugiera ACV.</li> <li>• Sangrado intracraneal en neuroimagen realizada al ingreso.</li> <li>• ACV isquémico, TEC severo o cirugía intracraneal/ intraespinal en &lt;3 meses.</li> <li>• Sospecha de disección aórtica.</li> <li>• Historia de hemorragia intracerebral.</li> <li>• Hemorragia subaracnoidea (HSA): no se puede poner rtPA en pacientes que se sospeche HSA.</li> <li>• Malignidad gastrointestinal (GI) o &lt;21 días de sangrado gastrointestinal.</li> <li>• Diátesis hemorrágica: plaquetas &lt;100.000 células/mm<sup>3</sup>, INR &gt;1,7, tiempo de protrombina (TP) &gt;15 segundos, tiempo parcial de tromboplastina (TPT) &gt;40 segundos.</li> <li>• En pacientes con anticoagulantes orales o heparina se puede trombolizar si se corrige el estado de anticoagulación dado por el medicamento.</li> <li>• Heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de anticoagulación si se recibió en las últimas 24 horas.</li> <li>• Endocarditis.</li> <li>• Neoplasia/malformación vascular intracraneal intraaxial.</li> <li>• Aneurisma intracerebral &gt;10 mm.</li> <li>• Hipertensión arterial no controlada a pesar de antihipertensivos &gt;185/110 mmHg.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACV con síntomas leves (NIHSS &lt;4 o 5) no incapacitantes o que mejoran.</li> <li>• Aquellos pacientes con crisis al comienzo (si hay evidencia que sugiera que el déficit residual no es postictal).</li> <li>• Punción dural en los últimos 7 días.</li> <li>• Punción arterial en sitio no compresible en últimos 7 días.</li> <li>• Embarazo.</li> <li>• Trauma mayor en últimos 14 días (que no incluya la cabeza); sopesar riesgo de aumento del sangrado.</li> <li>• Aneurisma cerebral de &lt;10 mm no roto ni intervenido: la administración de alteplasa es razonable.</li> <li>• Infarto agudo de miocardio (IAM) (concurrente): tratar a dosis de isquemia cerebral, luego angioplastia + stent (si está indicado).</li> <li>• IAM reciente (últimos 3 meses): razonable (más riesgo con IAM de cara anterior; menos con las otras caras cardíacas).</li> <li>• Retinopatía diabética hemorrágica: sopesar potencial riesgo de pérdida visual vs. beneficio en cuanto a reducción de déficit neurológico</li> <li>• Más de 10 microsangrados cerebrales (visibles en RMN).</li> </ul> |

Fuente: adaptado de 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.

### Edad mayor a 80 años

Aunque históricamente ha habido cierta controversia y restricciones debido a que el estudio NINDS, que fue el estudio original que demostró el beneficio de la trombólisis en ACV isquémico dentro de las 3 horas de inicio de los síntomas, y el ECAS III, que extendió este beneficio hasta las 4,5 horas no incluyeron pacientes >80 años, estudios posteriores, como el IST-3, evaluaron el beneficio y la seguridad de la trombólisis intravenosa en ACV isquémico hasta 6 horas en ciertas poblaciones. En este estudio, el 53% de los pacientes incluidos fueron >80 años, y se demostró que el beneficio de la trombólisis no disminuyó en los pacientes de edad avanzada<sup>6</sup>.



La evidencia actual sugiere que, aunque los pacientes >80 años tienen mayor riesgo de mortalidad y peores resultados funcionales en comparación con los pacientes más jóvenes, la tasa de hemorragia intracerebral sintomática no es significativamente mayor en este grupo de edad cuando se ajusta por otros factores de riesgo. Estudios recientes han demostrado que la administración de alteplasa en pacientes >80 años puede asociarse con una mejora en los resultados funcionales sin aumento significativo en el riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>6</sup>. Además, la decisión de administrar IVT en este grupo de edad debe basarse en una evaluación individual del riesgo-beneficio, considerando factores como la gravedad del accidente cerebrovascular y el estado funcional previo del paciente<sup>7,8</sup>.

### Imitadores de ACV o "stroke mimics"

La administración de IVT en pacientes con síntomas que imitan ACV, conocidos como *mimics* de accidente cerebrovascular (SM), ha sido objeto de estudio para evaluar su seguridad, especialmente en términos de riesgo de hemorragia. La evidencia disponible sugiere que la trombólisis en estos casos es generalmente segura y se asocia con un bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>8,9</sup>.

Un estudio prospectivo y metaanálisis realizado por Tsivgoulis y colaboradores encontraron que la tasa de hemorragia intracerebral sintomática en pacientes con SM tratados con IVT fue significativamente menor en comparación con aquellos con ACV isquémico agudo<sup>9</sup>. Otro estudio del registro SITS mostró que los pacientes con SM tenían tasas más bajas de hematoma parenquimatoso y hemorragia intracerebral sintomática en comparación con los pacientes con ACV isquémico. Asimismo, un estudio multicéntrico observacional reportó igualmente baja tasa de hemorragia intracerebral sintomática en pacientes con SM<sup>10</sup>.

En general, los estudios coinciden en que los pacientes con SM tratados con IVT tienen riesgo significativamente menor de hemorragia intracerebral sintomática en comparación con aquellos con ACV isquémico confirmado. Además, los resultados funcionales en los pacientes con SM suelen ser favorables con alta proporción de independencia funcional al alta<sup>11</sup>.

Aunque es crucial hacer siempre una evaluación diagnóstica cuidadosa para minimizar el tratamiento innecesario, la evidencia sugiere que la trombólisis en SM es segura y no se asocia con un aumento significativo del riesgo de hemorragia<sup>11</sup>.

### Ataque cerebrovascular isquémico menor

El ACV menor está definido por una puntuación en la escala NIHSS <5 puntos; representa un escenario difícil para decidir la IVT en muchas ocasiones, ya que la seguridad de la trombólisis en estos pacientes es un tema de debate porque los estudios revisados ofrecen una visión mixta sobre la seguridad y la eficacia de la trombólisis en este contexto<sup>11</sup>.

Majidi y colaboradores reportaron que la terapia trombolítica fue segura en pacientes con ACV menor evaluados inicialmente mediante RMN con una tasa de hemorragia intracraneal sintomática



(sICH) <1%<sup>12</sup>. Sin embargo, un metaanálisis indicó que la IVT no mejora significativamente el pronóstico funcional en pacientes con ACV isquémico menor y está asociada con mayor riesgo de sICH en comparación con la mejor terapia médica<sup>13</sup>. Este hallazgo fue consistente con otro estudio que encontró señales potenciales de daño en pacientes con puntuaciones NIHSS muy bajas (0 a 1) tratados con trombólisis<sup>14</sup>. En contraste con lo anterior, otro estudio indicó que la IVT puede ser segura y efectiva en pacientes con ACV menor, especialmente en aquellos con puntuaciones NIHSS de 4 a 5, sin aumento significativo en la mortalidad o la sICH<sup>15</sup>.

En síntesis, la evidencia sugiere que la trombólisis puede ser segura en pacientes con ACV menor, particularmente en aquellos con puntuaciones NIHSS más altas dentro del rango menor, siempre y cuando el déficit sea incapacitante (compromiso del lenguaje, compromiso motor en miembros superiores o compromiso visual). No se recomienda en déficits leves no incapacitantes por el riesgo latente de sICH<sup>15</sup>.

### **Ataque cerebrovascular isquémico de gran tamaño**

La indicación de IVT en el contexto de un ACV agudo con un núcleo isquémico grande identificado mediante TC o RM es un tema complejo y depende de varios factores clínicos y de imagen. Es importante considerar que la presencia de un núcleo isquémico grande generalmente se asocia con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, lo que puede influir en la decisión de administrar de trombólisis<sup>16</sup>. Esto se debe a que la IVT, no solo disuelve el coágulo que bloquea el flujo sanguíneo hacia el cerebro, sino que también puede aumentar la permeabilidad vascular en los vasos sanguíneos en áreas de isquemia, favoreciendo el riesgo de sangrado, especialmente en las zonas de daño cerebral<sup>16</sup>.

La evidencia de ensayos clínicos aleatorizados ha demostrado que la terapia endovascular (EVT) es efectiva y segura en pacientes con un núcleo isquémico grande, definido por un puntaje ASPECTS bajo o gran volumen de núcleo isquémico por RM, la IVT no se incluyó como parte del tratamiento en estos estudios, por lo que la evidencia emergente sugiere que, en caso de decidir alguna terapia, debería ser EVT considerando el riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas<sup>17</sup>.

### **Anticoagulación con warfarina**

La consideración para definir si el paciente anticoagulado con Warfarina es candidato a IVT es su estado de coagulación, evaluado mediante la medición del INR (International Normalized Ratio). El paciente puede recibir trombólisis si el INR es  $\leq 1,7$ , este límite minimiza el riesgo de hemorragia intracraneal asociado con el tratamiento; si es  $>1,7$ , la trombólisis está contraindicada debido al alto riesgo de hemorragia intracraneal evidenciado en múltiples estudios. Sin embargo, se pueden explorar otras opciones de tratamiento como la trombectomía mecánica en caso de ser candidato<sup>5</sup>. Si se desconoce el INR y hay evidencia de que la última dosis de warfarina fue reciente, se debe ser cauteloso y no realizar la IVT<sup>18</sup>.

### Uso reciente de anticoagulantes orales directos (DOACs)

La guía de la American Heart Association (AHA) 2019 estableció como contraindicación para la trombólisis el uso de DOACs en las últimas 48 horas debido al riesgo de sICH<sup>5</sup>. Sin embargo, las guías de la European Stroke Organisation (ESO) 2019 propuso medir el factor Xa (corte <0,5 U/mL) en pacientes con ACV isquémico agudo con <4,5 horas de síntomas si el paciente toma inhibidor del factor Xa (apixaban, rivaroxabán ...) o medir el tiempo de trombina (<60 s) si el paciente toma un inhibidor de trombina (dabigatrán) y basado en los cortes definir el uso de IVT<sup>18</sup>. También recomiendan con bajo nivel de evidencia el uso de idarucizumab para inhibidores de trombina y andexanet para inhibidores del factor Xa como antídotos para estos y proceder con la IVT<sup>18</sup>.

Estudios recientes han explorado la seguridad de la IVT en pacientes con ingesta de DOACs reciente en situaciones seleccionadas: Meinel y colaboradores en un estudio multicéntrico retrospectivo reportaron que la administración de IVT en pacientes con ingesta reciente de DOACs no se asoció con aumento significativo del riesgo de sICH en comparación con pacientes sin anticoagulación previa<sup>19</sup>. Otro metaanálisis concluyó que los pacientes tratados con IVT después de la ingesta reciente de DOACs no presentaron riesgo adicional significativo de hemorragia intracerebral sintomática en comparación con aquellos sin anticoagulación o con anticoagulación con warfarina<sup>20</sup>.

Aunque la evidencia sugiere que la trombólisis podría ser segura en pacientes seleccionados con ingesta reciente de DOACs, las guías actuales recomiendan tener precaución ya que se necesitan más estudios prospectivos mejor diseñados para establecer criterios claros y seguros para la administración de IVT en estos pacientes.

### Aneurismas y malformaciones arteriovenosas

La IVT en pacientes con aneurismas cerebrales y malformaciones arteriovenosas (MAV) es complejo y debe ser considerado cuidadosamente debido al riesgo potencial de hemorragia intracraneal<sup>21</sup>. La presencia de aneurismas cerebrales no rotos y MAVs no necesariamente constituyen contraindicación absoluta para la IVT, aunque tradicionalmente se han considerado debido al riesgo teórico de hemorragia<sup>21</sup>.

Las guías sugieren tomar la decisión basado en el tamaño del aneurisma; no recomiendan la IVT en aneurismas >10 mm y, sería razonable en los <10 mm, no rotos ni intervenidos<sup>5</sup>.

Un estudio de caso sugirió que la trombólisis puede utilizarse de manera segura en pacientes con MAVs no rotas, siempre que se individualice la decisión y se evalúe cuidadosamente el riesgo-beneficio<sup>21</sup>. Además, un análisis de la seguridad de la trombólisis en pacientes con aneurismas cerebrales no rotos indicó que el riesgo de hemorragia sintomática es bajo<sup>22</sup>, al igual que un metaanálisis reciente mostró tasas bajas de hemorragia relacionada con el aneurisma, lo que sugiere que la trombólisis podría ser segura en estos casos<sup>23</sup>.



## ***Infarto agudo de miocardio y coronariografía***

Los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMST) reciente, dentro de la semana previa al ACV presentan mayor riesgo de complicaciones graves como ruptura cardíaca o taponamiento<sup>24</sup>. En contraste, los pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMNST) no parecen tener aumento significativo en las complicaciones cardíacas cuando se les administra la IVT<sup>24</sup>.

Algunos estudios proponen que el riesgo de complicaciones graves como el taponamiento cardíaco, es mayor en las primeras semanas después del IAM, y que el proceso de cicatrización del miocardio puede completarse en aproximadamente siete semanas<sup>25</sup>. Sin embargo, las guías actuales suelen considerar el IAM reciente (últimos tres meses) como contraindicación relativa para la IVT en el contexto de un ACV y siempre debe evaluarse cada paciente de forma individual a la hora de definir la IVT<sup>25</sup>.

Respecto a la presentación de ACV posterior a coronariografía, las directrices de la AHA/ASA 2024 establecen que es razonable utilizar alteplasa intravenosa para el tratamiento de las complicaciones de procedimientos como arteriografía coronaria o cerebral<sup>5</sup>. Sin embargo, el riesgo de hemorragia varía según la complejidad de las diversas intervenciones percutáneas. Por lo tanto, la seguridad de la IVT para el tratamiento específico del ACV posterior a procedimientos como coronariografía debe ser evaluado teniendo en cuenta factores como riesgo de sangrado, presencia de oclusiones calcificadas y grado de discapacidad<sup>26</sup>.

## ***Pacientes postquirúrgicos***

La IVT debe ser evitada generalmente en pacientes que han tenido cirugía reciente debido al riesgo significativo de sangrado en el sitio quirúrgico, este riesgo aumenta si tuvo una cirugía mayor en los últimos 14 días<sup>27</sup>. El uso de trombólisis intraarterial (IAT) se ha explorado como alternativa en pacientes postoperatorios, ya que ofrece menos riesgo de sangrado en el sitio quirúrgico<sup>27</sup>. La IAT puede ser una opción viable hasta seis horas después de un ACV isquémico agudo y puede asistirse por técnicas de embolectomía mecánica para mejorar las tasas de recanalización<sup>28</sup>. La IAT debe evitarse en casos de craneotomía reciente o cirugías en las que se espera sangrado quirúrgico masivo o difícil de controlar<sup>27</sup>.

La decisión de IVT en un paciente con ACV y cirugía previa debe basarse en una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio, considerando la naturaleza de la cirugía y la disponibilidad de alternativas como la IAT o la trombectomía mecánica en caso de oclusión de gran vaso<sup>29</sup>.

## ***ACV recurrente con trombólisis en evento previo reciente***

La administración repetida de IVT en pacientes con ACV isquémico recurrente dentro de un corto período de tiempo no está completamente respaldado por las guías actuales. Según las guías de la AHA 2024, el uso de IVT está contraindicado en pacientes que han tenido ACV en los últimos 90 días debido al riesgo potencialmente elevado de hemorragia intracraneal<sup>5</sup>.



Algunas revisiones sistemáticas han explorado la seguridad y la eficacia de la trombólisis repetida: Sarmiento y colaboradores refirieron que la trombólisis repetida con alteplasa puede ser segura y eficaz en ciertos pacientes con ACV isquémico recurrente temprano, aunque los datos son limitados y necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos<sup>30</sup>. Khan e Itrat reportaron la administración segura de IVT en un paciente con trombosis basilar recurrente dentro de un período de tres semanas, sin eventos adversos significativos<sup>31</sup>. Por otra parte, Wen y colaboradores en su revisión sistemática sugirieron que los pacientes con buen resultado después de la trombólisis previa y bajo puntaje en la escala NIHSS en el ACV recurrente podrían ser considerados para trombólisis repetida, pero quienes tienen puntaje alto en la escala NIHSS e intervalo corto entre trombólisis y embolismo cardiogénico podrían tener mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática<sup>32</sup>.

En este sentido, aunque hay evidencia limitada que sugiere que la trombólisis repetida puede ser segura en ciertos casos de ACV isquémico recurrente, la práctica no está respaldada por las guías actuales debido a la falta de datos robustos. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo-beneficio en cada caso.

### Sospecha de disección aórtica

La IVT en pacientes con sospecha de disección aórtica está generalmente contraindicada debido al alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. La evidencia indica que la administración de alteplasa en este contexto puede inducir a la ruptura de la disección, lo que podría tener consecuencias fatales<sup>33</sup>.

Algunos autores sugieren en casos de ACV agudo, descartar la presencia de una disección aórtica antes de considerar la trombólisis, utilizando herramientas de diagnóstico como la ecografía carotídea que puede ser útil para identificar disección aórtica subyacente y evitar así el uso inapropiado de la IVT<sup>33</sup>.

La mayoría de los casos documentados en la literatura médica sugieren que la trombólisis en presencia de disección aórtica conlleva un riesgo significativo de resultados adversos. Por lo tanto, la recomendación general es evitar la trombólisis en pacientes con sospecha de disección aórtica y considerar otras opciones de tratamiento como la intervención quirúrgica urgente que ha demostrado ser efectiva en revertir los déficits neurológicos y prevenir complicaciones mayores<sup>33</sup>.

### Resumen

A continuación, se presenta la tabla resumen de las recomendaciones de aplicar trombólisis en situaciones especiales (ver tabla 2).



Tabla 2. Resumen de trombólisis en situaciones especiales

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tratar          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Edad &gt;80 años.</li><li>• ACV menor incapacitante.</li><li>• IAMNST.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| No evite tratar | <ul style="list-style-type: none"><li>• Imitadores de ACV.</li><li>• Anticoagulados con warfarina con INR &lt;1,7.</li><li>• Paciente con DOAC especialmente si la ingesta fue &gt;12 horas.</li><li>• Pacientes con aneurismas &lt;10 mm y MAVs.</li><li>• IAMST &gt;7 días.</li><li>• ACV posterior a coronariografía.</li><li>• ACV recurrente con trombólisis previa.</li></ul> |
| No tratar       | <ul style="list-style-type: none"><li>• ACV de gran tamaño.</li><li>• Cirugía mayor en los 14 días previos o craneotomía.</li><li>• Anticoagulados con warfarina sin INR o tiempo de última ingesta desconocido.</li><li>• IAMST en la primera semana.</li><li>• Sospecha de disección aórtica.</li></ul>                                                                           |

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

La trombólisis intravenosa es un tratamiento esencial en el manejo del ACV isquémico agudo, ofreciendo beneficios en términos de recuperación funcional y reducción de la mortalidad. Sin embargo, su aplicación en situaciones especiales plantea retos diagnósticos y terapéuticos que requieren enfoques individuales.

Estudios recientes respaldan la seguridad de la IVT en poblaciones previamente excluidas como >80 años, pacientes con anticoagulantes controlados o imitadores de ACV. Sin embargo, persisten contraindicaciones claras en contextos de alto riesgo como disección aórtica o núcleos isquémicos grandes.

Una evaluación clínica cuidadosa, apoyada en evidencia actualizada y herramientas avanzadas es clave para maximizar los beneficios y reducir las complicaciones de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Suárez-Rodríguez C, et al. Indicadores Básicos, 2023. Parte III: Indicaciones de mortalidad. Ministerio de Salud y Protección Social; 2023.

2. Yanez N., Useche J, Bayona H, Porras A, Carrasquilla G. Analyses of Mortality and Prevalence of Cerebrovascular Disease in Colombia, South America (2014-2016): A Cross-Sectional and Ecological Study. Journal of stroke and cerebrovascular diseases. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(5): 104699. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104699>.

3. Lackland D, Elkind M, D'Agostino R, Sr. Dhamoon M, Goff D, Jr. Higashida R, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(7): 1998–2027. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31825bcdac>.
4. Luengo-Fernandez R, Paul N, Gray A, Pendlebury S, Bull L, Welch S, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013;44(10): 2854–61. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001584>.
5. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, 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): e440-1. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
6. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, Dennis M, Innes K, Cohen G. Update on the third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke and baseline features of the 3035 patients recruited. *Trials*. 2011;12(252): 1-10. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-252>.
7. Ford G, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg P, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010;41(11): 2568-74. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581884>.
8. Matsuo R, Kamouchi M, Fukuda H, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke patients over 80 years old: the Fukuoka Stroke Registry. *PloS one*. 2014;9(10): e110444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110444>.
9. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos A, Goyal N, Uchino K, Chang J, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(5): 1281-7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009012>.
10. Zinkstok S, Engelter S, Gensicke H, Lyrer P, Ringleb P, Artto V, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(4): 1080-84. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000126>.
11. Kostulas N, Larsson M, Kall T, Von-Euler M, Nathanson D. Safety of thrombolysis in stroke mimics: an observational cohort study from an urban teaching hospital in Sweden. *BMJ open*. 2017;7(10): e016311. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016311>.
12. Majidi S, Luby M, Lynch J, Hsia A, Benson R, Kalaria C, et al. MRI-based thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke presenting with a low NIHSS. *Neurology*. 2019;93(16): e1507–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008312>.
13. Zhang Y, Lv T, Nguyen T, Wu S, Li Z, Bai X, et al. Intravenous Alteplase Versus Best Medical Therapy for Patients with Minor Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2024;55(4): 883-92. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045495>.
14. Sykora M, Krebs S, Simader F, Gattringer T, Greisenegger S, Ferrari J, et al. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. *Int J Stroke*. 2022; 17(1): 109–19. <https://doi.org/10.1177/1747493021991969>.
15. Lei Z, Li S, Feng H, Wu X, Hu S, Li J, et al. Effects of intravenous rtPA in patients with minor stroke. *Ann Med*. 2024; 56(1): 2304653. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2304653>.
16. Derraz I, Moulin S, Gory B, Kyheng M, Arquizan C, Costalat V, et al. Endovascular Thrombectomy Outcomes with and without Intravenous Thrombolysis for Large Ischemic Cores Identified with CT or MRI. *Radiology*. 2023;309(1): e230440. <https://doi.org/10.1148/radiol.230440>.
17. Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, Bonekamp S, Aamodt A, Fuentes B, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2023;402(10414): 1753-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02032-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02032-9).



18. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G, Fonseca A, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European stroke journal*. 2021;6(1): 1-62. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
19. Meinel T, Wilson D, Gensicke H, Scheitz J, Ringleb P, Goganau I, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA neurology*. 2023;80(3): 233-43. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4782>.
20. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, Sadighi A, Mowla A, Wang M, et al. Safety of Intravenous Thrombolysis Among Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(2): 533-41. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026426>.
21. Sumner C, Golden J, Hemphill J. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations? *Crit Care Med*. 2002;30(10): 2359-62. <https://doi.org/10.1097/00003246-200210000-00028>.
22. Edwards N, Kamel H, Josephson S. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. *Stroke*. 2012;43(2): 412-6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.634147>.
23. Wen D, Chen Y, Zhu W, Peng Z, Ma L. Cerebral hemorrhage after thrombolysis in stroke patients with unruptured intracranial aneurysms: a systemic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270(4): 1931-44. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11533-w>.
24. Marto J, Kauppila L, Jorge C, Calado S, Viana-Baptista M, Pinho-Melo T, et al. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke After Recent Myocardial Infarction: Case Series and Systematic Review. *Stroke*. 2019;50(10): 2813-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025630>.
25. De Silva D, Manzano J, Chang H, Wong M. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011;76(21): 1838-40. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821ccc72>.
26. Gin J, Yeoh J, Thijs V, Clark D, Ho J, Horrigan M, et al. Coronary Angiography Complicated by Acute Ischaemic Stroke and the Use of Thrombolysis: a Cardiology Perspective and Narrative Review of Current Literature. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(11): 1499-1512. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01962-y>.
27. Mullen M, McGarvey M, Kasner S. Safety and efficacy of thrombolytic therapy in postoperative cerebral infarctions. *Neurologic Clinics*. 2006;24(4): 783-93. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.06.009>.
28. Katzan I, Masaryk T, Furlan A, Sila C, Perl J, Andreysky J, et al. Intra-arterial thrombolysis for perioperative stroke after open heart surgery. *Neurology*. 1999;52(5):1081-4. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.5.1081>.
29. Voelkel N, Hubert N, Backhaus R, Haberl R, Hubert G. Thrombolysis in Postoperative Stroke. *Stroke*. 2017;48(11): 3034-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017957>.
30. Sarmiento R, Diestro J, Espiritu A, San José M. Safety and Efficacy of Repeated Thrombolysis with Alteplase in Early Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(10): 104290. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.07.006>.
31. Khan A, Itrat A. Safe Readministration of Intravenous Thrombolysis in Recurrent Basilar Thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(3): e48-9. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.066>.
32. Wen S, Chen F, Chen X, Zhang Q, Zhou C. Repeated intravenous thrombolysis in recurrent ischemic stroke within 3 months: a systematic review. *BMC Neurology*. 2023;23(1): 422. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03472-4>.
33. Iguchi Y, Kimura K, Sakai K., Matsumoto N, Aoki J, Yamashita S. Hyper-acute stroke patients associated with aortic dissection. *Intern Med*. 2010;49(6): 543-7. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3026>.

## Ataque isquémico transitorio: ¿existe?, ¿hay algo nuevo?

**Alfonso Antanas Páramo Herrera**

*MD., Residente de Neurología Clínica - U.deA.*

### Definición

Empecemos por la nomenclatura ataque: es frecuente escuchar erróneamente la palabra *accidente* pues implica “algo que ocurre porque sí” o “al azar”. Esta concepción es contraria a la realidad dado que del 20% al 30% de los ataques cerebrovasculares (ACV) son precedidos de un ataque isquémico transitorio (AIT) y, son prevenibles debido a su asociación con factores de riesgo cardiovascular como la enfermedad coronaria y, existen medidas efectivas para controlar estos factores<sup>1</sup>.

Es válida hacer la analogía del AIT y ACV similar a la relación entre la angina inestable y el infarto agudo de miocardio (IAM). En este sentido, el AIT actúa como un presagio del desastre que puede ocurrir en caso de que nuestro cuerpo no sea capaz de disolver de forma natural el trombo que está ocluyendo el vaso arterial<sup>1</sup>.

La definición de AIT ha evolucionado gracias a los avances tecnológicos y la disponibilidad de equipos de imagenología como la resonancia magnética que han demostrado que la percepción “benigna” o sin “lesión física” es inexacta<sup>2</sup>. Se pasó de una definición basada en el tiempo a una basada en el tejido<sup>3</sup>. Anteriormente la duración de los síntomas definía si estábamos frente a un AIT o ataque cerebrovascular isquémico (ACVi). Si bien un tiempo corto de síntomas se asocia más frecuentemente con AIT, esta diferencia es difícil de objetivar sin el apoyo de una neuroimagen<sup>3</sup>. La definición actual de AIT lo considera como “episodio reversible de déficit neurológico agudo, secundario a isquemia focal cerebral, medular o retiniana, sin evidencia de infarto en neuroimagen”<sup>3</sup>. Por lo anterior, se podría afirmar que el diagnóstico de AIT es clínico-radiológico.

Para considerar un episodio neurológico como AIT es necesario que el paciente resuelva completamente sus síntomas (no basta con que hayan mejorado parcialmente en el servicio de urgencias) y que tenga una neuroimagen normal (idealmente resonancia magnética cerebral)<sup>3</sup>.

Es posible que un paciente llegue a urgencias con focalidad neurológica persistente y tenga un AIT que no ha resuelto. Sin embargo, durante la evaluación inicial es complejo tomar la decisión de observar la mejoría clínica del paciente, debido a la dificultad para diferenciarlo de ACV leve, por lo que se deberá abordar como ACV<sup>4</sup>.

Algunos autores consideran la enfermedad cerebrovascular como un espectro, compartiendo los mismos factores de riesgo, fisiopatología y presentación clínica<sup>2</sup>. Por esta razón, ACV leve o menor (NIHSS <5 puntos) tiene el mismo abordaje que un AIT de alto riesgo (ABCD2 >4 puntos), y pudiera tratarse el espectro de una misma enfermedad, teniendo en cuenta que en caso de contar con





un resonador más potente (p. ej. 7 teslas) podría observarse microinfartos que no serían visibles en un resonador de menor potencia (p. ej. 1,5 teslas). Lo anterior sugiere que muchos pacientes clasificados como AIT podrían haber sufrido ACV leves con infartos muy pequeños no identificables en neuroimágenes menos avanzadas<sup>2</sup>.

## **Epidemiología**

Se estima que el 10% de personas que sufren AIT desarrollarán ACV en los próximos 10 meses, con mayor riesgo durante las primeras 48 horas posteriores al AIT<sup>1</sup>. Por esta estrecha relación entre ambas entidades es imposible hablar de AIT sin pensar en ACV. En el 2003, en Estados Unidos se reportó incidencia anual de 200.000 a 500.000 casos. En Colombia, la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) documentó 85 casos de AIT durante un año y en el seguimiento a seis meses; el 24,6% presentó un episodio de ACV, y el 2,4% resultó ser ACV fatal<sup>5</sup>. Exista subregistro de la incidencia real de AIT en el mundo, por lo que se requieren estudios locales a gran escala para estimar su incidencia.

## **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo para AIT y ACV son similares que para el IAM: edad (>55 años), género masculino, diabetes mellitus (DM), obesidad, tabaquismo, alcoholismo, fibrilación atrial (FA) e hipertensión arterial (HTA), siendo este último el más importante<sup>6</sup>.

## **Abordaje inicial**

Debemos sospechar un AIT cuando nos enfrentemos a un paciente con déficit neurológico de inicio súbito y con focalidad consistente en territorio vascular<sup>7</sup>. Estas son las características cardinales, ya que existen imitadores o *mimics* que pueden confundir la evaluación y el diagnóstico. Hay que evitar pensar que todo adulto mayor con hipertensión y síntomas raros es un AIT. Hay que enfatizar en ciertos aspectos de la anamnesis que proporcionen mejor comprensión de la situación del paciente.

Entre las preguntas fundamentales se encuentran: tiempo de inicio de los síntomas (debería coincidir con la última vez que el paciente fue visto bien y, por lo regular, los episodios duran <15 minutos)<sup>8</sup>; qué actividad hacía en ese momento (esto precisa mejor el tiempo de inicio); y la recurrencia de los síntomas (es frecuente referir eventos previos similares que resolvieron solos por los que no consultó)<sup>9</sup>.

Es esencial conocer la neuroanatomía para familiarizarnos con los territorios vasculares y asociar los síntomas neurológicos con el territorio afectado debido a la existencia de múltiples imitadores del AIT y el ACV que pueden confundir el diagnóstico. Los síntomas de AIT y ACV por lo general son *negativos* (déficit de una función) como: debilidad, afasia, hipoestesia y amaurosis<sup>8</sup>. En contraste, los síntomas *positivos* (aparición de síntomas adicionales) como: trastornos del movimiento, disestesias y escotomas, suelen sugerir un imitador del AIT<sup>10</sup>. No obstante, hay excepciones como el AIT limb-shaking que consta de síntomas positivos derivados de trastornos del movimiento<sup>11</sup>.

Es importante señalar algunos síntomas que no deben considerarse inicialmente como AIT: pérdida de consciencia, amnesia, mareo, fotopsias, cefalea aislada, monoparesia y monohipoestesia<sup>12</sup>. La pérdida de consciencia es usualmente considerada como una forma de presentación de un ACV. Sin embargo, para que esta pérdida de consciencia tenga un origen vascular se requiere de hipoperfusión global (ambos hemisferios) y, por lo general, los infartos suelen ser focales y unilaterales, lo cual no debería provocar pérdida de consciencia. Además, se esperaría que el paciente presente focalidad neurológica<sup>12</sup>. Existe una condición denominada amnesia global transitoria en la que se presenta alteración de la memoria anterógrada sin focalidad neurológica asociada; en la neuroimagen se observa restricción a la difusión, pero los cambios suelen observarse con morfología puntiforme en el hipocampo de manera tardía incluso en la resonancia magnética cerebral, esta entidad no conlleva mayor riesgo de ACV en el futuro<sup>13</sup>.

### ¿Qué síntomas deben encender las alarmas para pensar en AIT?

Debilidad o hipoestesia en dos extremidades ipsilaterales, o en una extremidad y la cara, así como ceguera monocular o hemianopsia homónima, afasia o disartria<sup>14,15</sup>. Se ha descrito un fenómeno conocido como *síndrome del alertamiento capsular*, en el cual se presentan al menos tres episodios de AIT de manera reciente; los episodios son estereotipados y concordantes con síntomas por afectación de la cápsula interna (de tipo motor o sensitivo-motor)<sup>16,17</sup>. El AIT de circulación posterior puede presentarse como un mareo o vértigo aislado, no descarte por completo la posibilidad de estar frente a un AIT, sobre todo en el contexto de un paciente con factores de riesgo cardiovascular<sup>18-20</sup>.

### Exámenes

No existen pruebas de laboratorio que hagan sospechar o descartar AIT. Sin embargo, es válido el dicho "una glucometría no se le niega a nadie" para descartar uno de los imitadores sencillamente corregible con la administración de dextrosa. Adicionalmente, como tamización se recomienda analizar glucosa en sangre central o hemoglobina glicada, debido a que en el contexto de enfermedad cerebrovascular es frecuente el hallazgo de una DM que no había sido diagnosticada<sup>4</sup>.

Otros estudios útiles en el abordaje son el electrocardiograma (EKG) para descartar FA subyacente, el perfil lipídico, el ionograma, pruebas de función renal (creatinina, BUM) y el hemograma<sup>4,21</sup>.

### Diagnósticos diferenciales

**Migraña con aura:** debemos considerar el perfil del paciente, típicamente una mujer joven con antecedente de cefaleas con fenotipo de migraña, sin antecedentes cardiovasculares, síntomas positivos visuales que posteriormente pueden asociarse a parestesias. La presentación sintomática es gradual (contrario al dogma en neurología donde se establece que "todo lo súbito es vascular"). Tras la aparición de los síntomas positivos pueden surgir síntomas negativos con evolución gradual como: debilidad o alteraciones del lenguaje (afasia). Con la aparición de un nuevo síntoma, el anterior suele



desaparecer (a diferencia del AIT donde los síntomas aparecen y desaparecen al mismo tiempo). Por otra parte, los síntomas visuales no siempre se acompañan de cefalea (migraña acefálgica), y se debe indagar sobre los antecedentes de cefalea con fenotipo de migraña similares<sup>10</sup>.

**Crisis epilépticas:** existe un fenómeno conocido como parálisis de Todd, en el que luego de una crisis epiléptica focal, el paciente presenta síntomas negativos caracterizados por debilidad en el hemicuerpo contralateral al foco de la crisis. En esta situación se sospecha de un AIT por el inicio súbito del síntoma negativo, una posible pérdida de consciencia previa (hallazgo que va en contra de AIT), sumado a que estos episodios serán referidos como recurrentes y estereotipados<sup>10</sup>.

**Vértigo:** este se manifestará como una sensación ilusoria de movimiento asociado a náuseas y emesis (lo que podría ser posiblemente AIT de circulación posterior). Para considerar que se trata de un evento vascular este debería ser un primer episodio, de inicio súbito, sin desencadenante claro, y la persistencia de los síntomas debería ser >24 horas (podría tratarse de una patología benigna como la neuritis vestibular)<sup>18-20</sup>.

## **Puntaje ABCD2**

Este score tiene en cuenta características clínicas y antecedentes personales del paciente, se diseñó con el fin de predecir el riesgo de desarrollar un ACV a corto y mediano plazo<sup>22</sup>. En la práctica clínica un puntaje de 4 puntos o más se considera de alto riesgo, mientras  $\leq 3$  puntos de bajo riesgo<sup>23</sup>. Aquellos pacientes de alto riesgo (6% en AIT) presentan más ACV a largo plazo en comparación con pacientes de bajo riesgo, el cual suele presentarse en las primeras 48 horas<sup>24</sup>. Es más probable que pacientes de alto riesgo se tengan factores de riesgo como: edad avanzada, sexo femenino, más comorbilidades, y polifarmacia<sup>23</sup>. Es importante saber que todo paciente con sospecha de AIT, sin importar el resultado del puntaje debe ser ingresado al servicio de urgencias para ser estudiado. Se debe abandonar la práctica de dar egreso inmediatamente el puntaje es de bajo riesgo, ya que en Colombia es difícil garantizar la realización de exámenes (resonancia magnética cerebral, ecocardiograma transtorácico, eco Doppler carotídeo, Holter de 24 horas) de forma rápida y oportuna (<24 horas)<sup>23</sup>.

Se ha estudiado el poder del puntaje ABCD2 para predecir adecuadamente la recurrencia de ACV tanto en circulación anterior como en circulación posterior, aunque los resultados son contradictorios, este podría ser una herramienta útil en los casos de circulación posterior<sup>25</sup>. Clasificar al paciente como de alto riesgo cobrará importancia al momento de iniciar el tratamiento antiagregante ya que tiene impacto en la prevención de ACV<sup>26</sup>. Se ha intentado actualizar este score añadiendo otros ítems como la presencia de síntomas de AIT en la última semana (ABCD3) o hallazgos de hiperintensidad en la secuencia de difusión en la neuroimagen, así como la presencia de estenosis > 50% en la carótida interna ipsilateral en el eco Doppler carotídeo (ABCD3-I)<sup>27</sup> (ver tabla 1). Estos ítems adicionales han mostrado el poder de predecir mejor el riesgo de un nuevo evento cerebrovascular, por lo que se aconseja su uso<sup>27,28</sup>.

Tabla 1. Puntaje ABCD2, ABCD3 y ABCD3-I

| Características                                                                                                                                 | ABCD2  | ABCD3  | ABCD3-I |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|---------|
| Edad >60 años                                                                                                                                   | 1      | 1      | 1       |
| Presión arterial >140/90 mmHg                                                                                                                   | 1      | 1      | 1       |
| Características clínicas: <ul style="list-style-type: none"><li>Alteración del habla sin debilidad</li><li>Debilidad unilateral</li></ul>       | 1<br>2 | 1<br>2 | 1<br>2  |
| Duración (min) <ul style="list-style-type: none"><li>10 a 59</li><li>&gt;60</li></ul>                                                           | 1<br>2 | 1<br>2 | 1<br>2  |
| Diabetes mellitus                                                                                                                               | 1      | 1      | 1       |
| AIT dual                                                                                                                                        | -      | 2      | 2       |
| Imagen <ul style="list-style-type: none"><li>Estenosis ipsilateral &gt;50% en arteria carótida interna</li><li>Hiperintensidad en DWI</li></ul> | -      | -      | -       |
| Total                                                                                                                                           | 0 a 7  | 0 a 9  | 0 a 13  |

Fuente: Kiyohara, et al. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack<sup>27</sup>.

Puntaje Canadiense TIA

El *Canadian TIA score* incluye ítems clínicos y paraclínicos, la evidencia apoya su poder predictivo el riesgo de ACV adecuadamente, siendo útil en la práctica clínica<sup>29</sup>. A continuación, se muestra en la tabla 2 sus ítems, puntajes e interpretación.

Tabla 2. Puntaje Canadian TIA

| Hallazgos clínicos                                     | Score | Paraclínicos                    | Score |
|--------------------------------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
| Primer AIT                                             | 2     | Fibrilación atrial en ECG       | 2     |
| Síntomas > 10 min                                      | 2     | Infarto (nuevo o antiguo) en TC | 1     |
| Estenosis carotídea                                    | 2     | Plaquetas >400.000              | 2     |
| Antiplaquetario                                        | 3     | Glucosa >270 mg/dL              | 3     |
| Alteración de la marcha                                | 1     |                                 |       |
| Vértigo                                                | -3    |                                 |       |
| PAD al ingreso >110 mmHg                               | 3     |                                 |       |
| Disartria o afasia (enfermedad actual o examen físico) | 1     |                                 |       |



| Score de riesgo calculado<br>(ACV o revascularización en 7 días) |        |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| Bajo riesgo (0,5%)                                               | -3 a 3 |
| Riesgo medio (2,3%)                                              | 4 a 8  |
| Alto riesgo (5,9%)                                               | >9     |

Fuente: Perry J, et al. Prospective validation of Canadian TIA Score<sup>29</sup>.

## Neuroimagen

Lo ideal es hacer una RMN cerebral ya que tiene una mayor sensibilidad para detectar infartos isquémicos agudos, lo cual nos ayudará a diferenciar entre AIT de alto riesgo y ACV<sup>30</sup>. Si usamos la definición de AIT basada en tiempo, hasta el 50% de los pacientes tendrá un infarto isquémico. Sin embargo, en un paciente con AIT o ACV el abordaje será prácticamente el mismo. Si solo se dispone de tomografía computarizada (TAC), se puede repetir la tomografía de cráneo simple a las 24 horas para confirmar que no haya lesiones isquémicas ni sangrado<sup>30-32</sup>.

## “Estudios TOAST”

Un resultado normal de EKG no descarta la presencia de arritmia cardíaca, se busca descartar fuente cardioembólica (fibrilación atrial o flutter atrial)<sup>33</sup>. La FA puede ser paroxística en muchos casos y no ser detectada en el EKG, lo que hace necesario estudiar al paciente con Holter de 24 horas, pero este último tiene mal rendimiento diagnóstico para diagnosticar FA (solo 5%)<sup>34</sup>. El siguiente paso sería realizar un Holter extendido o monitor de eventos; a mayor duración del estudio, mejor será el rendimiento diagnóstico<sup>35,36</sup>. Otras indicaciones para el uso de un monitor de eventos incluyen el contexto de un paciente con ACV embólico recurrente sin etiología clara (ESUS) y aquellos con taquicardias frecuentes<sup>35,36</sup>.

El ecocardiograma transtorácico (ecoTT) es útil para detectar alteraciones estructurales y evaluar fuentes embólicas, siendo una de las más relevantes la dilatación atrial izquierda, que se asocia con la presencia de FA<sup>37,38</sup>. Otros hallazgos posibles incluyen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <30% (indicando estasis de sangre y formación de coágulos), acinesia apical o de la pared anterior, trombos intracardiacos, enfermedad valvular (estenosis mitral moderada a grave) y la presencia de foramen oval permeable (FOP)<sup>38</sup>.

El ecoTT siempre debe solicitarse con solución salina agitada con burbujas ya que en caso de detectar un FOP, estaría indicado el ecocardiograma transesofágico (ecoTE) para una caracterización más precisa de dicho hallazgo<sup>37</sup>. Hay hallazgos que no son visibles en el ecoTT, pero sí en el ecoTE como ateromas aórticos, aneurisma del septo atrial y coágulos en apéndice atrial izquierdo<sup>38</sup>.

Se requieren imágenes de vasos del cuello y cerebro, tanto de circulación anterior como posterior, extracraneal como intracraneal. El eco Doppler carotídeo es útil para detectar placas ateroscleróticas



cuya significancia depende del grado de estenosis (significativa >50%)<sup>39</sup>. No obstante, este examen no evalúa correctamente las placas calcificadas o a nivel intracraneal, por lo que un estudio de vasos de cuello con angio-TC o angio-RM es complementario y caracteriza mejor las placas ateroscleróticas<sup>40</sup>. Es importante destacar que el eco Doppler no es la mejor opción para evaluar la presencia de estenosis en circulación posterior, para lo cual se recomienda una angio-TC, mismo que debe solicitarse de manera completa, que incluya la aurícula izquierda (sitio frecuente para formación de coágulos) y los vasos emergen del cayado aórtico<sup>41</sup>.

Aparte de tener una estenosis significativa, es crucial que la oclusión sea ipsilateral al foco de isquemia cerebral y que el evento haya ocurrido en los últimos seis meses para considerarse estenosis *sintomática*<sup>42</sup>. La decisión de realizar una endarterectomía o angioplastia con *stent* será tomada en conjunto con el equipo de neurointervencionismo. Por otro lado, algunos pacientes asintomáticos con estenosis >60% y seleccionados de acuerdo con ciertas características pueden requerir intervención<sup>42</sup>.

## Manejo

El manejo fundamental del AIT consiste en implementar acciones que prevengan la recurrencia de eventos futuros. Múltiples estudios han reportado la relevancia del manejo temprano ya que disminuye el riesgo de recurrencia de ACV<sup>26</sup>.

## Antiagregantes

En AIT de **bajo riesgo** (ABCD <4 puntos): se recomienda administrar solo aspirina o clopidogrel, comenzando con carga de 300 mg y luego continuar con 100 mg cada día de forma indefinida. La aspirina ha demostrado ser significativamente superior al placebo, reduciendo el riesgo de ACV isquémico recurrente en 60% y la probabilidad de que este evento sea discapacitante o fatal en 70%, independientemente de la etiología<sup>43</sup>.

En AIT de **alto riesgo** (ABCD  $\geq$ 4 puntos): se recomienda la antiagregación dual (aspirina + clopidogrel) en las primeras 72 horas del evento. Se sugiere carga de 300 mg de ambos fármacos, y continuar con aspirina a dosis de 100 mg cada día de forma indefinida y clopidogrel a dosis de 75 mg cada día durante 21 días, tras lo cual se debe suspender. Múltiples investigaciones evidenciaron que el mayor beneficio en la reducción de ACV se logró en las primeras tres semanas, después de ese periodo, aumentó el riesgo de hemorragia intracerebral<sup>44-48</sup>.

## Hipolipemiantes

La atorvastatina (estatina) a dosis de alta potencia (40 a 80 mg) o rosuvastatina (20 a 40 mg) están recomendadas y son útiles en el contexto de FA<sup>49</sup>. Un estudio reciente evaluó el uso temprano vs. retardado de estatina en AIT y ACV temprano, no obstante, el inicio temprano no mostró reducción significativa del riesgo de recurrencia, aunque sí se asoció a mejor desenlace funcional<sup>50</sup>. El beneficio de su uso supera el riesgo de hemorragia, por lo que esto no debería ser una preocupación.



La meta de LDL en estos pacientes es mantenerlo  $<70$  mg/dL<sup>51</sup> esta recomendación se basa en estudios recientes en pacientes con ACV isquémico y otros eventos cardiovasculares mayores, en donde se buscaron metas de colesterol LDL  $<70$  mg/dL vs. 90 a 100 mg/dL. En el grupo con metas más estrictas de LDL se observó disminución de la probabilidad de tener ACV en un menor periodo de tiempo en el 22% en comparación con metas más laxas, sin presentar diferencias significativas en cuanto a hemorragia intracerebral. Algunos autores consideran que se deberían tener metas  $<55$  mg/dL, en caso de un evento cardiovascular mayor<sup>48,51</sup>. Las estatinas deberán mantenerse de forma indefinida sin importar los niveles de LDL en sangre, ya que su suspensión se ha asociado a peor desenlace funcional y muerte en casos de ACV recurrente en pacientes con uso crónico de estatinas<sup>52</sup>. Las últimas guías de la AHA/ASA 2024 para prevención primaria del ACV sugieren el inicio de estatinas en adultos de 20 a 75 años con LDL  $>190$  mg/dL o un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años del 7,5% al 20%<sup>53</sup>.

### **Manejo integral**

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más por su alta prevalencia y su reducción tiene gran impacto en la prevención del ACV<sup>53</sup>. Un metaanálisis evidenció que el control farmacológico de la HTA redujo en 19% el riesgo de ACV<sup>53</sup>. Las guías de la AHA/ASA 2024 recomiendan metas de presión arterial  $<130/80$  mmHg<sup>53</sup>. No importa el tipo de antihipertensivo utilizado, siempre y cuando sea bien tolerado y no esté contraindicado; lo más importante es alcanzar estas metas. Asimismo, se deben fomentar la actividad física, el cese del tabaquismo y del alcohol, el consumo de dieta mediterránea y la dieta DASH están recomendadas para la reducción de riesgo cardiovascular<sup>53</sup>. La dieta mediterránea, la cual consiste en el consumo de alimentos de origen vegetal, frutas, granos enteros y cereales integrales, pescado, aceite de oliva, nueces y semillas<sup>54</sup>.

Finalmente, en pacientes con DM, el control de la glucemia debe orientarse a mantener la hemoglobina glicada  $<7,0\%$  como meta general en  $<65$  años y en pacientes  $>65$  años o con comorbilidades y menor expectativa de vida, se puede considerar metas menos estrictas<sup>53</sup>. De forma novedosa se puede contemplar el uso de agonistas GLP-1 para adultos con HbA1c  $\geq 7,0\%$ <sup>53</sup>.

### **Conclusiones**

El ataque isquémico transitorio comparte muchas características con el ACV isquémico leve, lo cual sugiere que ambos podrían considerarse parte de un mismo espectro de enfermedad. Se requiere mayor atención a estos eventos y no subestimarlos, se deben abordar de manera rápida y oportuna, pues de esta atención depende la vida y la funcionalidad del paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Coutts S. Diagnosis and management of transient ischemic attack. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):82-92. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000424>.
2. Easton J, Johnston S. Time to retire the concept of transient ischemic attack. *JAMA*. 2022;327(9):813-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0300>.
3. Easton J, Saver J, Albers G, Alberts M, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>.
4. Southerland A. Clinical evaluation of the patient with acute stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):40-61. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000437>.
5. Palacios Sánchez E, Barreto L. Ataque isquémico transitorio: Incidencia de accidente cerebrovascular fatal: seguimiento a seis meses. *Repert Med Cir*. 2014;23(4):267-75. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v23.n4.2014.697>.
6. Khare S. Risk factors of transient ischemic attack: An overview. *J Midlife Health*. 2016;7(1):2-7. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.179166>.
7. Duca A, Jagoda A. Transient ischemic attacks: advances in diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(4):811-35. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.007>.
8. Lioutas V, Ivan C, Himali J, Aparicio H, Leveille T, Romero J, et al. Incidence of transient ischemic attack and association with long-term risk of stroke. *JAMA*. 2021;325(4):373-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25071>.
9. Simmons B, Cirignano B, Gadegbeku A. Transient ischemic attack: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2012;86(6):521-6.
10. Nadarajan V, Perry R, Johnson J, Werring D. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2014;14(1):23-31. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000782>.
11. Pitton Rissardo J, Fornari Caprara A. Limb-shaking and transient ischemic attack: a systematic review. *Neurologist*. 2024;29(2):126-32. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000526>.
12. Fitzpatrick T, Gocan S, Wang C, Bourgoin A, Taljaard M, Cheng W, et al. Cohort study of features used by experts to diagnose transient ischemic attack. *Neurohospitalist*. 2020;10(4):245-9. <https://doi.org/10.1177/1941874420908485>.
13. Ropper A. Transient global amnesia. *N Engl J Med*. 2023;388(7):635-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2213867>.
14. Lavallée P, Sissani L, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, Guidoux C, et al. Clinical significance of isolated atypical transient symptoms in a cohort with transient ischemic attack. *Stroke*. 2017;48(6):1495-500. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016743>.
15. Amarenco P. Transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1933-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1908837>.
16. He L, Xu R, Wang J, Zhang L, Zhang L, Zhou F, Dong W. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment. *BMC Neurol*. 2019;19(1):285. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1522-0>.
17. Martínez H, Figueroa-Sánchez J, Arreola-Aldape C, Moran Guerrero J, Trujillo-Bracho A, Cantú López A. Capsular warning syndrome and its clinical awareness and therapeutic approach: two case reports and a systematic review of the literature. *Front Neurol*. 2023;14:1177660. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1177660>.



18. Kim H, Oh E, Choi S, Choi J, Park J, Lee H, et al. Transient vestibular symptoms preceding posterior circulation stroke: a prospective multicenter study. *Stroke*. 2021;52(6):e224-e228. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032488>.
19. Yao K, Zu H. Isolated transient vertigo due to TIA: challenge for diagnosis and therapy. *J Neurol*. 2023;270(2):769-79. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11443-x>.
20. Paul N, Simoni M, Rothwell P. Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):65-71. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70299-5).
21. Shah K, Edlow J. Transient ischemic attack: review for the emergency physician. *Ann Emerg Med*. 2004;43(5):592-604. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2003.12.025>.
22. Johnston S, Rothwell P, Nguyen-Huynh M, Giles M, Elkins J, Bernstein A, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0).
23. Al-Chaer K, Alhakak A, Vinding N, Butt J, Karacan M, Johnsen S, et al. Incident Stroke After First-Time TIA According to ABCD2 Score: A Nationwide Cohort Study. *Neurology*. 2024;103(12): e210053. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000210053>.
24. Mijalski C, Silver B. TIA Management: should TIA patients be admitted? Should TIA patients get combination antiplatelet therapy? *Neurohospitalist*. 2015;5(3): 151-60. <https://doi.org/10.1177/1941874415580598>.
25. Cao S, Zhao L, Pei L, Gao Y, Fang H, Liu K, Liu H, Yang S, Sun S, Wu J, Song B, Xu Y. ABCD2 score has equivalent stroke risk prediction for anterior circulation TIA and posterior circulation TIA. *Sci Rep*. 2023;13(1): 13993. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41260-9>.
26. Luengo-Fernandez R, Gray A, Rothwell P. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol*. 2009;8(3): 235-43. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70019-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70019-5).
27. Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, Ninomiya T, Hata J, Yoshimura S, et al. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45(2): 418-25. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003077>.
28. Amin H, Madsen T, Bravata D, Wira C, Johnston S, Ashcraft S, et al. American Heart Association Emergency Neurovascular Care Committee of the Stroke Council and Council on Peripheral Vascular Disease. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. 2023;54(3): e109-e121. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000418>.
29. Perry J, Sivilotti M, Émond M, Stiell I, Stotts G, Lee J, et al. Prospective validation of Canadian TIA Score and comparison with ABCD2 and ABCD2i for subsequent stroke risk after transient ischaemic attack: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2021;372: 49. <https://doi.org/10.1136/bmj.n49>.
30. van Rooij F, Vermeer S, Góraj B, Koudstaal P, Richard E, de Leeuw F, van Dijk E. Diffusion-weighted imaging in transient neurological attacks. *Ann Neurol*. 2015;78(6):1005-10. <https://doi.org/10.1002/ana.24539>.
31. Chen F, Ni Y. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: an update. *World J Radiol*. 2012;4(3): 63-74. <https://doi.org/10.4329/wjr.v4.i3.63>.
32. Shono K, Satomi J, Tada Y, Kanematsu Y, Yamamoto N, Izumi Y, et al. Optimal timing of diffusion-weighted imaging to avoid false-negative findings in patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 2017;48: 1990-92. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.014576>.
33. Elkins J, Sidney S, Gress D, Go A, Bernstein A, Johnston S. Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *Arch Neurol*. 2002;59(9): 1437-41. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.9.1437>.

34. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38(11): 2935-40. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478685>.
35. Sanna T, Diener H, Passman R, Di Lazzaro V, Bernstein R, Morillo C, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26): 2478-86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>.
36. Ziegler P, Koehler J, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006;3(12): 1445-52. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.07.030>.
37. Yahia A, Shaukat A, Kirmani J, Xavier A, Manalio N, Qureshi A. Treatable potential cardiac sources of embolism in patients with cerebral ischemic events: a selective transesophageal echocardiographic study. *South Med J*. 2004;97(11): 1055-9. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000144612.87267.36>.
38. Strandberg M, Marttila R, Helenius H, Hartiala J. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1): 29-33. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.1.29>.
39. Lell M, Fellner C, Baum U, Hothorn T, Steiner R, Lang W, et al. Evaluation of carotid artery stenosis with multisection CT and MR imaging: influence of imaging modality and postprocessing. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(1): 104-10.
40. Wright V, Olan W, Dick B, Yu H, Alberts-Grill N, Latour L, Baird A. Assessment of CE-MRA for the rapid detection of supra-aortic vascular disease. *Neurology*. 2005;65(1): 27-32. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000167606.81882.68>.
41. Bash S, Villablanca J, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5): 1012-21.
42. Chaturvedi S. Diagnosis and management of large artery atherosclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2023;29(2): 486-500. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001212>.
43. Rothwell P, Algra A, Chen Z, Diener H, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388(10042): 365-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30468-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30468-8).
44. Guan L, Han S, Johnston S, Bath P, Amarenco P, Yang Y, et al. Duration of benefit and risk of dual antiplatelet therapy up to 72 hours after mild ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neurology*. 2024;103(7): e209845. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209845>.
45. 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(1): 11-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>.
46. Johnston S, Easton J, Farrant M, Barsan W, Conwit R, Elm J, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3): 215-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>.
47. Johnston S, Amarenco P, Denison H, Evans S, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3): 207-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916870>.
48. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, 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(12): e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.





49. Kleindorfer D, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7): e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
50. Gao Y, Jiang L, Pan Y, Chen W, Jing J, Wang C, et al. Immediate or delayed intensive statin in acute cerebral ischemia: The INSPIRES Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2024;81(7):741-51. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.1433>.
51. Amarenco P, Kim J, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>.
52. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69(9):904-10. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269789.09277.47>.
53. Bushnell C, Kernan W, Sharrief A, Chaturvedi S, Cole J, Cornwell 3rd W, et al. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2024;55(12): e344-e424. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000475>.
54. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25): e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>.

## Trombosis de senos venosos cerebrales

**Liseth Triviño Charry**

*MD., Neuróloga Clínica – U.deA.*

### Definición

La trombosis venosa cerebral (TVC) es un trastorno cerebrovascular poco común que difiere de las formas habituales de ataque cerebrovascular (ACV) isquémico causado por la oclusión de los vasos arteriales<sup>1</sup>.

### Epidemiología

Se estima que la TVC representa <1% de todos los ACV. Los estudios poblacionales informan una incidencia promedio de 12/1.000.000 casos al año<sup>2</sup>, siendo más alta en algunos países de ingresos bajos a medios<sup>3</sup>. A diferencia de los ACV arteriales, la TVC tiende a afectar a pacientes jóvenes, con predominio de presentación en el género femenino (3:1) y en la cuarta década de la vida. En individuos negros se presenta mayor incidencia en comparación con otros grupos raciales<sup>4</sup>.

### Anatomía

Los coágulos de la trombosis venosa afectan tanto los senos dures grandes como las venas corticales en la superficie cortical. El seno superficial más prominente es el seno sagital superior, que drena hacia los senos transversales (laterales) y luego fuera del cráneo a través de los senos sigmoideos hacia las venas yugulares internas en cada lado. El seno sagital superior es la ubicación más frecuente de TVC<sup>5</sup>.

La más grande de las muchas venas corticales tributarias que drenan hacia los senos superior y transversal son las venas bilaterales de Trolard y Labbe, respectivamente. El sistema venoso profundo incluye el seno recto, la vena de Galeno, el seno sagital inferior, las venas cerebrales internas que drenan los tálamos y las venas basales de Rosenthal (ver figura 1).

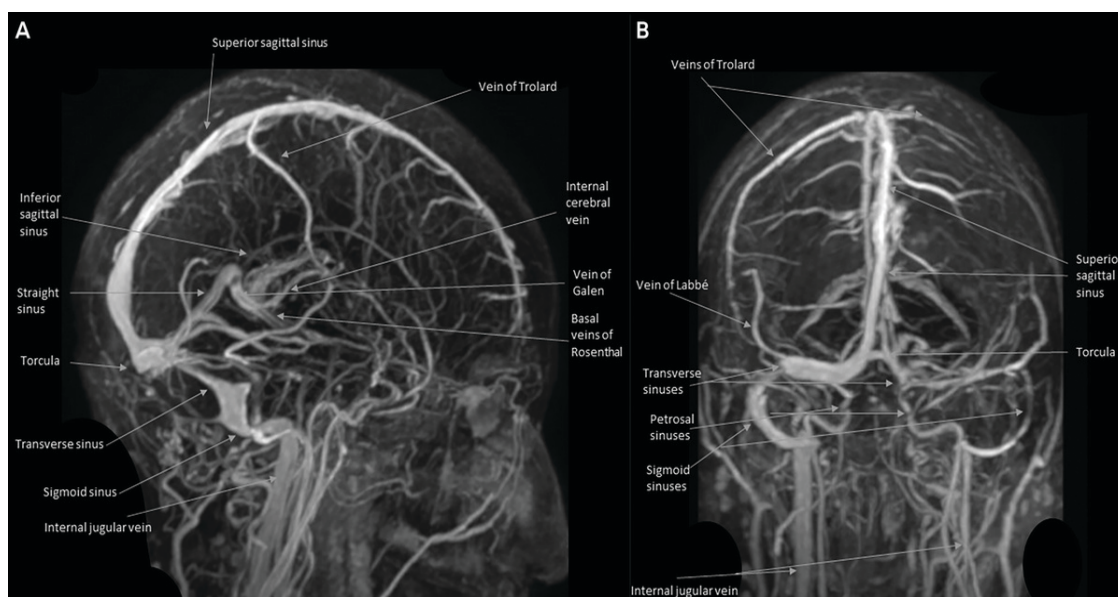
### Fisiopatología

Los trombos se originan en los senos dures y luego se propagan a venas más pequeñas o también pueden situarse en estructuras venosas profundas. La obstrucción de las estructuras venosas produce aumento de la presión venosa, disminución de la presión de perfusión capilar y aumento del volumen sanguíneo cerebral<sup>6</sup>. La dilatación de las venas cerebrales y el reclutamiento de vías colaterales en las primeras fases de la TVC pueden compensar inicialmente los cambios de presión. A medida que la presión intravenosa aumenta puede producir edema vasogénico cerebral localizado y hemorragia venosa debido a la ruptura venosa o capilar y, resultar en disminución del flujo sanguíneo cerebral con falla del metabolismo energético ocasionando edema citotóxico<sup>6</sup>. El infarto venoso y la hemorragia



pueden ser simultáneos (es decir, infarto hemorrágico venoso). Otro efecto de la TVC es el deterioro de la absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta en la elevación de la presión intracraneal.

**Figura 1. Anatomía venosa cerebral y del seno dural por resonancia contrastada con venografía**



A. Vista sagital, B. Vista coronal. El seno transverso derecho es dominante en este caso.

Fuente: Liberman A. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. Continuum (Minneapolis Minn). 2023.

## Factores de riesgo

Se encuentran condiciones temporales o precipitantes como el embarazo y la infección, así como predisposiciones crónicas como la trombofilia genética y los trastornos protrombóticos adquiridos. En el 80% de los pacientes se encuentra al menos una condición asociada, y en casi la mitad se identifica más de una sola condición<sup>7</sup>. Por lo tanto, la identificación de una condición asociada con la TVC no debe disuadirnos de buscar condiciones adicionales. Recientemente, la anemia y la obesidad en mujeres que toman anticonceptivos orales se ha relacionado con la presencia de TVC<sup>2</sup>.

El COVID-19 trajo consigo varios casos de TVC en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 entre pacientes inmunizados con las vacunas de AstraZeneca y Janssen/Johnson & Johnson con vector de adenovirus<sup>8</sup>, que resultaron en la trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna (VITT) complicada con TVC en la mitad de los casos<sup>9</sup>. Esta complicación ocurre típicamente en jóvenes que se encuentran entre 5 y 30 días después de la vacunación. En la tabla 1 se describen las condiciones asociadas con TVC.

Tabla 1. Afecciones asociadas con trombosis venosa cerebral

| Factores de riesgo               |                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Condiciones protrombóticas (44%) | <i>Hereditario normal:</i> mutación factor V Leiden, deficiencia de antitrombina III, proteína C/S; mutación gen protrombina G20210A.<br><i>Adquirido:</i> embarazo, puerperio, ACO, terapia de reemplazo hormonal. |
| Infecciones (6-12%)              | Meningitis; <i>sistémico:</i> VIH, MTB, sepsis; <i>local:</i> otitis media, mastoiditis; infecciones orales, senos, cabeza y cuello.                                                                                |
| Traumas mecánicos                | TEC, Neurocirugía, cateterización vena yugular, punción lumbar.                                                                                                                                                     |
| Vasculitis                       | LES, Sjögren, arteritis temporal, síndrome AF, tromboangeítis obliterante, granulomatosis con poliangéitis, Enfermedad de Behcet.                                                                                   |
| Defectos intracraneos            | Tumores, MAV, fístula dural, anomalías venosas.                                                                                                                                                                     |
| Hematológico                     | Deshidratación, malignidad, enfermedad tiroidea, sarcoidosis, obesidad, síndrome nefrótico, EII.                                                                                                                    |
| Medicamentos                     | <i>Terapia hormonal:</i> tamoxifeno, glucocorticoides, andrógenos;<br><i>Inhibidores de angiogénesis:</i> talidomida; terapia hemostática;<br><i>quimioterapia:</i> ciclosporina y L-aspariginasa.                  |

ACO: anticonceptivos orales, VIH: *Virus de Inmunodeficiencia Humana*, MTB: *Mycobacterium tuberculosis*, TEC: trauma encefalocraneano, AF: antifosfolípido, MAV: Malformación arteriovenosa, EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Fuente: elaboración propia.

Presentación clínica

El inicio de la TVC puede ser agudo, subagudo o crónico, con síntomas muy variados, que dependen de la edad, el sexo, el sitio y número de senos y venas ocluidos, y la presencia de lesiones cerebrales parenquimatosas. Se agrupan en los siguientes síndromes de presentación<sup>7</sup>:

- **Síndrome de hipertensión intracraneal (HIC) aislada:** dolor de cabeza intenso que empeora con las maniobras de Valsalva y con la posición en decúbito, con o sin vómitos, edema de papila y problemas visuales.
- **Síndrome focal:** déficits focales, convulsiones o ambos. La debilidad con monoparesia o hemiparesia, a veces bilateral, es el déficit focal más frecuente asociado con la TVC.
- **Encefalopatía:** signos multifocales, alteraciones de la conciencia y disfunción cognitiva como delirio, apatía, síndrome disejecutivo o prefrontal.
- **Otros menos comunes:** síndrome del seno cavernoso, la hemorragia subaracnoidea y las parálisis de múltiples nervios craneales. Otros casos describen la presentación similar a un ataque isquémico transitorio.

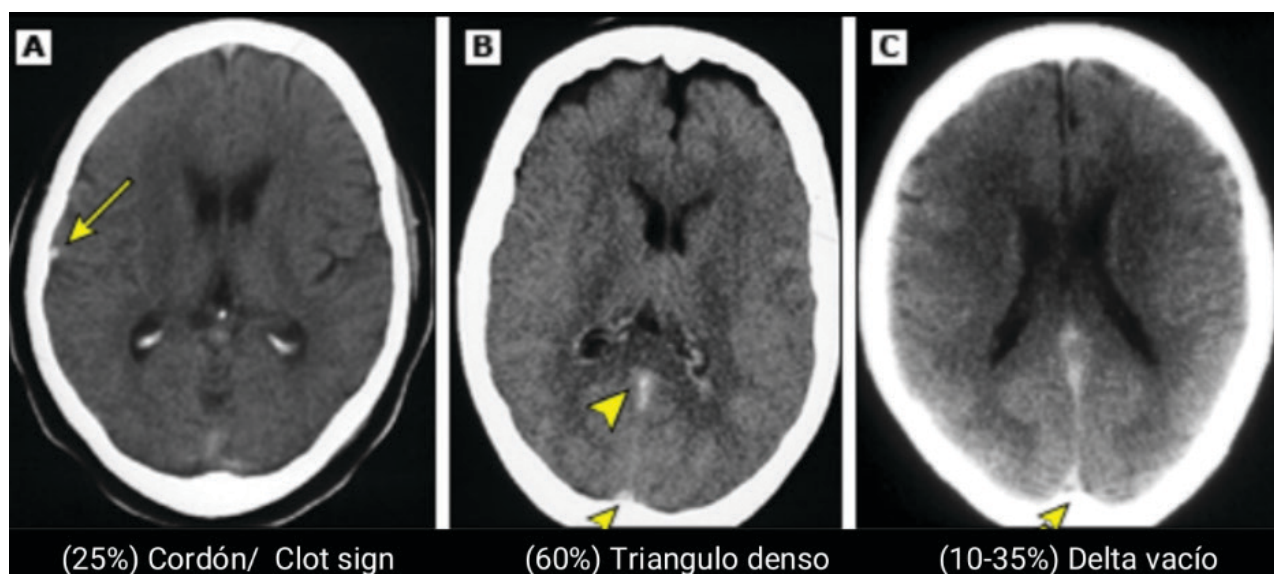


Los signos y síntomas evolucionan en un período entre horas, días o semanas. El síntoma inicial más frecuente es la cefalea en aproximadamente el 90% de los pacientes con TVC, aunque se puede presentar un cuadro clínico dinámico los primeros días y, luego acompañarse de un deterioro neurológico en la cuarta parte de los pacientes en la fase aguda<sup>10</sup>

### Presentación en imágenes

La tomografía computarizada (TC) craneal es normal hasta en el 30% de los casos. Un tercio de los pacientes muestran signos directos de TVC en TC simple, que incluyen el signo del cordón, el signo del triángulo denso y el signo del delta vacío (ver figura 2), pero son infrecuentes en los casos subagudos o crónicos y carecen de especificidad<sup>11</sup>. La venografía por TC si bien puede mostrar defectos de llenado, realce de la pared sinusal y aumento del drenaje venoso colateral tiene limitaciones debido a variaciones anatómicas que pueden imitar la trombosis (p. ej. atresia/hipoplasia sinusal, granulaciones aracnoideas prominentes)<sup>12</sup>. La resonancia magnética (RMN) cerebral junto con la venografía por RMN son las técnicas más informativas para demostrar la presencia de trombos duros, trombosis de las venas corticales y el grado de lesión cerebral<sup>11</sup>. Entre el 50% y el 60% de las personas presentan cambios cerebrales parenquimatosos desde edema vasogénico leve hasta hemorragia parenquimatosa grave. Los hallazgos de hemorragias yuxtacorticales o venas perimedulares oscuras en secuencias sensibles a paramagnéticos de RMN pueden aumentar la sospecha de TVC<sup>13,14</sup>.

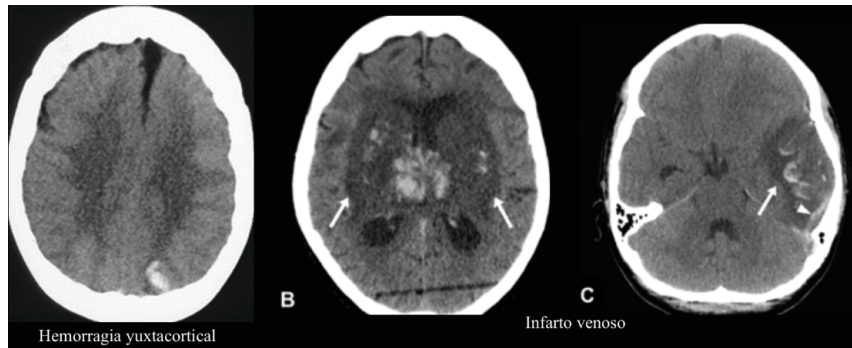
**Figura 2. Signos directos en la TC simple**



Fuente: Ivis-Miranda H, et al. Cerebral sinus venous thrombosis. J Neurosci Rural Pract. 2013.

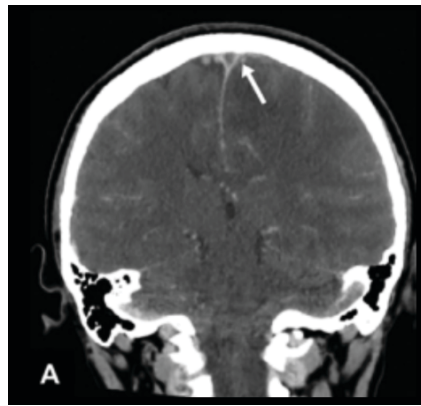


Figura 3. Signos indirectos en la TC simple



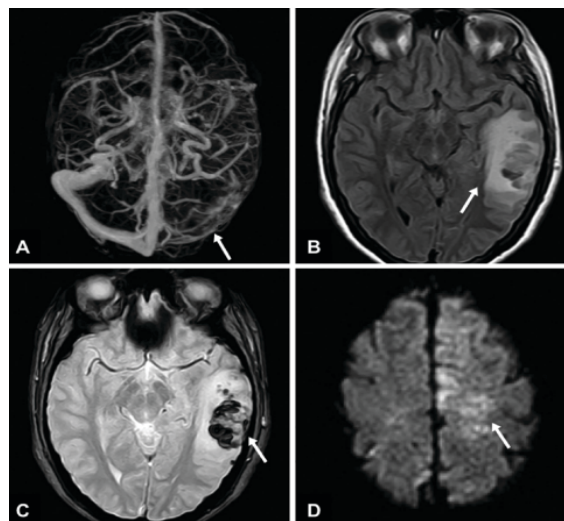
Fuente: Penailillo E, et al. Cerebral Venous Thrombosis: Review of Diagnosis, Follow-Up, Late Complications and Potential Pitfalls. Curr Probl Diagn Radiol. 2021.

Figura 4. Signos indirectos en la TC con venografía (signo del delta vacío)



Fuente: Penailillo E, et al. Cerebral Venous Thrombosis: Review of Diagnosis, Follow-Up, Late Complications and Potential Pitfalls. Curr Probl Diagn Radiol. 2021.

Figura 5. Signos directos e indirectos de TVC en RM.



Defecto de llenado en el seno transversal izquierdo.  
B. FLAIR axial. C. GRE T2\*.  
D. DWI axial b = 1000 muestra áreas de restricción de la difusión con edema citotóxico debido a hipertensión venosa severa.  
\*B y C muestran infartos venosos como hematomas con edema severo y efecto de masa.

Fuente: Penailillo E, et al. Cerebral Venous Thrombosis: Review of Diagnosis, Follow-Up, Late Complications and Potential Pitfalls. Curr Probl Diagn Radiol. 2021.



## Diagnóstico

Hacerlo de manera oportuna en la TVC es un desafío. Para pacientes con cualquier presentación sospechosa de TVC se recomienda la venografía por RMN cerebral o por TC craneal como alternativa. Debe sospecharse en pacientes con cefalea y particularmente en una mujer embarazada en el tercer trimestre, mujer joven en quien se inició recientemente anticonceptivos orales y en individuos jóvenes con cefalea con fenotipo atípico y persistente<sup>1</sup>; también en aquellos con características de imagenología atípicas, como infarto cerebral que cruza los límites arteriales típicos, infarto hemorrágico o hemorragia intracerebral lobular de origen poco claro y que ocurre en ausencia de factores de riesgo cardiovasculares bien conocidos<sup>2</sup>. Tener en cuenta la hipertensión endocraneana sin causa aparente y los síntomas oftalmológicos en un individuo con sinusitis reciente.

El hallazgo más importante para confirmar el diagnóstico es la demostración clara de ausencia de flujo o trombo venoso intraluminal. Además de la RMN, no existe una prueba de laboratorio confirmatoria simple que pueda descartar con seguridad la TVC en la fase aguda de la enfermedad.

Una vez se confirme el diagnóstico por imagen se debe evaluar trombofilia en pacientes con alta probabilidad de presentar trombofilia grave, que incluye a aquellos con antecedentes personales o familiares de trombosis venosa crónica, TVC a edad temprana y TVC en ausencia de un factor de riesgo transitorio o permanente<sup>15</sup>.

La AHA/ASA señala que las pruebas para condiciones protrombóticas, incluyendo deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina, síndrome antifosfolípido y mutaciones de protrombina G20210A y factor V Leiden pueden ser beneficiosas para el manejo de una TVC por primera vez (clase 2a; nivel de evidencia B)<sup>1</sup>. Sin embargo, las directrices de la Organización Europea (ESO) recomiendan la realización de pruebas de trombofilia en pacientes con una alta probabilidad de tener trombofilia grave para prevenir la recurrencia<sup>15</sup>.

## Tratamiento

Los objetivos terapéuticos consisten en estabilizar la condición del paciente, facilitar la recanalización y detener la propagación del trombo con la anticoagulación, determinar el uso de trombólisis en casos seleccionados, usar anticonvulsivantes cuando sea necesario, tratar los posibles factores de riesgo subyacentes, dar manejo a largo plazo de los síntomas, así como el manejo de las complicaciones agudas<sup>16</sup>.

### Tratamiento en la fase aguda

En esta fase, la anticoagulación parenteral es el preferido, eligiendo la heparina de bajo peso molecular sobre la heparina no fraccionada<sup>15</sup>. Sin embargo, el tratamiento de la TVC grave es menos claro. La recanalización inicia temprano durante la anticoagulación terapéutica. La evidencia actual sugiere mayor riesgo de progresión de la lesión cerebral no hemorrágica en pacientes que no logran la

recanalización dentro de los ocho días posteriores al inicio de la anticoagulación, pero lograr al menos una recanalización parcial dentro de este período se asocia con la resolución de la lesión<sup>17</sup>.

La cirugía descompresiva (hemicraniectomía y drenaje del hematoma) puede prevenir la muerte en pacientes con hernia inminente<sup>18</sup>. El tratamiento endovascular (trombectomía mecánica y trombólisis localizada) ha sido reconocido como un método prometedor para lograr una recanalización sinusal temprana en la TVC grave<sup>19</sup>. Sin embargo, el papel de estas intervenciones aún está por determinarse.

Las complicaciones que requieren intervención durante la fase aguda de la TVC incluyen presión intracraneal elevada, edema cerebral, convulsiones e infección. En el caso de convulsiones junto con lesiones cerebrales supratentoriales focales, se recomienda la profilaxis anticonvulsiva. El tratamiento con antibióticos será siempre obligatorio en el caso de infección intracraneal o de una estructura vecina, como otitis o mastoiditis<sup>20</sup>.

## Tratamiento a largo plazo

Los datos emergentes de ensayos como RESPECT CVT (Eficacia y seguridad de dabigatrán etexilato frente a warfarina en TVC)<sup>21</sup>, EINSTEIN JR (rivaroxabán oral en niños con trombosis venosa)<sup>22</sup>, y SECRET (estudio de rivaroxabán para TVC)<sup>23</sup>, junto con las observaciones de ACTION-CVT (anticoagulantes orales directos frente a warfarina en el tratamiento de TVC)<sup>24</sup>, sugieren que los anticoagulantes orales directos podrían igualar la eficacia de los antagonistas de la vitamina K con menor riesgo de eventos hemorrágicos. En cuanto a la duración de la terapia anticoagulante después de la TVC, las guías actuales recomiendan de 3 a 12 meses de tratamiento en pacientes sin una indicación a largo plazo por condiciones específicas asociadas con un alto riesgo trombótico permanente. Sin embargo, estas recomendaciones se basan en evidencia de baja calidad<sup>15</sup>. Un enfoque de estratificación de la duración de la terapia se hace de acuerdo con el riesgo protrombótico así:

- Para los pacientes con una TVC provocada asociada con un factor de riesgo transitorio se continúa durante 3 a 6 meses.
- En pacientes con tromboembolia pulmonar no provocada, se continúa durante 6 a 12 meses.
- En pacientes con tromboembolia pulmonar recurrente, tromboembolia pulmonar después de una TVP o primera TVP con trombofilia grave se puede continuar indefinidamente.

## Pronóstico y calidad de vida

La mortalidad de pacientes con TVC en la fase aguda es cerca del 5%, a largo plazo, sube del 8% al 10%<sup>25</sup>. La mitad es atribuible a enfermedades subyacentes como el cáncer. El 80% de quienes tienen una puntuación de 0 a 1 en la Escala de Rankin modificada informan cefalea persistente, alteraciones neuropsicológicas o depresión, y entre el 20% y el 40% de los sobrevivientes no pueden reanudar su vida laboral anterior<sup>26</sup>. Otros riesgos a largo plazo incluyen pérdida de visión<sup>8</sup>, convulsiones, fístulas arteriovenosas durales y eventos trombóticos recurrentes.



## Referencias bibliográficas

1. S1. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown R, Bushnell C, Cucchiara B, Cushman M, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>.
2. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L. Advances in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2024;55(8): 2169-72. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044266>.
3. Miraclin T, Prasad J, Ninan G, Gowri M, Bal D, Shaikh A, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: changing trends in the incidence, age and gender (findings from the CMC Vellore CVT registry). *Stroke Vasc Neurol*. 2024;9(3): 252-7. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002351>.
4. Otite F, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre J, et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. *Neurology*. 2020;95(16): e2200-e13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010598>.
5. Ropper A, Klein J. Cerebral venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1): 59-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2106545>.
6. Coutinho J. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1: S238-44. <https://doi.org/10.1111/jth.12945>.
7. Ferro J, Canhão P, Stam J, Boussier M, Barinagarrementeria F. 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. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000117571.76197.26>.
8. See I, Su J, Lale A, Woo E, Guh A, Shimabukuro T, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24): 2448-56. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517>.
9. Krzywicka K, van de Munckhof A, Sánchez M, Heldner M, Jood K, Lindgren E, et al. Age-Stratified risk of cerebral venous sinus thrombosis after SARS-CoV-2 vaccination. *Neurology*. 2022;98(7): e759-68. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013148>.
10. Heldner M, Aguiar D, Field T, Coutinho J, Zuurbier S. Editorial: Cerebral venous thrombosis. *Front Neurol*. 2022;13: 1021547. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1021547>.
11. Jianu D, Jianu S, Dan T, Munteanu G, Copil A, Birdac C, et al. An Integrated Approach on the Diagnosis of Cerebral Veins and Dural Sinuses Thrombosis (a Narrative Review). *Life*. 2022;12(5): 717. <https://doi.org/10.3390/life12050717>.
12. Ayanzen R, Bird C, Keller P, McCully F, Theobald M, Heiserman J. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(1): 74-8.
13. Meckel S, Reisinger C, Bremerich J, Damm D, Wolbers M, Engelter S, et al. Cerebral venous thrombosis: diagnostic accuracy of combined, dynamic and static, contrast-enhanced 4D MR venography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(3): 527-35. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1869>.
14. Leach J, Fortuna R, Jones B, Gaskill-Shipley M. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006;26 Suppl 1: S19-41. <https://doi.org/10.1148/rg.26si055174>.
15. Ferro J, Boussier M, Canhão P, Coutinho J, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Stroke*. 2017;24(10): 1203-13. <https://doi.org/10.1111/ene.13381>.
16. Liberman A. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2023;29(2): 519-39. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001211>.
17. Aguiar D, Lucas L, Arauz A, Sousa A, Gabriel D, Correia M, et al. Early recanalization in patients with cerebral

- venous thrombosis treated with anticoagulation. *Stroke*. 2020;51(4): 1174-81. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028532>.
18. Aaron S, Ferreira J, Coutinho J, Canhão P, Conforto A, Arauz A, et al. Outcomes of decompressive surgery for patients with severe cerebral venous thrombosis: DECOMPRESS2 observational study. *Stroke*. 2024;55(5): 1218-26. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045051>.
  19. Siddiqui F, Weber M, Dandapat S, Scaife S, Buhnerkempe M, Ortega-Gutierrez S, et al. Endovascular Thrombolysis or thrombectomy for cerebral venous thrombosis: study of nationwide inpatient sample 2004-2014. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(6): 1440-7. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.025>.
  20. Field T, Lindsay M, Wein T, Debicki D, Gorman J, Heran M, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations, 7th Edition: Cerebral Venous Thrombosis, 2024. *Can J Neurol Sci*. 2024;1-57. <https://doi.org/10.1017/cjn.2024.269>.
  21. Ferro J, Coutinho J, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(12): 1457-65. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2764>.
  22. Connor P, Sánchez M, Lensing A, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv*. 2020;4(24): 6250-8. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003244>.
  23. Field T, Dizonno V, Almekhlafi M, Bala F, Alhabli I, Wong H, et al. Study of rivaroxaban for cerebral venous thrombosis: a randomized controlled feasibility trial comparing anticoagulation with rivaroxaban to standard-of-care in symptomatic cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2023;54(11): 2724-36. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044113>.
  24. Yaghi S, Shu L, Bakradze E, Salehi S, Giles J, Amar J, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in the treatment of cerebral venous thrombosis (ACTION-CVT): a multicenter international study. *Stroke*. 2022;53(3): 728-38. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037541>.
  25. Canhão P, Ferro J, Lindgren A, Bousser M, Stam J, Barinagarrementeria F. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005;36(8): 1720-5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000173152.84438.1c>.
  26. Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T. Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients. *J Neurol*. 2016;263(3): 477-84. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7996-9>.





## Síndrome de encefalopatía posterior reversible: PRES

**Darwin Narváez**

*MD., Neuróloga Clínica – U.deA.*

### Introducción

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) es un término descriptivo que agrupa manifestaciones clínico-radiológicas similares<sup>1</sup>. Se considera un síndrome clínico-radiológico que describe un estado de edema cerebral vasogénico de origen “neurotóxico” con manifestaciones típicas como: alteración de consciencia, alteración visual, cefalea, convulsiones y hallazgos en neuroimagen característicos predominantemente en regiones parietales y occipitales posteriores. Usualmente está asociado a alguna condición clínica compleja como: hipertensión grave, preeclampsia/eclampsia, trasplantes, enfermedades autoinmunes, quimioterapia, entre otras<sup>1</sup>. Su nombre no se considera completamente satisfactorio pues no siempre es reversible, ni tampoco siempre es posterior.

### Fisiopatología

El PRES se ha considerado un síndrome de “desregulación cerebrovascular” con fisiopatología relacionada con el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) por la desregulación de la vasculatura cerebral y endotelial<sup>1</sup>. Aunque se desconoce su mecanismo etiológico, se considera está relacionado con la hipertensión arterial que excede los mecanismos de defensa de autorregulación cerebral, llevando a falla en la autorregulación e hiperperfusión que conduce a ruptura de la barrera hemato-encefálica, extravasación de plasma y macromoléculas, y finalmente al desarrollo de edema cerebral en zonas arteriales limitrófes. Se ha encontrado mayor concentración de nervios adrenérgicos alrededor de vasos intracraneales en la circulación anterior que en la posterior, lo que explicaría que el edema se encuentre predominantemente en la región posterior. Esta teoría es respaldada por datos que reportan que el tratamiento de la hipertensión aguda genera resolución clínica y radiológica del cuadro<sup>1</sup>. Sin embargo, existen algunos problemas en la teoría de la hiperperfusión; existe ausencia de hipertensión en el 30% de los pacientes, y en los restantes, aunque algún grado de hipertensión está presente, en el 50% de los casos no alcanza el límite usual de la autorregulación (presión arterial media (PAM): >150 mmHg). Algunos estudios notan menos edema vasogénico en pacientes gravemente hipertensos en comparación con normotensos, lo que sugiere que la PAM inicial del paciente, la proporción de su aumento y la velocidad del cambio de presión son factores determinantes<sup>1</sup>.

Otras teorías consideran que la hipertensión lleva a daño endotelial con vasoconstricción autorregulatoria e hiperperfusión que altera la barrera hemato-encefálica, produce isquemia y edema cerebral<sup>1</sup>.

La disfunción endotelial de origen inflamatorio también se ha relacionado con la etiología de esta patología; se considera que existe activación de linfocitos y monocitos que producen exceso de citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina<sup>1</sup>, estimulando la producción endotelial

de vasoactivos que aumentan la permeabilidad vascular y contribuyen al desarrollo del edema cerebral intersticial<sup>2</sup>. Eso se respalda por estudios que mencionan que aproximadamente el 50% de los pacientes con PRES tiene alguna enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica trombótica, hipotiroidismo, esclerosis sistémica, enfermedad de Crohn, colangitis esclerisante primaria, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangéitis y neuromielitis óptica<sup>2</sup>.

Estudios de patología refieren que en la sustancia blanca se aprecia edema endotelial, necrosis vascular fibrinoide, microinfartos, gliosis, depósito de hemosiderina y en algunos casos atrociitos reactivos, microglía y linfocitos T perivasculares<sup>2</sup>. Debido a lo heterogéneo del síndrome sería plausible que diferentes mecanismos estén implicados en diferentes situaciones clínicas. La patología se ha asociado a múltiples condiciones de base como hipertensión grave, preeclampsia, eclampsia, trasplante de médula ósea, trasplante de órgano, enfermedades autoinmunes, quimioterapia, entre otros (ver tabla 1)<sup>3</sup>.

Tabla 1. Condiciones que generan riesgo de PRES

|                          |                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------|
| Embarazo                 | Preeclampsia                              |
|                          | Eclampsia                                 |
| Trasplantes              | Médula ósea                               |
|                          | Órgano sólido                             |
| Inmunosupresores         | Tacrolimus                                |
|                          | Ciclosporina                              |
|                          | Metotrexate                               |
|                          | Rituximab                                 |
| Infección                | Sepsis                                    |
|                          | Shock                                     |
| Enfermedades autoinmunes | Lupus eritematoso sistémico               |
|                          | Esclerosis sistémica                      |
|                          | Granulomatosis con poliangéitis (Wegener) |
|                          | Poliarteritis nodosa                      |
| Quimioterapia            | Citarabina                                |
|                          | Cisplatino                                |
|                          | Bevacizumab                               |
|                          | Gemcitabina                               |
|                          | Vincristina                               |
|                          | Hipertensión grave                        |
| Otras condiciones        | Exposición a contraste (angiografías)     |
|                          | Transfusiones sanguíneas                  |
|                          | Porfiria                                  |
|                          | Síndrome hemolítico urémico               |
|                          | Púrpura trombocitopénica trombótica       |
|                          | Hipomagnesemia                            |
|                          | Hipercalcemia                             |
|                          | Inmunoglobulina intravenosa               |

Fuente: Modificada de Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental imaging and clinical features. American Journal of Neuroradiology. 2008<sup>3</sup>.



## **Epidemiología**

La incidencia del PRES es desconocida, afecta todas las edades, se han reportado casos desde los 2 hasta los 90 años, pero es más común en jóvenes o adultos con edad promedio de 44 años y en mujeres. Se han reportado entre el 0,4% al 8% de los adultos que van a trasplante de órgano sólido o médula ósea y, hasta en el 25% de los pacientes con enfermedades autoinmunes, infecciones o enfermedad renal crónica en estadio final<sup>4</sup>.

Las comorbilidades más comunes son: hipertensión arterial (53%), enfermedad renal (45%), malignidad (32%), requerimiento de diálisis (21%) y antecedente de trasplante (24%). Por lo que en la práctica clínica se debe prestar especial atención como factores de riesgo a los trastornos hipertensivos, la enfermedad renal y el uso de inmunosupresores<sup>4</sup>.

## **Manifestaciones**

Los síntomas inician con un curso agudo a subagudo e incluso puede identificarse en una neuroimagen de rutina (asintomático) en valoración de tumores o encefalopatía<sup>5</sup>. Las manifestaciones típicas son: la encefalopatía o confusión que varía en su gravedad (alteración leve de consciencia, agitación, coma) y es el síntoma más común; también aparece cefalea, síntomas visuales y convulsiones clínicas u ondas agudas en el electroencefalograma (66%)<sup>5</sup>. Cerca del 75% de los pacientes cursa con hipertensión moderada a grave, la crisis hipertensiva podría preceder el síndrome neurológico por 24 horas o más<sup>5</sup>.

Para expresar la cefalea y los síntomas visuales, el paciente no debe tener una encefalopatía muy grave; la cefalea es comúnmente difusa, constante, gradual, moderada a grave, con poca respuesta a analgésicos, pero con mejoría al resolver la hipertensión arterial<sup>5</sup>; podría presentarse también como una cefalea en trueno (súbita que alcanza su máxima intensidad en el primer minuto); los síntomas visuales incluyen escotomas, visión borrosa, auras o alucinaciones visuales e incluso ceguera cortical (en la que los reflejos fotomotor y consensual están preservados pero el paciente está clínicamente ciego); la visión se recupera usualmente al recuperarse la encefalopatía<sup>5</sup>.

Pocos pacientes podrían desarrollar un infarto o hemorragia cerebral generando secuelas visuales o déficit neurológico a largo plazo. Se han descrito manifestaciones espinales en algunos casos raros con edema central en la médula cervical con o sin síntomas de mielopatía<sup>5</sup>. En resumen, se debería considerar PRES en cualquier paciente con alteración de consciencia inexplicada, particularmente en los que tiene crisis hipertensivas, falla renal, inmunocrompromiso o quimioterapia. Se suele asociar a hipertensión arterial grave aunque pudiera presentarse sin esta.

## **Imagen y paraclínicos**

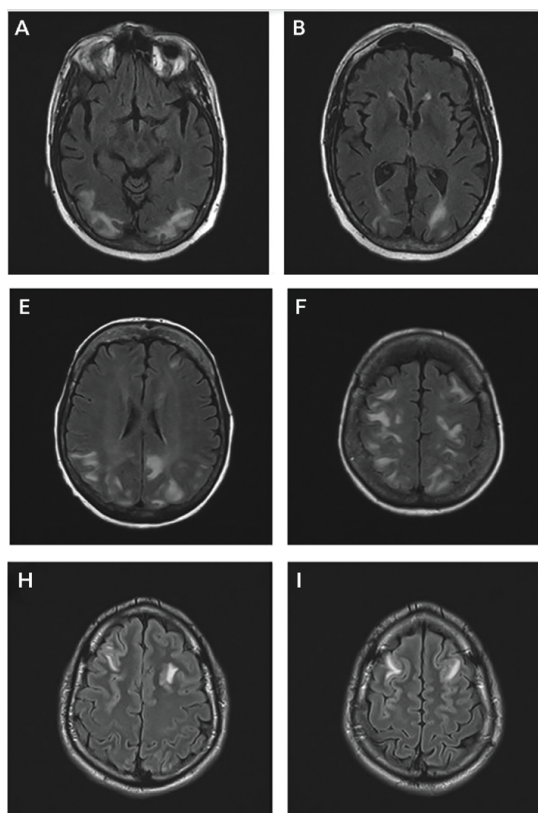
La neuroimagen es fundamental para el diagnóstico de PRES; las lesiones se sugieren en la tomografía computarizada (TAC), sin embargo, son claramente mejor apreciadas en la resonancia magnética (RMN) cerebral, estándar de oro para esta patología<sup>3</sup>. En la RMN se aprecian áreas de hiperintensidad en T2 y

FLAIR e hiper o isointensidad en ADC (mapa coeficiente de difusión aparente, por sus siglas en ingles), simétricas, que representan áreas de edema vasogénico reversible focal, típicamente en regiones subcorticales predominantemente posteriores como lóbulos parieto-occipitales, principalmente en la unión cortico-subcortical. Se pueden afectar algunas veces los lóbulos frontales, el tallo cerebral, los ganglios basales y el cerebelo; estas lesiones pueden ser confluentes si el edema se extiende y no se confinan solo a un territorio vascular. Se podría encontrar realce al contraste giriforme reflejando la disrupción de la barrera hemato-encefálica<sup>3</sup>. Este edema usualmente revierte completamente en la imagen de control días a semanas después.

Se han descrito hemorragias petequiales y grandes apreciadas en la secuencia de susceptibilidad. La secuencia de difusión (DWI, por sus siglas en inglés) ayuda a diferenciar edema vs. ataque cerebrovascular (ACV) del tope de la basilar, pues el edema vasogénico se aprecia hipo o isointenso en DWI e hiperintenso en la secuencia de coeficiente de difusión aparente (ADC), por el contrario del ACV que se aprecia hiperintenso en DWI e hipointenso en ADC, es decir, *restringe a la difusión*.

Se han descrito tres patrones de edema: el parieto-occipital, el holohemisférico de áreas limítrofes y del surco frontal superior, pero se pueden encontrar formas parciales, asimétricas o combinadas de estos patrones<sup>1</sup> (ver figura 1).

**Figura 1. Patrones clásicos de edema en PRES**

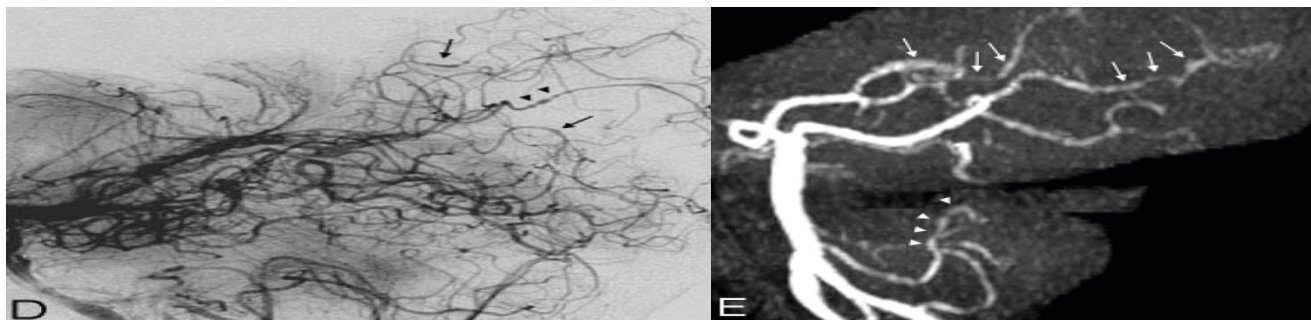


A y B. Edema Parieto-occipital. E y F. Edema holohemisférico de áreas limítrofes. H e I. Edema del surco frontal superior.

**Fuente:** modificado de Singhal A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome as Syndromes of Cerebrovascular Dysregulation. 2021<sup>1</sup>.

Del 11% al 26% de los pacientes desarrollan áreas de isquemia aguda con hiperintensidad en DWI. El 25% de los pacientes presenta hemorragias cerebrales o subaracnoideas de la convexidad y el 50% tienen anomalías angiográficas de vasodilatación y vasoconstricción arterial segmentaria en arterias del polígono de Willis con predominio por la circulación posterior, similar a la vista en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) que generalmente resuelven en las imágenes de control (ver figura 2)<sup>3</sup>.

**Figura 2**



D. Dilatación y constricción arterial segmentaria en paciente con PRES apreciado en angiografía. E. en RMN.

Fuente: modificado de Bartynski S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental imaging and clinical features. Vol. 29, American Journal of Neuroradiology. 2008<sup>3</sup>.

Por el daño endotelial se pueden encontrar en los paraclínicos sanguíneos trombocitopenia y fragmentación de células rojas: esquistocitos, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), disfunción renal con proteinuria e hipomagnesemia, isquemia hepática con aumento de enzimas hepáticas<sup>4,5</sup>.

Cuando se asocia a infección, sepsis o shock se encontrarán aumento de reactantes de fase aguda y evidencia de falla multiorgánica con trombocitopenia, aumento de creatinina, bilirrubinas, alteración de función pulmonar e inestabilidad cardiovascular<sup>4,5</sup>.

### **Diagnóstico**

No hay criterios diagnósticos específicos para PRES, se basa en el apropiado contexto clínico con alteración de consciencia, cefalea, alteración visual, crisis convulsivas y la neuroimagen con hallazgos compatibles<sup>1</sup> debido a que algunos hallazgos radiológicos son similares a los que se encuentran posterior a convulsiones o en otras condiciones neurológicas. Repetir la neuroimagen para confirmar la reversibilidad de las lesiones en días a semanas puede ser necesario<sup>1</sup>. Hallazgos radiológicos atípicos o la no resolución de las lesiones deben llevar a considerar diagnósticos alternativos.

### **Diagnóstico diferencial**

Se encuentra también como posible complicación el ACV isquémico o hemorrágico; estas condiciones se pueden confundir sobre todo en caso de inicio súbito de los síntomas en el PRES. Se debe intentar diferenciarlas pues el manejo de la hipertensión es diferente en cada caso.



Diferenciarla de otras condiciones está basada en los hallazgos de la neuroimagen de edema vasogénico en el contexto adecuado; entre los principales a descartar se encuentran: infección del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedades desmielinizantes, glioblastoma o linfoma (tumores), encefalitis autoinmunes o paraneoplásicas, encefalopatía tóxica, vasculitis cerebral, entre otros<sup>4</sup>. Una práctica importante para su diferenciación es el seguimiento imagenológico y la reversión de las lesiones; se podrían tomar muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) para excluir otras causas del cuadro<sup>4</sup>.

### Tratamiento

Se debe tener en cuenta que el PRES es una condición autolimitada y benigna con un tratamiento sintomático de la presión arterial y de las crisis convulsivas. Lo más importante es evitar mal diagnóstico y conductas innecesarias ya que no existe tratamiento específico<sup>6</sup>.

En caso encontrarse un medicamento probablemente asociado al PRES se recomienda retirarlo e idealmente no debería reintroducirse a futuro. Es importante tamizar otras condiciones desencadenantes como desordenes electrolíticos, sobrecarga de líquidos, uremia, y sepsis para tratarlas inmediatamente<sup>7</sup>.

Según el estado del paciente y su nivel de hipertensión se puede vigilar o no en UCI; Si hay hipertensión grave se debe tratar evitando grandes fluctuaciones de presión arterial (reducción gradual del 25% cada 4 horas) evitando la hipotensión; la meta son niveles de presión arterial diastólica (PAD) aproximadamente <105 mmHg (entre 2 a 6 horas). Es frecuente la necesidad de una línea arterial de monitoreo e infusiones intravenosas de antihipertensivos. En la mayoría de los casos se utiliza bloqueadores de canales de calcio por su efecto vasodilatador; otros agentes parenterales titulables como el labetalol también son útiles<sup>8</sup>.

En caso de preeclampsia o eclampsia se debe extraer el feto y la placenta lo más pronto posible, tratamiento generalmente suficiente para la mejoría del cuadro; además se administra sulfato de magnesio para manejo de crisis convulsivas su profilaxis<sup>8</sup>.

Si hay alteración de consciencia se debe recomendar un videoEEG para descartar estatus epiléptico no convulsivo; son comunes las crisis convulsivas generalizadas y de presentarse deben ser tratadas con anticonvulsivante intravenoso (1ra línea: benzodiacepinas y 2da línea: fenitoína). Usualmente las crisis no recurren a largo plazo por lo que el medicamento anticonvulsivante después de instaurado se retira según la evolución en ausencia de recurrencias, el tiempo en que se continúa el manejo anticonvulsivante puede ser guiado con videoEEG de control posteriores a la resolución del cuadro<sup>6</sup>. No se recomienda administrar antiepiléptico de manera profiláctica si no se ha presentado ninguna crisis.

Los corticoesteroides podrían precipitar el PRES y no se han asociado a mejoría del edema por lo que no están recomendados. En caso de asociarse el PRES a púrpura trombocitopénica trombótica



está indicado el tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulina<sup>6</sup>. En caso de presentar déficit neurológico focal por un ACV se requerirá terapia física, ocupacional, fonoaudiología y fisioterapia<sup>9</sup>.

### **Pronóstico**

El pronóstico es usualmente excelente por la resolución de los síntomas y de las anormalidades en neuroimagen a las dos semanas (85% mejoran); las imágenes seriadas pueden confirmar el carácter reversible de las lesiones y el promedio de tiempo a la resolución clínica <1 semana mientras que la resolución imagenológica demora un poco más. Los déficits a largo plazo tales como alteración de agudeza visual, alteración cognitiva, crisis epilépticas o focalización neurológica se reportan en aproximadamente el 15% de los pacientes; estos déficits usualmente son menores y no discapacitantes<sup>10</sup>.

Se debe tener en cuenta que las crisis convulsivas recurrentes se pueden presentar en caso de una complicación como ACV isquémico o hemorrágico. Tienen peor pronóstico los PRES con complicaciones hemorrágicas, hiperglicemias y con tiempo más largo hasta la resolución del cuadro. La mortalidad reportada está entre el 3% y el 6% de los casos debido a edema vasogénico progresivo de fosa posterior, hidrocefalia aguda o ACV hemorrágico. Sin embargo, estos pacientes suelen estar críticamente enfermos y la mortalidad podría no siempre estar directamente relacionada con el PRES<sup>10</sup>. Se ha reportado recurrencia entre el 5% y el 10%, usualmente relacionada a hipertensión no controlada o reexposición a inmunosupresores; por lo que se recomienda retirar el posible inmunosupresor o quimioterapéutico asociado en la fase aguda y buscar agentes alternativos a largo plazo<sup>10</sup>. Es un síndrome casi siempre autolimitado y reversible, con recuperación que ocurre de días a semanas y buen pronóstico, los déficits a largo plazo o mortalidad son poco comunes.

### **Conclusiones**

El PRES es un síndrome clínico-radiológico caracterizado por síntomas agudos a subagudos consistentes en alteración de consciencia, cefalea, alteración visual, convulsiones y cifras tensionales elevadas, asociadas a una RMN con edema cerebral vasogénico (hiperintensidades en FLAIR y T2 subcorticales) principalmente en las regiones parieto-occipitales posteriores, pero también puede presentarse en forma holohemisférica de áreas limítrofes o en el de surco frontal superior. Tanto las manifestaciones clínicas como las imágenes resuelven en una a dos semanas.

Se suele asociar a una condición clínica de base como hipertensión no controlada, falla multiorgánica, preeclampsia o eclampsia, trasplantes, inmunosupresores, quimioterapia, enfermedades autoinmunes o infección.

No existen criterios diagnósticos específicos para PRES, el diagnóstico es clínico e imagenológico, tampoco un tratamiento específico: se debe tamizar y manejar la condición de base que llevó al PRES.

## Referencias bibliográficas

1. Singhal A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome as Syndromes of Cerebrovascular Dysregulation. *Continuum (Minneap Minn)*. 2021; 27 (5):1301-20.
2. Bartynski W. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6): 1043-9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0929>.
3. Bartynski W. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6): 1036-42. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0928>.
4. Neill T. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Revisado 08 de marzo de 2024).
5. Gómez T. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. *Neurología: un enfoque práctico*. 2018. p. 231-6.
6. Parikh N, Schweitzer A, Young R, Giambrone A, Lyo J, Karimi S, et al. Corticosteroid therapy and severity of vasogenic edema in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci*. 2017;380: 11-5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.044>.
7. Shimono T, Miki Y, Toyoda H, Egawa H, Uemoto S, Tanaka K, et al. MR imaging with quantitative diffusion mapping of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients. *Eur Radiol* 2003;13: 986-93. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1594-9>.
8. Schoch H, Fischer S, Marti H. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain*. 2002;125(pt11): 2549-57. <https://doi.org/10.1093/brain/awf257>.
9. Stott V, Hurrell M, Anderson T. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J*. 2005; 35(2): 83-90. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2004.00750.x>.
10. Fugate J, Rabinsein A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (9): 914-25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00111-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00111-8).



# Cefalea



## Cefalea con banderas rojas

**César Augusto Carvajal Rendón**

*MD., Neurólogo Clínico - U.deA.*

Sin lugar a duda, la cefalea es un motivo frecuente de consulta médica y corresponde al 2% de todas las visitas a urgencias<sup>1</sup>, de estas, la más cefalea no traumática más frecuente es la migraña, que a pesar de su gravedad e impacto en la calidad de vida no es peligrosa<sup>1</sup>.

Las cefaleas pueden dividirse en primarias y secundarias: la migraña, tipo tensión o *clúster* son primarias y se consideran una patología en sí mismas<sup>2</sup>. Las cefaleas secundarias son un grupo amplio cuyo origen puede ser infeccioso, inflamatorio, vascular, traumático y estructural o neoplásico<sup>2</sup>. La mayoría de los casos serán cefaleas primarias benignas y una pequeña fracción (~3%) se debe a causas subyacentes asociadas<sup>1,3</sup>. La gran dificultad diagnóstica radica en que existe superposición importante entre los síntomas de cefaleas primarias y secundarias<sup>1</sup>, por eso los médicos deben usar un enfoque sistemático para evitar diagnósticos erróneos en pacientes con causas secundarias peligrosas<sup>1</sup>.

Se han definido las “banderas rojas” como una orientación acerca de cuándo considerar que un paciente cursa con una cefalea secundaria que podría ser síntoma de un trastorno subyacente grave o potencialmente mortal<sup>2</sup>. El reconocimiento temprano de una cefalea secundaria es primordial, debido a que, en muchos casos, el manejo temprano salva vidas o cambia el pronóstico<sup>2</sup>. Se requiere de una historia clínica detallada y un examen físico juicioso que incluya fundoscopia para diferenciar estos síndromes y permitir su tratamiento oportuno y apropiado<sup>2</sup>. Es importante recalcar que una cefalea primaria preexistente no es exclusión para presentar cefalea secundaria; incluso podría actuar como una predisposición en ciertos casos<sup>2</sup>. En efecto, como las cefaleas primarias son tan comunes, a menudo coexisten con causas secundarias<sup>1</sup>.

Se han desarrollado varias mnemotecnias para ayudar al médico a identificar etiologías secundarias peligrosas. El Dr. Dodick propuso en 2010 la mnemotecnica SNOOP4 de señales de alerta para causas secundarias peligrosas<sup>2</sup>. Para hacernos una idea de la utilidad; se estudiaron 90 pacientes con cefalea en urgencias usando SNOOP4, donde la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de SNOOP4 fueron 77,8%, 73,0%, 25,9% y 96,4%, respectivamente<sup>4</sup>. Por ende, es poco probable que los pacientes que no presentan ninguna de las señales de alerta de SNOOP4 tengan una causa secundaria peligrosa; y quienes sí presentan una señal de alerta requieren consideraciones adicionales<sup>1</sup>.

En 2019, Thien y colaboradores hicieron una revisión de la incidencia y la prevalencia de las cefaleas secundarias, su sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las señales de alerta para dichas cefaleas secundarias<sup>5</sup>. Se promovió emplear la lista sistemática SNNOOP10 en la valoración, y así, aumentar la detección de cefaleas secundarias, donde la ausencia de señales de alerta sugiere que





no es necesario realizar ninguna evaluación adicional<sup>5</sup>. No sería posible descartar todas las cefaleas secundarias con una prueba estándar de neuroimagen o de laboratorio de manera aislada ya que muchas tienen abordajes y pruebas diagnósticas diferentes según la sospecha clínica.

En 2021 se llevó a cabo un estudio de cohorte con 100 pacientes en Madrid, empleando la lista SNOOP10 en pacientes con cefalea en urgencias<sup>6</sup>, donde a todos se les realizó seguimiento posterior por dos neurólogos diferentes y se identificaron 37 diagnósticos diferentes<sup>6</sup>. El diagnóstico final fue cefalea primaria en el 33%, cefalea secundaria en el 65% y neuralgia craneal en el 2%<sup>6</sup>. Los pacientes con cefalea primaria eran más jóvenes y con mayor frecuencia mujeres<sup>6</sup>. La sensibilidad de la lista SNOOP10 en el estudio fue del 100% (IC:95%: 90,2% a100%)<sup>6</sup>. Los ítems con mayor sensibilidad fueron déficit neurológico (75,5%), cambio de patrón o aparición reciente de la cefalea (64,4%) y aparición después de 50 años (64,4%)<sup>6</sup>. Los ítems más específicos fueron aparición postraumática de la cefalea (94,5%), antecedente de neoplasia (89,1%) y síntomas sistémicos (89%)<sup>6</sup>. El área bajo la curva para la lista SNOOP10 fue de 0,66 (IC95%: 0,55 a 0,76)<sup>6</sup> (ver tabla 1).

**Tabla 1. Lista SNOOP10**

| Ítem | Explicación                                          | Comentario                                                                                                                                                                                                  |
|------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S    | Síntomas sistémicos incluyendo fiebre e hipertensión | Fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, mialgias, pérdida de peso (bandera naranja en caso de cefalea y fiebre aislada).                                                                                  |
| N    | Neoplasia en historia clínica                        | Historia conocida de cáncer especialmente pulmón, mama, riñón y melanoma o neoplasias primarias SNC.                                                                                                        |
| N    | Neurológico: déficit o disfunción                    | Incluyendo debilidad, alteración sensitiva, de conciencia o del comportamiento, signos neurológicos en el examen, rigidez de nuca, signos meníngeos, trastornos del lenguaje, disartria, síntomas visuales. |
| O    | Ocurrencia súbita o abrupta                          | Que alcanzan su intensidad máxima en <1 minuto: HSA, RCVS, trombosis venosa, disección arterial, lesión de fosa posterior.                                                                                  |
| O    | "Older": edad avanzada (>50 años)                    | Tienen con mayor frecuencia causas secundarias de cefalea: arteritis de células gigantes, vasculares o neoplasias.                                                                                          |
| P1   | Patrón cambiado o cefalea de reciente inicio         | Masa o lesión intracraneal, cefalea por uso excesivo de analgésicos.                                                                                                                                        |
| P2   | Posicional                                           | Hipertensión o hipotensión intracraneana (fistula LCR): peor al pararse o al acostarse, respectivamente.                                                                                                    |
| P3   | Precipitado por tos o ejercicio                      | S. Chiari y lesiones de fosa posterior, cefaleas primarias.                                                                                                                                                 |

| Ítem | Explicación                                                                                          | Comentario                                                                                                                                                                                                |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P4   | Papiledema                                                                                           | Indica PIC elevada. Pueden tener oscurecimientos visuales transitorios, visión doble o pérdida del campo visual.                                                                                          |
| P5   | Progresiva y presentaciones atípicas                                                                 | Lesión o masa intracraneal.                                                                                                                                                                               |
| P6   | Puerperio y embarazo                                                                                 | Embarazo actual o reciente (hasta 6 meses) o lactancia activa.                                                                                                                                            |
| P7   | Patología ocular "painful eye": ojo doloroso, síntomas autonómicos                                   | Inyección conjuntival, epífora, ptosis, congestión nasal y rinorrea. Lesiones de fosa posterior o seno cavernoso (Tolosa-Hunt), trastornos oftalmológicos.                                                |
| P8   | Postraumática                                                                                        | Trauma craneal o cervical el mes previo.                                                                                                                                                                  |
| P9   | Patología del sistema inmune                                                                         | Infección por VIH o inmunosupresión: infecciones oportunistas del SNC.                                                                                                                                    |
| P10  | Pastillas o "painkiller overuse": sobreuso de analgésicos o un nuevo fármaco al inicio de la cefalea | Cefalea inducida por nuevo medicamento o sobreuso de analgésicos (>15 días al mes de uso de analgésicos simples o de combinaciones ergotamínicos, opioides o triptanes >10 días del mes durante 3 meses). |

SNC: sistema nervioso central, HSA: hemorragia subaracnoidea , RCVS: síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, LCR: líquido cefalorraquídeo, PIC: presión intracraneana, VIH: virus de inmunodeficiencia humana

Fuente: García-Azorín D, et al Sensitivity of the SNNOOP10 list in the high-risk secondary headache detection. Cephalalgia. 2022<sup>6</sup>

Epidemiología de las cefaleas secundarias

La epidemiología de las cefaleas secundarias puede variar según el entorno clínico o la población observada, donde los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de sufrirlas en comparación con los jóvenes<sup>7</sup> y en el contexto del servicio de urgencias<sup>5</sup>.

El estudio danés Akershus filtró las cefaleas crónicas secundarias (≥15 días/mes durante al menos 3 meses) en una muestra aleatoria de 30.000 personas entre 30 a 44 años con prevalencia del 2,1% (n=298)<sup>8</sup>; la mayoría tuvo cefalea por uso excesivo de medicamentos y 1 de cada 4 personas presentó cefalea crónica secundaria<sup>8</sup>. Hasta el 0,5% de las cefaleas crónicas fueron postraumática, cervicogénica o atribuidas a rinosinusitis crónica<sup>8</sup>.

Síntomas sistémicos incluyendo fiebre

La combinación de cefalea y fiebre amerita ampliar estudios para descartar una infección sistémica, neuroinfección (meningitis, encefalitis o absceso cerebral), vasculitis, enfermedad reumatológica u otra patología inflamatoria que lo explique<sup>5</sup>.

En meningitis bacteriana, la tríada de fiebre, rigidez de nuca y alteración de conciencia se presenta entre el 21,4% al 66,6% de los episodios confirmados. La cefalea se presenta del 51% al 87%, la fiebre del 77% al 97% y la rigidez de nuca entre el 50% y el 88%<sup>9</sup>. La triada es mucho menos frecuente en meningitis virales y la ausencia de la triada no descarta una neuroinfección<sup>5</sup>.



La fiebre es un motivo de consulta muy frecuente en urgencias (4,8% de los casos)<sup>9</sup>. La fiebre aislada no está asociada con mucha frecuencia a afección neurológica, una cohorte de 213 pacientes con fiebre fue seguida y se reportó meningitis (0,5%) con baja frecuencia de las infecciones comparado con neumonía o ITU (~20%)<sup>5</sup>.

La coexistencia de fiebre y cefalea tiene sensibilidad alta para neuroinfección pero especificidad baja, ya que estos dos síntomas se presentan en gran variedad de infecciones. La cefalea con síntomas sistémicos se clasifica como una bandera roja, pero en el caso de fiebre aislada como bandera naranja<sup>9</sup>. Dicho de otro modo, la cefalea con fiebre es preocupante cuando se asocia a otro síntoma relevante localizador como rigidez de nuca, alteración de conciencia o focalización<sup>9</sup>.

## Neoplasia

El riesgo de encontrar un tumor cerebral en un paciente con cefalea sin antecedente alguno de neoplasia es <0,1% y la mayoría de estos ocurren después de los 50 años<sup>5</sup>. La incidencia anual mundial de tumores cerebrales primarios es de 3,4/100.000 habitantes<sup>9</sup>. Un metaanálisis en casi 20.000 asintomáticos llevados a resonancia magnética (RMN) cerebral encontró prevalencia de neoplasias intracraneales del 0,7% (IC95%: 0,47 a 0,90%)<sup>4,10</sup>.

Por el contrario, la cefalea de nuevo inicio en pacientes con antecedentes de neoplasia confiere mayor riesgo de encontrar metástasis intracraneales<sup>9</sup>(32% a 54%) especialmente en cáncer de pulmón, mama, riñón y melanoma<sup>9,11</sup>. La cefalea es el síntoma más frecuente de presentación y está presente hasta en el 35% de metástasis cerebrales<sup>9</sup>. Existen otros factores asociados a la cefalea que aumentan el riesgo como: emesis, duración de la cefalea ≤10 semanas, patrón atípico, cualidad pulsátil, intensidad moderada a severa, inestabilidad en la marcha y respuesta plantar extensora<sup>5</sup>. Por eso todo paciente oncológico con cefalea de reciente inicio debe llevarse a neuroimagen<sup>5</sup>.

Las metástasis o el cáncer cerebral primario pueden causar cefalea por irritación meníngea sin aumentar significativamente la PIC<sup>11</sup>, otros diagnósticos diferenciales en pacientes oncológicos con cefalea aguda incluyen trombosis de senos venosos duros (TSVD), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico debido a su estado de hipercoagulabilidad e infección debido a la inmunosupresión de la neoplasia maligna o de su tratamiento<sup>11</sup>.

## Déficit neurológico

Los déficits neurológicos concurrentes con cefalea tienen varias causas; la más común es la migraña con aura (donde el déficit es reversible) seguido por hemorragia intracraneal y ACV isquémico<sup>5</sup>. Entre otras causas están las neuroinfecciones, tumores, inflamatorias, entre otras<sup>5</sup>. Por lo general, el déficit en el contexto de una cefalea primaria ya es reconocido por el paciente previamente como similar<sup>5</sup>. Son más preocupantes los síntomas negativos, es decir, la pérdida de alguna función (pérdida del campo visual, amaurosis, afasia, hipoestesia, hemiparesia) que los síntomas positivos (fotopsias)<sup>11</sup>.

Cuando los déficits tienen inicio repentino se debe considerar un evento isquémico mientras que una progresión gradual (p. ej. parestesias unilaterales del brazo) es más compatible con la propagación de depresión cortical del aura migrañosa<sup>11</sup>.

El aura de la migraña sin cefalea es más común en pacientes de edad avanzada e incluye alteraciones visuales, sensitivas o del habla que duran <60 minutos en general<sup>11</sup>. Diferenciar un aura migrañosa sin cefalea de un accidente isquémico transitorio (AIT) puede ser complejo, ayuda la instauración gradual en el aura<sup>11</sup>. Se debe advertir que puede presentarse una cefalea centinela hasta en el 10% antes de la instauración del déficit<sup>11</sup>. La cefalea puede estar presente en AIT o ACV menor del 16% al 65% de los casos según diferentes series<sup>11</sup>. La gravedad de la cefalea no se asocia con la extensión de la lesión.

En resumen, incluso el déficit neurológico sin cefalea debe motivar una búsqueda y vigilancia estrechos, con mayor razón, la cefalea que curse con déficit neurológico tiene alta sensibilidad para ACV y se debe asumir como una bandera roja.

## **Aparición abrupta o repentina (cefalea en trueno)**

Si bien la mayoría de los pacientes con cefalea intensa de aparición abrupta tienen causas benignas, los datos señalan que entre el 10% y el 15% tienen una patología grave, más comúnmente una HSA por un aneurisma intracraneal o malformación arteriovenosa<sup>12</sup>.

La cefalea en trueno es una emergencia neurológica y debe evaluarse con prontitud, ya que la tasa de mortalidad puede ser hasta del 50%<sup>12</sup>. Se define cefalea en trueno como aquella de alta intensidad que alcanza la severidad máxima en <1 minuto<sup>5</sup>. Existe controversia en la definición de inicio abrupto que varía en definiciones desde <1 minuto a 1 hora, aunque lo más aceptado es <1 minuto<sup>5,9,12</sup>. El 80% de los pacientes con HSA afirmaron que su dolor de cabeza había alcanzado su punto máximo en 1 minuto<sup>1,9</sup>. No toda cefalea aguda es en trueno, ya que debe cumplir con la alta intensidad y la temporalidad de instauración<sup>5</sup>. Por encima de la gravedad parece ser más importante la rapidez de inicio, es decir, el dolor que se desarrolla de cero a máximo en segundos o minutos<sup>13</sup>. Más allá de establecer que se trate del «peor dolor de cabeza» de la vida, es importante preguntar cuánto tiempo tomó para alcanzar la máxima intensidad en lugar de la gravedad por sí sola. Tomando la rapidez de inicio (<1 min) se captan hasta el 75% de las cefaleas en trueno primarias y secundarias, e incluyendo las <5 minutos se captan el 95% de los casos<sup>13</sup>; se asocian con trastornos graves, especialmente de origen vascular (~27%) siendo la HSA por aneurisma la causa más importante y frecuente<sup>1,5</sup>.

Otras causas secundarias menos frecuentes de cefalea en trueno son la trombosis de senos venosos y otros subtipos de ictus, hipotensión intracraneal, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (PRES), disección arterial, cefaleas primarias, apoplejía hipofisaria, neuroinfección, entre otros<sup>5,12</sup>.



## Hemorragia subaracnoidea

Un estudio prospectivo encontró HSA en el 25% de 148 episodios de cefalea en trueno<sup>5</sup>. En otras series del 11% al 25% de pacientes con cefalea en trueno tuvieron HSA<sup>12</sup>. La HSA es una condición grave donde la demora del diagnóstico es catastrófica con mortalidad alta (40% a 50%), hasta el 20% de los pacientes mueren antes de llegar al hospital; y el 50% de los sobrevivientes quedan discapacitados<sup>14</sup>. De todas las HSA espontáneas, el 85% son aneurismáticas y el 10% son perimesencefálicas (venosas y con un mejor pronóstico)<sup>13</sup>.

Un estudio canadiense de validación de reglas de detección de HSA en 2131 pacientes con cefalea que alcanzó su pico de máximo dolor en una hora, sin déficit neurológico al ingreso, encontró HSA en el 6,2% de los casos<sup>10</sup>. La regla de detección para descartar HSA ante una cefalea en trueno en este estudio contempló: edad >40 años, dolor o rigidez cervical, alteración de consciencia presenciada o inicio durante el esfuerzo, los cuales sumados daban sensibilidad (S) del 98,5% y especificidad (E) del 27,5% para HSA<sup>10</sup>.

La combinación de cefalea en trueno, edad >40 años, dolor o rigidez cervical, inicio de cefalea durante un esfuerzo o pérdida de conciencia en cualquier momento dio como resultado la regla de Ottawa para HSA (S:100% [IC95%: 97,2% a 100%]) (E:15,3% [IC95%: 13,8% a 16,9%])<sup>10</sup> que fue altamente sensible para detectar HSA en pacientes con cefalea en trueno, con alto valor predictivo negativo del 100%, pero positivo del 7,2%<sup>10</sup>.

El mejor método para detectar HSA es una tomografía computarizada (TAC) de cráneo simple que mostrará sangrado en el 99% de los casos si se obtienen las imágenes dentro de las 6 horas posteriores al evento<sup>10,11</sup>. Sin embargo, la sensibilidad de la TAC disminuye al 93% a las 24 horas y continúa disminuyendo después de eso<sup>1</sup>. La punción lumbar puede ser útil para detectar xantocromía, particularmente en pacientes que consulten de manera tardía, ya que puede observarse en el LCR hasta dos semanas después<sup>1</sup>. La sensibilidad de la punción lumbar para detectar xantocromía es baja durante las primeras dos horas del inicio de la cefalea y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 12 horas del inicio de la cefalea<sup>1</sup>. Cuando la TAC de cráneo sea negativa dentro de las primeras 6 horas se deben considerar otros diagnósticos alternos<sup>1</sup>. Sería recomendable realizar punción lumbar en todo paciente con sospecha de HSA que tenga TAC de cráneo simple negativa realizado con más de 6 horas después del inicio de los síntomas<sup>1</sup>.

Cabe mencionar que la cefalea centinela o «cefalea de advertencia» se presenta días o semanas antes de una HSA<sup>12</sup>, suele ser en trueno sin meningismo ni alteración de conciencia<sup>12</sup>. En una revisión sistemática, la incidencia de cefalea centinela fue del 10% al 43% en pacientes con HSA aneurismática<sup>12</sup>. Con frecuencia el dolor apareció de manera espontánea, pero puede haber desencadenantes a tener en cuenta como la valsalva, el esfuerzo físico y la actividad sexual<sup>12</sup>.

Se ha investigado el uso de biomarcadores en el contexto de cefalea para descartar HSA<sup>15</sup>. La copeptina puede ser un biomarcador prometedor para estratificar el riesgo de los pacientes con cefalea no traumática, pero requiere validación<sup>15</sup>. La copeptina es una hormona de estrés hipotalámica y puede servir como marcador pronóstico en varias patologías agudas<sup>15</sup>. Por lo tanto, el uso de copeptina para discriminar entre cefalea benigna y grave podría evitar pruebas adicionales, en particular la TAC<sup>15</sup>. La copeptina se asoció con cefalea grave (definida como cefalea que requiere tratamiento de una enfermedad o afección subyacente que, si no se trata, podría provocar daño permanente o muerte) con OR de 2,03 (IC95%: 1,52 a 2,70) y AUC de 0,70 (IC95%: 0,63 a 0,76)<sup>15</sup>.

## ***Ancianos (inicio después de los 65 años)***

La mayoría de las cefaleas en >65 años obedece a causas primarias; no obstante, este grupo etario tiene con mayor frecuencia causas secundarias graves del dolor que los más jóvenes (11,2% vs. 8,0%)<sup>16</sup>. El riesgo de una cefalea secundaria grave o potencialmente mortal aumenta 10 veces en este grupo<sup>5</sup>. La infección fue la causa más común de cefalea secundaria (~29,4%). Se identificó una causa secundaria grave (ACV, arteritis de células gigantes y otras) en el 15% de los >65 años, y del 1,6% en los <65 años<sup>5</sup>.

La arteritis de células gigantes (ACG) aumenta su incidencia con la edad y siempre debe pensarse en >50 años con cefalea de nueva aparición<sup>1</sup>. Puede asociarse con claudicación mandibular y lingual, dolor a la palpación del cuero cabelludo, polimialgia reumática y síntomas sistémicos como: fiebre, malestar y pérdida de peso<sup>1</sup>. Se debe controlar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) que es más sensible (~98% vs. ~86%)<sup>1</sup>.

En adultos mayores, la cefalea desencadenada por el esfuerzo en presencia de factores de riesgo vascular puede ser síntoma de cefalea cardíaca, aunque es una cefalea secundaria infrecuente<sup>9</sup>. La cefalea en este caso es síntoma de isquemia miocárdica y puede ser la única manifestación de dicha isquemia<sup>9</sup>. La cefalea también se desencadena con el esfuerzo y se alivia con el reposo, tiene intensidad alta pero las características del dolor varían<sup>9</sup>. La cefalea cardíaca se alivia con nitroglicerina, en cambio en migraña, los nitritos desencadenan una crisis de dolor<sup>9</sup>. Una prueba de esfuerzo es diagnóstica y la revascularización coronaria resuelve los síntomas<sup>9</sup>.

## ***Patrón cambiado o cefalea de aparición reciente***

La probabilidad de encontrar una etiología secundaria es más alta cuando hay una cefalea con cambio en el patrón de presentación o inicio reciente (<3 meses) comparados con sintomatología crónica (>3 meses)<sup>5</sup>. Un estudio prospectivo de pacientes con tumores intracraneales encontró que el 8,2% tuvo inicio reciente como único síntoma<sup>5</sup>. Un estudio prospectivo en 100 adultos con cefalea de inicio reciente o cambio de patrón reportó lesiones intracraneales en el 21%<sup>5</sup>. La cefalea de nueva aparición como efecto adverso de un medicamento recién iniciado debe considerarse si el perfil temporal es compatible con esta posibilidad<sup>9</sup>.





La aparición reciente de cefalea fue un predictor independiente de metástasis intracraneal en pacientes oncológicos<sup>5</sup>, tanto el cambio de patrón como el inicio reciente pueden ser los únicos signos de alguna causa grave subyacente<sup>5</sup>.

### **Posicional**

En cefaleas con componente posicional debe sospecharse una PIC alterada<sup>1</sup>. Clásicamente, los pacientes con aumento de la PIC refieren empeoramiento de la cefalea al despertarse por la mañana, con la maniobra de Valsalva o al acostarse, y que mejoran o se resuelven al sentarse o pararse<sup>17</sup>. Varias condiciones se asocian con PIC elevada como: masas, infecciones del SNC, TSVD, hipertensión intracraneal idiopática (HII) o hidrocefalia, y conllevan riesgo de coma y muerte si no se tratan<sup>1</sup>. Muchos pacientes con migraña mencionan empeoramiento de la cefalea con la actividad física, lo cual puede diferenciarse del ortostatismo<sup>5</sup>.

Contrariamente, la cefalea que se presenta inmediatamente o segundos después de la bipedestación y que se resuelve al acostarse horizontalmente es una señal de alerta que sugiere presión baja del LCR<sup>1</sup>. Se presenta con mayor frecuencia luego de una punción lumbar o de neurocirugía<sup>1</sup>. La hipotensión intracraneal espontánea es causada por fuga de LCR a nivel espinal<sup>5</sup>. Las características ortostáticas pueden desaparecer en los pacientes crónicos<sup>5</sup>. La cefalea postural amerita estudios ya que tiene distinto manejo con intención curativa que puede incluir intervención, según sea el caso; parches hemáticos seriados en hipovolemia de LCR e incluso cirugía si se detecta una fuga clara<sup>18</sup>.

### **Precipitado por estornudos, tos (Valsalva) o ejercicio**

La cefalea inducida por tos es signo de alarma ya que se asocia con causas secundarias como malformación de Chiari tipo 1 (herniación de amígdalas cerebelosas) en 40%<sup>5</sup>. No obstante, la prevalencia de Chiari en sanos oscila entre 0,24% y 3,6% de la población general<sup>5</sup>. Solo 1/3 de malformaciones de Chiari son sintomáticas y tienen por lo general un comportamiento benigno<sup>13</sup>. Además del Chiari, las lesiones de fosa posterior (quistes aracnoideos, tumores dermoides, meningiomas, os odontoideum) causan el 15% de los casos de cefalea secundaria por tos<sup>13</sup>.

Luego de descartar las causas graves se debe considerar una cefalea primaria inducida por tos (prevalencia del 1%)<sup>1</sup>. Otros desencadenantes de cefalea primaria por tos podrían ser la risa y maniobras de Valsalva como agacharse, levantar objetos pesados y defecar<sup>13</sup>. El dolor es inmediato, de corta duración, en general bilateral, sin características adicionales, con respuesta a la indometacina<sup>13</sup>, tiende a ser autolimitada por meses o máximo algunos años<sup>13</sup>.

### **Papiledema**

El papiledema es un signo de gravedad que indica aumento de la presión intracraneana y siempre debe conducir a mayor investigación<sup>5</sup> ya que puede indicar causas subyacentes graves como tumores cerebrales<sup>5</sup>. Debe hacerse un buen diagnóstico diferencial entre papiledema y las drusas del nervio

óptico. Una fotografía del fondo de ojo es una forma objetiva de documentar la apariencia del disco óptico y puede solicitarse, así como la tomografía de coherencia óptica (OCT) que incluye el volumen del disco óptico, el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas y el grosor de la capa de células ganglionares, y ambas se pueden emplear en el seguimiento<sup>17</sup>.

Debe tenerse en cuenta que la ausencia de papiledema no excluye una PIC elevada, sobre todo en los casos de elevación aguda debido a que puede tardar varios días en desarrollarse<sup>1</sup>. En casos agudos, la ausencia de pulso venoso puede ser un indicador más sensible de una PIC elevada, sobre todo, si al paciente se le había detectado previamente pulso venoso y tuvo pérdida de este<sup>1</sup>. El pulso venoso es detectable hasta en el 90% de los individuos sanos y deja de estar presente cuando la PIC es  $>19$  cm H<sub>2</sub>O; estará ausente en personas sanas por variaciones anatómicas del disco óptico y los vasos<sup>1</sup>. También se puede usar la ecografía ocular como un método no invasivo para medir el diámetro de la vaina del nervio óptico y determinar PIC elevada en pacientes con HII y lesiones cerebrales graves<sup>1</sup>. Aún falta consenso en el valor de corte del diámetro de la vaina del nervio óptico, por lo que todavía no se emplea de rutina<sup>1</sup>.

El papiledema también es un signo clínico característico de la HII y puede provocar pérdida de visión grave e irreversible si no se trata<sup>17</sup>, es un trastorno de causa desconocida en mujeres con sobrepeso en edad fértil, que se caracteriza por aumento de la presión intracraneal, cefalea (~84%) y otros síntomas asociados como oscurecimientos visuales transitorios, tinnitus pulsátil y mareos<sup>17</sup>.

## Progresivas y con presentaciones atípicas

Una cefalea nueva o de inicio reciente o de frecuencia diaria o continua es signo de alarma, especialmente si el dolor o los síntomas asociados son progresivos<sup>5</sup>. La TSVD se asocia tradicionalmente a cefalea progresiva subaguda, también como cefalea en trueno en la minoría<sup>1</sup>. En una serie de 17 casos de TSVD con cefalea como único síntoma de presentación, el 65% tuvo un curso progresivo de la cefalea<sup>5</sup>. La presentación atípica de cefalea implica mayor probabilidad de alteración grave<sup>5</sup>. En un estudio de RMN cerebral en 402 pacientes con cefalea crónica, el 3,7% tuvo hallazgos mayores, y de estos, el 14% presentó cefalea indeterminada o atípica (sin cumplir por completo criterios para alguna cefalea primaria)<sup>20</sup>.

## Puerperio o embarazo

Las causas secundarias de cefalea son muy frecuentes durante el embarazo (25% a 42,4%)<sup>21</sup>. El riesgo es mayor durante el embarazo y el puerperio debido a los cambios fisiológicos (hipercoagulabilidad, cambios hormonales, anestesia espinal, entre otros)<sup>5</sup>. Un estudio retrospectivo de 140 embarazadas con cefalea en urgencias identificó una causa secundaria en el 35% de los casos y la mayoría estaban en su tercer trimestre (56,4%)<sup>5,22</sup>, las cefaleas secundarias se asociaron con falta de antecedente de cefalea primaria, convulsiones, presión arterial elevada, fiebre y examen neurológico anormal<sup>22</sup>. Mientras que la comorbilidad psiquiátrica y la sonofobia tuvieron muy poca asociación con cefalea secundaria<sup>22</sup>.



Se ha descrito que la migraña se mejora hasta en el 87% de las mujeres en el tercer trimestre, el 83% en el segundo trimestre y el 47% en el primer trimestre<sup>1</sup>. Puede no darse esta tendencia en migraña con aura o migraña crónica, pudiendo empeorarse o incluso desarrollar nuevos síntomas o auras<sup>1,21</sup>. Una cefalea nueva o cambiante durante el embarazo o posparto es inusual y siempre deben ser motivo de alarma porque es más probable que sea secundaria (trastornos hipertensivos, TSVD, SVCR, PRES, hipotensión intracraneal, HSA, disección arterial, apoplejía hipofisaria, ACV isquémico, neumocefalia)<sup>1</sup>.

### ***Patología ocular: “painful eye” ojo doloroso, síntomas autonómicos***

El dolor o eritema ocular, epífora, congestión nasal y rinorrea ocurren también en otras cefaleas primarias llamadas trigéminoautonómicas (TAC) (clúster, hemicránea paroxística y continua, cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo/cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas autonómicos craneales conocidas como SUNCT/SUNA (por sus siglas en inglés)<sup>5</sup>. Las cefaleas TAC son infrecuentes, con prevalencia a un año para clúster de 53/100.000 habitantes<sup>5</sup>. Si bien la proporción de cefaleas TAC que tienen alguna causa secundaria se desconoce, se recomienda que a los pacientes con clínica similar siempre se le haga al inicio una RMN cerebral para descartar patología de fosa posterior, hipofisaria o del seno cavernoso<sup>5</sup>. Cualquier presentación atípica se asocia más con causas secundarias, pero incluso con una clínica típica de cefalea tipo clúster por ejemplo puede deberse a alguna lesión estructural<sup>5</sup>. Se deben considerar diagnósticos alternos oftalmológicos como glaucoma, inflamatorios y corneales<sup>5</sup>.

### ***Postraumáticas***

Dependiendo del tiempo del trauma se clasifica como bandera naranja o roja<sup>5</sup>; si la duración de la cefalea es crónica es una bandera naranja<sup>5</sup>; si la cefalea ocurre directamente en relación con el trauma es una señal de alarma<sup>5</sup>. Un estudio de cefalea luego de trauma en 628 pacientes con pérdida transitoria del conocimiento encontró que a las dos semanas; el 51% tuvo cefalea postraumática aguda y, a los 3 meses, el 23% tuvo cefalea postraumática crónica<sup>5</sup>.

Otro diagnóstico para considerar en pacientes con cefalea aguda, sobre todo después de un trauma o esfuerzo es la disección arterial de las porciones cervicales de las arterias carótidas o vertebrales<sup>19</sup>. Existen casos muy claros con traumatismo de cabeza o cuello seguido de cefalea y déficits neurológicos focales transitorios o permanentes, pero la mayoría de los casos son más sutiles<sup>19</sup>. Existen otras manifestaciones neurológicas como AIT, síndrome de Horner ipsilateral, neuropatía craneal, pérdida transitoria de la visión monocular, tinnitus pulsátil (que corresponde a un soplo carotídeo en la exploración) y disgeusia<sup>19</sup>. Para diagnosticar una disección se puede utilizar angiografía por TC o por RMN<sup>19</sup>.

### Patología del sistema inmune

Los pacientes con inmunosupresión como infección por VIH, cáncer o en manejo con fármacos inmunosupresores con cefalea aguda están en riesgo de una etiología infecciosa<sup>1</sup>. Las etiologías para pensar incluyen infecciones virales, bacterianas, parasitarias y micóticas de las meninges y el parénquima cerebral, así como lesiones ocupantes de espacio; empiema subdural, absceso cerebral y granulomas<sup>1</sup>. La infección criptocócica a menudo se asocia con PIC notablemente elevada y papiledema<sup>1</sup>.

La cefalea es muy frecuente en pacientes con VIH (34% al 61%)<sup>5</sup>. La incidencia de infecciones oportunistas aumenta si el recuento de CD4 es  $\leq 200$  células/ $\mu\text{L}$ <sup>1</sup>. Las etiologías más comunes en el VIH avanzado son la toxoplasmosis cerebral, el linfoma primario del SNC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>1</sup>.

### Pastillas (painkiller overuse): sobreuso de analgésicos o nuevo fármaco

El uso excesivo de analgésicos es la causa más común de cefalea secundaria y aunque no es una entidad grave, se considera bandera roja ya que se trata de manera distinta<sup>3</sup>. La prevalencia en la población adulta es del 0,5% al 7,2%<sup>3</sup>. El retiro del fármaco en sobreuso puede revertir la cefalea crónica a episódica en hasta el 70% de los pacientes<sup>3</sup>.

La prescripción de cualquier fármaco puede asociarse con el desarrollo de una cefalea de *novo*<sup>3</sup>. Los fármacos que más ocasionan cefalea secundaria son los donantes de óxido nítrico, inhibidores de la fosfodiesterasa, la intoxicación por monóxido de carbono o por histamina de fuentes alimentarias, el uso de cocaína, hormonas exógenas y agentes vasopresores agudos<sup>3</sup>. El fenotipo de una cefalea inducida por medicamentos puede ser idéntico al de una cefalea primaria, sobre todo a migraña, por lo que se requiere establecer una relación temporal muy exacta entre el inicio de la cefalea y el consumo del medicamento<sup>3</sup>. Además, se debe pensar en cefalea relacionada con abstinencia de sustancias, como cafeína, opioides y estrógenos<sup>3</sup>.

### Consideraciones

Se realizó una aproximación a la sensibilidad de varias señales de alarma. Sin embargo, la especificidad es más difícil de evaluar debido a que la mayoría de los estudios de síntomas clínicos se basan en estudios retrospectivos de pacientes con cefalea secundaria conocida. La literatura está representada por estudios centrados en el diagnóstico de la HSA y debe tener en cuenta que existen otras causas inusuales de cefalea aguda grave que pueden requerir diagnóstico y tratamiento urgente.



## Conclusiones

La cefalea es uno de los principales motivos de consulta en urgencias y la detección de causas graves se basa en señales de alerta que no se han estudiado lo suficiente<sup>5</sup>. Aunque lo que provoca mayor ansiedad en los pacientes es el riesgo de un tumor cerebral, que en pacientes con cefalea sin antecedentes de neoplasia es <0,1%<sup>5</sup>.

Hasta el desarrollo sistemático de biomarcadores específicos de cefalea, la detección de cefalea de alto riesgo se puede realizar mediante una adecuada historia clínica con las señales de alerta más estudiadas, siendo la lista SNNOOP10 el posible enfoque con alta sensibilidad<sup>5</sup>. Recordar que una cefalea primaria preexistente no excluye una causa de cefalea secundaria concomitante y potencialmente peligrosa<sup>1</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Kopel D, Peeler C, Zhu S. Headache Emergencies. *Neurol Clin*. 2021;39(2): 355-72. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.01.003>.
1. Wijeratne T, Wijeratne C, Korajkic N, Bird S, Sales C, Riederer F. Secondary headaches - red and green flags and their significance for diagnostics. *eNeurologicalSci*. 2023;32: 100473. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2023.100473>.
3. Chu K, Howell T, Keijzers G, Furyk J, Eley R, Kinnear F, et al. Acute Headache Presentations to the Emergency Department: A Statewide Cross-sectional Study. *Acad Emerg Med*. 2017;24(1):53-62. <https://doi.org/10.1111/acem.13062>.
4. Lebedeva E, Lebedeva E, Ushenin A, Gurary N, Gilev D, Olesen J. Sentinel headache as a warning symptom of ischemic stroke. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01140-3>.
5. Do T, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson S, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice. *Neurology*. 2019;92(3): 134-44. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006697>.
6. García-Azorín D, Abelaira-Freire J, González-García N, Rodríguez-Adrada E, Schytz H, Barloese M, et al. Sensitivity of the SNNOOP10 list in the high-risk secondary headache detection. *Cephalalgia*. 2022;42(14):1521-31. <https://doi.org/10.1177/03331024221120249>.
7. Tanganelli P. Secondary headaches in the elderly. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl.1):s73-6. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0277-6>.
8. Aaseth K, Grande R, Kværner K, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell M. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008;28(7):705-13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x>.
9. Starling A. Diagnosis and Management of Headache in Older Adults. *Mayo Clin Proc*. 2021;93(2):252-62. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.002>.
10. Perry J, Stiell I, Sivilotti M, Bullard M, Hohl C, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013;310(12): 1248-55. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278018>.
11. Steiner T, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor E, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>.

12. Dilli E. Thunderclap Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(4): 437. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0437-9>.
13. Bahra A. Other primary headaches-thunderclap-, cough-, exertional-, and sexual headache. *J Neurol.* 2020;267(5): 1554-66. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09728-0>.
14. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner T. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0839-1>.
15. Wolf S, Byyny R, Carpenter C, Diercks D, Gemme S, Gerardo C, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Headache. *Ann Emerg Med.* 2019;74(4): e41-74. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.009>.
16. Starling A, Tepper S, Marmura M, Shamim E, Robbins M, Hindiyeh N, et al. A multicenter , prospective , single arm , open label , observational study of sTMS for migraine prevention ( ESPOUSE Study ). *Cephalalgia.* 2018;38(6):1038-48. <https://doi.org/10.1177/0333102418762525>.
17. Thurtell M. Update in the Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol Clin NA.* 2021;39(1): 147-61. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.09.008>.
18. Upadhyaya P, Ailani J. A Review of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(5):22. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0938-7>.
19. Kopel D. Headache Emergencies. *Neurol Clin NA.* 2021;39(2): 355–72. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.01.003>.
20. Wang H, Simonson T, Greco W, Yuh W. Brain MR imaging in the evaluation of chronic headache in patients without other neurologic symptoms. *Acad Radiol.* 2001;8(5): 405-8. [https://doi.org/10.1016/S1076-6332\(03\)80548-2](https://doi.org/10.1016/S1076-6332(03)80548-2).
21. Sandoe C, Lay C. Secondary Headaches During Pregnancy: When to Worry. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(6):27. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0944-9>.
22. Robbins M, Farmakidis C, Dayal A, Lipton R. Acute headache diagnosis in pregnant women. *Neurology.* 2015;85(12): 1024-30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001954>.





## Tratamiento de la migraña

**Natalia Hernández Beltrán**

*MD., Neuróloga Clínica, SPc. en Dolor Craneofacial – U. Rosario*

**Laura Quintero Gutiérrez**

*MD. – U. Pontificia Bolivariana*

**Natalia Triana Gallo**

*MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.*

**Valentina Serna Loaiza**

*MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.*

La migraña es considerada una de las enfermedades neurológicas más frecuentes<sup>1</sup>. Se estima que el 10% de la población mundial tiene migraña con prevalencia del 18% al 23% en las mujeres y del 7,8% al 10% en hombres; en Canadá y Estados Unidos corresponde a 1,2 millones de ingresos a urgencia<sup>1,2</sup>. En Colombia la prevalencia se encuentra entre 3,2% y 9,8%<sup>3</sup>. Es la segunda condición más discapacitante después del dolor lumbar y la primera causa de discapacidad neurológica en niños y adolescentes, la segunda en adultos después del ACV<sup>4</sup>. Hasta en el 70% de los pacientes hay deterioro de las relaciones interpersonales y en el 78% limitación de sus actividades cotidianas<sup>5</sup>, generando gran costo para la sociedad por los gastos en la atención médica y la pérdida de tiempo productivo<sup>1,2</sup>.

El tratamiento ambulatorio con un manejo preventivo y terapia de rescate individualizada es la del base tratamiento de la migraña. Sin embargo, solo el 22% de los pacientes con migraña usa un medicamento específico para la migraña y tan solo el 29% de los pacientes se encuentran muy satisfechos con su tratamiento<sup>6</sup>.

Los avances en la comprensión de su fisiopatología han revolucionado el tratamiento, incorporando terapias innovadoras como los moduladores del péptido relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP) junto a enfoques tradicionales con analgésicos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y triptanes. La personalización de los tratamientos basada en las características del paciente y su respuesta terapéutica es clave para su eficacia<sup>6</sup>.

Este capítulo analiza las estrategias de manejo agudo y preventivo, proporcionando herramientas prácticas basadas en la evidencia para optimizar la atención, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el impacto social y económico de esta enfermedad prevalente.

Tratamiento agudo

Se recomienda ingresar por urgencias al paciente que consulte con las siguientes condiciones: náuseas o vómitos, deshidratación, dependencia de opioides o barbitúricos que requieren desintoxicación, falla en el manejo ambulatorio o estado migrañoso<sup>4</sup>. Los objetivos en el manejo del paciente con cefalea en urgencias consisten en: 1) hidratar al paciente y aliviar el dolor, 2) descartar una causa secundaria, 3) definir estrategias de manejo a futuro.

Al ingreso de urgencias hasta 1/3 de los pacientes con dolor de cabeza refieren que no han tomado ningún medicamento, por lo que podrían ser manejados con un AINE o triptán de forma inicial<sup>7</sup>. El tratamiento debe ser individualizado según los síntomas, la presencia o no de náuseas y la intensidad del dolor<sup>6</sup>. Algunos de los medicamentos usados se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Manejo analgésico farmacológico de migraña en urgencias

| Medicamento                    | Dosis                                                                            | Efectos adversos                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Solución salina                | Bolo de 1000 a 1500 mL o infusión continua de 80 a 100 mL/h                      | NA                                                                |
| Ketorolaco                     | 30 mg IV o 60 mg IM cada 8 a 12 h                                                | Náuseas, gastritis                                                |
| Sumatriptán                    | 50 a100 mg oral                                                                  | Dolor torácico, rash en sitio de inyección, debilidad             |
| Naratriptan                    | 2,5 mg oral                                                                      |                                                                   |
| Metoclopramida                 | 10 mg IV cada 8 h                                                                | Acatisia, distonía                                                |
| Dexametasona <sup>8</sup>      | 4 mg cada 24 h                                                                   | Necrosis avascular                                                |
| Sulfato de magnesio            | 1 g IV diluido en 100 mL de SSN 0,9% y pasar en 4 h cada 12 h                    | Hipotensión                                                       |
| Ácido valproico                | 500 a 1000 mg diluidos en 50 mL SSN0,9% infundidos en 30 min cada 8 h por 3 días | Encefalopatía e hiperamonemia asociado al uso conjunto topiramato |
| Difenhidramina                 | 12,5 a 25 mg IV cada 8 h                                                         | Somnolencia                                                       |
| Haloperidol                    | 2 a 5 mg IV                                                                      | Acatisia, distonía somnolencia                                    |
| Lidocaína sin epinefrina al 1% | Infusión 1 a 2mg/kg/h durante 12 horas                                           | Bradicardia, hipotensión, tinnitus                                |

Fuente: adaptado de Rozen T. Emergency Department and Inpatient Management of Status Migrainosus and Intractable HeadacheContinuum (Minneap Minn) 2015<sup>9</sup>.



Se desarrollará el manejo agudo de la migraña siguiendo un enfoque basado en preguntas clave, alineadas con las recomendaciones globales de práctica clínica para el tratamiento farmacológico agudo de la migraña de la International Headache Society (IHS) 2024<sup>10</sup>. Estas preguntas servirán como guía para detallar estrategias basadas en evidencia, destacando las mejores prácticas actuales y proporcionando una base sólida para la implementación clínica en diversos contextos<sup>10</sup>.

### *1. ¿Se deben utilizar los triptanes cuando los AINE no son efectivos?*

En los pacientes con migraña que no tienen respuesta a los AINE a dosis apropiadas e iniciados de manera temprana durante el ataque de dolor se debe cambiar el tratamiento por un triptán en el siguiente ataque si no hay contraindicaciones.

Los triptanes son medicamentos específicos para la migraña, agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>. Incluyen siete moléculas: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan y zolmitriptan. Son considerados medicamentos de primera línea y al compararse con medicamentos como aspirina, acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y combinaciones con metoclopramida han demostrado ser igual o más efectivos en la mejoría del dolor a las dos horas. No hay evidencia que indique que los pacientes que no tienen respuesta al acetaminofén o AINE tengan menor probabilidad de mejorar con los triptanes<sup>10</sup>.

### *2. Si los triptanes son parcialmente efectivos, ¿se debe aumentar la dosis en la siguiente crisis?*

Se considera respuesta parcial al tratamiento con triptanes cuando a las dos horas de haberlo administrado hay mejoría incompleta del dolor, recurrencia del dolor una vez había mejorado o requerimiento de otro medicamento de rescate.

Para los pacientes que presentan esta situación se ha propuesto aumentar la dosis a lo máximo recomendado para cada molécula en la próxima crisis, si, aun así, la respuesta al dolor es parcial se sugiere cambiar la vía de administración. Si se han utilizado tres triptanes diferentes, se debe pensar en cambiar el medicamento para la siguiente crisis. Sin embargo, la mejoría del dolor dependiente de la dosis no es significativa y puede aumentar los eventos adversos<sup>10</sup>.

Antes de pensar en el aumento de las dosis se debe verificar que su administración sea lo más rápido posible posterior al inicio del dolor y que sea eficaz en mejorar el dolor en al menos tres o cuatro crisis. Para la mayoría de las personas con migraña es mejor cambiar el tratamiento agudo de la migraña que aumentar la dosis de los triptanes<sup>10</sup>.

### *3. Si no hay respuesta al primer triptan, ¿se debe cambiar por otro?*

Los triptanes se consideran medicamentos de primera línea en crisis de dolor moderadas a severas. Se puede decir que una crisis de dolor fue tratada de manera efectiva cuando hay mejoría del dolor en las primeras dos horas de iniciado el tratamiento y, esta persiste por 24 a 48 horas<sup>10</sup>. Se

habla de recurrencia cuando el dolor regresa en las siguientes 48 horas después de haber estado libre de este.

Por el contrario, se considera resistencia a los triptanes cuando falla el tratamiento a dos de ellos y, refractariedad cuando fallan tres y al menos uno fue subcutáneo. Cuando un paciente no tiene mejoría del dolor con un triptán a dosis adecuadas con la vía de administración adecuada y en el tiempo indicado en dos o tres ataques, se recomienda cambiar de molécula. Esta estrategia puede usarse con máximo 3 triptanes<sup>10</sup>.

#### 4. En los pacientes que tienen migraña con náuseas o vómito, ¿se deben combinar los antieméticos con analgésicos?

Las náuseas y el vómito son uno de los síntomas más frecuentes asociados a las crisis de migraña, en estos pacientes se sugiere combinar AINE o triptanes con antieméticos si no están contraindicados con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento. Se recomiendan como terapia complementaria de primera línea, son bien tolerados y tienen pocos efectos adversos<sup>10</sup>.

Los antieméticos recomendados son: metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, haloperidol, droperidol y olanzapina.

#### 5. Si los triptanes son parcialmente efectivos, ¿se deben combinar AINE con triptanes?

Se sugiere combinar sumatriptán (50 a 100 mg) con naproxeno (550 mg) como primera opción, también es adecuado usar otros AINE de liberación inmediata. La combinación anterior se ha evaluado en múltiples estudios aleatorizados y ha demostrado ser mejor que cada medicamento solo y que el placebo<sup>10</sup>.

#### 6. ¿Qué rol tienen los gepantes y el lasmiditan en las crisis de migraña?

Los gepantes son antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el lasmiditan es un agonista selectivo de los receptores de serotonina 5-HT<sub>1F</sub>. Ambos son una opción de tratamiento en los pacientes que no tienen buena respuesta a los triptanes solos o en combinación que no tiene buena tolerancia o tienen contraindicaciones<sup>10</sup>. Hasta la fecha los gepantes no se han asociado con riesgo de cefalea por sobreuso de analgésicos.

#### 7. ¿Los ergotamínicos son una opción en las crisis de migraña?

En múltiples estudios han demostrado su eficacia y tienen menos riesgo de recurrencia de la cefalea cuando se comparan con los triptanes. Sin embargo, tienen baja biodisponibilidad, alto riesgo de inducir cefalea por sobreuso de analgésicos, muchas interacciones medicamentosas y efectos adversos con su uso frecuente (náuseas, vómito, estenosis arterial, infarto agudo de miocardio, lesiones en las válvulas cardíacas, úlceras ano-rectales, fibrosis y estenosis anal)<sup>10</sup>. El uso de los ergotamínicos se considera cuando otros medicamentos para el manejo agudo de la migraña con mejor perfil de seguridad han fallado.



8. *¿Cuál es el tiempo recomendado para administrar el manejo agudo?*

Tanto en la migraña con y sin aura, los medicamentos deben ser iniciados lo más pronto posible en la fase de dolor y cuando este sea de una intensidad leve. Es importante explicar a los pacientes el riesgo que existe de cefalea por sobreuso de analgésicos. Iniciar los medicamentos en una fase tardía cuando ya ha ocurrido la sensibilización central o en la fase de aura disminuye la eficacia de los triptanes y aumenta el riesgo de sobreuso. Estudios recientes han reportado que el uso de ubrogepant durante la fase prodrómica es efectivo para prevenir la aparición de la cefalea<sup>10</sup>.

9. *¿Cuáles son las opciones de tratamiento para los pacientes que presentan vómito de manera temprana?*

Se pueden usar medicamentos intranasales como sumatriptán, zolmitriptán, zavegepant o sumatriptán subcutáneo. Escoger uno u otro depende de la disponibilidad, el costo y la preferencia del paciente. Si los medicamentos anteriores no están disponibles se pueden usar antieméticos con triptanes o AINE<sup>10</sup>.

10. *¿Cómo se pueden tratar las recaídas, luego de haber tenido un tratamiento exitoso inicial?*

Del 15% al 40% de los pacientes que son tratados con triptanes pueden tener recaídas en las primeras 16 horas. Es importante saber que siempre se debe esperar al menos dos horas desde la primera dosis antes de asumir que hubo una recaída. Cuando esto ocurra se puede administrar una segunda dosis del mismo medicamento, si esto no funciona, se sugiere cambiar a otro de diferente clase<sup>10</sup>.

Si las recaídas con los triptanes son frecuentes, se recomienda cambiar a una molécula con mayor tiempo de vida media como naratriptán o frovatriptán o combinarlos con un AINE de liberación prolongada<sup>10</sup>.

11. *¿Cómo se trata el estatus migrañoso?*

El estatus migrañoso se define como una crisis que dura más de 72 horas con remisiones del dolor que pueden durar hasta 12 horas, sea por administración de medicamentos o por conciliar el sueño.

En el servicio de urgencias se recomienda el uso de medicamentos intravenosos como AINE (ketorolaco 30 mg o aspirina) y agentes antidopaminérgicos, también sumatriptán subcutáneo y proclorperazina. El uso de esteroides es controversial, pero se recomienda cuando los medicamentos de primera línea han fallado<sup>10</sup>.

Los bloqueos de nervios periféricos, sulfato de magnesio intravenoso, valproato de sodio y dihidroergotamina se pueden considerar cuando los demás medicamentos no han sido efectivos, no están disponibles o están contraindicados. Los opioides no están recomendados<sup>10</sup>.

12. *¿Cuál es el número máximo de días que se puede administrar la terapia aguda para evitar el riesgo de cefalea por sobreuso de analgésicos?*

La cefalea por sobreuso de analgésicos se define como un dolor que se presenta >15 días del mes y que requiere el uso de medicamentos 10 a 15 días del mes dependiendo del agente utilizado. Para evitarla estos deben utilizarse menos de 2 a 3 días por semana y no más de 10 días al mes. En los pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar este tipo de cefalea se prefiere el uso de gepantes<sup>10</sup>.

13. *¿Qué medicamentos se prefieren durante el embarazo y la lactancia?*

- **Acetaminofen:** es un medicamento seguro durante el embarazo y la lactancia. No se asocia a problemas en el neurodesarrollo, tiene excreción escasa por la leche materna y puede ser metabolizado sin problema por los neonatos y lactantes.

- **AINE:** tienen riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas por lo cual no se recomienda su uso durante el embarazo. Son compatibles con la lactancia y no tienen efectos adversos en los bebés, el más seguro es el ibuprofeno porque tiene baja excreción por la leche materna y su vida media es corta.

- **Triptanes:** se recomienda el uso de sumatriptán durante el embarazo, los demás no tienen estudios. No hay datos sobre la seguridad de estos medicamentos durante la lactancia.

- **Antieméticos:** es seguro utilizar metoclopramida durante el embarazo y la lactancia.

14. *¿Qué medicamentos pueden utilizarse en los niños y adolescentes?*

En esta población los ataques de migraña suelen ser más cortos, bilaterales y con predominio de síntomas gastrointestinales. Se recomienda el uso de acetaminofén e ibuprofeno. Los triptanes se consideran una terapia de segunda línea, los más estudiados en esta población han sido el rizatriptán y el sumatriptán nasal.

Los antieméticos se recomiendan en casos de dolor refractario dado que tienen mayor riesgo de efectos extrapiramidales. Los ergotamínicos, ácido valproico y magnesio se pueden usar en el servicio de urgencias para tratar estatus migrañoso.

15. *¿Qué medicamentos se prefieren en los pacientes mayores de 65 años?*

La primera línea es el acetaminofén, luego la aspirina y los AINE monitorizando efectos adversos gastrointestinales, renales y hepáticos. Los antieméticos se usan con precaución por el riesgo de efectos extrapiramidales, mareo y fatiga. Además, están contraindicados en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Los ergotamínicos y triptanes, no son los medicamentos de elección por el riesgo de vasoconstricción, pero podrían ser una opción en pacientes sin comorbilidades cardiovasculares o con un adecuado control de estas.





16. *¿Cuál es el tratamiento recomendado en personas con ACV o HTA mal controlada?*

La primera opción es el acetaminofén seguido de lasmiditan o gepantes. Es posible usar AINE siempre y cuando los pacientes no estén usando antitrombóticos de manera concomitante; los antieméticos con útiles. Los triptanes se pueden usar con precaución si las comorbilidades cardiovasculares están controladas y no hubo respuesta a los medicamentos de primera línea. Los ergotamínicos siempre deben evitarse.

17. *¿Cuál es el tratamiento para la migraña menstrual?*

La migraña menstrual (MM) incluye dos condiciones:

- **MM pura:** ocurre exclusivamente en el día 1 +/- 2 de la menstruación en al menos dos o tres ciclos.
- **Migraña relacionada con la menstruación:** ocurre en el día 1 +/- 2 de la menstruación en al menos dos o tres ciclos, pero también se presenta en otros momentos.

Si no hay contraindicaciones, se pueden usar triptanes como primera línea, también antieméticos, AINE y ergotamínicos. Si no funcionan en monoterapia es posible implementar combinaciones de medicamentos<sup>10</sup>.

Las mujeres que no tienen un completo beneficio del manejo abortivo de la MM y que tienen ciclos regulares, son candidatas al tratamiento preventivo a corto plazo; naproxeno o ácido mefenámico, uno o dos días antes del inicio de la menstruación y se continúa por todo el período<sup>10</sup>.

### **Tratamiento preventivo**

El manejo de la migraña no debe limitarse al tratamiento sintomático, ya que este resulta insuficiente para un porcentaje significativo de pacientes. Se estima que hasta el 25% de los pacientes que consultan por migraña requieren tratamiento preventivo<sup>11</sup>.

*¿Cuáles son los objetivos de dar un tratamiento preventivo?*

- Reducir la frecuencia y la duración de las crisis.
- Disminuir la intensidad de los episodios haciéndolos más tratables.
- Mejorar la calidad de vida y la funcionalidad del paciente.

*¿Cuáles son las indicaciones de iniciar tratamiento preventivo?*

De acuerdo con las recomendaciones de la International Headache Society Global<sup>12</sup>, las principales indicaciones para iniciar un tratamiento preventivo son:

- Frecuencia:  $\geq 4$  crisis de migraña al mes.
- Impacto funcional: cuando la migraña interfiere en la vida personal, social o laboral según la percepción del paciente.
- Ineficacia del tratamiento agudo óptimo: cuando este no logra aliviar la migraña de manera adecuada.
- Uso frecuente de tratamiento agudo: cuando los medicamentos agudos son utilizados con alta frecuencia para tratar los episodios.

### Otras indicaciones adicionales<sup>13</sup>.

- Crisis menos frecuentes pero severas: episodios prolongados como migraña menstrual, con mala respuesta o intolerancia a medicamentos sintomáticos.
- Crisis con complicaciones: auras prolongadas, hemiparesia, afasia, síntomas de tronco encefálico (coma, diplopía) o crisis epilépticas asociadas a migraña.
- Discapacidad severa en las actividades diarias: evaluada mediante escalas como MIDAS (Migraine Disability Assessment) o HIT-6 (Headache Impact Test questionnaire).
- Factores de riesgo de cronificación: historia de ataques frecuentes o exposición a factores de riesgo como obesidad, ansiedad, depresión, trastornos del sueño o uso inadecuado de analgésicos. Preferencia del paciente: deseo explícito de reducir la carga de la migraña en su vida diaria.

El tratamiento ofrecido debe ser individualizado, teniendo en cuenta las características de la migraña, las preferencias del paciente y las comorbilidades presentes. Las escalas de calidad de vida e incapacidad, junto con entrevistas estructuradas son herramientas clave para guiar el inicio del tratamiento preventivo<sup>13</sup>.

### ¿Cuáles son las opciones de tratamiento preventivo?

Una vez decidimos iniciar tratamiento preventivo, lo podemos categorizar en medidas no farmacológicas y medidas farmacológicas<sup>12</sup>.

### Intervenciones no farmacológicas

- Modificación de hábitos de vida: su implementación tiene impacto significativo en el control de la migraña. Entre las recomendaciones se incluyen: evitar largos períodos de ayuno, mantener horarios regulares de sueño, realizar actividad física de manera constante y manejar el estrés de forma efectiva, evitar el consumo de alimentos con glutamato monosódico, nitratos/nitritos (presentes en alimentos procesados), quesos añejos y edulcorantes artificiales. En cuanto a la cafeína, tanto su consumo excesivo como la abstinencia abrupta pueden relacionarse con el inicio de migrañas<sup>13</sup>.
- Identificación y evitación de factores de riesgo: existen diversos elementos que pueden favorecer la progresión de la migraña hacia formas crónicas. Entre ellos destacan: obesidad, trastornos del



sueño (p. ej. síndrome de apnea-hipopnea del sueño), presencia de comorbilidades psiquiátricas, uso inadecuado o excesivo de analgésicos, sexo femenino, condiciones socioeconómicas desfavorables, enfermedades dolorosas coexistentes, antecedentes de traumatismos craneales o cervicales, tratamientos agudos que no son efectivos y alodinia cutánea<sup>14</sup>.

**Intervenciones farmacológicas**

Las intervenciones farmacológicas las podemos dividir en tratamiento oral, anticuerpos monoclonales, toxina botulínica tipo A y bloqueos anestésicos. La elección de la terapia debe estar basada en el tipo de migraña (episódica o crónica) además se debe tener en cuenta los efectos adversos y las comorbilidades<sup>14</sup>.

-*Tratamiento oral:* aunque los fármacos orales siguen siendo útiles, su adherencia es menor comparada con tratamientos inyectables debido a efectos adversos, complejidad en el esquema de tratamiento y falta de educación de los pacientes. En migraña crónica, la adherencia oscila entre 26% a 29% a los 6 meses y entre 17% a 20% a los 12 meses<sup>15,16</sup>. La tabla 2 resume las terapias orales preventivas para migraña y la tabla 3, las terapias preferidas según comorbilidades.

**Tabla 2. Terapias preventivas para la migraña de uso oral**

| Compuestos                       | Dosis mínima (mg) | Dosis recomendada (mg) | Dosis máxima (mg) |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| Betabloqueantes                  |                   |                        |                   |
| Propranolol                      | 40                | 60                     | 160               |
| Atenolol                         | 50                | 100                    | 200               |
| Metoprolol                       | 50                | 100                    | 200               |
| Nebivolol                        | 2,5               | 5                      | 10                |
| Antiepilépticos/neuromoduladores |                   |                        |                   |
| Topiramato                       | 50                | 100                    | 200               |
| Ácido valproico                  | 300               | 600                    | 1500              |
| IECA y ARA-II                    |                   |                        |                   |
| Lisinopril                       | 5                 | 10                     | 20                |
| Candesartán                      | 8                 | 16                     | 32                |
| Antagonistas del calcio          |                   |                        |                   |
| Flunarizina                      | 2,5               | 5                      | 10                |
| Antidepresivos                   |                   |                        |                   |
| Amitriptilina                    | 10                | 25                     | 75                |
| Venlafaxina                      | 37,5              | 50                     | 75                |

Fuente: adaptado de Grupo de Estudio de Cefaleas. Manual de práctica clínica en cefaleas: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020<sup>1</sup>.

Tabla 3. Terapias preventivas de acuerdo con las comorbilidades

| Clase/Fármaco                                             | Puede preferirse en pacientes con                                              | Evitar o usar con precaución en pacientes con                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) | Insomnio, depresión, ansiedad, dolor neuropático, cefalea tensional comórbida  | Bloqueo cardíaco, enfermedad cardiovascular significativa, retención urinaria, glaucoma no controlado (especialmente de ángulo cerrado), enfermedad prostática, manía     |
| ISRSN (ej., venlafaxina)                                  | Depresión, ansiedad                                                            | Hipertensión, insuficiencia renal                                                                                                                                         |
| Valproato                                                 | Epilepsia, manía, ansiedad, depresión comórbida                                | Enfermedad hepática, trastornos hemorrágicos, alcoholismo, obesidad, embarazo (teratógeno humano)                                                                         |
| Topiramato                                                | Epilepsia, obesidad, manía, ansiedad, temblor esencial, dependencia al alcohol | Cálculos renales, glaucoma de ángulo cerrado, pacientes con problemas cognitivos, embarazo                                                                                |
| Betabloqueantes (propranolol, metoprolol)                 | Hipertensión, angina, comorbilidad de ansiedad                                 | Asma, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, bradicardia, enfermedad de Raynaud, enfermedad vascular periférica, diabetes insulín dependiente, disfunción sexual |
| Bloqueadores de canales de calcio (flunarizina)           | Mareo, vértigo                                                                 | Depresión, enfermedad de Parkinson                                                                                                                                        |
| IECA/ARA-II (candesartán)                                 | Hipertensión                                                                   | Hipotensión, embarazo                                                                                                                                                     |
| OnabotulinumtoxinaA                                       | Migraña crónica                                                                | Disfagia preexistente, dificultades respiratorias o debilidad muscular, Miastenia Gravis                                                                                  |

Fuente: adaptado de Puledda F, Sacco S, Diener H, Ashina M, Al-Khazali H, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2024<sup>10</sup>.

-*Anticuerpos monoclonales*: los dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor han demostrado ser altamente efectivos para la prevención de la migraña episódica y crónica. Son de administración subcutánea y el primero aprobado fue el erenumab, posteriormente; galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab (intravenoso). Todos han demostrado eficacia, tolerabilidad y seguridad en los pacientes con migraña. En Colombia está disponible el galcanezumab; excelente perfil, comparable con el placebo, no atraviesan la barrera hematoencefálica ni causan daño hepático o renal. Además, tienen la ventaja de una respuesta temprana desde la primera semana. Se deben evitar en embarazo, lactancia y en pacientes con antecedentes de ictus o cardiopatía isquémica o renal<sup>16</sup>.



-La European Headache Federation (EHF) recomienda el uso de estos anticuerpos en pacientes con migraña episódica que han fallado al menos a dos preventivos, entendiendo como fallo; la ausencia de respuesta por no poder ser utilizados como consecuencia de comorbilidades, efectos adversos o mala adherencia<sup>17</sup>.

-La American Headache Society (AHS) recomienda su uso en migraña episódica, en pacientes sin respuesta (>6 semanas de tratamiento) o falta de tolerabilidad al menos a dos tratamientos preventivos. En el caso de migraña episódica de baja frecuencia (de 4 a 7 días/mes) se requeriría que el paciente presente discapacidad moderada a grave medida mediante las escalas MIDAS >11 o HIT-6 >50<sup>18</sup>.

-Según la Asociación Colombiana de Neurología estas son las recomendaciones para uso de anticuerpos monoclonales<sup>19</sup>:

-Pacientes que requieren profilaxis por migraña episódica de alta frecuencia o migraña crónica que han presentado falla terapéutica a tres moléculas de grupos farmacológicos diferentes. En pacientes con migraña crónica una de esas moléculas debe haber sido toxina botulínica aplicada según recomendaciones del protocolo PREEMPT.

-Pacientes con edades entre los 18 y 75 años.

-Migraña episódica de alta frecuencia o migraña crónica que requieren uso de terapia profiláctica y no han recibido otras terapias preventivas de primera línea, pero que presentan contraindicación a todas las opciones preventivas disponibles, en este caso, se recomendaría como primera elección.

-*Toxina botulínica tipo A (BTX-A)*: actúa bloqueando la transmisión del dolor en el sistema nervioso periférico al inhibir la liberación de neuropéptidos (CGRP, PACAP, sustancia P) y neurotransmisores (glutamato, GABA, dopamina, entre otros) en el sistema trigeminal. Es una opción efectiva y validada para la prevención de la migraña crónica, respaldada por evidencia obtenida en la práctica clínica como en ensayos controlados. Los estudios PREEMPT-1 y PREEMPT-2 demostraron reducción significativa en los días de cefalea en pacientes con migraña crónica en promedio 8,4 y 9 días, respectivamente vs. 6,6 días en el grupo placebo<sup>15</sup>.

-Otra recomendación incluye su uso en casos de migraña episódica de alta frecuencia, especialmente cuando los tratamientos orales han fallado. Se recomienda aplicar 195 U por ciclo, siguiendo el protocolo PREEMPT, con al menos tres administraciones antes de evaluar posible fallo terapéutico. Se considera una terapia bien tolerada, con efectos secundarios limitados (dolor de cuello transitorio)<sup>15</sup>.

### **Bloqueos anestésicos**

Los bloqueos del nervio occipital mayor (GONB) con anestésicos locales, con o sin corticosteroides, tienen evidencia limitada, pero pueden ser una opción en la prevención de migrañas incluida su aplicación en mujeres embarazadas. Los resultados de su eficacia varían entre estudios y no se ha establecido diferencias del uso de anestésicos locales solos vs. con corticoesteroides<sup>12</sup>.

## Otras terapias

Existen diferentes blancos terapéuticos potenciales diferentes al CGRP puesto que hasta el 30% de los pacientes no responden a los medicamentos dirigidos contra este péptido. Estos nuevos blancos incluyen los receptores de glutamato metabotrópicos e ionotrópicos, canales de potasio, el PACAP, entre otros<sup>12</sup>.

### *¿Cómo y cuándo evaluamos la efectividad de los medicamentos profilácticos?*

En las personas que inician un nuevo tratamiento preventivo para la migraña hay que evaluar la efectividad después de tres meses de iniciado tratamiento, a dosis adecuadas con los tratamientos orales o con medicamentos inyectables mensuales. Si se manejan con medicamentos inyectables trimestrales como toxina botulínica o con eptinezumab (no disponible en Colombia) se deberá evaluar la efectividad en mínimo seis meses<sup>12</sup>.

Para determinar si un tratamiento es efectivo o no, debería ser guiado por las siguientes recomendaciones:

- Disminución  $\geq 50\%$  en los días de migraña o de cefalea de intensidad moderada a severa al mes, basado en el uso de un diario de dolor de cabeza.
- Mejoría subjetiva clínicamente significativa reportada por el paciente o evaluado por escalas de impresión global del paciente.
- Mejora clínicamente significativa en las puntuaciones del cuestionario MIDAS o HIT-6.

### *¿Qué hacer si el tratamiento preventivo inicial no es efectivo o bien tolerado?*

Se considera cambiar a otra clase de medicamento. En individuos con múltiples fracasos farmacológicos, la opción puede ser cambiar a un tratamiento preventivo diferente en la misma clase terapéutica o a medicamentos como toxina, anticuerpos monoclonales dirigidos a CGRP y gepantes. También se puede usar terapia combinada con dos agentes preventivos, intentando usar medidas farmacológicas que ayudan en el manejo de las comorbilidades.

### *¿Cuánto tiempo debe usarse un tratamiento que es efectivo?*

El tratamiento preventivo efectivo debe continuar al menos seis meses para los medicamentos orales y 12 meses para los tratamientos no orales antes de considerar la interrupción<sup>14</sup>. Para las personas con migraña crónica hay que considerar períodos de tratamiento más largos.

La decisión de suspender un medicamento preventivo estaría supeditada en tener menos de cuatro días mensuales de migraña durante tres meses consecutivos o basados en la satisfacción del paciente con la reducción de carga de la enfermedad<sup>14</sup>.





## Referencias bibliográficas

1. Orr S, Aubé M, Becker W, Davenport W, Dilli E, Dodick D, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*. 2015;35(3): 271-84. <https://doi.org/10.1177/0333102414535997>.
2. Rescue Therapy for Acute Migraine, part 1: triptans, dihydroergotamine, and magnesium. *Headache*. 2012;52: 114-28). <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02062.x>.
3. Pradilla-Ardila G. Cefalea en urgencias: diagnóstico y tratamiento de las cefaleas primarias. *Acta Neurol Colomb*. 2008;24 (4, supl.3): 134-9. Disponible en línea en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-533340>
4. Prieto M, Sacco S, Pozo P, Tassorelli C. Migraine is the most disabling neurological disease among children and adolescents, and second after stroke among adults: a call to action. *Cephalalgia*. 2024;44(8): 3331024241267309. <https://doi.org/10.1177/03331024241267309>.
5. Dodson H, Bhula J, Eriksson S, et al. (April 06, 2018) Migraine Treatment in the Emergency Department: alternatives to opioids and their effectiveness in relieving migraines and reducing treatment times. *Cureus*. 2018;10(4): e2439. <https://doi.org/10.7759/cureus.2439>.
6. Vargas B. Acute Treatment of Migraine. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(4):1032-51. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000639>.
7. Tepper S. Acute Treatment of Migraine. *Neurol Clin*. 2019;37: 727-42. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.006>.
8. Friedman B, Solorzano C, Kessler B, Martorello K, Lutz C, Feliciano C, et al. Randomized Trial Comparing Low- vs High-Dose IV Dexamethasone for Patients with Moderate to Severe Migraine. *Neurology*. 2023;101(14): e1448-54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207648>.
9. Rozen T. Emergency Department and Inpatient Management of Status Migrainosus and Intractable Headache. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21(4):1004-17. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000191>.
10. Puledra F, Sacco S, Diener H, Ashina M, Al-Khazali H, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(8): 3331024241252666. <https://doi.org/10.1177/03331024241252666>.
11. Grupo de Estudio de Cefaleas. Manual de práctica clínica en cefaleas: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Sociedad Española de Neurología. España. Ediciones SEN. 2020.
12. Puledra F, Sacco S, Diener H, Ashina M, Al-Khazali H, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(9), 3331024241269735. <https://doi.org/10.1177/03331024241269735>.
13. Muñoz-Cerón J, Rueda-Sánchez M, Pradilla-Vesga O, Volcy M, Hernández N, Ramírez S, et al. Guía de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo de la migraña crónica, cefalea tipo tensión crónica, hemicránea continua y cefalea diaria persistente de novo. *Acta Neurológica Colombiana*. 2020;36(2): 131-49. <https://doi.org/10.22379/24224022299>.
14. Lipton R. Preventive treatment of migraine. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(2): 364-78. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001418>.
15. Láinez J, Pradilla O, Irimia P, Sobrino F, Volcy M, Kowaks P, et al. Ibero-American consensus statement on migraine treatment. *Neurology Perspectives*. 2025;5(1): 100182. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2024.100182>.
16. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, Maasen A., et al. European Headache Federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1): 76. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>.

## Cefalea por trastornos de presión del líquido cefalorraquídeo

**Reydmir López González**

*Neurólogo Clínico – U.deA.*

*SPc. en Dolor de Cabeza – U. de Copenhagen*

La cefalea es un síntoma muy frecuente en la población y la mayoría corresponden a cefaleas primarias (migraña, cefalea tipo tensión, etc.), pero hay dos tipos de trastornos de dolor de cabeza que son secundarios al aumento o disminución de la presión intracraneal que pueden ser sumamente discapacitantes y potencialmente amenazantes de la vida. Estas se sospechan cuando el paciente mejora o empeora de su cefalea al acostarse o levantarse (cefalea con cambios de posición) y que es una de las banderas rojas de cefalea.

Aunque estas enfermedades no son tan frecuentes como la migraña, no diagnosticarlo puede llevar a que el paciente tenga tratamientos no útiles, pero si se sospecha tempranamente el diagnóstico, el paciente puede ser potencialmente *curado* de su enfermedad y no tener dolor de cabeza. En este capítulo hablaremos sobre hipotensión intracraneal espontánea e hipertensión intracraneal idiopática.

### **Hipotensión intracraneal espontánea**

El paciente presenta disminución del volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) secundaria a su fuga en algún punto en la columna vertebral. En este trastorno, la principal clave clínica para sospecharlo es tener cefalea postural (cefalea que aparece o empeora al estar en posición vertical y mejora parcial o completamente al asumir posición horizontal en decúbito)<sup>1</sup>.

El LCR funciona como si fuera una piscina en el cráneo donde el cerebro está “flotando”, cuando se pierde LCR y el paciente asume la posición vertical el cerebro desciende por efecto de la gravedad y, esto hace que la duramadre posterior se traccione hacia abajo, lo que genera dolor de cabeza; este descenso cerebral y del tallo hace que aparezcan otros síntomas relacionados como: tinnitus ortostático, plenitud aural, diplopía, disfagia, disartria, nublamiento mental y trastornos cognitivos de predominio ortostático, adinamia y falta de energía, entre otros<sup>1</sup>. Estos síntomas tienden a empeorar durante el día, explicado por la posición vertical sostenida durante el día, lo que conlleva a que se fugue mayor cantidad de LCR en el tiempo<sup>1</sup>.

Clínicamente, la cefalea ortostática o postural no es el único signo clínico que haría sospechar esta patología, ya que existen cinco tipos de cefalea sospechosas de hipotensión intracraneal: 1) cefalea postural, 2) cefalea desencadenada por maniobras de valsalva, 3) cefalea en la segunda mitad del día (sugiere una cefalea postural de aparición lenta por fugas de LCR), 4) patrón de cefalea persistente



diaria de novo (un día específico inicia la cefalea y desde ese momento la cefalea es diaria), 5) patrón de cefalea tipo trueno (alcanza nivel muy intenso de dolor <1 minuto; aunque sus principales causas son la hemorragia subaracnoidea y la vasoconstricción cerebral reversible, también debería sospecharse en hipotensión intracraneal cuando no encuentren causas vasculares)<sup>1</sup>.

Solo el 30% de casos tiene un desencadenante específico: usualmente traumas mínimos por caídas, accesos de tos, deportes de contacto, estiramientos excesivos en yoga y pilates, quiropraxia, movimiento brusco en montañas rusas, actividad sexual, entre otros<sup>4</sup>

Para compensar la pérdida de LCR se aumenta su producción, pero resulta insuficiente y, por ley de Kelly-Monroe; se aumenta el flujo sanguíneo cerebral, y como las venas son más distensibles que las arterias se produce distensión e ingurgitación de los senos venosos duros, lo que distiende la hipófisis por congestión venosa y, esto disminuye el tamaño de la cisterna supraselar, se congestionan las venas de la duramadre, lo que lleva a efusión de líquido a nivel subdural y genera colecciones. Sumado a que los hematomas subdurales también pueden darse por descenso cerebral y ruptura de venas puente<sup>2</sup>.

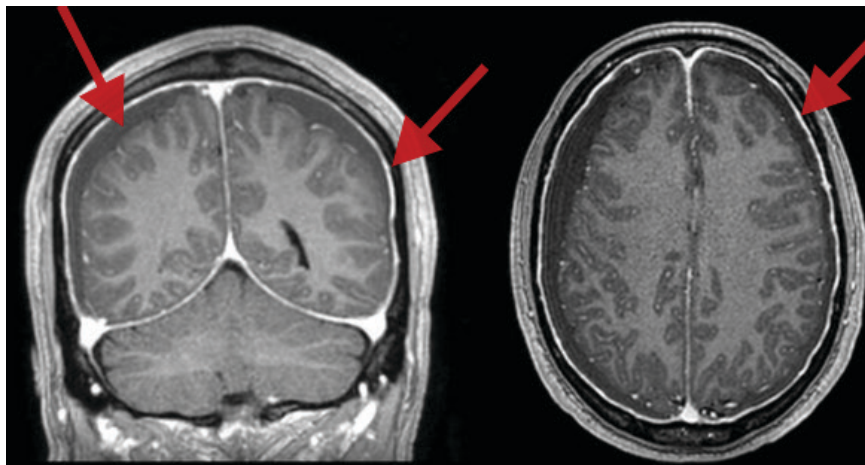
Todo esto explica los signos observados en las imágenes de resonancia magnética (RMN) cerebral. La tomografía computarizada (TAC) de cráneo solo serviría para observar la presencia de hematomas subdurales, el resto de los signos de la enfermedad solo se pueden observar por RMN. Si en un paciente encuentras hematomas subdurales bilaterales sin antecedente de trauma se debe sospechar hipotensión intracraneal<sup>2</sup>.

Frente a la sospecha, se requiere RMN contrastada con secuencias volumétricas T2 sagitales para poder buscar los signos sutiles y típicos de la enfermedad y realizar *Bern Score* (puntaje para definir la probabilidad de fugas de LCR espinal en estudios mielográficos)<sup>2</sup>:

**Signos por distensión venosa:** realce liso y difuso de la duramadre con el medio de contraste (2 puntos), ingurgitación de senos venosos duros (2 puntos), cisterna supraselar <4mm (2 puntos) (ver imagen 1).

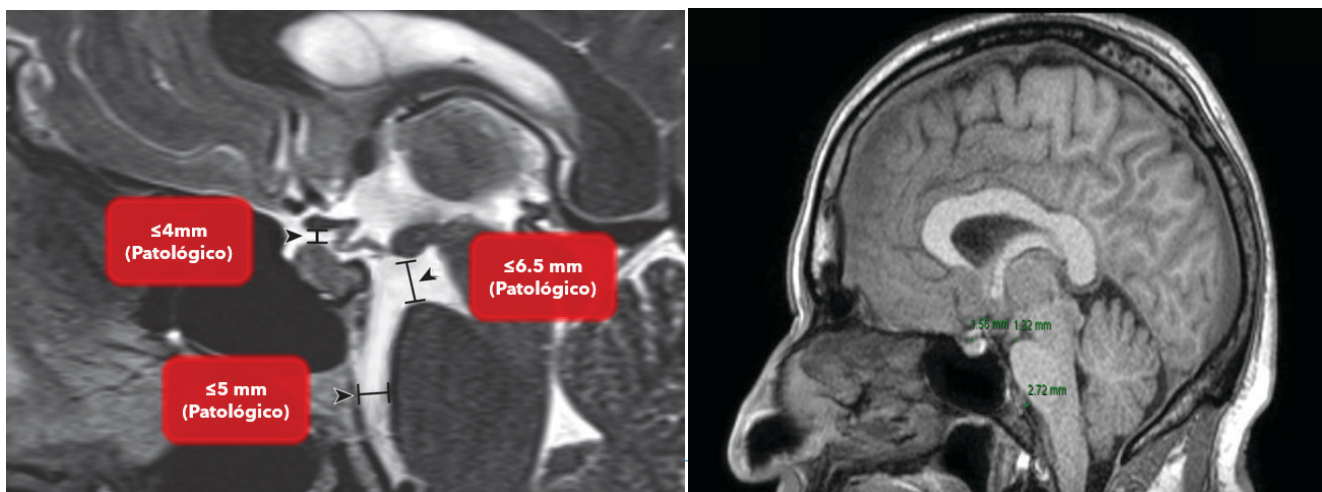
**Signos de descenso cerebral:** cisterna prepontina <5mm, distancia mamilopontina <6,5mm, y colecciones o hematomas subdurales (1 punto). De esta manera: 0 a 2 puntos (baja probabilidad de encontrar fuga de LCR), 3 a 4 puntos (moderada probabilidad) y >5 puntos (alta probabilidad de encontrar fuga de LCR espinal)<sup>2</sup> (ver imagen 2).

Imagen 1. Colecciones subdurales y realce dural (paquimeníngeo) liso y difuso



Fuente: archivo personal del autor.

Imagen 2. Signos patológicos



Signos patológicos: cisterna supraselar <4 mm, distancia mamilo pontina <6,5 mm, cisterna prepontina <5 mm.

Fuente: archivo personal del autor.

Luego se realiza RMN de columna total en la que se buscan colecciones epidurales; que al estar presentes sugieren fuga rápida por desgarro dural y, si no, se sospecha ruptura del divertículo tecal o fístula LCR-venosa. Todo esto con el fin de definir el estudio mielográfico a realizar para la búsqueda específica de la fuga<sup>3</sup>.

Las fugas se pueden dividir en tres tipos: 1) desgarro dural, en el que la duramadre se rompe y genera una colección epidural, 2) ruptura de un divertículo tecal, estas son dilataciones de las vainas de las raíces nerviosas, pueden ser frágiles y romperse (tener divertículos tecales no necesariamente especifica el sitio de fuga), 3) fístula de LCR-venosa, en el que hay una comunicación espontánea entre el LCR y una vena del plexo venoso epidural. Todas estas pueden ser demostradas bajo estudios específicos de mielografía<sup>3</sup>.



## Diagnóstico

La mielografía es un estudio en el que mediante punción lumbar se inyecta medio de contraste yodado en el espacio intratecal, el cual con posiciones especiales se va a desplazar hacia cefálico y permite observar la salida de este a través del sitio de fuga<sup>1</sup>. Tradicionalmente se ha utilizado la mielografía convencional por TAC (MieloTAC), pero tiene baja sensibilidad diagnóstica. Por lo tanto, se han realizado modificaciones en la técnica original con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico; la mielografía dinámica por TAC en decúbito (lateral y prono) en la que inmediatamente tras la aplicación del medio de contraste se toman imágenes de la columna completa para definir el sitio de fuga de LCR; la mielografía dinámica ultrarrápida en la que la imagen se toma justo en el momento en que se inyecta el medio de contraste y ayuda a definir sitio exacto de fuga rápida cuando hay colecciones epidurales y; la mielografía por sustracción digital en decúbito lateral que se usa especialmente para observar fugas LCR-venosas<sup>4</sup>.

Aunque se llame hipotensión intracraneal espontánea, solo 1/3 de los pacientes tiene presión baja ( $<6$  cm H<sub>2</sub>O) en la medición de presión de apertura de LCR en una punción lumbar, y por esto, se desaconseja este procedimiento para el diagnóstico en estos pacientes<sup>1</sup>.

## Tratamiento

Si se encuentra fuga LCR-venosa, el manejo a seguir es por vía endovascular y se trata de la embolización selectiva de la vena involucrada. Pero si la fuga de LCR es por ruptura de la duramadre, de la vaina de la raíz nerviosa o de un divertículo; se recomienda el parche hemático o con fibrina dirigido al sitio exacto de fuga<sup>8</sup> guiado por TAC para asegurar la aplicación exacta en el sitio afectado. La efectividad de estos procedimientos es ~90% , por lo que es posible lograr la curación de la enfermedad<sup>1,4</sup>.

El tratamiento sintomático puede ser parcialmente útil mientras se logran los procedimientos diagnósticos y tratamientos definitivos. Esto incluye cafeína (400 mg/día), reposo relativo en cama, en ocasiones AINES como ketorolaco 30 mg intramuscular y bloqueos anestésicos epicraneos. Pero cabe recordar, que  $<20\%$  de casos resuelven espontáneamente y, por esto, los tratamientos sintomáticos no deben ser la piedra angular del manejo de la enfermedad<sup>1,4</sup>.

## Hipertensión intracraneal idiopática

Es una enfermedad que causa cefalea y se caracteriza por la presencia de elevación de la presión intracraneal ( $>25$  cm H<sub>2</sub>O) con o sin papiledema, en ausencia de un factor causal identificable. Por lo tanto, cualquier anomalía estructural, exposición a medicamentos o drogas o alguna condición médica que pueda causar hipertensión intracraneal debe ser excluida para poder asignar el diagnóstico<sup>5</sup>. El caso típico se da en una mujer en edad reproductiva con obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Los síntomas típicos de la enfermedad incluyen cefalea hasta en el 90% de los pacientes, usualmente es opresiva o pulsátil, puede tener cualquier localización, aunque es de predominio



frontal, retroorbitaria o vértex, precipitada o empeorada con Valsalva y en la mitad de los pacientes hay síntomas acompañantes como fotofobia, sonofobia, náuseas o vómito. De hecho, casi el 70% de los pacientes tienen fenotipo similar a migraña crónica<sup>6,7</sup>.

Tradicionalmente se ha enseñado que la cefalea en la madrugada o que despierta en la noche puede relacionarse con hipertensión intracraneal, este hecho ocurre solo en una minoría de pacientes, por esto, es importante la alta sospecha diagnóstica en hipertensión intracraneal, así como en los pacientes en los que la migraña se ha cronificado y carece de respuesta a medicación<sup>5</sup>.

Otros síntomas son: tinnitus pulsátil más sintomático al estar acostado, diplopía binocular secundaria a paresia del VI nervio craneal, oscurecimientos visuales transitorios de <1 minuto y frecuentemente desencadenados por cambios posturales, visión borrosa, papiledema, dolor de espalda, dolor radicular, mareo, cervicalgia. La mayoría de los sobrediagnósticos de la enfermedad se debe al examen oftalmológico que sobreestima el papiledema, y es necesaria la evaluación por oftalmología para confirmarlo<sup>5,6</sup>.

### Diagnóstico

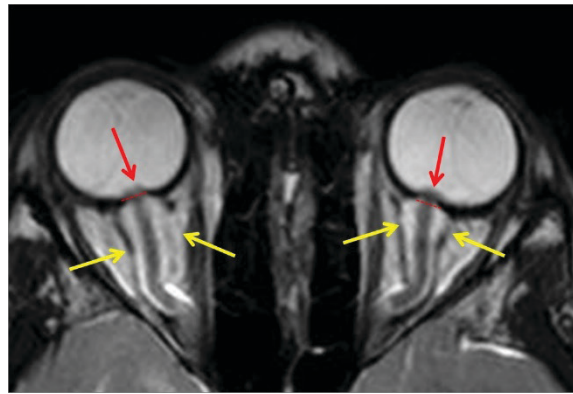
El examen neurológico usualmente es normal, a excepción de la presencia de papiledema o paresia del VI nervio craneal. La pérdida visual es reportada hasta en el 32% de pacientes usualmente con defectos en la visión periférica en forma de halo o en regiones temporales y aumento del punto ciego<sup>5,6</sup>. Para el diagnóstico se realiza RMN cerebral y medición de la presión de apertura del LCR mediante punción lumbar<sup>5,6</sup>.

La RMN debe seguir un protocolo que incluya venografía y órbitas: esta sirve para descartar masas, lesiones vasculares como trombosis de senos venosos, hidrocefalia, lesiones estructurales, y con realce meníngeo se encuentran los hallazgos sugestivos de la enfermedad como dilatación de las vainas del nervio óptico >5,8 mm, tortuosidad de los nervios ópticos, aplanamiento del polo posterior de los globos oculares, protrusión intraocular de la cabeza del nervio óptico, estenosis bilateral de senos transversos o estenosis del seno transversal dominante, y silla turca vacía. La sensibilidad y especificidad de los hallazgos varía entre estudios, no existe un hallazgo patognomónico de la enfermedad, por eso los criterios diagnósticos sugieren que se debe tener al menos tres hallazgos para que se considere la enfermedad (indicado cuando no hay papiledema)<sup>5,6</sup> (ver imagen 3).





### Imagen 3. Signos de hipertensión intracraneal



Flechas rojas: Protrusión intraocular de cabeza de nervio óptico

Fuente: archivo personal del autor.

### Imagen 4. Silla turca vacía.



Flecha roja: silla turca vacía.

Fuente: archivo personal del autor.

La punción lumbar se hace en posición decúbito lateral. Es importante tomar ciertas precauciones a la hora de tomar la presión de apertura porque la posición del paciente puede aumentar falsamente la presión intracraneal: por ejemplo, si el paciente tiene las rodillas y caderas flexionadas se aumentan 0,5 a 2 cm H<sub>2</sub>O; el cuello flexionado puede aumentar ~ 5,5 cm H<sub>2</sub>O; las rodillas y caderas flexionadas y el cuello flexionado 2 a 5 cm H<sub>2</sub>O; si al mismo tiempo tiene rodillas, caderas y cuello flexionados puede aumentar hasta 8,7 cm H<sub>2</sub>O. Doblar el cuello no aporta a la apertura de las vértebras lumbares y no mejora el posicionamiento para la punción lumbar, por esto, se desaconseja<sup>8</sup>.

Al introducir la aguja de punción lumbar y se asegure que está en el espacio intratecal, se le recomienda al paciente estirar las caderas, y medir la presión de apertura de LCR en esta nueva posición. La presión normal de LCR está entre 6 y 25 cm H<sub>2</sub>O, valores >25 cm H<sub>2</sub>O son diagnósticos de hipertensión intracraneal<sup>5</sup>. Sin embargo, en los pacientes obesos, los valores entre 25 y 30 cm H<sub>2</sub>O pueden constituir una zona gris, por ello, valores >30 cm H<sub>2</sub>O sería definitivo para el diagnóstico. Se debe examinar el LCR que usualmente tiene composición citoquímica normal en esta enfermedad<sup>5,6,8,9</sup>.

**Siempre deben descartarse causas secundarias de hipertensión intracraneal<sup>5,7</sup>:**

- Hematológicas: policitemia vera, anemia.
- Obstrucción al drenaje venoso: trombosis de senos venosos cerebrales, síndrome de vena cava superior, trombosis de vena yugular, fístulas arteriovenosas, infección previa o hemorragia subaracnoidea previa causando disminución de la absorción de LCR, presión cardíaca derecha aumentada, infecciones de mastoides y oído medio.
- Medicamentos: quinolonas, tetraciclina, doxiciclina, suspensión de glucocorticoides crónicos, derivados de vitamina A (sotretinoína y ácido transretinoico), ciclosporina, tamoxifeno, litio, implante de levonorgestrel, hormona del crecimiento, esteroides anabólicos.
- Trastornos sistémicos: enfermedad renal crónica, apnea del sueño (hipercapnia), EPOC, lupus.
- Trastornos endocrinos: insuficiencia adrenal, síndrome de Cushing, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo o hipertiroidismo mal controlados.
- Síndromes: Down, Turner, craneosinostosis.
- Masas o lesiones grandes en SNC.

Todos los pacientes deben recibir evaluación oftalmológica con TAC de coherencia óptica de nervios ópticos, campimetría computarizada y evaluación por neurooftalmología. Una vez se hace el diagnóstico, el manejo incluye iniciar acetazolamida para disminuir la producción de LCR y de forma subsecuente disminuir la presión intracraneal, se recomienda a todos los pacientes con sobrepeso u obesidad disminuir de peso, puesto que es la única terapia modificadora de la enfermedad<sup>6,7</sup>. Se ha observado que en el año previo al diagnóstico de hipertensión intracraneal los pacientes ganaron del 5% al 15% de peso, y se requiere pérdida de peso entre el 15% al 24% para lograr remisión de la enfermedad<sup>5,6,8,9</sup>.

**Tratamiento**

La acetazolamida se inicia con dosis de 250 a 500 mg cada 12 h con incrementos paulatinos hasta lograr 1000 a 2000 mg/día. Aunque puede haber mejoría de la cefalea, los estudios clínicos solo se han enfocado en la mejoría visual y, por esto, no hay recomendación clara para su efecto en el dolor de cabeza. Sus efectos secundarios son alteración del gusto, parestesias, fatiga, diarrea, entre otros<sup>5,6,8,9</sup>.

El manejo de la cefalea se basa en el fenotipo de esta, siendo útil el uso de candesartán, topiramato, toxina botulínica y anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con gen de calcitonina (CGRP). Con estos últimos, se ha reportado mejoría del 70% de la cefalea. Incluso se han observado pacientes que vienen controlados de la cefalea con el uso de erenumab (bloqueador de receptor CGRP) y que han tenido recurrencia de hipertensión intracraneal al aumentar de peso nuevamente, esto evidenciado por papiledema, pero que no recurren de la cefalea. Lo anterior ha llevado a pensar una posible implicación de CGRP en la fisiopatología de la cefalea en hipertensión intracraneal activa<sup>5,6,8,9</sup>.



Los bloqueos anestésicos epicraneos pueden ser útiles, pero hay falta de evidencia respecto a su efectividad. No se recomiendan medicamentos que puedan incrementar el peso como flunarizina, valproato, amitriptilina, beta bloqueadores<sup>5,6,8,9</sup>. Debe considerarse el manejo del sobreuso de analgésicos porque pueden perpetuar la cefalea. Adicionalmente, si hay cambios en el patrón de la cefalea, con tendencia a cefalea ortostática debe considerarse la presencia de fuga de LCR secundaria a hipertensión intracraneal<sup>1</sup>.

Respecto a punciones lumbares seriadas, solo se recomiendan si hay pérdida visual inminente. Aunque el 70% de los pacientes refieren mejoría de la cefalea tras la punción lumbar, esta mejoría frecuentemente es transitoria, ya que el volumen extraído es recuperado en menos de una hora tras el drenaje<sup>5,6,8,9</sup>.

Nuevas terapias están en curso, con los análogos de GLP-1, siendo los más promisorios porque impactan la enfermedad por disminución en el peso corporal y disminuyen la producción de LCR impactando en la enfermedad.

La derivación ventriculoperitoneal (DVP) solo se recomienda cuando hay una pérdida visual inminente. No hay estudios que sustenten el uso de DVP si solo hay cefalea. Tampoco hay literatura consistente que avale el uso extendido de *stent* de senos venosos para el manejo de la enfermedad. Podría considerarse en pacientes altamente seleccionados con estenosis de senos venosos con gradiente de presión elevado en los cuales las terapias tradicionales no han sido útiles. Aunque se ha reportado en series de casos que alrededor de 2/3 de pacientes tienen mejoría en cefalea tras la aplicación de *stent*, la falta de desenlaces consistentes en cefalea precluye su recomendación extendida<sup>5,6,8,9</sup>.

## Conclusiones

La cefalea por trastornos de presión intracraneal requiere criterio y alta sospecha clínica y su correcta identificación lleva a que se pueda lograr mejoría en estos pacientes. La labor del médico es tener la sospecha y lograr que estos pacientes puedan llegar a un centro especializado en manejo del dolor de cabeza, pues requieren tratamientos y valoraciones especializadas.

La sospecha de hipotensión intracraneal se basa en la presencia de cefalea postural. Mientras que el de hipertensión intracraneal en la presencia de cefalea crónica con fenotipo de migraña y cambios visuales. Por lo tanto, siempre se debe considerar el estudio de las banderas rojas de cefalea, ya que el 10% pueden ser cefaleas secundarias que requieren de diagnóstico oportuno para un correcto tratamiento y mejoría del paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Cheema S, Anderson J, Angus-Leppan H, Armstrong P, Butteriss D, Carlton J, et al. Multidisciplinary consensus guideline for the diagnosis and management of spontaneous intracranial hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(10): 835-43. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-331166>.
2. Dobrocky T, Grunder L, Breiding P, Branca M, Limacher A, Mosimann P, 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;76(5): 580-7. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4921>.
3. Carroll I, Callen A. Beyond myths: Transformative insights into spinal cerebrospinal fluid leaks and their role in persistent headache syndromes. *Headache*. 2024;64(3): 229-32. <https://doi.org/10.1111/head.14677>.
4. Luetzen N, Dovi-Akue P, Fung C, Beck J, Urbach H. Spontaneous intracranial hypotension: diagnostic and therapeutic workup. *Neuroradiology*. 2021;63(11): 1765-72. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02766-z>.
5. Toscano S, Lo S, Reggio E, Chisari C, Patti F, Zappia M. An update on idiopathic intracranial hypertension in adults: a look at pathophysiology, diagnostic approach and management. *J Neurol*. 2021;268(9): 3249-68. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09943-9>.
6. Mollan S, Davies B, Silver N, Shaw S, Mallucci C, Wakerley B, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(10): 1088-1100. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317440>.
7. Yiangou A, Mollan S, Sinclair A. Idiopathic intracranial hypertension: a step change in understanding the disease mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(12): 769-85. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00893-0>.
8. García-Ull J, González-García N, Torres-Ferrús M, García-Azorín D, Molina-Martínez I, Beltrán-Blasco I, et al. Diagnosis and treatment of disorders of intracranial pressure: consensus statement of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia (Engl Ed)*. 2025;40 (1): 118-37. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2024.02.009>.
9. Wang M, Bhatti M, Danesh-Meyer H. Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. *J Clin Neurosci*. 2022;95:172-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.11.029>.





# Epilepsia

## Enfoque de la primera crisis epiléptica

**Santiago Pérez Gil**

*MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.*

“Todas las personas con epilepsia convulsionan, pero no todas las convulsiones son epilepsia”<sup>1</sup>. Esta frase representa la principal duda y el punto al que se quiere llegar cuando se aborda una primera crisis epiléptica: ¿es mi paciente epiléptico?

La definición que la liga internacional contra la epilepsia (ILAE) propone para establecer si alguien es epiléptico no solo tiene una connotación médica, también denota implicaciones sociales y laborales para nuestro paciente por lo que es importante tener claro que, diagnosticar a alguien con epilepsia tiene implicaciones serias.

**Definición operativa:** se considera epilepsia cuando se producen “dos crisis no provocadas (o reflejas) separadas en periodo de más de 24 horas. Puede ser una crisis no provocada con riesgo de recurrencia a 10 años ( $\geq 60\%$ ), o hay diagnóstico de un síndrome de epilepsia”<sup>2</sup>.

**Definición conceptual:** “la epilepsia es un desorden que se caracteriza por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas. Con consecuencias cognitivas, neurobiológicas, sociales y psicosociales”<sup>2</sup>.

Diversos estudios incluido la cohorte de Rochester en 1993 con más de 2 millones de pacientes<sup>3</sup> han reportado la tendencia de la enfermedad. El estudio de Rochester encontró que la probabilidad de tener una crisis epiléptica alguna vez en la vida está entre el 8% y 10%<sup>1</sup> y de todas estas primeras crisis epilépticas entre el 30% y el 40% suceden en un contexto sintomático<sup>3</sup>, teniendo presente que la estadística pertenece a países desarrollados. En nuestro medio; las infecciones y los traumas craneoencefálicos debido a violencia o accidentes pueden jugar un rol fundamental y significativo para la incidencia de las primeras crisis epilépticas -lo que influye también en las crisis sintomáticas- quizás más elevada que la reportada.

Se propone continuar la revisión del tema con preguntas clínicas que marcarán el enfoque de la primera crisis epiléptica reduciendo la posibilidad de que un paciente que necesite tratamiento con fármacos anticrisis se vaya sin ellos y, por el contrario, tratar a alguien sin indicación y condenarlo a efectos adversos innecesarios y al estigma laboral que puede conllevar.

### **¿Estoy realmente ante una primera crisis epiléptica?**

Responder esta pregunta es fundamental, porque cambia el enfoque diagnóstico. Si la respuesta es: “no, no es la primera crisis epiléptica”; por definición operativa podríamos decir que es un paciente



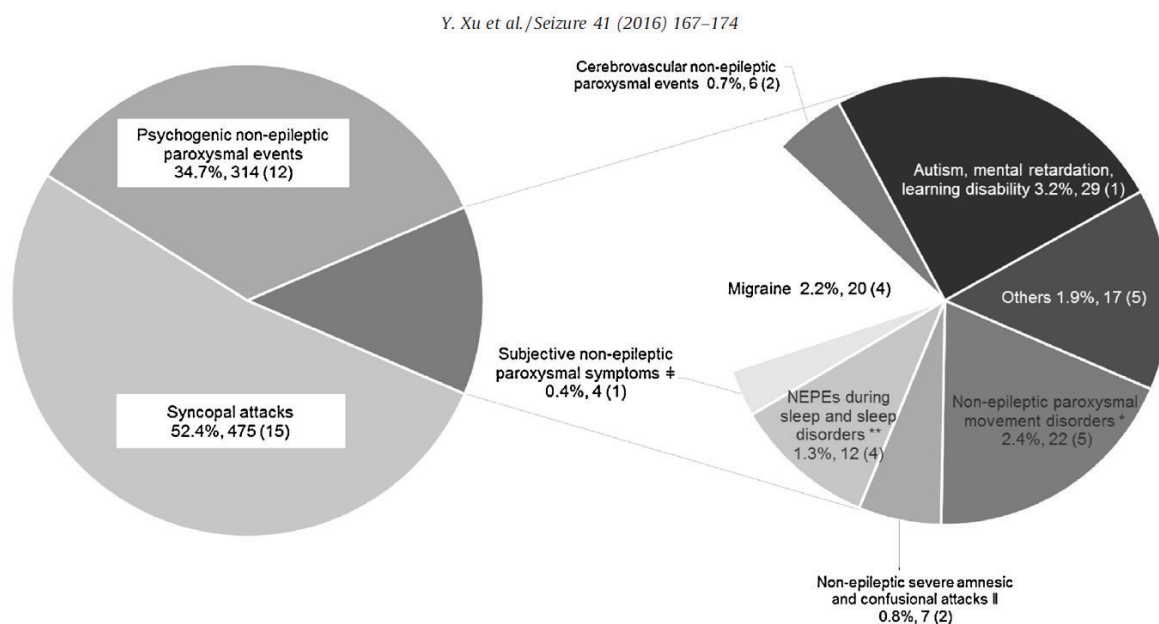


epiléptico y debe continuarse con estudios para determinar el origen de su patología. Cerca del 17% de los pacientes que consultaron en una clínica de referencia con una presunta primera crisis epiléptica tónico clónico bilateral ya habían tenido un evento previo y aumentó el porcentaje cuando nos muestran que hasta el 60% con otra semiología tuvieron un evento precedente<sup>4</sup>. El lado opuesto es que en promedio del 20% al 30% de los adultos diagnosticados con epilepsia tenían otro diagnóstico que se caracterizaba por tener eventos paroxísticos similares a crisis epilépticas<sup>5,6</sup>. Por lo que será importante agudizar las habilidades para interrogar y no conformarse con la descripción de un solo testigo.

### ¿Es una crisis epiléptica real?, ¿es un imitador?

Este es un punto fundamental y tal vez el más difícil, pues existen múltiples entidades que desafortunadamente parecen una crisis epiléptica y que, de no estar familiarizados con ellas, se puede llegar a un error diagnóstico. La Figura 1 nos muestra de manera detallada los datos de una revisión sistemática con 26 estudios<sup>6</sup> que desglosa los imitadores de crisis epilépticas más frecuentes.

**Figura 1. Imitadores de primeras crisis epilépticas**



**Fuente:** Xu Y, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure*. 2016.

Para evitar el error diagnóstico se debe tener en cuenta que será fundamental conocer algunos datos del paciente que serán sumamente útiles y que se describen como indispensables a la hora de realizar la anamnesis<sup>6</sup>, estos son:

- La semiología *ictal* (incluyendo auras que no se interrogan).
- ¿Cómo inicia?, ¿cómo termina? y ¿qué duración tuvo el evento?
- ¿Qué tipo de crisis tuvo el paciente?: focal o bilateral.

Las preguntas serán resueltas en la mayoría de los casos por los testigos que desafortunadamente reportan mal la semiología en el 80% de los casos. Con esa información se hará el diagnóstico en el mejor de los casos hasta en el 65%<sup>7</sup>. Hay tres elementos que han sido evaluados y son útiles para diferenciar una crisis epiléptica de un evento paroxístico no epiléptico con alta sensibilidad y especificidad para considerar como “real” lo que nos cuentan; inicio abrupto, ojos abiertos durante el evento o apertura ocular marcada cuando inicia, y que finalice con lo que sugiere estado post ictal (p. ej.confusión/somnolencia)<sup>7</sup>. En la tabla 1 se muestran características que ayudan en el enfoque inicial.

Tabla 1. Características que orientan a crisis epiléptica

| Características                | Comentario                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tiempo                         | Inicio abrupto, duración ~ 2 min.                                                                                                                                                  |
| Desencadenante                 | Adherencia a anticrisis, estrés emocional, privación del sueño, consumo de alcohol, medicamentos, fiebre.                                                                          |
| Auras                          | <i>Deja vu</i> combinado con otra característica como desrealización o aura epigástrica es altamente específico.                                                                   |
| Mordedura lateral de la lengua | S: 22%, E: 100% en cualquier tipo epilepsia, pero no en eventos paroxísticos no epilépticos Alta probabilidad pre-test.                                                            |
| Postictal                      | Generalmente 10 a 20 min (reportes hasta 45 min)<br>Se puede acompañar de paresia en 10% de los pacientes con epilepsia focal, por ejemplo (2 min a 36 horas) afasia hasta en 34%. |

Fuente: adaptada de Wang I, et al. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. Epileptic Disord. 2020.

Para el 2023 se estimó que hasta 6,9 billones de personas tenían un teléfono con capacidad de grabar videos<sup>8</sup>, por lo que no está de más preguntar si cuenta con videos de lo sucedido a pesar de que se pueda generar incomodidad. El rendimiento de estos videos se ha evaluado y demostrado que la capacidad que otorgan para hacer el diagnóstico de crisis epiléptica es 5,45 veces mayor que solo el relato de la semiología<sup>9</sup>. Deben cumplir con las siguientes condiciones; duración mínima de dos minutos, interacción con el evaluado (respuesta con el medio) y que se grabe el cuerpo entero. En caso de cumplirse en el primer encuentro clínico pueden orientar, pero de no ser así, se le puede brindar a los familiares o al paciente para que en próximas consultas (si es que las hay) cuenten con esta herramienta tan útil.

Con respecto a las ayudas diagnósticas que usualmente se solicitan en el servicio de urgencias para determinar si realmente el paciente tuvo una crisis epiléptica o no habrá que tener en cuenta lo siguiente:

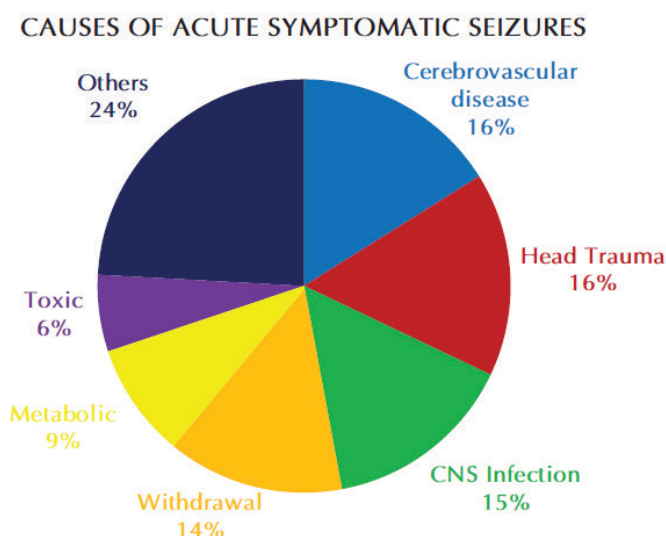


- La literatura nos muestra que paraclínicos como por ejemplo el cortisol y la prolactina (S: 69% y E: 93%) son elementos útiles, pero ambas requieren una línea de base para comparar si aumentan luego del evento paroxístico que estamos evaluando, por lo que probablemente queden relegadas al contexto investigativo.
- Otro dato de laboratorio útil es la leucocitosis que puede aparecer luego de una crisis epiléptica. Sin embargo, es probablemente una herramienta indispensable si sospechamos causas infecciosas -no solamente meningitis- como desencadenante del cuadro clínico<sup>10</sup>.
- La creatin fosfokinasa (CPK) se utiliza de manera frecuente y tal vez, se confía a ciegas en su resultado (S:~75% y E:~85%, VPN:90%)<sup>10</sup>. Su utilidad es mayor en caso de crisis epilépticas donde hay francos movimientos hipercinéticos (p. ej. tónico clónicas). A saber, la CPK inicia su ascenso entre las 2 a 12 horas del evento, llega al nadir en aproximadamente 3 a 5 días y disminuye aproximadamente a los 6 a 10 días<sup>11</sup>. Si el paciente consulta muy pronto se encontrarán falsos negativos igual que si lo hacen tardíamente. Esta herramienta en un contexto adecuado ayuda en la detección de crisis epilépticas.

### ***¿Es una crisis epiléptica sintomática?, ¿es una crisis epiléptica no provocada?***

Al determinar que el paciente si tuvo una crisis epiléptica, lo que viene es identificar si es una crisis provocada o no. Es una crisis epiléptica provocada toda aquella que está en relación temporal con una noxa que afecta el sistema nervioso central (SNC) -causa secundaria que disminuyen el umbral convulsivo- que requiere manejo diferente<sup>12</sup>. Algunos ejemplos de estas entidades son: la suspensión de medicamentos anticrisis, infecciones del SNC (p. ej. cisticercosis como causa de crisis sintomática en fases quísticas y edematosas, las calcificadas configuran epilepsia), los traumas craneoencefálicos, entre otras (ver figura 2)<sup>12</sup>.

**Figura 2. Causas de epilepsia sintomática**



**Fuente:** Mauritz M, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. Epileptic Disord. 2022.

Será necesario solicitar paraclínicos para evaluar potenciales causas como alteraciones metabólicas o del equilibrio iónico que expliquen el evento que se aborda. En la tabla 2 se resume los umbrales que determinan posibles alteraciones metabólicas que tenga plausibilidad para explicar la crisis epiléptica y en la tabla 3 se muestra la definición temporal para determinar si es una crisis sintomática<sup>13</sup>.

Tabla 2. Parámetros serológicos asociados a crisis epiléptica sintomáticas

| Parámetros bioquímicos | Valores                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glucosa sérica         | <36 mg/dL (2,0 mM) o >450 mg/dL (25 mM) asociado con cetoacidosis (con o sin DM de larga data). |
| Sodio sérico           | <115 mg/dL (<5 mM).                                                                             |
| Calcio sérico          | <5,0 mg/dL (<1,2 mM).                                                                           |
| Magnesio sérico        | <0,8 mg/dL (0,3 mM).                                                                            |
| Nitrógeno ureico       | >100 mg/dL (>35,7 mM).                                                                          |
| Creatinina             | >10,0 mg/dL (>884 μM).                                                                          |

Fuente: adaptado y traducido de Beghi E, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia. 2010.

Tabla 3. Tiempo en el que considera sintomática la crisis epiléptica según etiología

| Entidades                                                                                     | Tiempo propuesto                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Causas metabólicas                                                                            | Dentro de las primeras 24 horas (deben cumplir el umbral). |
| Abstinencia a alcohol                                                                         | 7 a 48 h desde último consumo.                             |
| Causas cerebrovasculares, TEC (incluye quirúrgicas), esclerosis múltiple, infecciones del SNC | Primeros 7 días.                                           |
| Hematomas subdurales                                                                          | Desde que el subdural es identificado se toma el tiempo.   |

Fuente: Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer D, Malmgren K, Sander J, Tomson T, Hauser W. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia. 2010.

Si bien el consumo de licor y la abstinencia alcohólica son causas de crisis epilépticas, hay datos que sugieren que los pacientes consumidores de licor pueden tener hasta en el 54%<sup>14</sup> una causa diferente a la abstinencia como etiología de la crisis epiléptica. Por eso, el abordaje debe ser juicioso y completo, ¡sin omisiones!



## ¿Qué rol tiene la neuroimagen?

Es probable que la neuroimagen que tengamos a la mano en la mayoría de las instituciones sea la tomografía computarizada (TAC) de cráneo. Es intuitivo pensar que si el paciente está convulsionando sería prudente estudiar el parénquima cerebral y con la TAC se identifican eventos isquémicos/hemorrágicos, lesiones ocupantes de espacio, entre otras entidades en una situación de urgencia, haciéndola adecuada para la primera evaluación<sup>15,16</sup>. También hay que buscar alguna lesión que predispongan a mayor riesgo de recurrencia de las crisis epilépticas<sup>16</sup> (p. ej. displasias corticales, esclerosis hipocampal y anomalías del neuro desarrollo).

## ¿Qué rol tiene el video EEG?, ¿cómo se debe ordenar?

Así como la neuroimagen es fundamental, la evaluación de la actividad eléctrica cerebral es un elemento importante para evaluar el riesgo de recurrencia e incluso para disipar las dudas cuando sigue existiendo la posibilidad de eventos paroxísticos no epilépticos. Reconociendo primero que según el tipo de crisis epiléptica que se evalúa la literatura habla de diferentes probabilidades de encontrar descargas epileptiformes en los EEG o vEEG, hasta del 92% para las crisis de ausencia, y para las crisis tónico-clónicas bilaterales (las más frecuentes en urgencias) es ~44%<sup>17</sup>.

Las recomendaciones de la ILAE y de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica menciona que el estudio debe tener duración al menos de 24 horas e idealmente siempre con video precisamente teniendo en cuenta la utilidad para diferenciar eventos epilépticos de imitadores<sup>18,19</sup>, mientras más rápido mejor; ¿primeras 72 horas?<sup>17</sup>, algunos estudios reportaron S: ~75% para detectar descargas epileptiformes hasta 10 semanas luego del evento de manera ambulatoria<sup>19</sup>. En caso de contar con el recurso, se debería evaluar a los pacientes intrahospitalariamente previendo el riesgo de que se pierda el seguimiento clínico.

Tenemos los elementos suficientes para decir “es una primera crisis epiléptica sin riesgo a 10 años de recurrencia  $\geq 60\%$ ” o “el paciente es epiléptico”, y este riesgo se establece de lo siguiente:

Una lesión previa en la neuroimagen; vEEG con actividad epileptiforme, una lesión estructural (p. ej. esclerosis hipocampal o las displasias)<sup>20</sup>. Si bien las recomendaciones parten de la guía del 2015, actualmente hay algunos elementos que han generado interés científico y que también ayudan a predecir el riesgo de recurrencia de una primera crisis epiléptica. Dentro de esos:

Tener un evento mientras se duerme debería alertar sobre alta probabilidad de reproducirse (HR: 1,44) con el tiempo hasta el 76% de los pacientes presentó nueva crisis dormidos<sup>21</sup> (cumpliendo el diagnóstico de epilepsia), lo que dificulta su diagnóstico especialmente si duermen solos; es importante interrogar al compañero de cama, si el paciente amanece inexplicablemente con la lengua mordida en la región lateral, defecado u orinado.

Al igual que los pacientes que debutan con estado epiléptico con alta mortalidad, el riesgo de recurrencia de crisis es ~30% de los pacientes evaluados para nuevo episodio epiléptico no provocada en los primeros 190 días del estado epiléptico<sup>22</sup>.

## Conclusión

El tratamiento debe ser individualizado; no todos los pacientes que presentan primera crisis epiléptica deben egresar con fórmula de medicamentos anticrisis. Lo que nos muestra la literatura es que el inicio inmediato de dicho tratamiento puede disminuir hasta en 35% la recurrencia de crisis a dos años, pero no impacta en la calidad de vida ni en la remisión de la enfermedad, pero si pudiera generar perjuicios de alguna manera<sup>20</sup>.

Hay que considerar el tratamiento a largo plazo siempre que se tenga alto riesgo de recurrencia de la crisis epiléptica, teniendo en cuenta la elección del paciente de recibir o no el tratamiento<sup>23</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Hauser W, & Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1: 8-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x>.
2. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross J, Elger C, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4): 475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
3. Gavvala J, & Schuele S. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA*. 2016;316(24): 2657-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.18625>.
4. King M, Newton M, Jackson G, Fitt G, Mitchell L, Silvapulle M, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9133): 1007-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03543-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03543-0).
5. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance W, Nobili L, von Oertzen T. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2020;22(6): 716-38. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1234>.
6. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, Carcel C, Li Q, Kutlubaev M, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure*. 2016;41: 167-74. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.08.005>.
7. Syed T, LaFrance W, Kahriman E, Hasan S, Rajasekaran V, Gulati D, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann Neurol*. 2011;69(6):997-1004. <https://doi.org/10.1002/ana.22345>.
8. Pellinen J, Foster E, Wilmshurst J, Zuberi S, French J. Improving epilepsy diagnosis across the lifespan: approaches and innovations. *The Lancet. Neurology*. 2024;23(5): 511-21. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00079-6).
9. Tatum W, Hirsch L, Gelfand M, Acton E, LaFrance W, Duckrow R, et al. Assessment of the Predictive Value of Outpatient Smartphone Videos for Diagnosis of Epileptic Seizures. *JAMA neurology*. 2020;77(5): 593-600. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4785>.
10. Sundararajan T, Tesar G, Jiménez X. Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Seizure*. 2016;35: 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.011>.
11. Nance J, Mammen A. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. 2015;51(6): 793-810.





<https://doi.org/10.1002/mus.24606>.

12. Mauritz M, Hirsch L, Camfield P, Chin R, Nardone R, Lattanzi S, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord*. 2022;24(1): 26-49. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1376>.
13. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer D, Malmgren K, Sander J, Tomson T, Hauser W. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>.
14. Rathlev N, Ulrich A, Shieh T, Callum M, Bernstein E, D'Onofrio G. Etiology and weekly occurrence of alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med*. 2002 Ago;9(8):824-8. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2002.tb02171.x>.
15. Wang I, Bernasconi A, Bernhardt B, Blumenfeld H, Cendes F, Chinvarun Y, et al. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic Disord*. 2020;22(4): 421-37. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1174>.
16. Crocker C, Pohlmann-Eden B, Schmidt M. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. *Seizure*. 2017;49: 74-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.05.015>.
17. Debicki D. Electroencephalography after a single unprovoked seizure. *Seizure*. 2017;49: 69-73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.001>.
18. Tatum W, Mani J, Jin K, Halford J, Gloss D, Fahoum F, 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. <https://doi.org/10.1212/10.1016/j.clinph.2021.07.016>.
19. Hernandez-Ronquillo L, Thorpe L, Feng C, Hunter G, Dash D, Hussein T, et al. Diagnostic accuracy of ambulatory EEG vs routine EEG in patients with first single unprovoked seizure. *Neurol Clin Pract*. 2023;13(3): e200160. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000200160>.
20. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Gloss D, Sanchez A, Kabir A. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16): 1705-13. <https://doi.org/10.1212/10.1212/WNL.0000000000001487>.
21. Lawn N, Pang E, Lee J, Dunne J. First seizure from sleep: clinical features and prognosis. *Epilepsia*. 2023;64(10): 2714-24. <https://doi.org/10.1212/10.1111/epi.17712>.
22. Rodrigo-Gisbert M, Gómez-Dabó L, Quintana M, Campos-Fernández D, Lallana S, Fonseca E, et al. Prediction of long-term unprovoked seizures after status epilepticus. *Epilepsia*. 2023;64(9): 2399-408. <https://doi.org/10.1111/epi.17697>.
23. Olmes D, Hamer H. The debate: Treatment after the first seizure-The PRO. *Seizure*. 2017;49: 90-1. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.008>.

## Estatus epiléptico

**Natalia Triana**

MD., Residente de Neurología Clínica - U.deA.

### ¿Por qué hablar de estatus epiléptico?

El estatus epiléptico (EE) es la segunda emergencia neurológica más frecuente después del accidente cerebrovascular (ACV), con tasas de incidencia anual de casos que oscilan entre 4,6 a 41/100.000 adultos, dependiendo del país<sup>1,2</sup>. Estudios poblacionales muestran más incidencia en adultos mayores, especialmente después de los 60 años, y tasas de mortalidad que pueden alcanzar hasta el 30% en casos no tratados adecuadamente<sup>3</sup>. La identificación de EE mejora los resultados clínicos y dada su alta morbilidad y mortalidad, hablar sobre el EE es fundamental para sensibilizar a los profesionales de salud y optimizar estrategias de diagnóstico y tratamiento.

### Definiciones

La definición de EE ha evolucionado a lo largo del tiempo. En 2015, la International League Against Epilepsy -ILAE Task Force- estableció el concepto que utilizamos en la actualidad. Se propuso una definición conceptual que incluye dos dimensiones operativas, de la siguiente manera<sup>4</sup>:

*“Una condición que resulta ya sea por el fracaso de los mecanismos responsables de la terminación de una crisis o por la iniciación de mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del tiempo t1). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después del tiempo t2), incluyendo muerte neuronal, daño neuronal y alteraciones en las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de las convulsiones”.*

Esta definición incluye dos dimensiones operativas:

- t1: punto de tiempo donde la crisis se considera prolongada y se debe iniciar tratamiento.
- t2: punto donde la convulsión prolongada puede causar daño neuronal irreversible.

Según el tipo de EE se definieron los tiempos operativos así (ver tabla 1)<sup>4</sup>:

**Tabla 1. Tiempos en estatus epiléptico**

| Tipo de EE                               | T1          | T2          |
|------------------------------------------|-------------|-------------|
| EE tónico clónico                        | 5 min       | 30 min      |
| EE focal con alteración de la conciencia | 10 min      | >60 min     |
| EE de ausencia                           | 10 a 15 min | Desconocido |

Fuente: Trinka E, et al. Definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015<sup>4</sup>.



Existen otras definiciones importantes a mencionar que permitirán comprender mejor la etapa en la que nos encontremos EE, avanzar en el tratamiento o sospechar posibles etiologías<sup>6</sup>:

**EE refractario:** es aquel que persiste a pesar de la administración de fármacos de primera y segunda línea a dosis adecuada, no requiere una duración específica, puede observarse hasta en la mitad de los pacientes con EE de inicio reciente<sup>5</sup>.

**EE súper refractario:** se define como aquel que continúa después de 24 horas de haber iniciado el tratamiento con fármacos de primera línea, segunda línea y fármacos anestésicos como tercera línea, ya sea porque no se logró controlar o porque reaparece al intentar reducir la dosis de estos. Este tipo de EE presenta alta mortalidad hasta del 50% y alta morbilidad<sup>6</sup>.

**EE refractario prolongado:** es aquel que dura más de siete días a pesar de una terapia escalada adecuada, con la excepción del coma terapéutico con agentes anestésicos<sup>6</sup>.

**EE super refractario prolongado:** es aquel que dura más de siete días a pesar de una terapia de escalada adecuada, incluido llegar hasta el coma terapéutico con agentes anestésicos<sup>7,8</sup>.

**NORSE (New onset of Refractory Status Epilepticus):** el EE de reciente inicio es definido por la ILAE como una entidad clínica en la cual no se identifica una causa en las primeras 72 horas desde su presentación. Ocurre en pacientes sin trastornos neurológicos preexistentes, incluida la epilepsia, y en ausencia de factores agudos, estructurales, tóxicos o metabólicos desencadenantes. Esta presentación debe llevarnos a investigar etiologías menos frecuentes del estatus epiléptico<sup>7,8</sup>.

**FIRES (Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome):** el síndrome de epilepsia relacionado con infección febril requiere de una infección febril en las dos semanas previas y 24 horas antes del inicio del estatus epiléptico refractario para su diagnóstico<sup>7,8</sup>.

## Clasificación

La ILAE para la clasificación propone que cada paciente se debería categorizar los siguientes cuatro ejes<sup>4</sup>:

**1. Semiología:** esta clasificación se basa en los hallazgos clínicos y tiene en cuenta dos aspectos importantes: la presencia o ausencia de síntomas motores y si altera o no el estado de conciencia<sup>4</sup>.

**- EE convulsivo:** hace referencia a que presenta síntomas motores prominentes con compromiso del estado de conciencia. La ILAE conserva el término "convulsivo" y define este término como episodios de contracciones musculares anormales excesivas, generalmente bilaterales, las cuales pueden ser sostenidas o interrumpidas (tónico-clónico, mioclónico, motor focal, tónico, hipercinético)<sup>4</sup>.

- **EE no convulsivo (EENC):** es aquel sin manifestaciones motoras prominentes, se caracteriza por alteración del estado de conciencia en distintos niveles y se acompaña de signos *negativos* (agitación/agresión, automatismos, parpadeo, llanto, delirium, delusiones, ecolalia, espasmos faciales, náusea/vómito, nistagmus/desviación ocular, perseveración, psicosis, temblor) o signos *positivos* (anorexia, afasia/mutismo, amnesia, catatonía, coma, confusión, letargo, mirada fija). Siendo estos últimos menos frecuentes (leves o muy sutiles) y poco identificables, por eso se requiere de monitorización electroencefalográfica para su identificación y diagnóstico<sup>9</sup>. Este puede ser clasificado así: con coma o sin coma (generalizado, focal o desconocido).

**2. Etiología:** este eje se centra en la causa subyacente que origina el EE, en línea con las recomendaciones de la ILAE podrían ser<sup>4</sup>:

- **Etiología conocida (sintomática):** causado por un trastorno estructural, metabólico, inflamatorio, infeccioso, tóxico o genético<sup>2</sup>. Estas causas conocidas corresponden al 98,2% y se dividen en:

- Agudas (36,2%): relacionadas con eventos recientes como ACV, intoxicaciones, afecciones metabólicas, tumores o infecciones (p. ej. encefalitis).
- Remotas (46,6%): asociadas a daños previos como secuelas de traumatismos o encefalitis antiguas.
- Progresivas (14%): relacionadas con enfermedades que empeoran con el tiempo como enfermedades neurodegenerativas (p. ej. demencias).

- **Etiología desconocida (criptogénica):** situaciones en las que no se identifica una causa específica, sin asumir que sea sintomática o genética. Además, se excluye el término “idiopático” o “genético” para describir la etiología del EE, ya que en sí mismo no corresponde a la causa directa, sino a síndromes epilépticos subyacentes donde ciertos factores metabólicos o tóxicos pueden actuar como desencadenantes<sup>4</sup>.

**3. Correlato videoelectroencefalográfico (VEEG):** este eje describe los hallazgos electroencefalográficos. Aunque ningún patrón electroencefalográfico es específico, el electroencefalograma (EEG) es indispensable para diagnosticar EENC.

Los patrones EEG se clasifican<sup>4</sup> según: ubicación (generalizado, lateralizado, bilateral independiente o multifocal); nombre del patrón (descargas periódicas, actividad delta rítmica o complejos punta-onda); morfología (nitidez, número de fases y amplitud); características temporales (frecuencia, duración, patrón diario y dinámica); modulación (inducida por estímulo o espontánea) y; efecto de la intervención (respuesta del EEG al tratamiento).

**4. Edad:** este eje clasifica el EE en función de la edad del paciente, ya que ciertas formas de EE son más comunes en diferentes etapas de la vida: neonatal (0 a 30 días), infancia (1 mes a 2 años), niñez (>2 a 12 años), adolescencia y adultez (>12 a 59 años) y ancianos (≥60 años)<sup>4</sup>.



## ***Fisiopatología***

En el EE hay fallos en los mecanismos inhibitorios, en una crisis epiléptica normal, la actividad excesiva de las neuronas se detiene gracias a mecanismos inhibitorios mediados principalmente por el neurotransmisor GABA<sup>10</sup>. En EE, estos mecanismos pierden efectividad debido a una desensibilización de los receptores GABA-A, lo que reduce la capacidad del cerebro para detener las descargas epilépticas<sup>10</sup>. Adicionalmente ocurre una activación excesiva de mecanismos excitatorios; hay aumento persistente en la actividad del neurotransmisor excitatorio glutamato que estimula los receptores NMDA. Esta sobreestimulación conduce a la entrada masiva de calcio intracelular generando excitotoxicidad, daño neuronal y muerte celular<sup>10</sup>.

## ***Evaluación y diagnóstico***

El diagnóstico del EE se fundamenta en la identificación de los signos clínicos, considerando aspectos como la duración de la crisis, la semiología y el contexto biológico del paciente, que incluye su edad y comorbilidades previas<sup>4</sup>. Además, como parte del abordaje diagnóstico se recomienda realizar exámenes básicos de laboratorio y tomografía computarizada (TAC) de cráneo, con el objetivo de identificar la causa del EE y, de esta manera, ofrecer tratamiento específico y dirigido.

Los exámenes por realizar serían: hemograma, gases arteriales, glucemia, CPK, función hepática, función renal, ionograma, tamizaje toxicológico (si hay la sospecha de intoxicación), niveles serios de anticrisis (si hay el antecedente de toma de ellos). En caso de persistir sin identificar la etiología se definirá si se amplían estudios con resonancia magnética (RMN) cerebral, punción lumbar, estudios para encefalitis autoinmunes o paraneoplásicas, o búsqueda de etiologías infecciosas menos frecuentes<sup>11</sup>.

VEEG: en el caso del EE convulsivo, el VEEG puede utilizarse como herramienta confirmatoria. Sin embargo, en el EENC, el EEG es esencial y obligatorio para su detección debido a la ausencia de manifestaciones motoras evidentes, en estos casos siempre podremos considerar VEEG continuo, aunque en países como Colombia existen limitaciones en el acceso a esta herramienta, por lo cual la duración recomendada del VEEG dependerá de varios factores como: la presencia o ausencia de alteración del estado de conciencia, si la presentación fue sintomática aguda o remota. Una herramienta útil para definir la duración del VEEG es tomar el EEG inicial de una hora, en el cual podremos aplicar el Score 2HELPS2B (ver tabla 2)<sup>12</sup> y con ello definir la probabilidad de crisis y la duración del VEEG recomendada.

Tabla 2. score 2HELPS2B

| Factor de riesgo                                                                                                                                                                                                                                                                        | Puntos            | Puntaje | Probabilidad de crisis |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|------------------------|
| Frecuencia >2 Hz                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1                 | 0       | <5%                    |
| Descargas epileptiformes esporádicas                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                 | 1       | 12%                    |
| LPD/BIPD/LRDA                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1                 | 2       | 27%                    |
| Características plus                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                 | 3       | 50%                    |
| Crisis previa                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1                 | 4       | 73%                    |
| BIRDs                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2                 | 5       | 88%                    |
| LPD: descargas periódicas lateralizadas. BIPD: descargas periódicas bilaterales independientes. LRDA: actividad delta rítmica lateralizada. BIRDs: descargas ictales breves rítmicas y potencialmente ictales.<br>Características plus: ondas rápidas, rítmicas o espigas superpuestas. |                   | 6       | >95%                   |
| Total de puntos                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |         |                        |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 hora            |         |                        |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12 horas          |         |                        |
| 2 o más                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Al menos 24 horas |         |                        |
| Descargas epileptiformes, comatosos, historia previa de convulsiones                                                                                                                                                                                                                    | 72 horas          |         |                        |

Fuente: Struck A, et al. Assessment of the Validity of the 2HELPS2B Score for Inpatient Seizure Risk Prediction. JAMA Neurol. 2020<sup>12</sup>.

Neuroimagen

Ni la TAC ni la RMN son métodos diagnósticos directos para el diagnóstico de EE. Sin embargo, son útiles en el abordaje inicial para identificar posibles etiologías estructurales, como tumores, hemorragias, áreas de inflamación, isquemia cerebral, entre otros<sup>15</sup>.

Las principales indicaciones para realizar neuroimagen son:

- EE como primera manifestación de epilepsia.
- EE de inicio focal.
- Para determinar la etiología.
- Evaluar los cambios asociados a la convulsión.





Se debe realizar el estudio una vez que el paciente esté estabilizado, prefiriéndose la RM (si está disponible) como la herramienta más adecuada. Además de detectar lesiones estructurales subyacentes que expliquen las convulsiones, puede revelar anomalías causadas directamente por el EE, las cuales suelen ser reversibles pero, en casos prolongados, evolucionan hacia atrofia focal y esclerosis<sup>15</sup>. Los hallazgos pueden ser de mayor intensidad de señal en FLAIR, T2 o imágenes ponderadas por difusión, realce parcheado con contraste y aumento del flujo sanguíneo en imágenes ponderadas por perfusión, principalmente en las estructuras corticales y límbicas como el hipocampo o estructuras profundas como el pulvinar<sup>15</sup>. Distinguir entre anomalías relacionadas con las convulsiones y lesiones causantes subyacentes puede ser complicado, por lo que sería necesario practicar estudios de imagen repetidos para un diagnóstico más preciso<sup>10</sup>.

## **Tratamiento**

El principio “el tiempo es cerebro” es crucial, especialmente en casos de EE convulsivo, ya que permitirá prevenir alteraciones metabólicas graves y reducir el riesgo de consecuencias a largo plazo<sup>13</sup>. El éxito del tratamiento depende de intervención oportuna y de diagnóstico preciso de la causa subyacente, el enfoque escalonado facilita el manejo efectivo, minimizando los riesgos de daño neuronal y otras complicaciones, por eso el tratamiento lo dividimos en cuatro fases:

**Admisión a el hospital, estabilización y resucitación:** en esta fase inicial es vital hacer un rápido interrogatorio con estabilización de parámetros vitales e identificación de posibles etiologías que sean de rápida corrección de forma lineal. Indagar sobre el tiempo de inicio, la última vez que el paciente fue visto en buen estado, si hubo o no recuperación entre las convulsiones, síntomas concomitantes (tos, vómito, fiebre, *rash*, dolor de oído), y la semiología de las crisis. Es importante preguntar sobre antecedentes preexistentes, adherencia a medicación, comorbilidades, fármacos dados al inicio de los eventos y las circunstancias en las que comenzaron las crisis<sup>15</sup>.

A medida que avanzamos, evaluaremos los parámetros vitales, incluyendo la respiración y la estabilidad de la vía aérea, la presión arterial y la glucemia; determinar la necesidad de oxígeno, asegurar accesos venosos y hacer examen neurológico rápido (evaluación de pupilas, movimientos oculares, respuesta a estímulos)<sup>15</sup>. Con esta información, se definirá la necesidad de asegurar la vía aérea mediante la secuencia rápido de intubación orotraqueal, para ella se preferirá el bloqueador neuromuscular despolarizante (succinilcolina) dada su corta acción porque previene que se enmascaren crisis motoras<sup>15</sup>.

Se buscan pistas que lleven a la etiología del EE y se solicitan paraclínicos de laboratorio básicos. Si dentro de esta evaluación inicial encontramos niveles de glucemia bajos se debe administrar tiamina 100 mg IV y, posteriormente, la corrección de la glucemia con dextrosa en bolo<sup>14</sup>.

**Primera línea:** esta fase se compone del uso de benzodiazepina, la cual se puede usar de forma concomitante durante la estabilización y fase inicial, o si se requirió para la secuencia rápida de

intubación. La disponibilidad de benzodiazepinas varía a nivel mundial, lo que influye en la elección óptima del tratamiento de primera líneas. Las benzodiazepinas más recomendadas son diazepam, lorazepam y midazolam (ver tabla 3)<sup>15</sup>. En nuestro país no contamos con fácil acceso a lorazepam IV, diazepam rectal o benzodiazepines intranasales por lo que su uso es limitado, y por ello, usamos administración intravenosa o intramuscular.

Tabla 3. Medicamentos primera línea

| Benzodiazepina | Dosis        | Dosis máxima |
|----------------|--------------|--------------|
| Lorazepam      | 0,1 mg/kg IV | 4 mg         |
| Midazolam      | 0,2 mg/kg IV | 10 mg        |
| Diazepam       | 0,2 mg/kg IV | 10 mg        |

Fuente: Vergara-Aguilar J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. Acta Neurológica Colomb. 2019<sup>11</sup>.

**Segunda línea:** el tratamiento de segunda línea para el EE incluye medicamentos anticonvulsivos no benzodiazepínicos como: fosfenitoína, fenitoína, valproato, levetiracetam, lacosamida y fenobarbital<sup>11</sup>. Estos medicamentos ayudan a prevenir la recurrencia de las crisis, incluso si estas han cedido inicialmente con benzodiazepinas.

Los ensayos clínicos no han demostrado diferencias significativas en la eficacia entre ellos, y en el caso de medicamentos más recientes como lacosamida y brivaracetam, la evidencia aún es insuficiente para recomendar uno sobre otro. Cabe destacar que la fenitoína no se recomienda en guías internacionales, ya que múltiples estudios han demostrado una eficacia limitada (~50%)<sup>16</sup>.

La elección del medicamento debe basarse en factores como los antecedentes del paciente, el tipo de crisis (p. ej. en crisis mioclónicas se prefiere el ácido valproico), el estado hemodinámico y, los posibles efectos adversos de los medicamentos. En la tabla 4 se comparten las dosis iniciales indicadas en EE<sup>15</sup>.

Si el paciente tiene antecedente de epilepsia y se sabe que los niveles de su medicamento habitual son adecuados, se debería administrar un anticrisis diferente, si se sospechan niveles bajos del medicamento habitual, se debe administrar una dosis de carga. Si el paciente recibía levetiracetam y se conoce que tomó dosis reciente, se recomienda cambiar a otro medicamento o, si se desconoce, aplicar dosis de carga y en casos de epilepsias generalizadas como la mioclónica juvenil se deben evitar la fenitoína, lacosamida y fenobarbital<sup>16</sup>.

Esta fase se completa a los 20 a 40 minutos de iniciado el EE y en caso de que las convulsiones persistan, se debe administrar dosis adicional de benzodiazepinas e ir preparando medicamentos para la siguiente fase.



**Tabla 4. Medicamentos segunda línea**

| Medicamento     | Dosis en EE   | Dosis máxima               | Principales efectos adversos                                                                                               |
|-----------------|---------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ácido valproico | 40 mg/kg IV   | 3000 mg                    | Hepatotoxicidad, pancreatitis, trombocitopenia.<br>Contraindicada: disfunción hepática grave y en enfermedad mitocondrial. |
| Levetiracetam   | 60 mg/kg IV   | 4500 mg                    | Somnolencia, mareos, alteraciones del estado de ánimo.<br>Requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.                 |
| Lacosamida      | 60 mg/kg IV   | 600 mg                     | Mareos, visión borrosa, prolongación del PR.<br>Contraindicada: bloqueo AV II y III grado.                                 |
| Fenitoína       | 5 mg/kg       | 1500 mg<br>(máx 50 mg/min) | Hipotensión, arritmias, evitar en crisis mioclónicas, toxicidad neurológica.<br>Contraindicada: bloqueo AV II y III grado. |
| Brivaracetam    | 2 mg/kg       | 200 mg/día                 | Somnolencia, fatiga, irritabilidad.                                                                                        |
| Fenobarbital    | 15 a 20 mg/kg | 1000 mg/día                | Depresión respiratoria, sedación, hipotensión<br>Contraindicada: porfiria, insuficiencia hepática.                         |

**Fuente:** Vergara-Aguilar J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. Acta Neurológica Colomb. 2019<sup>11</sup>.

**Tercera línea:** de los 40 a 60 minutos de iniciado el EE, se consideraría EE refractario o superrefractario. Si no se ha logrado detener las convulsiones se recomienda considerar la infusión continua de midazolam, propofol, tiopental o ketamina (ver tabla 5)<sup>11,18</sup>. Para esta fase, los pacientes deberán ser admitidos a la unidad de cuidado intensivo (UCI), definir intubación orotraqueal, electroencefalograma continuo y seguir en búsqueda de la etiología del EE.

Algunos estudios han relacionado el fenobarbital con mayor supresión de convulsiones, pero también con mayor riesgo de hipotensión e inestabilidad hemodinámica, por lo cual el propofol y el midazolam son preferidos sobre los barbitúricos, aunque el uso prolongado del primero incrementa el riesgo del síndrome de infusión de propofol (especialmente en niños) limitándose su uso a menos de 24 a 48 horas<sup>16,17</sup>. La ketamina, antagonista del receptor NMDA, es una alternativa a propofol, benzodiazepinas o barbitúricos porque tiene un mecanismo distinto, no compromete la hemodinámica ni la respiración y, puede usarse en dosis bajas sin ventilación mecánica<sup>18</sup>. Varios estudios han demostrado disminución de la carga de crisis o el cese completo con su uso<sup>2,18</sup>.

Tabla 5. Medicamentos de tercera línea

| Medicamento | Dosis de carga             | Dosis de mantenimiento | Efectos adversos                                                                                         | Consideraciones clínicas                                                                           |
|-------------|----------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Midazolam   | 0,1 a 0,3 mg/kg IV en bolo | 0,05 a 2 mg/kg/h IV    | Depresión respiratoria, hipotensión, sedación prolongada, broncoespasmo, delirium.                       | Taquifilaxia tras infusiones prolongadas.                                                          |
| Tiopental   | 1 a 3 mg/kg IV en bolo     | 3 a 5 mg/kg/h IV       | Hipotensión, depresión respiratoria, supresión adrenocortical, bradicardia, angioedema, hepatotoxicidad. | Monitorizar función hepática, cardíaca, renal.                                                     |
| Propofol    | 1 a 2 mg/kg IV en bolo     | 2 a 12 mg/kg/h IV      | Hipotensión, síndrome de infusión de propofol (acidosis metabólica, arritmias), depresión respiratoria.  | Sí infusión prolongada: monitorizar lactato sérico, triglicéridos, amilasa, lipasa, función renal. |
| Ketamina    | 0,5 a 4 mg/kg IV en bolo   | 0,3 a 5 mg/kg/h IV     | Arritmia, hipertensión intracraneal, eritema, apnea, psicosis, efectos disociativos                      | No causa depresión hemodinámica; útil en ausencia de ventilación mecánica.                         |

Fuente: Vergara-Aguilar J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. Acta Neurológica Colomb. 2019<sup>41</sup>.

Los anestésicos se administran de manera gradual para inducir coma farmacológico, suprimir las crisis y alcanzar un patrón de estallido (supresión en el EEG). Aunque esta estrategia pretende proporcionar neuroprotección al reducir la demanda metabólica cerebral, no ha demostrado mejorar la mortalidad y está asociada con riesgos significativos como: neurotoxicidad, hipotensión, depresión respiratoria y coma prolongado<sup>11</sup>. Este patrón de estallido - supresión suele mantenerse durante 24 a 48 horas antes de intentar la retirada de los anestésicos.

Como alternativa se ha propuesto ajustar las infusiones para detener las crisis sin alcanzar una supresión completa. Además, existe un interés creciente en implementar terapias no anestésicas en etapas más tempranas del EE refractario con el objetivo de minimizar las complicaciones<sup>17</sup>.



Durante esta fase se deben mantener niveles terapéuticos de medicamentos anticrisis de acción prolongada antes de disminuir las infusiones continuas porque el uso insuficiente aumentará el riesgo de recaída.

### **Otras terapias**

- Topiramato con una dosis de carga de 300 a 800 mg, seguido de una dosis diaria de 400 a 1000 mg en 2 a 3 dosis. Clobazam tiene un rápido inicio de acción y se puede administrar por sonda nasogástrica.
- Si se sospecha que el EE tiene una causa inmunomediada, se recomienda iniciar inmunoterapia dentro de las primeras 72 horas (corticosteroides intravenosos en pulsos o inmunoglobulina intravenosa), especialmente en casos de NORSE y FIRES.
- La dieta cetogénica es una terapia coadyuvante no farmacológica que ha demostrado ser efectiva en pacientes con EE superrefractario<sup>16</sup>.
- La neurocirugía puede ser considerada en EE superrefractario con lesión identificada e inicio focal del EE.
- Otras: lidocaína intravenosa, anestésicos inhalados, magnesio, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda y terapia electroconvulsiva.

### **Pronóstico**

Dependerá de diversos factores como la edad, la etiología, las comorbilidades, la duración del episodio y la necesidad de utilizar medicamentos anestésicos<sup>20</sup>.

En las etapas iniciales, la recuperación suele ser favorable sin secuelas a largo plazo. Sin embargo, los resultados son significativamente peores en casos de EE refractario o superrefractario con morbilidad del 50%, incluyendo epilepsia, deterioro cognitivo y complicaciones derivadas de la anestesia y la ventilación prolongada<sup>20</sup>.

Según la etiología, los peores desenlaces se observan en pacientes con lesiones cerebrales hipóxicas, encefalopatía hipóxico-anóxica, trastornos inflamatorios o autoinmunes, y patologías que provocan destrucción neuronal masivas. Por otro lado, los pacientes con epilepsia preexistente tienden a tener mejores resultados en comparación con aquellos que experimentan un primer episodio de EE<sup>19</sup>.

Existen diversas escalas diseñadas para estimar el pronóstico en el EE, aunque no guían directamente el tratamiento; la más usada y validada en Colombia es STESS (*Status Epilepticus Severity Score*) (ver tabla 6)<sup>20</sup>, la cual está diseñada para predecir la mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 6. STESS

| Parámetro                                  | Condición                                               | Puntos |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|
| Nivel de conciencia al ingreso a urgencias | Alerta o somnoliento                                    | 0      |
|                                            | Estupor o coma                                          | 1      |
| Peor tipo de crisis epiléptica             | Parcial simple, parcial compleja, ausencias, mioclonías | 0      |
|                                            | Generalizada convulsiva                                 | 1      |
|                                            | Estado epiléptico no convulsivo en coma                 | 2      |
| Edad                                       | <65 años                                                | 0      |
|                                            | ≥65 años                                                | 2      |
| Historia previa de epilepsia               | Sí                                                      | 0      |
|                                            | No o desconocido                                        | 1      |

Fuente: Rossetti A, et al. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. J Neurol. 2008<sup>20</sup>.

El puntaje total oscila entre 0 y 6 puntos; puntaje de 0 a 2 se asocia con un pronóstico favorable y bajo riesgo de mortalidad, mientras que el puntaje >3 indica mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria<sup>20</sup>.

Referencias bibliográficas

1. Lowenstein D. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 1:S3-8; discussion S21-2. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00872.x>.

2. Leitingner M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1): 53-62. <https://doi.org/10.1111/epi.14607>.

3. Khoueiry M, Alvarez V. Status epilepticus in adults: a clinically oriented review of etiologies, diagnostic challenges, and therapeutic advances. *Clin Epileptol* .2023;36: 288-97. <https://doi.org/10.1007/s10309-023-00622-z>.

4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti A, Scheffer I, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10): 1515-23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>.

5. Rabinstein A. Neurological emergencies: A practical approach (1st ed.). Suiza. Springer Cham. 2019.

6. Hirsch L, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4): 739-44. <https://doi.org/10.1111/epi.14016>.

7. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, Payne E, Specchio N, Nabbout R, et al. International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*. 2022;63(11):2827-39. <https://doi.org/10.1111/epi.17391>.

8. Mantoan Ritter L, Nashef L. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). *Pract Neurol*. 2021;21: 119-27. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002534>.

9. Sutter R, Semmlack S, Kaplan P. Nonconvulsive status epilepticus in adults - Insights into the invisible. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5): 281-93. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.45>.





10. Betjemann J, Lowenstein D. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2015;14(6): 615-24. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00042-3).
11. Vergara-Aguilar J, Ladino L, Castro C, Gómez-Arias B, Forero E, Vargas J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. *Acta Neurológica Colomb.* 2019;35(2): 74-88. <http://doi.org/10.22379/24224022237>.
12. Struck A, Tabaeizadeh M, Schmitt S, Rodríguez A, Swisher C, Subramaniam T, et al. Assessment of the Validity of the 2HELPS2B Score for Inpatient Seizure Risk Prediction. *JAMA Neurol.* 2020;77(4): 500-7. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4656>.
13. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneap Minn).* 2022;28(2):559-602. <http://doi.org/10.1212/CON.0000000000001103>.
14. 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.* 2016;16(1): 48-61. <http://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>.
15. Gettings J, Mohammad F, Patel A, Shorvon S, Goodkin H, Loddenkemper T. Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo. *Lancet Neurol.* 2025;24(1): 65-76. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00430-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00430-7).
16. Minicucci E, Ferlisi M, Brigo F, Mecarelli O, Meletti S, Aguglia U, et al. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020; 102: 106675. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106675>.
17. Chiu W, Campozano V, Schiefecker A, Rodriguez D, Ferreira D, Headlee A, et al. Management of Refractory Status Epilepticus: An International Cohort Study (MORSE CODE) Analysis of Patients Managed in the ICU. *Neurology.* 2022;99(11): e1191-201. <http://doi.org/10.1212/WNL.00000000000200818>.
18. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian C, Mathews E, Massad N, Letchinger R, Doyle K, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology.* 2020;95(16): e2286-94. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010611>.
19. Rodrigo-Gisbert M, Abaira L, Quintana M, Gómez-Dabó L, López-Maza S, Sueiras M, et al. Risk assessment of long-term epilepsy after de novo status epilepticus with clinical and electroencephalographic biomarkers: The AFTER score. *Epilepsy Behav.* 2023;149: 109531. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109531>.
20. Rossetti A, Logroscino G, Milligan T, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield E. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol.* 2008;255(10): 1561-6. <http://doi.org/10.1007/s00415-008-0989-1>.

## Medicamentos anticrisis

**Yamile Calle López**

*MD., Neuróloga Clínica – U.deA.*

*SPc. en Epileptología y Neurofisiología Clínica – Cleveland Clinic*

La epilepsia y las convulsiones son condiciones cada vez más prevalentes a nivel mundial, con la primera afectando a 75 millones de personas en el mundo y la segunda presentándose entre el 8% y el 10% de toda la población a lo largo de la vida<sup>1</sup>. Lo anterior hace que tanto las crisis o convulsiones, como la epilepsia, sean un tema de vital importancia para el médico general.

Derivado de lo anterior, un gran porcentaje de los pacientes diagnosticados con epilepsia, y algunos de los que sufren una primera crisis, requerirán iniciar un medicamento anticrisis (MAC); por esto, es fundamental comprender en cuáles situaciones se debe iniciar, cuál escoger, y cuándo suspender este grupo de medicamentos.

### ¿Cuándo iniciar un anticrisis?

La principal indicación para prescribir un MAC de forma indefinida es el diagnóstico de epilepsia (ver gráfica 1), pero se deben tener en cuenta ciertos factores con respecto al beneficio que esto pueda traer al paciente; la decisión de iniciar medicamentos luego de una segunda crisis o en síndromes electroclínicos establecidos (como la epilepsia mioclónica juvenil) es más clara, pero el panorama se hace más complejo con los pacientes con una sola crisis. Si bien iniciar medicamentos desde una primera crisis que cumpla criterios de epilepsia reduce el riesgo de recurrencia en el primer año, esta medida no tiene el mismo impacto en el largo plazo ni impacta directamente en la mortalidad<sup>2</sup>; por esto, la decisión debe ser individualizada, y como una manera práctica de implementar esto, existen escalas que pueden usarse para definir si el paciente tiene un alto riesgo de recurrencia.

**Gráfica 1. Diagnóstico de epilepsia**



**Fuente:** Leone M, et al. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. Cochrane Database Syst Rev. 2021<sup>2</sup>.

Una de las escalas más usadas es la derivada del ensayo MESS (ver tabla 1), la cual considera que los pacientes con riesgo intermedio y alto deben recibir MAC, y los de bajo riesgo pueden seguirse en el tiempo para ver evolución.

**Tabla 1. Escala MESS**

| variable                            | Índice pronóstico |
|-------------------------------------|-------------------|
| <b>Puntaje basal de crisis</b>      |                   |
| Crisis única                        | 0                 |
| Dos o tres crisis                   | 1                 |
| Cuatro o más crisis                 | 2                 |
| <b>Agregar si están presentes</b>   |                   |
| Déficit neurológico                 | 1                 |
| EEG anormal (descargas epilépticas) | 1                 |

Puntaje de 0, bajo riesgo; puntaje de 1, riesgo intermedio; puntaje de 2-4, alto riesgo.

Fuente: Marson A. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? Epilepsia. 2008<sup>3</sup>.

Otras situaciones con menor evidencia en las cuales iniciamos MAC corresponden a los pacientes con lesiones corticales agudas que presentan crisis; como ejemplos están los traumas craneoencefálicos, los ataques cerebrovasculares (ACV) y la encefalopatía posterior reversible (PRES). En estas condiciones, aunque no hay evidencia derivada de estudios aleatorizados, se deja tratamiento por al menos 1 a 3 meses y, posteriormente, se reevalúa el riesgo de recurrencia teniendo en cuenta la persistencia de descargas epileptiformes en el electroencefalograma, la recurrencia de crisis en esos meses y la lesión estructural observada en la neuroimagen. Todo lo anterior viene de series de casos y recomendaciones de expertos<sup>4</sup>. Se espera que en los próximos años exista mejor evidencia, derivada de estudios estructurados como los que actualmente tiene en curso el consorcio PASSION (Post Acute Symptomatic Seizure Investigation and Outcomes Network, por sus siglas en inglés).

Luego de definir si el paciente requiere iniciar tratamiento, se debe escoger el medicamento de acuerdo si tiene epilepsia focal (gran parte de las presentaciones en el adulto) o una generalizada (ausencias, mioclónica juvenil, entre otras). En los casos donde no haya claridad se debe tratar como si estuviésemos ante una generalizada, ya que los medicamentos para esta (amplio espectro) son útiles tanto en crisis focales como generalizadas<sup>5</sup>. En la tabla 3 se puede ver la lista de los medicamentos más usados en el país y su categorización. De los listados, la mayoría están incluidos en el plan de beneficios en salud de Colombia, excepto el cannabidiol.

Tabla 3. Anticrisis más usados

| Espectro estrecho<br>(focales)                                                                                                                                                                                          | Amplio espectro                                                                                                                                                                       | Específicos para<br>subtipos de<br>epilepsia                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Carbamazepina</li><li>• Fenitoína</li><li>• Lacosamida</li><li>• Oxcarbazepina</li><li>• Gabapentin</li><li>• Pregabalina</li><li>• Brivaracetam</li><li>• Vigabatrin</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ácido valproico</li><li>• Fenobarbital</li><li>• Benzodiacepinas</li><li>• Levetiracetam</li><li>• Lamotrigina</li><li>• Topiramato</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Etosuximida</li><li>• Cannabidiol</li></ul> |

Fuente: adaptado de Brigo F, et al. Approach to the Medical Treatment of Epilepsy. Continuum (Minneapolis, Minn.)<sup>5</sup>.

Teniendo claro el tipo de MAC a usar, se debe tener en cuenta las dosis de estos; a continuación, se listan los más usados y disponibles en el plan de beneficios en salud<sup>5</sup>.

- Fenitoína 200 a 300 mg divididos en 3 dosis al día (cada 8 horas), dosis de inicio 200 mg.
- Lacosamida 100 a 400 mg divididos en 2 dosis al día (cada 12 horas), dosis de inicio 50 mg cada 12 horas.
- Carbamazepina 400 a 1200 mg divididos en 3 dosis al día, dosis de inicio 100 mg cada 12 horas o 200 mg cada noche.
- Oxcarbazepina 600 a 2400 mg divididos en 2 dosis al día, dosis de inicio 300 mg cada noche.
- Ácido valproico 500 a 4000 mg divididos en 2 a 3 dosis al día, dosis de inicio 250 mg cada noche.
- Levetiracetam 500 a 3000 mg divididos en 2 dosis al día, dosis de inicio 250 mg cada 12 horas (media tableta).
- Brivaracetam 50 a 300 mg divididos en 2 dosis al día, dosis de inicio 50 mg cada noche.
- Topiramato 100 a 400 mg divididos en 2 dosis al día, dosis de inicio 12,5 o 15 mg cada noche.
- Lamotrigina 200 a 600 mg divididos en 2 dosis al día (ver esquema de titulación recomendado por el laboratorio en tabla 2).

En términos generales, los MAC se deberían titular iniciando con la dosis más baja y cada 5 días incrementar al doble, hasta llegar a la dosis mínima de tratamiento; *excepto* en el caso de la lamotrigina que requiere una titulación más lenta (ver tabla 4). La titulación va encaminada a buscar la menor cantidad de eventos adversos y con esto mejorar la adherencia al manejo<sup>5</sup>.



**Tabla 4. Esquema de titulación de lamotrigina**

| Semana de dosificación en adultos y adolescentes >12 años | Pacientes que no reciben Carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), primidona, rifampicina, lopinavir/ritonavir, o Valproico (VPA) | Pacientes que toman ácido valproico (VPA)                                                                                                                  | Pacientes que toman CBZ, PHT, PB, primidona, rifampicina, lopinavir/ritonavir, y NO toman VPA |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 y 2                                                     | 25 mg al día                                                                                                                                     | 25 mg interdiario                                                                                                                                          | 50 mg al día en dos dosis                                                                     |
| 3 y 4                                                     | 50 mg al día dividido en dos dosis                                                                                                               | 25 mg al día                                                                                                                                               | 100 mg al día en dos dosis                                                                    |
| 5 semana en adelante                                      | 50 mg al día dividido en dos dosis                                                                                                               | Incrementos de 25 a 50 mg cada 2 semanas                                                                                                                   | Incrementos de 100 mg cada 1 a 2 semanas                                                      |
| Mantenimiento                                             | 225 a 375 mg al día dividido en dos dosis                                                                                                        | 100 a 200 mg al día (combinación con VPA) o 100 a 400 mg al día (combinación de VPA y uno de los medicamentos de la columna siguiente) en dos dosis al día | 300 a 500 mg al día dividido en dos dosis                                                     |

De acuerdo con la coadministración de otros anticrisis y medicamentos inductores de glucuronidación (modificado de folleto del medicamento).

Fuente: adaptado de Brigo, F, et al. Approach to the Medical Treatment of Epilepsy. Continuum (Minneapolis, Minn.)<sup>5</sup>.

Otras formas de garantizar la adherencia incluyen usar formas de liberación prolongada, que ya están en el plan de beneficios, y usar la menor cantidad de dosis en el día ya que los pacientes consumen más fácilmente un medicamento con dos dosis al día que uno que requiera múltiples dosificaciones al día.

### ¿Cuál anticrisis es el ideal en diferentes situaciones clínicas?

Teniendo claro si nuestro paciente necesita tratamiento y cuál espectro es el ideal, podemos pasar a evaluar si hay condiciones específicas que favorecen el uso de un MAC con respecto a otro. Algunas de estas condiciones o situaciones incluyen el manejo de la epilepsia en mujeres en edad fértil -remito a la revisión de epilepsia y mujer de simposios pasados para más información-, el adulto mayor, los pacientes con patología psiquiátrica, enfermedad renal y hepática.

En el caso de las mujeres en edad fértil, se deben tener en cuenta dos situaciones; la primera corresponde al potencial de teratogenicidad de los MAC en caso de una gestación, y el segundo, las interacciones de estos medicamentos con los anticonceptivos hormonales<sup>6</sup>. Con respecto a la primera,

es ampliamente conocido que los MAC de primera generación (fenobarbital, ácido valproico, fenitoína) y algunos de los más recientes (topiramato a altas dosis) tienen un mayor potencial de teratogenicidad; por lo anterior, se tiende a favorecer los medicamentos con menor potencial teratogénico, como la lamotrigina, el levetiracetam y la oxcarbazepina.

Lo anterior no quiere decir que en ninguna mujer en edad fértil se pueda usar ácido valproico, hay casos en los cuales este es el único medicamento efectivo, o se requiera politerapia con el mismo<sup>6</sup>. En la tabla 5 se puede ver con más detalle el riesgo de teratogenicidad de cada MAC.

Tabla 5. Riesgo de teratogenicidad en los anticrisis más comunes

| Anticonvulsivante | Malformaciones mayores                                                                                           | Malformaciones más frecuentes                                                       | Teratogenicidad cognitiva                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carbamazepina     | <400 mg/día (1,3%)<br>400 a 1000 mg/día (3,2%)<br>>1000 mg/día (7,7%)<br>Politerapia con ácido valproico (15,4%) | Espina bífida<br>Cardiopatías<br>Hipospadia                                         | Sin evidencia clara                                                                                                                                                     |
| Lamotrigina       | <300 mg/día (1,7%)<br>>300 mg/día (3,6%)<br>Politerapia con ácido valproico (10,7%)                              | Cardiopatías<br>Paladar hendido<br>Hipospadia (todas en asociación con politerapia) | Sin evidencia clara                                                                                                                                                     |
| Fenobarbital      | <150 mg/día (4,2%)<br>>150 mg/día (13,7%)                                                                        | Cardiopatías<br>Paladar hendido                                                     | Sin evidencia clara                                                                                                                                                     |
| Ácido valproico   | <700 mg/día (4,2%)<br>>700 a <1500 mg/día (9%)<br>>1500 mg/día (23,2%)                                           | Defectos del tubo neural<br>Paladar hendido<br>Cardiopatías<br>Hipospadia           | Reducción de 7 a 11 puntos con respecto al coeficiente intelectual promedio, comparado a carbamazepina, lamotrigina y fenitoína<br>4,4% trastornos del espectro autista |
| Gabapentina       | 1 a 3,2%                                                                                                         | No es claro (¿asociación con politerapia?)                                          | Sin datos                                                                                                                                                               |
| Levetiracetam     | 1 a 2,4%                                                                                                         | No es claro (¿asociación con politerapia?)                                          | Sin diferencias con respecto a hijos de madres sin epilepsia                                                                                                            |
| Oxcarbazepina     | 1,8 a 5,9%                                                                                                       | Cardiopatías                                                                        | Sin datos                                                                                                                                                               |





| Anticonvulsivante | Malformaciones mayores | Malformaciones más frecuentes                         | Teratogenicidad cognitiva |
|-------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| Fenitoína         | 2,4 a 6,7%             | Hipospadia<br>Cardiopatías<br>Bradicardia-hipotensión | Sin datos                 |
| Topiramato        | 2,4 a 9%               | Paladar hendido<br>Hipospadia                         | Sin datos                 |

Fuente: adaptado de Tomson T, et al.<sup>6</sup>, Meador K, et al.<sup>7</sup>, Cunnington M, et al.<sup>8</sup>

Además, se debe evaluar los anticonceptivos que la mujer usa y su interacción con los MAC. El método de anticoncepción ideal en las mujeres con epilepsia es el dispositivo intrauterino, ya que no interactúa con los MAC y tiene baja tasa de falla<sup>10</sup>; pero en caso que el anticonceptivo elegido sea hormonal, se debe buscar otras opciones de manejo, en la tabla 6 se puede apreciar las interacciones específicas.

**Tabla 6. Interacciones entre anticrisis y anticonceptivos hormonales**

| Fármaco antiepiléptico                                                                                                               | Influencia sobre anticonceptivos hormonales (orales, de depósito, implantes subdérmicos)   | Influencia de los anticonceptivos sobre el anticonvulsivante       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Carbamazepina, clobazam, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona.                                         | Disminución de los niveles de estradiol y progestinas por inducción del CYP3A4.            | No estudiada                                                       |
| Topiramato                                                                                                                           | Disminución de los niveles de estradiol con dosis mayores de 200 mg diarios de topiramato. | Desconocido                                                        |
| Perampanel, felbamato                                                                                                                | Inducción del sistema enzimático a altas dosis                                             |                                                                    |
| Lamotrigina                                                                                                                          | Disminución de los niveles de progestinas.                                                 | Disminución de los niveles de lamotrigina (si contiene estrógenos) |
| Ácido valproico                                                                                                                      | Ninguno.                                                                                   | No es claro (¿asociación con politerapia?)                         |
| Clonazepam, diazepam, lorazepam, gabapentin, lacosamida, levetiracetam, pregabalina, vigabatrin, zonisamida, tiagabina, etosuximida. | Ninguno conocido.                                                                          | Ninguno conocido                                                   |

Fuente: modificado de Gerard E, et al. Managing epilepsy in women. Continuum (Minneapolis Minn). 2016<sup>11</sup>.

Durante la gestación, se recomienda evitar cambios en MAC dado el riesgo de tener crisis de novo que pueden impactar negativamente tanto a la madre como al feto; por esto, la elección del MAC desde el primer contacto con una mujer en edad fértil con epilepsia debe incluir la posibilidad de teratogenicidad y de interacción con anticonceptivos, ya que muchas de las gestaciones en el mundo son no planeadas<sup>10</sup>. También es fundamental evaluar si la paciente está en tratamiento con MAC que cambian su depuración durante la gestación, como el levetiracetam y la lamotrigina, y hacer ajustes de dosis que van hasta el 200% de la preconcepcional durante el embarazo (especialmente en el segundo y tercer trimestre); asimismo, se debe retornar a las dosis preconcepcionales en las primeras semanas del posparto para evitar eventos adversos por toxicidad<sup>11</sup>. Durante la lactancia no se recomienda el uso de MAC sedantes (como fenobarbital y benzodiacepinas), pero en términos generales, no se debe restringir el acceso a la leche materna ni el uso constante de MAC en pacientes con epilepsia.

Con respecto al adulto mayor, existen cambios en la fisiología que afectan la farmacocinética y farmacodinámica de los MAC; ocurre reducción en el metabolismo hepático, en la depuración renal y la absorción se hace variable por los cambios gástricos e intestinales asociados a la etapa de la vida, así como reducción en los umbrales terapéuticos de medicamentos como la fenitoína<sup>12</sup>. Todo lo anterior, lleva a que los efectos adversos dependientes de dosis sean más frecuentes, recomendar titulaciones más lentas y buscar medicamentos con liberación prolongada para evitar efecto de pico de dosis. Los MAC más recomendados en el adulto mayor son el levetiracetam (evitar en comorbilidad psiquiátrica), la carbamazepina de liberación prolongada, la lamotrigina y el gabapentin; esta recomendación deriva de su mejor perfil de tolerancia, su efectividad y el menor efecto cognitivo<sup>13</sup>.

En el adulto mayor también se debe considerar la salud ósea, hasta el 60% de los pacientes con epilepsia tienen menor densidad ósea (escasa actividad física, efecto de MAC), y hay riesgo de 2 a 6 veces mayor de fracturas (crisis + baja densidad ósea)<sup>14</sup>. Los MAC con mayor riesgo de contribuir a baja densidad ósea son los inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) y el gabapentin<sup>15</sup>; los primeros por afectar el metabolismo de la vitamina D, y el segundo, por causas desconocidas<sup>15</sup>. Aún no hay recomendaciones claras con respecto a la monitorización de salud ósea y niveles de vitamina D, y se espera que a futuro se tengan algunos parámetros desde las sociedades científicas para definir cuándo hacer densitometría y niveles de vitamina D. Como recomendación de expertos se sugiere que se monitoricen al menos cada 5 años los aspectos básicos del perfil, incluyendo vitamina D; y realizar densitometría ósea en pacientes que lleven más de 5 años con estos medicamentos, que hayan tenido fracturas con traumas de baja energía o, que se encuentren en edad de riesgo para osteoporosis de acuerdo con las guías existentes.

En enfermedad renal, tal comorbilidad genera cambios en la depuración renal que impacta adversamente en los medicamentos que tienen tal vía de eliminación. Por lo tanto, se debe considerar ajustes de MAC con depuración renal desde tasas de filtración glomerular  $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , y estos cambios van del 30% al 50% de reducción de la dosis (ver inserto de cada medicamento); cuando se llega a diálisis, el fenobarbital, levetiracetam, topiramato, lacosamida, pregabalina y gabapentin



requieren dosis suplementarias, por lo que no son los MAC ideales en este contexto. Por otro parte, las benzodiacepinas, ácido valproico, fenitoína, carbamazepina y lamotrigina son poco depuradas y no requieren dosis adicionales, por lo que son buena opción para manejar epilepsia en pacientes en enfermedad renal terminal. Desde la diálisis peritoneal, la evidencia es menor, pero se tiende a extrapolar de la hemodiálisis<sup>16</sup>.

En los pacientes con enfermedad hepática se tienen diferentes recomendaciones con respecto a la gravedad de la patología. En la enfermedad leve no se requiere cambios en medicamentos, excepto evitar ácido valproico, fenitoína y felbamato (este último no disponible en el país)<sup>17</sup>; en los estadios moderados y graves se debe recomendar MAC de bajo metabolismo hepático y baja unión a proteínas como levetiracetam, gabapentin, pregabalina, lacosamida y topiramato. Ya en estadios graves se debe reducir en el 50% la dosis de levetiracetam y en 30% la de topiramato<sup>17</sup>.

Otro grupo poblacional que requiere MAC en algunas ocasiones son los pacientes con ACV, las recomendaciones básicas parten de evitar los MAC que aumentan el riesgo cardiovascular por su asociación con aterosclerosis, incluyendo carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, y fenobarbital<sup>18</sup>; se debe tener cuidado en la coadministración de anticoagulantes nuevos (dabigatran, apixaban, rivaroxabán) y carbamazepina, levetiracetam, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina y topiramato por su potencial reducción de niveles de los anticoagulantes. Adicional a esto, no hay evidencia de que un MAC sea superior a otro en el manejo de epilepsia postACV<sup>18</sup>.

Por último, la población con enfermedad psiquiátrica y epilepsia tienen mayor probabilidad de efectos adversos a MAC y pobre adherencia a los mismos, por lo que se debe siempre interrogar al paciente con epilepsia con respecto a tal antecedente y a síntomas actuales de estas enfermedades. En la medida de lo posible, se debe evitar MAC con efectos psiquiátricos conocidos como levetiracetam, perampanel (aun no disponible en el país), fenobarbital y en menor grado lacosamida. Cuando ya se habla de coadministración de medicación psiquiátrica y MAC, es de recordar que puede haber disminución del umbral convulsivo con clozapina, olanzapina, bupropion, y clomipramina; y cuando se va a elegir el MAC, preferir medicamentos neutros o con efecto benéfico: lamotrigina, oxcarbazepina, carbamazepina y ácido valproico<sup>19</sup>.

### **¿Cuándo suspender?**

En la consulta siempre se presentará esta pregunta cuando ya se ha logrado un adecuado control de crisis, o inclusive en algunos pacientes que aún las padecen, pero están cansados de los efectos adversos de los MAC.

Desde la evidencia, se ha encontrado que luego de dos años en libertad de crisis en niños, se puede pensar en suspender el tratamiento farmacológico; en los adultos no hay evidencia clara, pero se tiende a extrapolar de lo anotado en población pediátrica. Los pacientes candidatos a tal desmonte corresponden a los que cumplan ese primer criterio de tiempo y NO tengan al menos dos factores de riesgo de recurrencia, los cuales se enumeran a continuación<sup>20,21</sup>:

- Alteraciones epileptiformes en EEG antes del retiro de MAC.
- Inicio de la epilepsia antes de los 2 años o después de los 10 años.
- Historia de estado epiléptico.
- Discapacidad intelectual (CI <70).
- Encefalopatía epiléptica.
- Epilepsia mioclónica juvenil.
- Alta frecuencia ictal antes y durante el tratamiento con MAC.
- Resección incompleta de zona epileptógena (en pacientes con cirugía de epilepsia).
- Etiologías estructurales.
- Falla en retiro de MAC en oportunidades anteriores.

Además, se cuenta con nomogramas que se pueden usar para tomar tal decisión, uno de los más usados corresponde a la publicación de Lamberink y colaboradores (recomendable)<sup>22</sup>. Con respecto a la velocidad de desmonte del medicamento, aún no hay evidencia para definir si debe ser en un mes o un tiempo más prolongado, tal como encontró la más reciente revisión de Cochrane<sup>23</sup>.

## Conclusión

El inicio y el retiro de MAC es un proceso individualizado que depende de condiciones y comorbilidades propias de cada paciente, que involucra las características y las preferencias propias del paciente. Como recomendación adicional, existe una herramienta web de acceso gratuito que permite evaluar de acuerdo con las características del paciente, cuál o cuáles MAC son los ideales para su tratamiento (disponible en línea: <https://epipick.org/>).

## Referencias bibliográficas

1. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross J, Elger C, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4): 475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
2. Leone M, Giussani G, Nevitt S, Marson A, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5): CD007144. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007144.pub3>.
3. Marson A. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia*. 2008;49 Suppl. 9: 3-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01920.x>.
4. Gunawardane N, Fields M. Acute symptomatic seizures and provoked seizures: to treat or not to treat? *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(10): 41. <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0525-2>.
5. Brigo F, Marson A. Approach to the Medical Treatment of Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2022;28(2): 483-99. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001081>.
6. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(2): 157-61. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832923d7>.
7. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7): 609-17. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70107-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7).
8. Meador K, Baker G, Browning N, Cohen M, Bromley R, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug



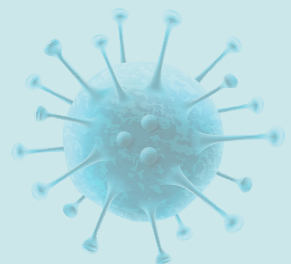
exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3): 244-52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70323-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X).

9. Cunnington M, Weil J, Messenheimer J, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology.* 2011;76(21): 1817-23. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821ccd18>.
10. Herzog A, Mandle H, Cahill K, Fowler K, Hauser W. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology.* 2017;88(8): 728-33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003637>.
11. Gerard E, Meador K. Managing epilepsy in women. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(1 Epilepsy): 204-26. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000270>.
12. Haider H, Hirsch L. Management of epilepsy in the elderly. En: Shorvon S, Perucca E, Engel J, editores. *The treatment of epilepsy.* Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2015.
13. Beghi E, Beghi M. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(2): 191-7. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000802>.
14. Pack A. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(4): 346-54. <https://doi.org/10.1007/s11940-011-0133-x>.
15. Beniczky S, Viken J, Jensen L, Andersen N. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure.* 2012;21(6): 471-2. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.04.002>.
16. Mora-Rodríguez K, Benbadis S. Managing antiepileptic medication in dialysis patients. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(11): 45. <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0530-5>.
17. Jerath N, Lamichhane D, Jasti M, Yarlagadda V, Zilli E, Nazzal Y, et al. Treating epilepsy in the setting of medical comorbidities. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(7): 298. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0298-1>.
18. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abaira L, Döhler N, Sinka L, Brigo F, et al. Seizures and epilepsy after stroke: epidemiology, biomarkers and management. *Drugs Aging.* 2021;38(4): 285-99. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7>.
19. Kanner A. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol.* 2013;26(2): 208-13. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee579>.
20. Strozzi I, Nolan S, Sperling M, Wingerchuk D, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2): CD001902. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001902.pub2>.
21. Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, Neve A, Pisani F, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 7:2-12. <https://doi.org/10.1002/10.1111/epi.12305>.
22. Lamberink H, Otte W, Geerts A, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson A, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16(7): 523-31. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30114-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30114-X).
23. Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1): CD005003. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005003.pub4>.





# Neuro infecciones





## Meningitis bacteriana aguda

**Carlos David Cano Gallego**

*MD., Residente de Neurología Clínica - U.deA.*

**Mariana Restrepo Arias**

*MD., U. Pontificia Bolivariana*

### Introducción

Las meninges se definen como un tejido conectivo que cubre la superficie del encéfalo y la médula. Poseen tres capas distintas y relacionadas entre sí: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Clásicamente se han dividido en dos grupos: paquimeninge (hace referencia a la dura madre) y a las leptomeninges (aracnoides y piamadre)<sup>1,2</sup>.

El término meningitis hace referencia a la inflamación de las meninges causada por múltiples mecanismos: infección, neoplasias, medicamentos, enfermedades autoinmunes, entre otros, y que, por su contigüidad puede afectar el parénquima<sup>2</sup>. Dentro de las infecciosas existen etiologías bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales, todas con particularidades clínicas, paraclínicas e imagenológicas.

El objetivo de este capítulo es revisar la meningitis bacteriana aguda porque es una emergencia neurológica que todo médico debe estar en capacidad de sospechar y manejar adecuadamente, incluso desde el primer nivel de complejidad debido a la alta carga de mortalidad y discapacidad residual en caso de no tratarse de manera oportuna.

### Epidemiología

La prevalencia de meningitis bacteriana aguda a nivel mundial ha aumentado de 2,5 millones de casos en 1990 a 2,8 millones de casos en 2016, pero con descenso en la mortalidad hasta en el 21% de los casos sorpresivamente<sup>1</sup>.

Sin embargo, estas incidencias tienen variaciones dependiendo de la localización geográfica. Por ejemplo, en países de altos ingresos como Estados Unidos y algunos de Europa occidental se calculan incidencias de hasta 0,9/100.000 habitantes al año. Esto, en contraste con países subsaharianos y centroafricanos con incidencias de hasta 1000/100.000 habitantes al año<sup>1</sup>.

En Colombia en 2016 se calculó la incidencia de meningitis bacteriana aguda en 20/100.000 habitantes, por lo que no es infrecuente que nos encontremos con estos pacientes en la práctica clínica<sup>1</sup>.

Microbiología de la meningitis bacteriana aguda

Microorganismos más comunes

Las bacterias con mayor frecuencia implicadas en la etiología de la meningitis son el *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Históricamente, la *H. influenzae* ocupaba frecuentemente el tercer lugar. Sin embargo, con la introducción de la vacuna específica ha venido disminuyendo en frecuencia desde la década de los 90. Existen series que incluso describen la *L. monocytogenes* como la tercera más frecuente<sup>2</sup>.

Los esfuerzos de prevención mediante estrategias de salud pública como la vacunación contra estos microorganismos (que se incluyen en el Plan Ampliado de Inmunización -PAI- en Colombia) ha disminuido casos de enfermedad invasora y mortalidad, sobre todo en población objetivo como los niños y adultos >65 años. Además, estos microorganismos son el objetivo del cubrimiento antibiótico empírico en los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana aguda<sup>2</sup>.

Otros microorganismos

Debido a los efectos protectores de la vacunación sobre los microorganismos ya mencionados, hace algunos años se evidencia cambio en el perfil bacteriológico de afección en los diferentes grupos poblacionales, como aumento de casos (no despreciable) de meningitis por microorganismos como *S. agalactie*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *S. aureus* y otros bacilos gram negativos<sup>3</sup>.

Factores de riesgo

En la práctica médica, la historia clínica y el examen físico adecuados dan pistas acerca del estado inmunológico, los antecedentes patológicos, y otros factores que establecen riesgos específicos sobre el microorganismo que afecta al paciente. En la tabla 1 se describe la relación de microorganismos con los factores de riesgo relacionados más comunes<sup>3</sup>.

Tabla 1. Microorganismos más frecuentes y etiología

| Microorganismo         | Sitio de entrada                                            | Factores de riesgo                                                                   |
|------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>N. meningitidis</i> | Nasofaringe                                                 | Todas las edades<br>Deficiencia de complemento.                                      |
| <i>S. pneumoniae</i>   | Nasofaringe<br>Infección contigua o distante (endocarditis) | Todas las edades<br>Fracturas de cráneo<br>Bacteriemias<br>Otitis media<br>Sinusitis |
| <i>H. influenzae</i>   | Nasofaringe<br>Infección contigua                           | Adultos<br>Niños sin vacunar<br>Compromiso de inmunidad humoral                      |



| Microorganismo                           | Sitio de entrada                                       | Factores de riesgo                                                                                                |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>L. monocytogenes</i>                  | Tracto gastrointestinal                                | Inmunocompromiso adquirido<br>Enfermedad hepática<br>Alcoholismo<br>Cáncer                                        |
| <i>S. aureus</i>                         | Bacteriemias, cuerpos extraños, piel                   | Todas las edades<br>Endocarditis<br>Cirugía en sistema nervioso central (SNC)<br>Drogas intravenosas<br>Celulitis |
| Bacilos gram negativos                   | Tracto gastrointestinal<br>Bacteriemias<br>Nasofaringe | Extremos de la vida<br>Cirugías                                                                                   |
| <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> | Cuerpo extraño                                         | Cirugías                                                                                                          |

Fuente: Davis L. Acute Bacterial Meningitis. Continuum (Minneapolis Minn). 2018<sup>4</sup>.

## Fisiopatología

Las bacterias pueden llegar al espacio subaracnoideo a través de vía hematógica o por la propagación de una infección de tejidos adyacentes como el de los senos paranasales, la mastoides o el oído medio<sup>2,5</sup>.

Se desconocen algunos factores por los cuáles por la vía hematógica, el mismo patógeno provoca alteración de la barrera hematoencefálica y, posteriormente, infección del SNC. Se cree que existen factores propios del microorganismo, del huésped o incluso ambientales que favorecen la disrupción de la barrera y todo el proceso inflamatorio consiguiente<sup>2,6</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Usualmente, el inicio de síntomas es rápido y el paciente generalmente consulta en menos de 24 horas desde el inicio de los síntomas. Hay que tener en cuenta que la triada clásica de fiebre, rigidez nuchal y alteración de la conciencia solo está presente hasta en el 41% de los pacientes, por lo que la sospecha clínica debe ser alta<sup>7,8</sup>.

Los síntomas y signos más encontrados en son: cefalea (84%), fiebre (74%), rigidez nuchal (74%), escala de coma de Glasgow <14 (71%) y náuseas (62%)<sup>8</sup>. Otros síntomas menos frecuentes son: crisis epilépticas, signos neurológicos focales como afasia, hemi o monoparesias, neuropatías craneales y, edema papilar<sup>8</sup>. En una cohorte de casi 700 pacientes con meningitis se encontró que hasta el 95% tuvieron al menos dos de los síntomas mencionados frecuentes. La ausencia de todos estos en el contexto clínico adecuado podría excluir el diagnóstico de una meningitis bacteriana aguda<sup>4</sup>. Aunque

la evaluación de signos meníngeos fue descrita para pacientes con meningitis tuberculosa en estado avanzado, se recomienda practicarlos incluso si el paciente no tiene quejas de rigidez nuchal o cefalea; el signo de Brudzinsky y de Kernig son los más conocidos, pero no los únicos, tienen sensibilidad relativamente baja pero alta especificidad, es decir, que si se presentan se debe tener alta sospecha en el contexto clínico adecuado<sup>5</sup>.

La sacudida cefálica o Jolt test se ha descrito en varios estudios como el mejor signo meníngeo; es positivo cuando al rotar horizontal la cabeza dos veces, por segundo se desencadena el empeoramiento de la cefalea<sup>5</sup>. Sin embargo, la evidencia es controvertida en ese sentido.

Además de la afección en el sistema nervioso, se pueden encontrar manifestaciones cutáneas en la meningococcemia; petequias y púrpuras palpables (~26%). También se ha descrito en el síndrome de Waterhouse-Friederichsen, la presencia de sepsis, insuficiencia adrenal aguda y petequias como manifestación grave de *N. meningitidis*<sup>6</sup>.

Siempre buscar focos de infecciones concomitantes como: sinusitis, otitis, neumonía o endocarditis para identificar la etiología más probable, por lo que requerimos de un examen físico minucioso y completo<sup>7</sup>.

### Laboratorios

El objetivo principal de los laboratorios es dar argumentos de peso que soporten el diagnóstico clínico luego de la valoración del paciente<sup>7</sup>. Se debe identificar el microorganismo causal y el estado general del paciente independiente del nivel de atención para definir la necesidad de dependencias como la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>7</sup>.

Laboratorios básicos como hemoleucograma con conteo plaquetario, electrolitos, función renal, glucosa y gases arteriales darán un panorama general del estado del paciente, y ayudará a dirigir las terapias y tratar las complicaciones<sup>7</sup>. Usualmente, los pacientes con meningitis bacteriana aguda se presentan con leucocitosis (en estados graves leucopenias), disnatremias, acidosis metabólicas, muchas veces con requerimiento de manejo multidisciplinario<sup>7</sup>.

Se deben solicitar hemocultivos en un paciente con sospecha de meningitis y más aún, cuando por cualquier motivo no se toman estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>7</sup>. Desde que sea posible, siempre obtener la muestra de LCR para su evaluación mediante su aspecto, citoquímico, cantidad y tipo de células, número de proteínas, consumo o no de glucosa, y presión de apertura<sup>7</sup>. Es importante mencionar que hay parámetros que se alteran dependiendo de la etiología subyacente<sup>7</sup>. En la tabla 2 se describen las características del LCR según su etiología.



| Parámetro           | Normal                     | Bacteriano       | Viral            |
|---------------------|----------------------------|------------------|------------------|
| Presión de apertura | 6 a 20 cm H <sub>2</sub> O | Normal/aumentado | Normal/aumentado |
| Aspecto             | Claro                      | Turbio           | Claro            |
| Células             | <5                         | >1000            | 10 a 100         |
| Diferencial         | Linfocitos                 | Neutrófilos      | Linfocitos       |
| Glucosa             | 60% de la sérica           | Disminuida       | Normal           |
| Proteínas           | Hasta 45 mg/dL             | >45 mg/dL        | >45 mg/dL        |

Fuente: Davis L. Acute Bacterial Meningitis. Continuum (Minneap Minn). 2018<sup>9</sup>.

**Tabla 2. Características del LCR**

Al LCR se le hacen cultivos, estándar de oro, con sensibilidad (50% al 80%) que varía según el microorganismo y el uso o no previo de antibióticos<sup>9</sup>. También la coloración gram puede dar información valiosa acerca del tipo de microorganismo, con especificidad cercana al 100% cuando está presente<sup>7</sup>.

El *Filmarray* de detección de múltiples microorganismos causantes de meningitis (no solo bacterianas) ha mostrado ser una buena alternativa al cultivo (al menos en el contexto agudo) ya que en muchos casos permite la identificación rápida en una hora del microorganismo causal. Se debe de usar siempre en contexto de infección aguda, no crónica<sup>9</sup>.

En todo estudio microbiológico se debería recolectar las muestras antes del inicio de terapia antibiótica empírica para mejorar el rendimiento de detección de las pruebas<sup>9</sup>. Sin embargo, la toma de las muestras nunca debe retrasar por ningún motivo el inicio del antibiótico. Tener en cuenta: *el tiempo es cerebro*.

## Imágenes

Todos los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana aguda requieren de neuroimágenes idealmente contrastadas (tomografía axial computarizada -TAC- o resonancia magnética -RMN- de cráneo) dependiendo de la disponibilidad; esto con el objetivo de valorar la presencia o no de complicaciones como absceso cerebral o infección contigua como otitis, sinusitis o mastoiditis que requieran de manejo adicional<sup>9</sup>. El momento de hacer estas imágenes es debatido sobre todo a la hora de realizar la punción lumbar.

Existe la controversia sobre a qué pacientes se les hace neuroimagen antes de punción lumbar por el miedo teórico de herniación cerebral secundario al procedimiento; no es claro si la punción lumbar causa por sí sola herniación o simplemente es la evolución natural de los pacientes con cuadro grave de meningitis<sup>9</sup>. Se destacan los pacientes que requieren de neuroimagen antes de una punción lumbar según recomendaciones de la IDSA<sup>9</sup>:

- Edema de papila
- Signos neurológicos focales
- Inmunocomprometidos
- Alteración del nivel de conciencia

Los pacientes que no presenten este cuadro clínico deberían ser llevados a la punción lumbar sin retrasos o espera de neuroimagen. La adherencia a estas indicaciones detecta virtualmente a todos los pacientes con anomalías intracraneales, aquellos que requieren intervención quirúrgica como parte de su tratamiento y quienes tienen signos de herniación<sup>10</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento antibiótico empírico en pacientes con sospecha clínica de meningitis bacteriana aguda debe iniciarse inmediatamente<sup>10</sup>. Retrasar el inicio del antibiótico es aumentar la probabilidad de discapacidad y, en el peor caso, la muerte del paciente<sup>10</sup>.

La elección de los antibióticos se debe orientar siempre con los factores de riesgo del paciente; los microorganismos más prevalentes en el medio local y, el grado de penetración al sistema nervioso central<sup>10</sup>. El esquema empírico que confluye con las características mencionadas y que se usa en la actualidad para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana aguda es:

- Ceftriaxona 2 g intravenosa cada 12 horas: cubre *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* sensible, *H. influenzae*.
- Vancomicina 15 a 20 mg/kg cada 12 horas: cubre *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas.
- Ampicilina 2 g intravenosa cada 4 horas: cubre *L. monocytogenes*. Adicionar al esquema solo si existen factores de riesgo (>65 años, alcoholismo o inmunosupresión).

Posteriormente, la terapia empírica se debe de ajustar al microorganismo aislado, y de este dependerá el tiempo de duración de la terapia<sup>10</sup>.

- *S. pneumoniae*: 10 a 14 días
- *N. meningitidis*: 7 días
- *H. influenzae*: 7 a 10 días
- *L. monocytogenes*: 21 días
- Bacilos gram negativos: 21 días

El uso de esteroides como la dexametasona a dosis de 10 mg cada 6 horas por 4 días ha demostrado beneficios como terapia adicional para la disminución de mortalidad por *S. pneumoniae*, y de secuelas neurológicas como la hipoacusia grave en *H. influenzae*<sup>11</sup>. Como terapia es un medicamento que se usa en casos de sospecha de meningitis bacteriana aguda hasta tener el aislamiento de un microorganismo o completar los 4 días del esquema<sup>11</sup>.

Durante el tratamiento se debe evaluar el estado general y neurológico del paciente y su evolución. En los pacientes sin mejoría de su cuadro clínico posterior al esquema de 4 días, habrá que buscar





diagnósticos diferenciales o complicaciones propias relacionadas con la enfermedad. Casi nunca se hace punción diagnóstica o imagen de control si los pacientes evolucionan favorablemente.

## Conclusiones

La meningitis bacteriana aguda se considera una de las patologías infecciosas que pueden generar alta morbilidad y mortalidad si no se diagnostica de forma temprana y se trata de manera eficaz.

No siempre el paciente con meningitis bacteriana aguda se va a presentar con los síntomas y signos clásicos, por lo que esta patología debe estar presente entre los diagnósticos diferenciales de un paciente con síndrome febril sin foco claro.

La identificación de la etiología de la meningitis bacteriana aguda es importante para guiar la terapia y el tiempo de esta. Sin embargo, recordar que las ayudas diagnósticas no deben retrasar el inicio de la terapia antibiótica empírica.

## Referencias bibliográficas

1. GBD 20146 Meningitis Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17(12): 1061-82. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30387-9).
2. Van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney C, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis, primer Nature reviews. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16074. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.74>.
3. Bijlsma M, Brouwer M, Kasanmoentalib S, Kloek A, Lucas M, Tanck M, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3): 339-47. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00430-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00430-2).
4. Davis L. Acute Bacterial Meningitis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018;24(5): 1264-83. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000660>.
5. Thomas K, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello V. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1): 46-52. <https://doi.org/10.1086/340979>.
6. Rijal R, Kandel K, Aryal B, Asija A, Shrestha D, Sedhai Y. Waterhouse-Friderichsen syndrome, septic adrenal apoplexy. *Vitam Horm.* 2024;124: 449-61. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2023.06.001>.
7. Van de Beek D, Brouwer M, Koedel U, Wall E. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2021;398(10306): 1171-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00883-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00883-7).
8. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351(18): 1849-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040845>.
9. McGill F, Heyderman R, Michael B, Defres S, Beeching N, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect.* 2016;72(4): 405-38. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.007>.
10. Van Ettehoven C, van de Beek D, Brouwer M. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9): 601-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.019>.
11. De Gans J, van de Beek D. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 347(20): 1549-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021334>.

## Enfoque del paciente con encefalitis

**Alejandra Cardona Tamayo**

*MD., U. Pontificia Bolivariana.*

**Daniel Ibarra Jurado**

*MD., Neurólogo Clínico -U.deA.*

La encefalitis es una patología inflamatoria que afecta el sistema nervioso central (SNC), específicamente el parénquima cerebral, puede asociarse a causas infecciosas (50% a 70%) e autoinmunes (20% a 30%). Sin embargo, hay alta frecuencia de encefalitis de etiología desconocida (hasta 50%)<sup>1</sup>. La incidencia estimada de casos de encefalitis infecciosa es aproximadamente de 1,5 a 7 casos/100.000 habitantes/año, siendo más frecuente en ancianos, niños y personas inmunosuprimidas<sup>2</sup>.

La importancia de esta enfermedad radica en lo devastadora que puede llegar a ser para el paciente dada la alta morbilidad y secuelas neurológicas asociadas. La duración media de la hospitalización en encefalitis infecciosa es de 11 días con una tasa de mortalidad del 5% al 6%, que varía según el agente etiológico; por otro lado, la recuperación suele ser lenta (tardar de meses a años) y, es frecuente que los sobrevivientes tengan secuelas neurológicas discapacitantes<sup>3</sup>.

La encefalitis se puede clasificar de acuerdo con el tiempo: aguda (<2 semanas), subaguda (2 semanas a 3 meses) o crónica (>3 meses). Adicionalmente, en algunas ocasiones puede presentarse en conjunto con meningitis (meningoencefalitis) o mielitis (encefalomielitis)<sup>3</sup>.

La encefalitis aguda es causada principalmente por infecciones virales, destacándose el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), responsable del 90% de las encefalitis virales y afecta principalmente a adultos con edad promedio de 57 años, aunque puede presentarse en cualquier grupo etario<sup>4</sup>. El VHS-2 está relacionado con encefalitis en pacientes inmunosuprimidos y recién nacidos, clínicamente se presenta como una encefalitis necrosante de los lóbulos temporales con cefalea, cambios comportamentales y crisis epilépticas<sup>4</sup>.

El diagnóstico y el tratamiento precoz con antivirales como aciclovir son esenciales para mejorar el pronóstico, aunque persisten secuelas neurológicas en el 70% de los sobrevivientes, especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico (edad >30 años, Glasgow  $\leq 10$  puntos, resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral con compromiso extenso y retrato en el inicio de la terapia con aciclovir)<sup>4</sup>. Otros virus importantes incluyen citomegalovirus (CMV), Virus del Epstein-Barr (EBV), Zika, y enterovirus. Además de infecciones fúngicas, parasitarias y autoinmunes (ver tabla 1)<sup>1,2</sup>.

El proceso fisiopatológico por el cual el VHS accede al SNC aún no se conoce por completo, pero se ha reconocido un mecanismo de transporte retrógrado a través del nervio olfatorio, las vías



de este nervio no pasan por el tálamo, sino que se conectan directamente con los lóbulos frontal y mesiotemporal (incluido el sistema límbico), o por medio del nervio trigémino o la diseminación hematógena. Sin embargo, el tropismo de este virus por los lóbulos orbitofrontal y mesiotemporal argumenta en contra de esta última teoría<sup>4</sup>.

Tabla 1. Agentes causales de encefalitis

| Infecciosas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Autoinmunes                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Bacterias                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Hongos                                                                                                                                                                                        | Parásitos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• VHS-1 y 2</li> <li>• Varicela zóster</li> <li>• Enterovirus</li> <li>• Citomegalovirus (CMV)</li> <li>• Virus de Epstein Barr (EBV)</li> <li>• Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)</li> <li>• Coxsackie</li> <li>• Sarampión</li> <li>• Rotavirus, adenovirus</li> <li>• Virus del herpes humano 6 y 7</li> <li>• Dengue</li> <li>• Zika</li> <li>• Chikungunya</li> <li>• Influenza</li> <li>• Encefalitis japonesa (Asia)</li> <li>• Virus del Nilo occidental (África)</li> <li>• Virus de la rabia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• <i>Mycoplasma</i></li> <li>• <i>Borrelia</i></li> <li>• <i>Bartonella</i></li> <li>• <i>Rickettsia</i></li> <li>• <i>Anaplasma</i></li> <li>• <i>Treponema pallidum</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Coccidioides</i></li> <li>• <i>Histoplasma capsulatum</i></li> <li>• <i>Cryptococcus spp.</i></li> <li>• <i>Blastomyces dermatidas</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• De superficie: NMDA-R, LGI1, AMPAR, Caspr2, DPPX, D2R, GABAA, GABAb, GQ1b, IgLON5, mGluR1, mGluR5, receptor de Glicina.</li> <li>• Intraneuronales: ANNA-1 (Hu), ANNA-2 (Ri), ANNA-3, Amphiphysin, CRMP-5, GAD65, PCA-1 (Yo), PCA-2, PCA-Tr (DNER), GFAP, Ma2 y Ma2 (Ta).</li> </ul> |

Fuente: elaboración propia.

La infección por el virus de la varicela zóster (VZV) es la segunda causa viral más común de encefalitis en adultos, siendo más grave en personas inmunosuprimidas. Su frecuencia ha disminuido gracias a la vacuna contra la varicela. En adultos, la encefalitis ocurre por reactivación del virus latente y las manifestaciones del sistema nervioso central pueden aparecer antes, durante o después de las lesiones cutáneas, aunque hasta un tercio de los pacientes presentan dolor neuropático sin las típicas lesiones vesiculares<sup>5</sup>. Algunos pacientes pueden desarrollar vasculopatías asociadas a VZV que pueden manifestarse como accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos o hemorrágicos, aneurismas, disección arterial o trombosis venosa cerebral<sup>5</sup>.

En pacientes inmunosuprimidos y en extremos de la vida, la infección por *Listeria monocytogenes*, un bacilo gram positivo, debe considerarse en casos de encefalitis ya que puede afectar múltiples órganos, principalmente el SNC donde suele manifestarse como meningitis, meningoencefalitis, romboencefalitis o abscesos cerebrales. El principal factor de riesgo es el consumo de leche no pasteurizada<sup>5</sup>.

Otros patógenos oportunistas que pueden infectar a pacientes inmunosuprimidos incluyen *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, entre otros<sup>5</sup>. La infección por *M. tuberculosis* suele presentarse como meningitis crónica, afecta la base del cráneo y provoca vasculopatía y ACV isquémicos<sup>2</sup>.

En relación a la encefalitis de origen autoinmune, esta constituye un grupo de enfermedades inflamatorias del parénquima cerebral asociadas a anticuerpos contra proteínas-receptores de la superficie neuronal (NMDA-R, LGI1, AMPAR, Caspr2, DPPX, D2R, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, GQ1b, IgLON5, mGluR1, mGluR5, receptor de Glicina), o proteínas intraneuronales (ANNA-1 (Hu), ANNA-2 (Ri), ANNA-3, Amphiphysin, CRMP-5, GAD65, PCA-1 (Yo), PCA-2, PCA-Tr (DNER), GFAP, Ma2 y Ma2 (Ta)) y sus desencadenantes potenciales más reconocidos son los tumores (encefalitis paraneoplásica), especialmente las encefalitis relacionadas con anticuerpos contra proteínas intracelulares<sup>5</sup>.

La presentación clínica es variable, y depende de la región cerebral afectada se ha reconocido asociación entre las características de presentación clínica con ciertos anticuerpos y tumores; el síndrome clínico más frecuente es el de encefalitis límbica con síntomas neuropsiquiátricos (cambios comportamentales, psicosis, convulsiones, déficits cognitivos y de memoria, disautonomía y alteración del estado de conciencia). Este tipo de encefalitis se puede presentar a cualquier edad. No obstante, algunos tipos afectan predominantemente a niños y adultos jóvenes<sup>6</sup>.

### Presentación clínica y diagnóstico

Dentro de la presentación clínica de las encefalitis se pueden identificar varios síndromes, según la etiología y la topografía cerebral afectada<sup>1,2,5</sup>:

**Encefalitis límbica:** común en la encefalitis por herpes y autoinmune, especialmente asociada a anticuerpos Anti-NMDAR. Afecta principalmente a niños y adultos jóvenes con síntomas como cambios conductuales, psicosis, movimientos anormales y convulsiones. Se asocia a veces con tumores como teratomas ováricos. Otros anticuerpos que pueden causar encefalitis límbica son dirigidos contra: LGI1 (distónicas fascio-braquiales, asociado con timoma), Caspr2 (rara vez se asocia con cáncer, se ha reportado con timoma), mGluR5 (se asocia con linfoma Hodgkin), AMPA-R (asociado con cáncer de pulmón, mama y timoma), PCA-2 (asociado con cáncer de pulmón), Ma2 (asociado con seminoma testicular).

**Encefalitis del tronco encefálico:** se caracteriza por déficits neurológicos focales sin cambios conductuales como: ataxia, disfunción ocular y bulbar. Algunas causas incluyen anticuerpos Anti-Gq1b (relacionado con variantes del síndrome de Guillain-Barré; síndrome de Bickerstaff y Miller



Fisher). También se asocia con encefalitis de tallo y degeneración cerebelosa anti-Ma2; con cerebelitis: GAD65 (rara vez se asocia con cáncer), PCA-1 (asociado a cáncer de mama y ovario), PCA-Tr (asociado con linfoma Hodgkin), y mGluR.

**Encefalitis focal o multifocal:** asociado con el síndrome de encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) que afecta principalmente a niños y está asociado con anticuerpos Anti-MOG.

**Meningoencefalitis:** combina signos de inflamación cerebral y meníngea (cefalea, rigidez de cuello, *Jolt test* positivo, signos meníngeos y fiebre), se atribuye a causas principalmente bacterianas.

**Trastornos del movimiento:** la afectación de los núcleos basales puede causar movimientos hiperkinéticos (corea, mioclonías) o hipocinéticos (síndrome parkinsoniano).

**Estado epiléptico:** NORSE es un estado epiléptico refractario de *novo* en pacientes sin antecedentes de crisis, puede tener una etiología autoinmune, especialmente si no hay antecedentes de epilepsia.

Se debe sospechar encefalitis en pacientes con deterioro neurológico agudo o subagudo caracterizados por empeoramiento progresivo, cambios en el comportamiento, alteración de la conciencia, convulsiones, disautonomía y fiebre<sup>5</sup>. Aunque estos síntomas son típicos de la encefalitis límbica, también pueden presentarse en otras formas de encefalitis. Se debe tener en cuenta factores de riesgo como viajes recientes a zonas endémicas, mordeduras de animales, exposición a insectos o inmunosupresión deben ser considerados. Es esencial realizar una historia clínica y examen físico completos, así como estudios de rutina para descartar otras causas como ACV, encefalopatías metabólicas, tóxicas o infecciosas<sup>5</sup>.

Después de haber considerado los posibles diagnósticos diferenciales no se debe retrasar la punción lumbar para el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) en las encefalitis virales, usualmente en el LCR se encuentran entre 10 y 200 células/ $\mu\text{L}$ <sup>3</sup> (hasta 800 células/ $\mu\text{L}$ <sup>3</sup> en la encefalitis por VHS) especialmente a expensas de linfocitos, aunque inicialmente puede presentarse elevación de los neutrófilos. Se debe tener en cuenta que entre el 3% y el 26% de los pacientes con encefalitis secundaria a VHS no habrá presencia de pleocitosis cuando la muestra de LCR se toma de manera temprana y, por consiguiente, se debería obtener la segunda muestra del LCR a las 24 o 72 horas posteriores de la primera punción, siempre que persista la sospecha clínica de encefalitis, mientras que la presencia de xantocromía y glóbulos rojos pueden ser una manifestación tardía, también puede haber aumento leve de proteínas sin consumo de glucosa<sup>1</sup>.

La realización de PCR múltiple (*Film-array*) en LCR ayuda a identificar patógenos frecuentes de encefalitis y meningitis, pero su rendimiento no es óptimo (baja sensibilidad para el diagnóstico de encefalitis por HVS1) por lo que es necesario la PCR específica para HVS1 y 2, si hay alta sospecha

clínica no se debe retrasar el inicio de aciclovir intravenoso ya que es el único tratamiento que ha demostrado mejorar los desenlaces clínicos<sup>4</sup>.

Cuando el recuento de leucocitos es >1000 células/ $\mu$ L<sup>3</sup>, los niveles de proteína son >1 g/L o el nivel de glucosa en el LCR es <2/3 de los niveles séricos se debe considerar la presencia de una infección bacteriana o fúngica; en la encefalitis por *Listeria monocytogenes*, suele haber pleocitosis predominantemente linfocítica leve con un nivel de proteínas normal o mínimamente elevado. Sin embargo, la relación entre la glucosa del LCR y la sérica suele ser menor. Por otra parte, en la encefalitis autoinmune, las alteraciones del LCR son generalmente más sutiles con pleocitosis linfocítica baja a moderada, asociada a un leve aumento del nivel de proteínas y los estudios de rutina del LCR pueden ser normales hasta en 1/3 de los pacientes. Las pruebas de autoanticuerpos siempre deben enviarse en LCR y séricas, teniendo en cuenta que la sensibilidad para los anticuerpos de superficie neuronal es mayor en el LCR que en suero y ocurre lo contrario en las pruebas de anticuerpos intraneuronales donde la sensibilidad es mayor en suero que en el LCR<sup>2</sup>.

Neuroimágenes

Ante la sospecha de encefalitis se debe obtener neuroimagen idealmente RMN cerebral con contraste porque son útiles para confirmar la inflamación del parénquima cerebral, permite sospechar etiología específica basados en el patrón, ubicación y características de las lesiones observadas y descartar diagnósticos diferenciales (ver tabla 2). La TAC se encuentra más disponible en los centros de salud y, por ende, a menudo se usa en la práctica como neuroimagen inicial ya que es útil para descartar otras causas de forma rápida<sup>7</sup>.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de la encefalitis

| Vascular                                                                                                                                                                                                                                                | Trastornos metabólicos                                                                                                                                                                                                                  | Tóxicos                                                                             | Otros                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• ACV isquémico</li><li>• Hemorragia subaracnoidea</li><li>• Hemorragia intracerebral</li><li>• Trombosis del seno venoso</li><li>• Síndrome de encefalopatía posterior reversible</li><li>• Vasculitis</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Encefalopatía hepática o renal</li><li>• Hipoglucemia</li><li>• Hiponatremia</li><li>• Encefalopatía séptica</li><li>• Encefalopatía mitocondrial</li><li>• Encefalopatía de Wernicke</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Alcohol</li><li>• Drogas de abuso</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tumores: tumor primario cerebral o metástasis</li><li>• Estatus epiléptico no convulsivo</li></ul> |

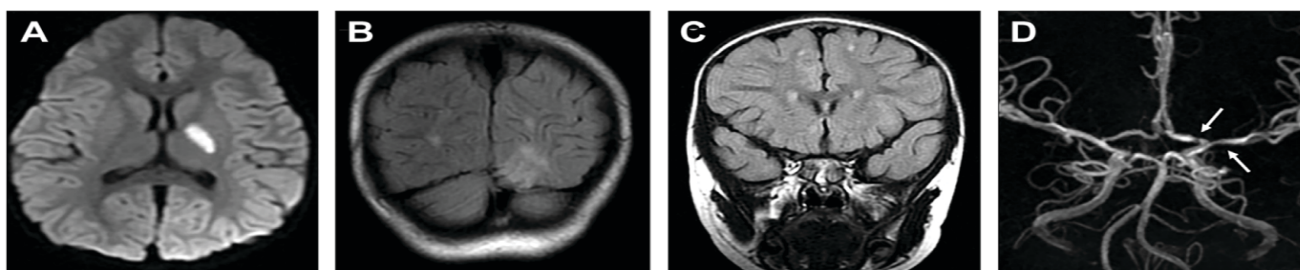
Fuente: adaptada de Bradshaw et. al A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. Neurotherapeutics. 2016<sup>4</sup>





La presencia de infartos hemorrágicos, lesiones desmielinizantes y vasculopatía sugieren como etiología VZV (ver figura 1); el aumento en la intensidad de la señal en las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR en los lóbulos temporales y en las cortezas orbitofrontal y cingulada son muy sugestivas de encefalitis por HSV, en especial cuando es asimétrica, puede haber hemorragias en los lóbulos temporales y es extremadamente raro tener una RMN cerebral normal en la encefalitis herpética ya que usualmente el daño cerebral es muy extenso (ver figura 2); el aumento de la señal en T2 y FLAIR bilaterales y simétricas a nivel de los lóbulos temporales mesiales es sugestiva de encefalitis límbica autoinmune, en donde a diferencia de la encefalitis por herpes, los cambios son sutiles y la RMN puede ser normal hasta en el 70% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR<sup>6</sup>.

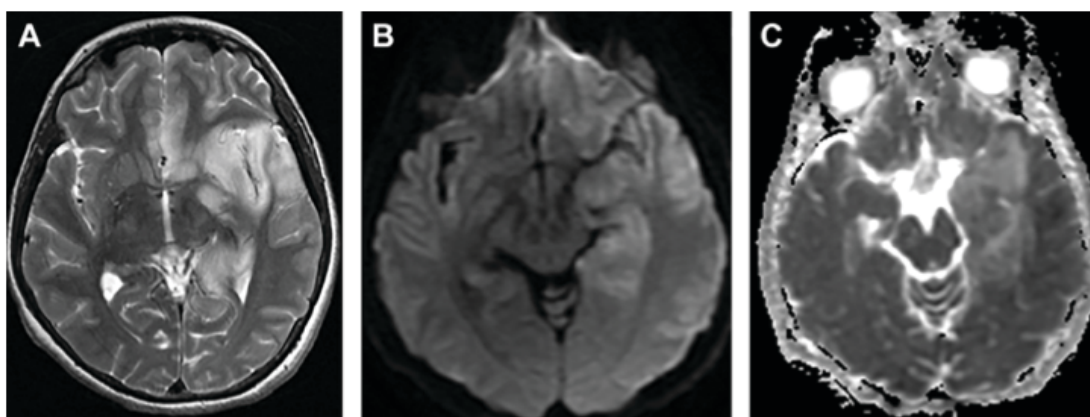
**Figura 1. El virus varicela-zóster (VZV) relacionado con vasculopatía**



A–C. Imágenes axiales de DWI y coronal FLAIR muestran infartos agudos multifocales con difusión restringida en el globo pálido izquierdo, corteza occipital izquierda y sustancia blanca frontal. D. La angiografía por RM (ARM) muestra varias estenosis cortas en los segmentos M1 izquierdo y A1 (flechas).

Fuente: tomada de Ramli N, et. al Structured imaging approach for viral encephalitis. Neuroimaging Clin N Am. 2023<sup>7</sup>.

**Figura 2: Encefalitis por virus del herpes simple**



A. La imagen ponderada en T2 muestra múltiples lesiones hiperintensas en áreas corticales y subcorticales del lóbulo temporal izquierdo y la corteza insular izquierda. B y C. Las imágenes ponderadas por difusión (DWI) muestran alta intensidad de señal en las lesiones involucradas con valores mixtos del coeficiente aparente de difusión (ADC).

Fuente: tomada de Ramli N, et. al Structured imaging approach for viral encephalitis. Neuroimaging Clin N Am. 2023<sup>7</sup>.

Otros hallazgos en la RMN como la presencia de realce de las meninges a nivel de la base del cerebro, hidrocefalia obstructiva y vasculopatía sugieren meningitis por tuberculosis; una rombencefalitis que como se mencionó puede ser sugestiva de infección por *Listeria m.* y, la encefalitis focal que sugiere MOGAD (enfermedad relacionada con anticuerpos anti-MOG). La RMN cerebral por sí sola no se utiliza para confirmar el agente etiológico, pues la confirmación se debe hacer en conjunto con la clínica y los hallazgos de laboratorio, es decir, basada en el contexto clínico de cada paciente<sup>8</sup>.

### Electroencefalografía (EEG)

La mayoría de los hallazgos son inespecíficos. Se han asociado varios hallazgos electrográficos con infección por VHS-1 como: las descargas periódicas lateralizadas, enlentecimiento focal o generalizado, ondas delta prominentes intermitentes, actividad epileptiforme y crisis epilépticas electrográficas incluido el estado epiléptico (en casos de encefalitis hasta 20%). En la encefalitis anti NMDA-R se ha descrito el patrón *delta-brush* como hallazgo característico, mientras que en la encefalitis anti-LGI1 las crisis distónicas fascio-braquiales usualmente no tienen un correlato electroencefalográfico. En general, la EEG tiene dos usos en el paciente con sospecha de encefalitis<sup>9</sup>:

- La presencia de cambios encefalopáticos en el EEG ayuda a diferenciar una encefalitis de un diagnóstico psiquiátrico primario. Por ejemplo, en la encefalitis anti-NMDAR el 80% de los pacientes presentan enlentecimiento generalizado y se observa actividad epileptiforme en el 50%.
- En pacientes con alteración de la conciencia se identifican aquellos que tienen un estado epiléptico motor sutil o no convulsivo.

### Biopsia

Se puede considerar en pacientes con deterioro progresivo a pesar de manejo con la terapia antiviral, se puede hacer cultivos de la muestra, estudio de antígenos y detección de ADN viral<sup>9</sup>. Se puede observar áreas de inflamación perivascular, nódulos gliales, neuronofagia o áreas de necrosis. Sin embargo, al tratarse de un estudio invasivo y al disponer de imágenes y pruebas moleculares, realizar una biopsia no se recomienda en la práctica clínica, y se reserva para casos donde haya duda en el diagnóstico de encefalitis y se sospechan causas alternas en las que no exista otra prueba diagnóstica (ver tabla 3)<sup>9</sup>.



**Tabla 3. Ayudas diagnósticas en encefalitis**

| Punción lumbar: LCR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión apertura</li> <li>- Recuento celular y diferencial</li> <li>- Glucosa, proteínas</li> <li>- Tinción de Gram</li> <li>- Cultivos bacterianos</li> <li>- Pruebas de sífilis</li> <li>- Tinta china <i>Cryptococcus spp.</i></li> <li>- Autoanticuerpos</li> <li>- PCR para bacterias, HSV1, HSV2, VZV, enterovirus</li> </ul>                  |
| Neuroimágenes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tomografía axial computarizada (TAC): estudio inicial en sitios sin disponibilidad de RMN. Evalúa de forma rápida si hay signos sugestivos de aumento de la presión intracraneana y la presencia de déficits neurológicos focales.</li> <li>- Resonancia magnética (RMN): imagen de primera elección, con y sin contraste</li> </ul>                 |
| Electroencefalograma (EEG)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Hemocultivos, ionograma, función renal y hepática</p> <p>Otras ayudas diagnósticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pruebas IgG e IgM específicas para algunos patógenos</li> <li>- Antígeno <i>Cryptococcus</i></li> <li>- Bandas oligoclonales y panel de encefalitis autoinmune en caso de sospecha de etiología autoinmune</li> <li>- Pruebas de VIH y sífilis</li> </ul> |
| Biopsia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Fuente: elaboración propia.

El Consorcio Internacional de Encefalitis del 2013 propuso diferentes criterios para el diagnóstico de encefalitis (ver tabla 4). No obstante, depende de la exclusión de otros posibles diagnósticos y son muy generales, por lo que no aplican para el diagnóstico de todos los síndromes clínicos y etiologías mencionadas<sup>10</sup>. No permite diferenciar entre etiología infecciosa de autoinmune por lo que hay que analizar varias características en el enfoque (ver tabla 5)<sup>1</sup>.

Tabla 4. Criterios clínicos para el diagnóstico de encefalitis

| Criterios mayores                                                                                                           | Criterios menores                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| - Estado mental alterado (definido como cambios en el nivel de conciencia o en la personalidad) con una duración >24 horas. | - Fiebre (≥38,0 °C)                                                                    |
| - No existe otro diagnóstico alternativo que explique la clínica.                                                           | - Convulsión (no atribuible a un trastorno convulsivo preexistente o sin antecedente). |
|                                                                                                                             | - LCR con leucocitos ≥5/mm <sup>3</sup>                                                |
|                                                                                                                             | - Hallazgos neurológicos focales de nueva aparición                                    |
|                                                                                                                             | - Anormalidad aguda en la resonancia magnética cerebral                                |

Criterios mayores: deben estar ambos presentes.  
Criterios menores: al menos dos criterios deben estar presentes

Fuente: adaptada de Bloch K, et al. State of the Art: Acute Encephalitis. Clin Infect Dis. 2023<sup>1</sup>.

Tabla 5. Diferencias entre encefalitis infecciosa y autoinmune

|                                | Infecciosa                                   | Autoinmune                                                                                             |
|--------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inicio                         | Aguda (horas a días)                         | Subaguda (días a semanas)                                                                              |
| Clínica                        | Encefalopatía, déficits neurológicos focales | Pérdida de memoria anterógrada, psicosis, trastornos del movimiento                                    |
| Hallazgos en la neuroimagen    | Con frecuencia se observan lesiones focales  | Suelen ser normales, sin embargo, se pueden ver anomalías distintivas en la encefalitis límbica y ADEM |
| Hallazgos rutinarios en el LCR | Leucocitosis, aumento de las proteínas       | Los recuentos celulares, de glucosa y proteínas suelen estar normales                                  |

Fuente: adaptada de Bloch K, et al. A. State of the Art: Acute Encephalitis. Clin Infect Dis. 2023<sup>1</sup>.

En todos los adultos con sospecha de encefalitis debe realizarse un hemoleucograma, ionograma (hiponatremia presente en diferentes encefalitis), pruebas de función renal y hepática, hemocultivos, prueba de VIH y pruebas treponémicas; en aquellos con antecedente de viajes recientes a zonas endémicas de malaria, dengue y Chikungunya deben someterse a exámenes adicionales como la gota gruesa para el caso de la malaria o la IgM específica para dengue. Finalmente, en todos los casos de encefalitis autoinmune, especialmente ante la presencia de anticuerpos con relación al origen paraneoplásico se recomiendan las pruebas de detección de malignidad de manera razonable dada la asociación con diferentes tipos de cáncer (ver tabla 2)<sup>5</sup>.

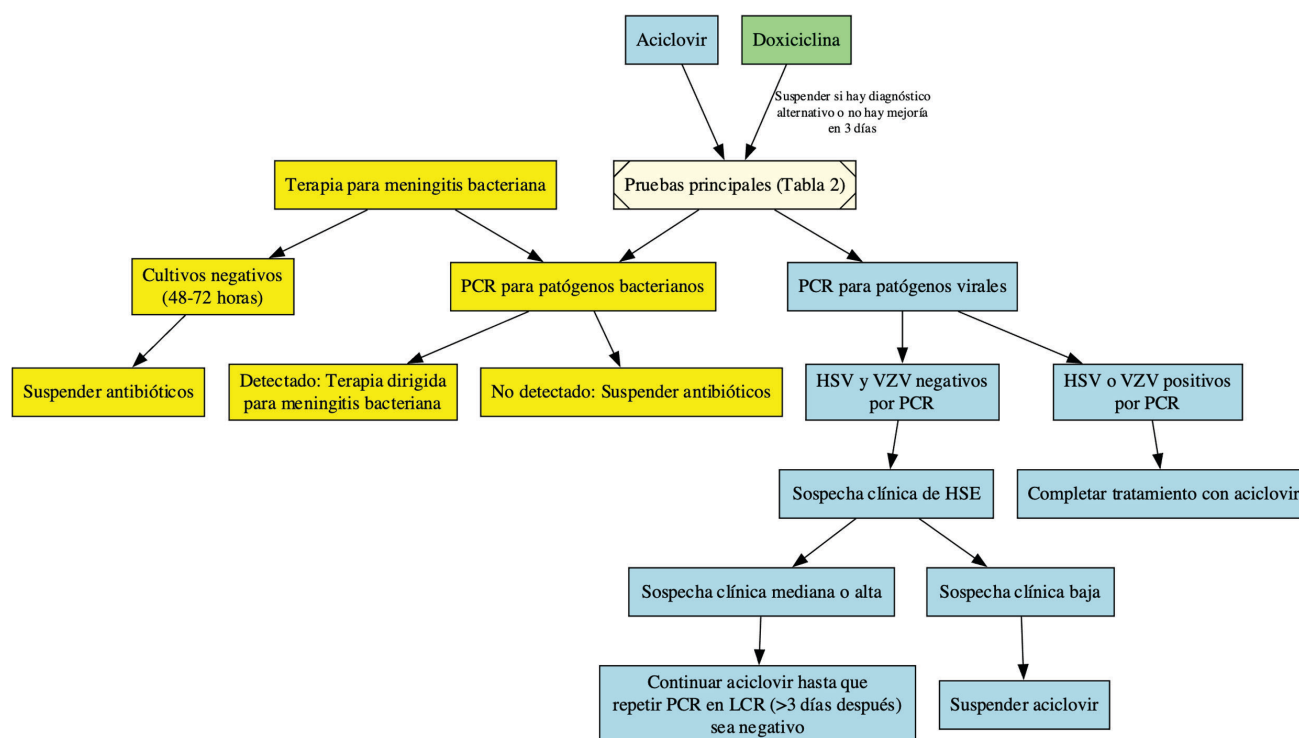


## Tratamiento

El manejo inicial del paciente con encefalitis debe ser integral; incluir manejo de soporte, monitorización, evaluación de la necesidad de asegurar vía aérea o de ingresar al paciente a una unidad de cuidados intensivos (UCI), para esto último, se tiene en cuenta aspectos como: estado epiléptico refractario, disautonomía grave y compromiso respiratorio debido a que los pacientes con encefalitis a menudo están sujetos a altas dosis de sedación, medicamentos anticonvulsivos y otras terapias sintomáticas, por lo que es imperativo monitorear la toxicidad de los medicamentos en la UCI<sup>4,10</sup>.

Debido a que la encefalitis tiene una presentación clínica inespecífica que la hace difícil distinguir de la meningoencefalitis, se recomienda el inicio de terapia empírica antibiótica con adecuada penetrancia al SNC sumado al antiviral y, a medida que se realicen las diferentes ayudas diagnósticas en conjunto con la clínica del paciente, se debe analizar la necesidad o no de continuar con la terapia antibiótica, con el fin de ofrecer un manejo dirigido (ver figura 3)<sup>10</sup>.

**Figura 3. Algoritmo de tratamiento empírico en encefalitis**



HSE: encefalitis por herpes simple.

Fuente: tomada de Bloch K, et al. A. State of the Art: Acute Encephalitis. Clin Infect Dis. 2023<sup>1</sup>

**Antiviral:** el aciclovir intravenoso es el medicamento de primera línea, su inicio temprano ayuda a reducir mortalidad y secuelas neuropsiquiátricas, por esto debe iniciarse en el momento de la sospecha diagnóstica y se continúa incluso después de obtener una primera PCR para VHS-1 negativa (se debe tener segunda muestra de LCR en 3 a 7 días después de la primera). En cuanto a la dosis de aciclovir, esta depende del escenario en el que se encuentre el paciente<sup>4</sup>:

- **Terapia empírica:** 10 mg/kg cada 8 horas intravenoso, hasta que la PCR en LCR para VHS-1 y VZV sea negativa en adultos. En caso de que la primera PCR sea negativa, se debe continuar tratamiento hasta que la segunda sea igual.
- **PCR para VHS-1 en LCR positiva:** 10 mg/kg cada 8 horas intravenoso durante 14 días en aquellos pacientes que presenten mejoría significativa y 21 días cuando la recuperación neurológica no es la esperada y, adicionalmente, la PCR persiste positiva para el día 14. En la práctica clínica cuando se tienen pacientes inmunosuprimidos o con síntomas neurológicos persistentes se prefiere extender la terapia sobre la segunda punción lumbar.
- **PCR para VZV en LCR positiva:** 10 a 15 mg/kg intravenoso durante 10 a 14 días en adultos. Si hay persistencia o progresión de los síntomas neurológicos o de los hallazgos en la neuroimagen, considere extender el tratamiento hasta 4 a 6 semanas.

La eliminación del aciclovir se da a nivel renal, después de varios días de terapia el fármaco se precipita en los túbulos renales y puede causar nefropatía obstructiva reversible (20%), especialmente con infusiones rápidas, por lo que se debe monitorizar de forma rutinaria la función renal y realizar infusión lenta durante 1 a 2 horas previo manejo con líquidos intravenosos. Hay que tener cuidado con los pacientes que tienen insuficiencia renal preexistente para ajuste de la dosis de aciclovir a diferencia de la insuficiencia hepática donde no es necesario<sup>10</sup>.

**Antibióticos:** deben tener buena penetrancia al SNC, se suspende después de una dosis única siempre y cuando las muestras analizadas sean negativas para agentes bacterianos. Hay que contemplar la presencia de pleocitosis neutrofílica significativa o el uso previo de antibióticos antes de considerar la suspensión del medicamento<sup>2</sup>.

No se ha demostrado que la administración empírica de corticoesteroides mejore los resultados en la encefalitis infecciosa. Está por publicarse único ensayo clínico realizado hasta la fecha (DexEnceph) y al compartir sus resultados, no hubo beneficio de administrar dexametasona como manejo adicional al aciclovir<sup>2</sup>.

**Manejo de las encefalitis autoinmunes:** el tratamiento se basa en el criterio clínico, las comorbilidades y los efectos secundarios, el uso de corticoesteroides se considera primera línea, a menudo en combinación con inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis y como segunda línea de tratamiento rituximab o ciclofosfamida (ver tabla 7)<sup>11</sup>.





**Tabla 7. Inmunoterapia en la encefalitis autoinmune**

| Terapia                     | Dosis                                                                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Corticoesteroides           | 1000 mg de metilprednisolona IV diariamente durante 3 a 5 días, seguido de prednisona oral a 1 mg/kg. |
| Inmunoglobulina intravenosa | 2 g/Kg de peso corporal, administrados durante 2 a 5 días.                                            |
| Plasmaféresis               | 3 a 7 intercambios, generalmente administrados cada 2 días.                                           |
| Rituximab                   | Dos dosis de 1000 mg IV, separadas por 2 semanas.                                                     |
| Ciclofosfamida              | 800 a 1000 mg/m <sup>2</sup> de área de superficie corporal.                                          |

Fuente: adaptada de Bloch K, et al. State of the Art: Acute Encephalitis. Clin Infect Dis. 2023<sup>1</sup>.

### Tips para recordar

- La principal causa de la encefalitis infecciosa es la infección por VHS-1, seguido de la infección por *Varicela zóster*.
- El diagnóstico de encefalitis es clínico, se recomienda el uso de los criterios propuestos por el Consorcio Internacional de Encefalitis del 2013.
- La RMN cerebral no debe ser usada como único método para confirmar el agente etiológico.
- En todo paciente con sospecha de encefalitis se debe hacer punción lumbar y neuroimagen (idealmente la RMN cerebral).
- Prueba de PCR por *film array* negativa para herpes simple 1, no descarta la infección por este patógeno y se debe realizar siempre la PCR específica.
- En pacientes inmunosuprimidos y extremos de la vida es importante no perder de vista una posible infección por *Listeria monocytogenes*.
- No todo paciente con sospecha de infección a nivel del SNC tiene meningitis.
- El manejo inicial siempre debe ser con aciclovir en combinación con antibiótico empírico.
- Hasta el momento no se tiene indicación clara sobre el uso de corticoesteroides en encefalitis por herpes.

## Referencias bibliográficas

1. Bloch K, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A. State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2023;77(5): e14-33. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad306>.
2. Bystritsky R. & Chow F. Infectious Meningitis and Encephalitis. *Neurologic clinics*. 2022; 40(1): 77-91. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.08.006>.
3. Stahl J, Mailles A, Dacheux L, Morand P. Epidemiology of viral encephalitis in 2011. *Medecine et maladies infectieuses*. 2011; 41(9): 453-64. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.05.015>.
4. Bradshaw M, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016;13(3): 493-508. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>.
5. Venkatesan A, Michael B, Probasco J, Geocadin R, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*. 2019;393(10172): 702-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32526-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32526-1).
6. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9): 840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1708712>.
7. Ramli N, Bae Y. Structured imaging approach for viral encephalitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023;33(1): 43-56. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2022.07.002>.
8. Abboud H, Probasco J, Irani S, Ances B, Benavides D, Bradshaw M, *et al*. Autoimmune encephalitis alliance clinicians network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7): 757-68. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>.
9. Tyler K. Acute Viral Encephalitis. *The New England journal of medicine*. 2018; 379(6): 557-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1708714>.
10. Venkatesan A, & Murphy O. Viral Encephalitis. *Neurologic clinics*. 2018;36(4): 705-24. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.001>.
11. Abbatemarco J, Yan C, Kunchok A, Rae-Grant A. Antibody-mediated autoimmune encephalitis: a practical approach. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(8): 459-71. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20122>.
12. Infante-Urrios A, Buñuel-Adan F, Gázquez-Gómez G, Ortiz de la Tabla-Ducasse V. *Listeria monocytogenes* meningitis: PCR multiplex diagnosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(1): 61-2. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.03.007>.



# Tuberculosis en sistema nervioso central

**Sebastian Gaviria Rivas**

*MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.*

## Introducción

La meningitis tuberculosa (MTB) es la forma extrapulmonar más grave, letal y discapacitante de la tuberculosis (TB)<sup>1</sup>. Esta entidad representa un reto diagnóstico por varias razones, primero es una forma paucibacilar, lo cual dificulta el rendimiento de las pruebas diagnósticas; segundo, tiene manifestaciones clínicas muy variadas e inespecíficas; tercero, las pruebas diagnósticas tienen altos costos, baja sensibilidad y son poco asequibles en países de bajos ingresos, donde se concentra la mayor proporción de personas con la infección<sup>1</sup>. Lo anterior se traduce en retrasos en el diagnóstico y alta morbilidad y mortalidad por demora en el inicio del tratamiento. Por lo que toda tuberculosis sospechada debe ser tratada. A continuación, brindaremos algunos conceptos clave para aumentar este índice de sospecha.

## Epidemiología

Un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, pero solo entre el 5% y el 10% desarrollan la enfermedad activa. Para el 2019, la prevalencia global fue del 25%, con incidencia de 10 millones de nuevas infecciones sintomáticas para ese año y, 1,4 millones de muertes a nivel mundial<sup>2</sup>. En Colombia para el segundo periodo del 2024, la incidencia fue de 8,24/100.000 habitantes; y la TB extrapulmonar representó 1,09/100.000 habitantes<sup>3</sup>.

La TB en sistema nervioso central (SNC) o MTB representa del 2% al 5% de los casos de TB activa, la incidencia es de 30.000 a 490.000 casos nuevos de MTB cada año en el mundo y es responsable de 78.200 muertes anualmente (mortalidad promedio del 23%) y se asocia a ataque cerebrovascular (ACV) entre el 30% y el 60%, con secuelas neurológicas y deterioro cognitivo en el 29%<sup>4</sup>.

El principal factor de riesgo es la coinfección con VIH porque aumenta riesgo de progresión de TB latente a enfermedad activa, riesgo de formas extrapulmonares (>50%), riesgo cinco veces mayor de MTB, aumento de la mortalidad (40% a 70%)<sup>5</sup>. Otros factores de riesgo son: estados de inmunosupresión como uso crónico de esteroides y trasplante de órganos sólidos, malnutrición, extremos de la vida, diabetes, enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal, bajo nivel educativo, tabaquismo, enfermedades pulmonares como EPOC y silicosis, consumo crónico de alcohol, usuarios de drogas intravenosas, encarcelamiento, hacinamiento o ser personal de la salud<sup>1</sup>.

## Fisiopatología

*M. tuberculosis* es un bacilo intracelular, ácido-alcohol resistente (BAAR), aerobio, inmóvil, de crecimiento lento (15 a 20 horas) y el ser humano es su único reservorio<sup>4</sup>. Se transmite por vía aérea

en forma de aerosoles, llega al pulmón y coloniza los macrófagos alveolares donde realiza la replicación inicial y, luego se disemina a los ganglios linfáticos, el 90% a 95% permanecerá en estado latente<sup>4</sup>. Entre el 5% y el 10% desarrollan la infección activa, de estos que desarrollan infección activa, en el 90% se debe a reactivación de una TB latente y 10% a una primoinfección. Del 10% al 40% de las infecciones activas se presentan como formas extrapulmonares y se producen por diseminación hematológica<sup>1</sup>.

En el caso del SNC, los bacilos llegan a los vasos cerebrales por dos rutas: dentro de las células (fagocitos) utilizando el mecanismo conocido como “caballo de troya” y por la interacción del bacilo extracelular con las células endoteliales, se adhiere y las invade por diapédesis para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), una vez la atraviesan son fagocitados por las células de la microglía, donde también se replica e inducen la producción de citocinas que van a inducir diapédesis de neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B, aumentando la síntesis de citoquinas proinflamatorias y la disrupción endotelial<sup>1-4</sup>. Esta respuesta inflamatoria aberrante del huésped (principalmente TH1 y mediada por INF- $\gamma$ ) es la principal responsable del daño tisular y determina la gravedad de la enfermedad, más que el inóculo bacteriano<sup>1-4</sup>.

Posteriormente, los bacilos conforman focos granulomatosos encapsulados cuya proliferación y coalescencia generan focos caseosos meníngeos o corticales que se conocen como focos de *Rich*, este es el punto de entrada del bacilo al LCR, cuando el foco se rompe hacia el espacio subaracnoideo liberando su material caseoso, lo que conduce a diseminación meníngea e intracerebral de la infección<sup>1-4</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Hay cuatro formas principales de afectación en SNC: meníngea, tuberculoma (granuloma tuberculoso), absceso tuberculoso y espinal intradural<sup>1</sup>.

La MTB es la manifestación más común de TB en SNC, el cuadro típico tiene un curso subagudo y progresivo, inicia con una fase prodrómica febril, cefalea intermitente, malestar general y cambios comportamentales sutiles. A las 2 o 3 semanas progresa a una fase meníngea con persistencia de la fiebre, cefalea más intensa y frecuente, alteración del estado de conciencia (desde la somnolencia hasta el coma), vómito, signos meníngeos, convulsiones, papiledema, neuropatías craneales (principalmente NC. II, III, V, VI, VII); déficits focales con hemi/paraparesia. Con menor frecuencia podría presentarse meningitis bacteriana aguda (MBA) o una meningitis aguda fulminante. Lo anterior resalta la heterogeneidad clínica y el amplio diagnóstico diferencial la convierte en “gran simuladora”<sup>1-4</sup>.

Un metaanálisis que incluyó 32 estudios y 5023 pacientes con MTB describió la siguiente frecuencia de síntomas: fiebre (86%), cefalea (78,8%), rigidez de nuca (71,5%), alteración del estado de conciencia (60,8%), vómito (59%), diplopía (31%), neuropatías craneales (28%), hemi o paraparesia (23%), convulsiones (18%) y SIADH (14%)<sup>6</sup>.



Para definir la gravedad de la MTB se usa la escala del Medical Research Council (MRC) <sup>1</sup>, útil por su capacidad de predecir desenlaces como mortalidad o discapacidad neurológica (ver tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de gravedad MRC**

| Grado | Descripción                                                                                | Desenlace VIH (-) | Desenlace VIH (+) |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| I     | Paciente alerta, ECG 15, sin signos neurológicos focales.                                  | 15%               | 25%               |
| II    | Alteración del estado de conciencia: ECG 11 a 14 o ECG 15 con signos neurológicos focales. | 30%               | 50%               |
| III   | Paciente en coma, ECG ≤10.                                                                 | 50%               | 80%               |

Fuente: adaptada de Saylor D. Neurologic Complications of Tuberculosis. Continuum (Minneap Minn. 2021<sup>1</sup>.

Otra manifestación son los tuberculomas, se producen en el 10% y se deben a una reacción granulomatosa por diseminación hematógica del bacilo al parénquima cerebral, inician como un foco de Rich que se va organizando en forma de una masa granulomatosa encapsulada<sup>1,3</sup>. En 2/3 de los pacientes son múltiples (~5%), pueden aparecer incluso en ausencia de meningitis (LCR normal) y sin evidencia de TB fuera del SNC, se pueden localizar en cualquier parte del SNC y las manifestaciones clínicas van a depender de la localización, principalmente cefalea, fiebre, convulsiones, déficits focales y papiledema. El diagnóstico definitivo es con biopsia, pero en la neuroimagen se pueden ver como lesiones ocupantes de espacio (LOE) generalmente <1 cm, con realce en anillo al medio de contraste, sin restricción a la difusión y hasta 1/3 con edema perilesional. Sin embargo, estas características varían en las diferentes secuencias de la resonancia dependiendo del estadio del tuberculoma<sup>1,3</sup>, en ocasiones se puede observar el “signo de la diana”, que corresponde a un foco central de calcificación rodeado por un borde de realce al contraste. Se deben tener en cuenta como diagnósticos diferenciales la toxoplasmosis, neurocisticercosis y neoplasias<sup>7</sup>.

Los abscesos ocurren en <10%, contienen una carga bacilar mayor, también se manifiestan con fiebre, cefalea y déficit neurológico focal. En las imágenes se ven más grandes que los tuberculomas y tienen un centro cavitado lleno de pus, las paredes y el realce al contraste son más gruesos, tienen apariencia multilobulada y restringen a la difusión (DWI) en el centro<sup>1,7</sup>.

A nivel espinal la TB puede comprometer estructuras óseas, espacios intradurales y extradurales, la médula y las raíces nerviosas. El compromiso espinal intradural se puede manifestar como radiculomielitis que ocurre en el 40% de los pacientes con MTB, tuberculomas intramedulares (9%), aracnoiditis espinal y mielitis, en estas formas el LCR generalmente es anormal. La presentación clínica tiene un curso subagudo y progresivo, se puede presentar como un síndrome de cono medular o de cauda equina con paraparesia, disfunción vesical, parestesias y dolor radicular, las cuales se deben al depósito de exudados en el espacio subaracnoideo lumbosacro<sup>1</sup>.

Existen otras manifestaciones menos comunes como la aracnoiditis optoquiasmática, donde ocurre una acumulación de exudados en las cisternas basales que produce aracnoiditis del NC II y del quiasma óptico y se manifiesta con pérdida visual lentamente progresiva<sup>1</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la MTB es un reto, la clínica es muy variable, su característica paucibacilar hace que las pruebas diagnósticas tengan mala sensibilidad, además de los altos costos y la poca disponibilidad sobre todo en países pobres, que son donde viven la mayoría de los pacientes con TB.

Se debe sospechar en los pacientes con los factores de riesgo mencionados, que cursen con síntomas constitucionales como pérdida de peso, diaforesis nocturna, fiebre intermitente, malestar general; asociado a las manifestaciones neurológicas descritas. En todos los casos se debe descartar coinfección con VIH.

El siguiente paso es tomar una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) para estudios microbiológicos y moleculares. Los hallazgos característicos en el citoquímico son hiperproteínorraquia entre 100 a 500 mg/dL en la mayoría de los casos, pleocitosis linfocítica entre 100 a 500 células/ $\mu$ L en el 85% de los pacientes, hipoglucorraquia  $<45$  mg/dL en el 80% o relación glucosa LCR/suero  $<0,5$  en el 90% de los casos, la presión de apertura puede estar elevada o ser normal<sup>1</sup>.

La tinción Ziehl-Neelsen tiene muy mala sensibilidad, entre 10% a 20%, para una detección confiable de BAAR se requieren aproximadamente 10.000 bacilos/mL y en esta forma paucibacilar el promedio es de 100 a 1000. El cultivo es el estándar de oro, con sensibilidad entre el 60% y el 70%, permite identificar resistencia a los fármacos antituberculosos (antiTB), su principal limitación es el tiempo para el resultado, en promedio 10 días en medios líquidos y 6 a 8 semanas en medios sólidos<sup>4</sup>.

Por estas limitaciones es que se han desarrollado y perfeccionado las pruebas de detección molecular, que hoy en día se usan de rutina como parte del enfoque inicial gracias a su excelente especificidad (88% a 97%), una mejor sensibilidad con respecto a las pruebas convencionales y la rápida disponibilidad de los resultados (2 horas)<sup>1</sup>. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico, pero con un resultado positivo se puede iniciar tratamiento<sup>3,4</sup>. El GeneXpert MTB/RIF RT-PCR detecta presencia de *M.tuberculosis* y susceptibilidad a rifampicina (gen *rpoB*) con una sensibilidad promedio del 60%<sup>8</sup>. El Xpert MTB/RIF Ultra alcanza una sensibilidad promedio del 70% a 76,5%<sup>9,10</sup>.

Existen otras pruebas menos validadas y disponibles, que también tiene muy buena sensibilidad como el glicolípido liporarabinomanam por ensayo de flujo lateral (S: 75%)<sup>11</sup> y las pruebas de secuenciación por metagenómica (sensibilidad 84,4%)<sup>12</sup>. La adenosis deaminasa (ADA) que es una prueba basada en la respuesta del huésped al bacilo, valores entre 1-4 U/L tienen sensibilidad de 93% y especificidad de 72,3% para descartar TB, por el contrario, valores mayores de 8 U/L tienen sensibilidad  $<59\%$  y especificidad de 96% para diagnóstico de TB, pero también se puede elevar en otras entidades como meningitis por *Cryptococcus* y linfoma<sup>2</sup>.

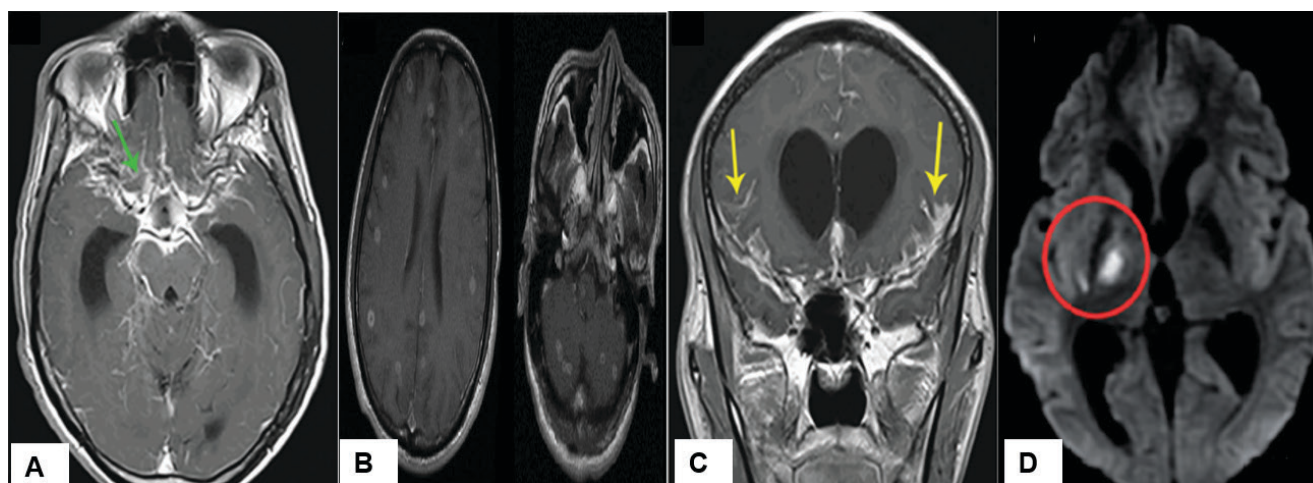




La biopsia se usa especialmente en pacientes con lesiones únicas que realzan al contraste o con meningitis crónica que tienen cultivos persistentemente negativos.

El siguiente paso en el enfoque es la realización de una neuroimagen, idealmente resonancia magnética (RM) cerebral contrastada. En etapas tempranas el 30% de las tomografías (TAC) y el 15% de las RM pueden ser normales. Los hallazgos más comunes son realce meníngeo basal en 82%, hidrocefalia en 77%, tuberculomas en 74% e infartos vasculíticos en 30% a 60%. La triada hidrocefalia + exudados basales + infarto tienen especificidad de 95% a 100% para MTB<sup>1,4</sup>. Los pacientes con VIH tienen menos hidrocefalia y realce meníngeo basal, pero hacen más infartos y tuberculomas<sup>13</sup>. Los infartos son principalmente de circulación anterior en región núcleo basal por compromiso de arterias lenticuloestriadas y tálamo perforantes, pero también se presentan en tallo cerebral, tálamo y cerebelo; en la mayoría de los casos son infartos múltiples<sup>14</sup>. En la figura 1 se observan los hallazgos mencionados.

**Figura 1. Hallazgos típicos de tuberculosis en SNC**



A. Exudados gruesos en la cisterna de la base. B. Múltiples tuberculomas, C. Hidrocefalia comunicante y realce leptomeníngeo, D. Infarto del núcleo basal derecho.

Fuente: tomado de Saylor D. Neurologic Complications of Tuberculosis. Continuum (Minneapolis Minn. 2021).

Se recomienda realizar imágenes de tórax en todos los pacientes; radiografía o TAC, ya que hasta en el 50% son anormales<sup>4</sup>. Un estudio realizado en China de 282 paciente con TB miliar encontró compromiso en SNC en 242 (87,5%)<sup>15</sup>, por lo que a cualquier paciente con este patrón se le debería buscar compromiso en el SNC.

Considerando las limitaciones y dificultades para realizar el diagnóstico se han identificado varios predictores para aumentar la sospecha diagnóstica, lo más frecuentes están en la tabla 2<sup>2</sup>:

Tabla 2. Predictores de MTB

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| Síntomas que duran ≥10 días                          |
| Edad <36 años                                        |
| Leucocitos en LCR <1000/mm <sup>3</sup>              |
| Linfocitos en LCR >200/mm <sup>3</sup> o >30%        |
| Neutrófilos en LCR <50%                              |
| Proteínas en LCR >100 mg/dL                          |
| Glucosa en LCR: relación LCR/suero <0,2 a 0,5        |
| Leucocitos en sangre <15.000 células/mm <sup>3</sup> |
| Déficit neurológico focal                            |
| Alteración del estado de conciencia                  |
| Sodio <130 mEq/L en sangre                           |
| Hidrocefalia en TC                                   |
| Evidencia de TB fuera del SNC                        |

Fuente: adaptada de Huynh J, Donovan et al. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. Lancet Neurol. 2022<sup>2</sup>.

Existen dos escalas de predicción ampliamente validadas que son útiles como tamizaje y ayudan a definir el inicio de tratamiento empírico en ausencia de confirmación microbiológica; la primera es el Score de Thwaites diseñada en 2002 en Vietnam<sup>16</sup>, sus ítems se describen en la tabla 3, cuenta con un estudio de validación realizado en Medellín, Colombia<sup>17</sup>, el puntaje de la escala ≤4 sugiere MTB y ≥5 sugiere MBA con sensibilidad del 86% y especificidad del 79%<sup>17</sup>.

Tabla 3. Score de Thwaites

| Parámetro                               | Puntaje | Parámetro                               | Puntaje |
|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|---------|
| <u>Edad (años)</u>                      |         | <u>Recuento de leucocitos en LCR</u>    |         |
| ≥36                                     | +2      | ≥900 células/mm <sup>3</sup>            | +4      |
| <36                                     | 0       | <900 células/mm <sup>3</sup>            | 0       |
| <u>Recuento de leucocitos en sangre</u> |         | <u>Porcentaje de neutrófilos en LCR</u> |         |
| ≥15.000 células/mm <sup>3</sup>         | +4      | ≥75%                                    | +4      |
| <15.000 células/mm <sup>3</sup>         | 0       | <75%                                    | 0       |
| <u>Duración de la enfermedad (días)</u> |         |                                         |         |
| ≥6                                      | -5      |                                         |         |
| <6                                      | 0       |                                         |         |

Fuente: adaptado de Thwaites G, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet. 2002<sup>16</sup>.



La segunda es el Score de Lancet diseñada en 2010 en Sur África que clasifica a los pacientes con MTB en tres tipos: MTB *definitiva* si tienen confirmación microbiológica por baciloscopia, cultivo o PCR para TB en LCR o biopsia; *probable* si tiene  $\geq 10$  puntos sin neuroimagen o  $\geq 12$  con neuroimagen y se han excluido diagnósticos diferenciales; *posible* con 6 a 9 puntos sin neuroimagen o 6 a 11 con neuroimagen y exclusión de diferenciales<sup>18</sup>. Los ítems de esta escala se resumen en la tabla 4.

Cuando se compararon las dos escalas, Lancet fue mejor para diagnosticar MTB ya que su área bajo la curva (AUC-ROC) fue 0,73 vs. 0,62 con Thwaites, obteniendo sensibilidad del 50% y especificidad del 89,3%.

**Tabla 4. Score de Lancet**

| Criterio                                              |                                                                             | Puntaje |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------|
| Clínicos<br>(Puntaje máximo 6)                        | Duración de síntomas >5 días                                                | 4       |
|                                                       | Síntomas sistémicos sugestivos de TB                                        | 2       |
|                                                       | Contacto estrecho con un caso de TB en el último año                        | 2       |
|                                                       | Déficit neurológico focal (excluida parálisis de NC)                        | 1       |
|                                                       | Parálisis de NC                                                             | 1       |
|                                                       | Alteración del estado de conciencia                                         | 1       |
| LCR<br>(Puntaje máximo 4)                             | Apariencia clara                                                            | 1       |
|                                                       | Leucocitos: 10 a 500 cells/mm <sup>3</sup>                                  | 1       |
|                                                       | Predominio linfocítico (>50%)                                               | 1       |
|                                                       | Proteínas >1 g/L                                                            | 1       |
|                                                       | Relación glucosa LCR/suero <50% o glucosa <40 mg/dL                         | 1       |
| Neuro imagen<br>(Puntaje máximo 6)                    | Realce meníngeo basal                                                       | 2       |
|                                                       | Tuberculoma                                                                 | 2       |
|                                                       | Hiperdensidad basal previa al contraste                                     | 2       |
|                                                       | Hidrocefalia                                                                | 1       |
|                                                       | Infarto                                                                     | 1       |
| Evidencia de TB en otros sitios<br>(Puntaje máximo 4) | Rx de tórax: TB miliar                                                      | 4       |
|                                                       | Rx de tórax: signos de TB pulmonar                                          | 2       |
|                                                       | Evidencia de imágenes de tuberculosis fuera del SNC                         | 2       |
|                                                       | BK o cultivo (+) en otra muestra $\neq$ LCR                                 | 4       |
|                                                       | Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (+) en muestra diferente a LCR | 4       |

Fuente: adaptado de Marais S, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet. Infect Dis. 2010.<sup>17</sup>

Tratamiento

El inicio temprano de tratamiento es el predictor más fuerte de supervivencia, por lo que se recomienda iniciar tratamiento empírico cuando se sospecha MTB sin esperar confirmación microbiológica<sup>1</sup>. Los esquemas de tratamiento son extrapolados del manejo de TB pulmonar. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda los mismos esquemas con duración más larga<sup>1</sup>: La fase intensiva es la misma HRZE por 7 días a la semana durante 8 semanas, seguido de una fase de consolidación de 6 días a la semana durante 10 meses. En la tabla 5 están los medicamentos recomendados con dosis, duración, niveles en LCR y efectos adversos<sup>1,4</sup>. Cada vez hay más estudios que evalúan la terapia intensificada con dosis más altas de rifampicina, usando quinolonas, linezolid y otros medicamentos que de segunda y tercera línea como etionamida, clofazimina, bedaquiline, delamanid y otros, recomendados en conjunto con infectología<sup>19</sup>.

Tabla 5. Tratamiento de MTB sensible

| Fármaco | Dosis niños           | Dosis adultos                            | Duración            | [LCR/suero]                     | Efectos adversos                                                                   |
|---------|-----------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| INH     | 10 mg/kg<br>(7 a 15)  | 5 mg/kg<br>(4 a 6) máximo<br>300 mg      | 12 meses            | 80 a 90%                        | Hepatotoxicidad, neuropatía periférica, síndrome lupus-like, encefalopatía, crisis |
| RIF     | 15 mg/kg<br>(10 a 20) | 10 mg/kg<br>(8 a 12)<br>máximo 600 mg    | 12 meses            | 10 a 20%<br>(no alcanza la MIC) | Hepatotoxicidad, orina naranjada, múltiples interacciones                          |
| PZA     | 35 mg/kg<br>(30 a 40) | 25 mg/kg<br>(20 a 30),<br>máximo 1800 mg | Primeros<br>2 meses | 90 a 100%                       | Hepatotoxicidad, artralgias, gota                                                  |
| EMB     | 20 mg/Kg<br>(15 a 25) | 15 mg/kg<br>(15 a 20)<br>máximo 100 mg   | Primeros<br>2 meses | 20 a 30%<br>(alcanza la MIC)    | Neuropatía óptica (2%) dosis dependiente, mayor en falla renal                     |

Fuente: adaptada de Wilkinson R, et al. Tuberculous meningitis. Nat Rev Neurol. 2017<sup>4</sup>

Se debe adicionar piridoxina (vitamina B6) de 25 a 50 mg/día en pacientes con mayor riesgo de neuropatía periférica por la isoniazida: embarazadas, VIH, diabetes, consumo crónico de alcohol, desnutrición, ERC y edad avanzada<sup>4</sup>.

Todos los pacientes con MTB deben recibir un curso de 6 a 8 semanas de esteroides en plan de desmonte progresivo, bajando la dosis cada semana ya que está comprobado que reduce mortalidad en el 25% y no aumenta efectos adversos, pero no tienen efecto en discapacidad grave<sup>20</sup>. A los pacientes con MTB MRC I se les aplica dexametasona intravenoso inicial de 0,3 mg/Kg/día por 2 semanas, seguido



de 4 semanas de prednisolona oral. Estadios MRC II y III se les da 4 semanas de dexametasona IV inicial de 0,4 mg/kg/día seguido de 4 semanas de prednisolona oral. Este beneficio no es tan claro en pacientes con VIH<sup>21</sup>, pero en términos generales se recomienda usarlos en estos pacientes.

En caso de coinfección con VIH se recomienda iniciar la TAR entre las 2 y 8 semanas después del inicio de los antiTB para disminuir el riesgo de síndrome de reconstitución inmune (IRIS) en pacientes con conteos de CD4 >50, y en pacientes con CD4 <50 se recomienda iniciar en las primeras 2 semanas por el riesgo de mortalidad por otras infecciones oportunistas<sup>2</sup>.

Por último, tener en cuenta las posibles complicaciones como infartos, la hiponatremia por SIADH o cerebro perdedor de sal, la hipertensión intracraneana, la hidrocefalia, las convulsiones, los efectos adversos relacionados con los antiTB, y destacar la hepatotoxicidad. Porque deben sospecharse para buscar activamente e intervenir de manera oportuna ya que cada una se asocia con peores desenlaces.

*“Si piensa en MTB, trátela”.*

#### Referencias bibliográficas

1. Saylor D. Neurologic Complications of Tuberculosis. Continuum (Minneap Minn. 2021; 27(4): 992-1017. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001005>.
2. Huynh J, Donovan J, Phu N, Nghia H, Thuong N, Thwaites G. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. Lancet Neurol. 2022; 21(5): 450-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00435-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00435-X).
3. Instituto Nacional de Salud (INS). 2024. Tomado en línea de: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/TUBERCULOSIS%20PE%20III%202024.pdf>
4. Wilkinson R, Rohlwick U, Misra U, van Crevel R, Mai N, Dooley K, et al. Tuberculous meningitis. Nat Rev Neurol. 2017;13(10): 581-98. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.120>.
5. Vinnard C, King L, Munsiff S, Crossa A, Iwata K, Pasipanodya J, et al. Long-term Mortality of Patients with Tuberculous Meningitis in New York City: A Cohort Study. Clin Infect Dis. 2017;4(4): 401-7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw763>.
6. Wen L, Li M, Xu T, Yu X, Wang L, Li K. Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2019; 266(12): 3009-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09523-6>.
7. Khatri G, Krishnan V, Antil N, Saigal G. Magnetic resonance imaging spectrum of intracranial tubercular lesions: one disease, many faces. Pol J Radiol. 2018;83: e524-35. <https://doi.org/10.5114/pjr.2018.81408>.
8. Nhu N, Heemskerk D, Thu D, Chau T, Mai N, Nghia H, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. Clin Microbiol Rev. 2014;52(1): 226-33. <https://doi.org/10.1128/JCM.01834-13>.
9. Bahr N, Nuwagira E, Evans E, Cresswell F, Bystrom P, Byamukama A, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. Lancet. Infect Dis. 2018;18(1): 68-75. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30474-7).
10. Cresswell F, Tugume L, Bahr N, Kwizera R, Bangdiwala A, Musubire A, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. Lancet. Infect Dis. 2020; 20(3): 308-17. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30550-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30550-X).
11. Cox J, Lukande R, Kalungi S, Van Marck E, Lammens M, Van de Vijver, et al. Accuracy of Lipoarabinomannan and Xpert MTB/RIF Testing in Cerebrospinal Fluid To Diagnose Tuberculous Meningitis in an Autopsy Cohort of HIV-Infected Adults. Clin Microbiol Rev. 2015; 53(8): 2667-73. <https://doi.org/10.1128/JCM.00624-15>.

12. Yan L, Sun W, Lu Z, Fan L. Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS) in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of Tuberculosis meningitis in HIV-negative population. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 270-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.048>.
13. Vibha D, Bhatia R, Prasad K, Srivastava M, Tripathi M, Kumar G. Validation of diagnostic algorithm to differentiate between tuberculous meningitis and acute bacterial meningitis. *Clin Neurol and Neurosurg.* 2012; 114(6): 639-44. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.12.033>.
14. Kalita J, Misra U, Nair P. Predictors of stroke and its significance in the outcome of tuberculous meningitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18(4): 251-8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.007>.
15. Wang G, Liang R, Sun Q, Liao X, Wang C, Huang H. Extremely high levels of central nervous system involvement in miliary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2022; 22: 417. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07390-7>
16. Thwaites G, Chau T, Stepniewska K, Phu N, Chuong L, Sinh D, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet.* 2002; 360(9342): 1287-92. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11318-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11318-3).
17. Saavedra J, Urrego S, Toro M, Uribe C, García J, Hernández O, et al. Validation of Thwaites Index for diagnosing tuberculous meningitis in a Colombian population. *J Neurol Sci.* 2016; 370: 112-8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.007>.
18. Marais S, Thwaites G, Schoeman J, Török M, Misra U, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet. Infect Dis.* 2010; 10(11): 803-12. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70138-9).
19. Wasserman S, Donovan J, Kestelyn E, Watson J, Aarnoutse R, Barnacle J, et al. Advancing the chemotherapy of tuberculous meningitis: a consensus view. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(1): e47-58. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00512-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00512-7).
20. Thwaites G, Nguyen D, Nguyen H, Hoang T, Do T, Nguyen T, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351(17): 1741-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA040573>.
21. Donovan J, Bang N, Imran D, Nghia H, Burhan E, Huong D, et al. Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults. *NEJM.* 2023; 389(15): 1357-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2216218>.







# Debilidad

## Enfoque del paciente con polineuropatía

**Valentina Serna Loaiza**

*MD., Residente de Neurología Clínica - U.deA.*

La polineuropatía (PNP) es un tipo de neuropatía caracterizada por el compromiso simultáneo y simétrico de múltiples nervios periféricos<sup>1</sup>. Es una condición relativamente común cuya incidencia aumenta con la edad, tiene prevalencia global que oscila entre el 1% y el 4% en la población general y aumenta al 7% en >65 años y, hasta el 13,2% en >80 años<sup>1</sup>.

Existen múltiples causas para esta condición, lo que puede dificultar la identificación de la etiología específica. En el caso de la *polineuropatía distal simétrica crónica* (DSP), uno de los subtipos más frecuentes, la historia clínica del paciente es fundamental para determinar su origen. La causa más común es la diabetes mellitus (DM), responsable entre el 18% y el 49% de los casos, seguida del trastorno por consumo de alcohol. Sin embargo, entre el 20% y el 30% de los casos se clasifican como idiopáticos<sup>1</sup>.

El primer paso en la evaluación del paciente con polineuropatía es reducir el diagnóstico diferencial en menos posibilidades. Habitualmente puede lograrse mediante la anamnesis, la exploración física y los estudios electrofisiológicos. Según el enfoque realizado se indicarán los paraclínicos necesarios de extensión para el diagnóstico etiológico<sup>1</sup>.

### Enfoque diagnóstico

#### Interrogatorio

1. *¿Cuál es el curso temporal y la progresión de la polineuropatía (aguda, subaguda, crónica; progresiva, escalonada, recurrente/remitente)?*

- **Agudo (<4 semanas):** sugiere etiologías como el Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuropatías asociadas a tóxicos y fármacos, neuropatía vasculítica, neuropatía nutricional aguda por deficiencia de tiamina (B1), neuropatías infecciosas y porfiria.

- **Subagudo (4 a 8 semanas)**

- **Crónico (>8 semanas):** corresponde al curso temporal de la mayoría de PNP. Sugiere con mayor frecuencia etiologías metabólicas (DM, uremia), hereditarias o idiopáticas. La historia de curso recurrente/remitente es marcadamente inusual y sugiere una exposición o intoxicación intermitente o, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, en inglés)<sup>2</sup>.

2. *¿Qué tipo de fibras están implicadas (motoras, sensitivas gruesas, sensitivas delgadas/pequeñas, autonómicas)?*

Las fibras nerviosas pueden categorizarse por la modalidad que conducen (motoras, sensitivas, autonómicas) o por su tamaño (gruesas o delgadas/pequeñas). Todas las fibras motoras tienen diámetro grande y son mielinizadas, mientras que las fibras autonómicas tienen diámetro pequeño y son no



mielinizadas<sup>2</sup>. Sin embargo, las fibras sensitivas pueden ser de diámetro grueso o delgado. Las fibras sensitivas gruesas transmiten la vibración, la propiocepción y el tacto, mientras que las fibras sensitivas delgadas (tipo C y Aδ), transmiten dolor y temperatura<sup>2</sup>.

Los síntomas y los signos de disfunción nerviosa son debidos a la falta de función (síntomas y signos negativos), función patológica o exceso de función (síntomas y signos positivos)<sup>2</sup>(ver tabla 1). Estos síntomas y signos característicos producidos por nervios patológicos ayudan a reconocer qué tipo de fibras están implicadas, lo que posteriormente se confirma mediante la exploración física y los estudios electrofisiológicos<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Síntomas y signos negativos y positivos en pacientes con polineuropatía**

| Categoría          | Negativos                                                                                                                                                                                                                                    | Positivos                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Motores</b>     | Debilidad<br>Fatiga<br>Hiporreflexia o arreflexia<br>Hipotonía<br>Deformidades ortopédicas<br>(pies cavos, dedos en martillo)<br>Atrofia                                                                                                     | Fasciculaciones<br>Calambres<br>Mioquimia<br>Espasmo muscular                                                                                                                                              |
| <b>Sensitivos</b>  | <b>Fibra gruesa:</b><br>Sensibilidad vibratoria disminuida<br>(hipopalestesia/apalestesia)<br>Propiocepción disminuida (abatiestesia)<br>Ataxia<br><b>Fibra fina:</b><br>Sensibilidad algésica disminuida<br>Sensibilidad térmica disminuida | <b>Fibra gruesa:</b><br>Parestesias (hormigueo)<br>Disestesias (alfileres y agujas)<br><b>Fibra fina:</b><br>Dolor urente<br>(quemazón)<br>Disestesias (Pinchazos) (Punzadas)<br>Alodinia<br>Hiperalgnesia |
| <b>Autonómicos</b> | Hipotensión<br>Arritmia<br>Sudoración disminuida<br>Impotencia<br>Retención urinaria                                                                                                                                                         | Hipertensión<br>Arritmia<br>Sudoración aumentada                                                                                                                                                           |

Fuente: adaptado de Preston D, et al. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrodiagnostic-Ultrasound Correlations*. EE. UU. Fourth Edition. Elsevier. 2021<sup>2</sup>

La determinación del tipo de fibras que están involucradas tiene implicaciones diagnósticas importantes. La mayoría de las polineuropatías afectan tanto a las fibras sensitivas (gruesas y delgadas/pequeñas) como las motoras. Sin embargo, siempre que estemos frente a una *PNP motora pura* se debe pensar en SGB variante neuropatía motora axonal aguda (AMAN), porfiria, Charcot-Marie-Tooth (CMT) e intoxicación por plomo<sup>1</sup>.

En el lado sensitivo, también son infrecuentes las *neuropatías sensitivas puras* y a menudo sugieren un proceso primario que afecta a los ganglios de la raíz dorsal (conocido como neuronopatías o ganglionopatías). Estas neuronopatías sensitivas son bastante raras y se observan característicamente de forma aguda o subaguda, dentro de las principales etiologías se debe sospechar: síndrome paraneoplásico, origen postinfeccioso, síndrome de Sjögren e intoxicación por piridoxina (B)<sup>1</sup>.

Solo unas pocas neuropatías afectan preferentemente a las fibras pequeñas o delgadas (*neuropatía de fibras pequeñas*); las manifestaciones incluyen disfunción autonómica y déficit sensitivo distal particularmente para el pinchazo, asociado a disestesias y dolor neuropático<sup>2</sup>. Es esencial comprender que los estudios de conducción nerviosa (ECN) rutinarios solo valoran las fibras gruesas mielinizadas, por lo tanto, el paciente que tenga neuropatía de fibras pequeñas pura con indemnidad completa de las fibras gruesas puede tener estudios electrofisiológicos completamente normales<sup>3</sup>. En estos casos, la biopsia de piel que mide la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas es la prueba de referencia para el diagnóstico, según lo recomendado por la Academia Americana de Neurología (AAN) (S:45% al 90% y E:95% al 97%)<sup>1</sup>. Dentro de las causas de neuropatía de fibras pequeñas está la DM, amiloidosis (hereditaria y adquirida), toxinas (especialmente alcohol), fármacos (p. ej. didanosina ddI, zalcitabina ddC), hipertrigliceridemia, neuropatías sensitivas hereditarias, enfermedad de Fabry, VIH e idiopática (especialmente en el adulto mayor)<sup>3</sup>.

En la anamnesis, el médico debe indagar específicamente por la presencia de *disautonomía* preguntando por fenómenos vasovagales (mareos, palpitaciones e edema de miembros inferiores), manifestaciones cutáneas (coloración anormal de la piel, especialmente en temperaturas extremas), sudoración anormal (hiperhidrosis o anhidrosis), síntomas genitourinarios (disfunción eréctil, urgencia/frecuencia urinaria e incontinencia) y gastrointestinales (estreñimiento/diarrea, distensión abdominal e incontinencia fecal). Incluso es recomendable administrar cuestionarios autonómicos específicos como el *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS). Cuando exista compromiso autonómico marcado puede orientar a patologías como amiloidosis y DM<sup>1</sup>.

### 3. ¿Cuál es el patrón de la polineuropatía (gradiente de distal a proximal o no; simetría, asimetría)?

En la mayoría de las polineuropatías hay un gradiente de distal a proximal de síntomas y de signos conocido como *PNP dependientes de longitud*. Por tanto, se afectan primero las fibras más largas, lo que provoca distribución de los síntomas en “guante y calcetín”. Usualmente, una vez que las sensaciones llegan a las rodillas comienzan a involucrar las manos. Es de anotar que la mayoría de las polineuropatías axonales exhiben este patrón (a excepción de la PNP asociada a porfiria que, aunque es axonal tiene un patrón no dependiente de longitud)<sup>2</sup>.

Por otro lado, están las *PNP no dependiente de longitud* en el que se afectan los nervios proximales más cortos antes que los distales (p. ej. porfiria, neuropatía diabética proximal y algunos casos de CIDP). Este patrón no dependiente de longitud se debe considerar como bandera roja en la que es más frecuente su asociación con patologías desmielinizantes<sup>2</sup>.



Casi todas las polineuropatías son simétricas. La presencia de cualquier asimetría significativa es un hallazgo clave pues implica la posibilidad de:

- **Patrón de mononeuropatía múltiple:** en la que hay progresión asimétrica y escalonada de neuropatías craneales o periféricas individuales. Con el tiempo puede desarrollarse un patrón confluyente, difícil de distinguir de una PNP. Sin embargo, es uno de los patrones más importantes a reconocer y distinguir de PNP, ya que posee diagnóstico diferencial limitado y la mayoría se producen en el contexto de neuropatía vasculítica.

- **Radiculopatía o una neuropatía por atrapamiento superpuesta**

- **Variante de CIDP**

#### 4. *¿Existe una historia familiar de polineuropatía?*

El reconocer esto permite aproximarse a una posible neuropatía hereditaria. No obstante, hay varios indicios clínicos adicionales que sugieren la posibilidad de una PNP hereditaria como son: deformidad del pie (pie cavo, dedo en martillo, arcos plantares altos, la atrofia muscular de la parte inferior de las piernas o “piernas en botella de champán invertida”), PNP de larga evolución (a menudo décadas), historia de progresión muy lenta y escasos síntomas sensitivos positivos<sup>2</sup>.

La causa de la mayoría de las neuropatías hereditarias es la PNP de CMT que hace referencia a un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por PNP motora y sensitiva crónica. Hay diferentes subtipos: CMT1 dominante y desmielinizante, CMT2 dominante y axonal, CMT4 recesivo y desmielinizante, CMTX ligado a X y desmielinizante<sup>2</sup>.

Además, una historia familiar de síndrome del túnel carpiano bilateral y disfunción autonómica puede sugerir amiloidosis hereditaria TTR, diagnóstico importante a considerar, dados los tratamientos aprobados por la FDA disponibles<sup>3</sup>.

#### 5. *¿Hay antecedentes de alguna patología médica o existen signos sugestivos de una patología médica asociada a la polineuropatía? ¿Hay exposición a algún tóxico o medicamento?*

Varias afecciones médicas se asocian estrechamente a PNP, las más destacadas son la DM y otros trastornos endocrinos, las neoplasias, las paraproteinemias, las enfermedades autoinmunes (Sjogren, sarcoidosis, vasculitis, LES), la porfiria, los estados carenciales y, las infecciones sistémicas (VIH, sífilis y lepra)<sup>3</sup>.

El 50% de los pacientes con DM tipo 1 y 2 tienen polineuropatía distal simétrica (DSP), es así como en el paciente diabético, la causa más probable de la PNP si cumple este patrón es su DM. Sin embargo, hay banderas rojas para pensar que la causa de la PNP no es la DM y se debe buscar etiología alterna<sup>4</sup>.

Son importantes los antecedentes laborales y de exposición, consumo de alcohol y antecedentes farmacológicos para obtener una posible fuente tóxica como origen de la PNP (ver tabla 2)<sup>3</sup>. Dejar de tomar el medicamento causante usualmente conduce al cese de los síntomas, aunque puede haber un fenómeno de “Coasting”, en el que incluso después de dejar de tomar el medicamento, los síntomas persisten durante meses antes de resolverse espontáneamente<sup>3</sup>.

Tabla 2. Tipos de polineuropatía relacionadas con fármacos y tóxicos

| Sensitiva axonal                                                                                                                                                                                                                                                 | Motora axonal                                            | Mixta axonal                                                                                                                                                          | Desmielinizante                                                                                                         | Axonal y desmielinizante                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Bortezomib<br>Cisplatino<br>Doxorrubicina<br>Etopósido<br>Talidomida<br>Ciclosporina<br>Leflunomida<br>Colchicina<br>Etambutol<br>Isoniazida<br>Piridoxina<br>Linezolid<br>Metronidazol<br>Didanosina<br>Estavudina<br>Ritonavir<br>Hidralazina<br>Óxido nitroso | Plomo<br>Mercurio<br>Tétanos<br>Botulismo<br>Misoprostol | Alcohol<br>Arsénico<br>Litio<br>Talio<br>Heroína<br>Nitrofurantoina<br>Fluoroquinolonas<br>Dapsona<br>Colchicina<br>Alcaloides de la vinca<br>Fenitoína<br>Disulfiram | Cloroquina<br>Tacrolimus<br>Antagonistas TNF- $\alpha$<br>Inhibidores de checkpoint<br>Toxina diftérica<br>Procainamida | Hidrocarburos<br>Oro<br>Amiodarona<br>Etilenglicol |

Fuente: adaptado de Jacoby N, et al. Practical Approach to Diagnosing Peripheral Neuropathies. Semin Neurol. 2025<sup>1</sup>

Examen físico

Los síntomas por sí solos tienen precisión diagnóstica relativamente pobre. Los signos son mejores predictores de PNP que los síntomas y deben ponderarse más, ahí la importancia del examen físico y la búsqueda de signos específicos como<sup>2</sup>:

- Debilidad muscular: de predominio distal, aunque puede extenderse proximalmente. El músculo extensor largo del hallux es generalmente el primero en ser afectado.
- Sensibilidad fibras gruesas: la vibración (palestesia) medida con un diapason de 128 Hz es más sensible que la propiocepción para la mayoría de las neuropatías de fibras grandes. Esta modalidad se prueba comenzando con la falange distal del hallux, si no está presente, se prueba más proximalmente en el maléolo, la tibia y la rótula. La sensación vibratoria debe durar al menos 10 segundos, aunque disminuye con la edad.





- Sensibilidad fibras pequeñas: el examinador evalúa la sensación de pinchazo utilizando un objeto puntiagudo, desplazándose desde la parte distal del pie (o de la mano) hacia la región proximal hasta identificar el punto donde la sensibilidad se percibe como normal.
- Reflejos tendinosos: hipo o arreflexia.
- Los pacientes con pérdida sensorial significativa pueden presentar *pseudoatetosis* o movimientos de "tocar el piano" con los dedos extendidos.

Patológicamente, las lesiones de los nervios comprenden dos procesos fundamentales: pérdida axonal o desmielinización, los cuales pueden ser identificados mediante los estudios electrodiagnósticos. El examen clínico por sí solo no puede hacer la distinción entre PNP desmielinizante y axonal. Sin embargo, hay algunas características al examen físico que pueden orientar al tipo de PNP<sup>2</sup>.

*Desmielinizante*: arreflexia global, nervios hipertróficos, debilidad muscular de moderada a grave con una preservación relativa de la masa muscular y prominencia de los signos y síntomas motores sobre sensitivos.

*Axonal*: habitualmente se presenta con una distribución de síntomas en guante y calcetín, incluidas pérdida sensitiva distal y debilidad. Normalmente, los reflejos aquileanos están abolidos, mientras que los reflejos rotulianos y en las extremidades superiores están conservados, salvo que la polineuropatía sea grave.

### **Ayudas diagnósticas**

Los estudios de conducción nerviosa (ECN) y la electromiografía (EMG) desempeñan un papel clave en la evaluación de pacientes con sospecha de PNP para confirmar el diagnóstico, valorar la gravedad y el patrón, determinar si están involucradas fibras motoras, sensitivas o combinación de ambas y, valorar si la patología subyacente tiene pérdida axonal o desmielinización<sup>5</sup>.

Un estudio encontró que los estudios electrodiagnósticos (EDX) en pacientes con polineuropatía distal simétrica crónica rara vez (<1%) condujeron a cambios en el diagnóstico y el tratamiento, lo que sugiere que solo se deben realizar en pacientes con DSP cuando no hay causa identificada o cuando hay características atípicas (inicio agudo o subagudo, asimetría, predominio motor, síntomas sensitivos graves como pérdida del sentido de la posición articular o ataxia, síntomas y signos no dependiente de la longitud)<sup>1</sup>(ver tabla 3). Gracias al uso de los estudios electrodiagnósticos se puede identificar si el patrón es axonal o desmielinizante.

Tabla 3. Consideración de estudios de electrodiagnósticos

| ¿Cuándo considerar?                                                                                    | No son necesarios                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Presentación atípica                                                                                   | Síntomas/signos leves                                     |
| Ausencia de un diagnóstico basado en la historia clínica, el examen o pruebas de laboratorio iniciales | Síntomas simétricos, distales y sensitivos                |
| Síntomas/signos moderados o severos                                                                    | Hay una causa conocida (DM)                               |
| Presencia de síntomas o signos que indican otro trastorno neurológico                                  | Hay poca sospecha de un trastorno neurológico coexistente |
| Progresión rápida de los síntomas                                                                      |                                                           |

Fuente: adaptado de Jacoby N, et al. Y. A Practical Approach to Diagnosing Peripheral Neuropathies. Semin Neurol. 2025<sup>1</sup>

**Neuropatía axonal:** las amplitudes motoras y sensitivas disminuyen con latencias distales, respuestas tardías y velocidades de conducción normales o solo ralentizadas ligeramente. Los cambios son siempre más marcados en las extremidades inferiores donde la patología es máxima. Del mismo modo, se encuentra evidencia de pérdida axonal en la EMG de aguja, más prominente distal que proximal, con mayor afectación de las extremidades inferiores en comparación con las superiores<sup>2</sup>. Los hallazgos en la EMG de aguja dependen del tiempo de evolución de la PNP. La denervación se desarrolla característicamente en semanas y la reinervación después de semanas a meses<sup>2</sup>.

**Neuropatía desmielinizante:** generalmente se asocian a velocidades de conducción marcadamente disminuidas (habitualmente <75% del límite inferior de la normalidad), latencias distales marcadamente prolongadas (>130% del límite superior de la normalidad) y respuestas tardías marcadamente prolongadas o ausentes (>130% del límite superior de la normalidad)<sup>2</sup>. Además, con frecuencia los ECN pueden distinguir entre polineuropatías desmielinizantes adquiridas y polineuropatías desmielinizantes hereditarias. En el paciente con entidad hereditaria, toda la mielina tiende a estar afectada por igual; por tanto, se produce enlentecimiento uniforme de la velocidad de conducción. Por el contrario, las adquiridas (p. ej. SGB, CIDP) se asocian a desmielinización parcheada. Como resultado, se encuentra asimetría en los ECN (incluso a la vista de una simetría clínica), junto con evidencia de bloqueo de conducción y dispersión temporal<sup>5,6</sup>. En la tabla 4 se resumen la semiología y origen de las polineuropatías.



**Tabla 4. Resumen de los principales hallazgos y etiologías en el enfoque de la polineuropatía**

|                    | Desmielinizante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Axonal                                                                                                                                                            |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clínica            | Arreflexia global.<br>Nervios hipertróficos.<br>Debilidad muscular de moderada a grave con preservación relativa de masa muscular.<br>Signos y síntomas motores más prominentes que los sensitivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Longitud dependiente.<br>Las extremidades inferiores se afectan primero y más prominentemente<br>Más frecuente atrofia                                            |
| Electrodiagnóstico | Disminución de velocidad de conducción, aumento de la latencia, bloqueos de conducción, dispersión temporal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Disminución de amplitud                                                                                                                                           |
| Etiología          | <p>-SGB<br/>-CIDP<br/>Hepatopatía<br/>-VIH<br/>Neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (<math>\pm</math> anticuerpos GM1)<br/>-Difteria<br/>Tóxica (amiodarona, arsénico, inhalación de pegamento)</p> <p><b>Hereditarias:</b><br/>CMT1, CMT4, CMTX<br/>Enfermedad de Dejerine-Sottasa.<br/>-Enfermedad de Refsum.<br/>Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (NHPP)<br/>Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía.<br/>Enfermedad de Niemann-Pick.<br/>Xantomatosis cerebrotendinosa.<br/>Paraproteinemias:<br/>Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (especialmente inmunoglobulina M)<br/>Asociada a anticuerpos anti glicoproteína asociada a la mielina<br/>Asociada a un mieloma osteoesclerótico.<br/>Asociada a una macroglobulinemia de Waldenström.<br/>POEMS.</p> | <p>-DM<br/>Tóxicos (principalmente alcohol)<br/>Medicamentos<br/>B12<br/>VIH<br/>ERC (TFG 12)<br/>Neuropatía asociada al paciente crítico (UCI)<br/>-Porfiria</p> |

CMT: Charcot-Marie-Tooth. POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios cutáneos).

Fuente: elaboración propia.

Estudios etiológicos

Lo primero es determinar si el paciente presenta polineuropatía simétrica distal (DSP), el tipo más común de neuropatía, o un subtipo de neuropatía alternativo menos común. Esto se puede hacer buscando banderas rojas (ver tabla 5).

Si el paciente presenta una DSP clásica, se recomienda realizar pruebas esenciales ya que casi el 60% de los pacientes tendrá una causa identificada después de la historia clínica y el examen físico, las pruebas de laboratorio de detección se pueden utilizar para descubrir la causa en el 10% adicional de los pacientes, lo que deja ~30% de los casos como idiopáticos<sup>1</sup>.

Tabla 5. Banderas rojas en historia clínica, examen físico y diagnósticos

| Bandera roja                                    | Posibles diagnósticos                                                             |                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agudo/subagudo                                  | SGB<br>Tóxicos (organofosforados)<br>Déficit de tiamina                           | Infecciosa<br>Vasculítica<br>Porfiria                                                                    |
| Motor                                           | Charcot-Marie-Tooth<br>CIDP<br>SGB (Variante AMAN)                                | Intoxicación por plomo<br>Porfiria<br>MMN                                                                |
| Síntomas sensitivos graves con ataxia sensorial | Paraneoplásico<br>Sjögren                                                         | Toxicidad por vitamina B6<br>Enfermedad celíaca                                                          |
| Autonómico                                      | DM<br>Amiloidosis (Hereditaria y esporádica)<br>SGB<br>VIH                        | Neuropatías tóxicas: amiodarona, cisplatino, metales pesados, vincristina<br>Neuropatías paraneoplásicas |
| Asimétrico                                      | Neuropatía vasculítica<br>Neuropatía o radiculopatía por atrapamiento superpuesto | MMN<br>Plexopatías                                                                                       |
| No dependiente de longitud                      | CIDP<br>SGB<br>Neuropatías paraproteinémicas                                      | Neuropatías reumatológicas<br>Neuropatías vasculíticas                                                   |
| Dolorosas                                       | Fibras pequeñas<br>Vasculitis<br>Paraneoplásicas                                  | Paraproteinemias<br>Neurolinfomatosis<br>DM                                                              |

SGB: Síndrome de Guillain-Barré, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), MMN: neuropatía motora multifocal, DM: Diabetes mellitus

Fuente: adaptado de Mirian A, et al. A. Diagnosis and management of patients with polyneuropathy. CMAJ. 2023<sup>1</sup>.



**DSP:** según lo recomendado por la Academia Americana de Neurología (AAN), las siguientes pruebas de laboratorio deben enviarse a todos los pacientes:

- Hemoleucograma
- Creatinina, BUN
- Pruebas de función hepática
- Glucosa en ayunas y HB1AC (prueba de tolerancia a la glucosa en 2 horas si la HbA1c: 6,0% a 6,4%)
- Electroforesis de proteínas séricas con inmunofijación para detectar gammapatías monoclonales.
- Vitamina B12 con o sin ácido metilmalónico (ácido metilmalónico si el nivel de vitamina B12: 150 a 300 pg/mL)

Las pruebas de función tiroidea y los estudios reumatológicos comúnmente solicitados como parte de la evaluación de DSP no agregan valor significativo si se analizan indiscriminadamente. De acuerdo con la revisión por sistemas se podría incluir el perfil autoinmune, enfermedades infecciosas (VIH, Lyme y hepatitis), y niveles de vitamina B1 y B6<sup>1</sup>.

**Neuropatías desmielinizantes:** otros análisis de laboratorio incluyen anti-gangliósidos en casos de sospecha de SGB o CIDP con ciertas características particulares, anti-GM1 para evaluar la neuropatía motora multifocal, anti-glicoproteína asociada a la mielina (anti-MAG) ante la sospecha de gammapatía monoclonal y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ante la sospecha de POEMS<sup>1</sup>.

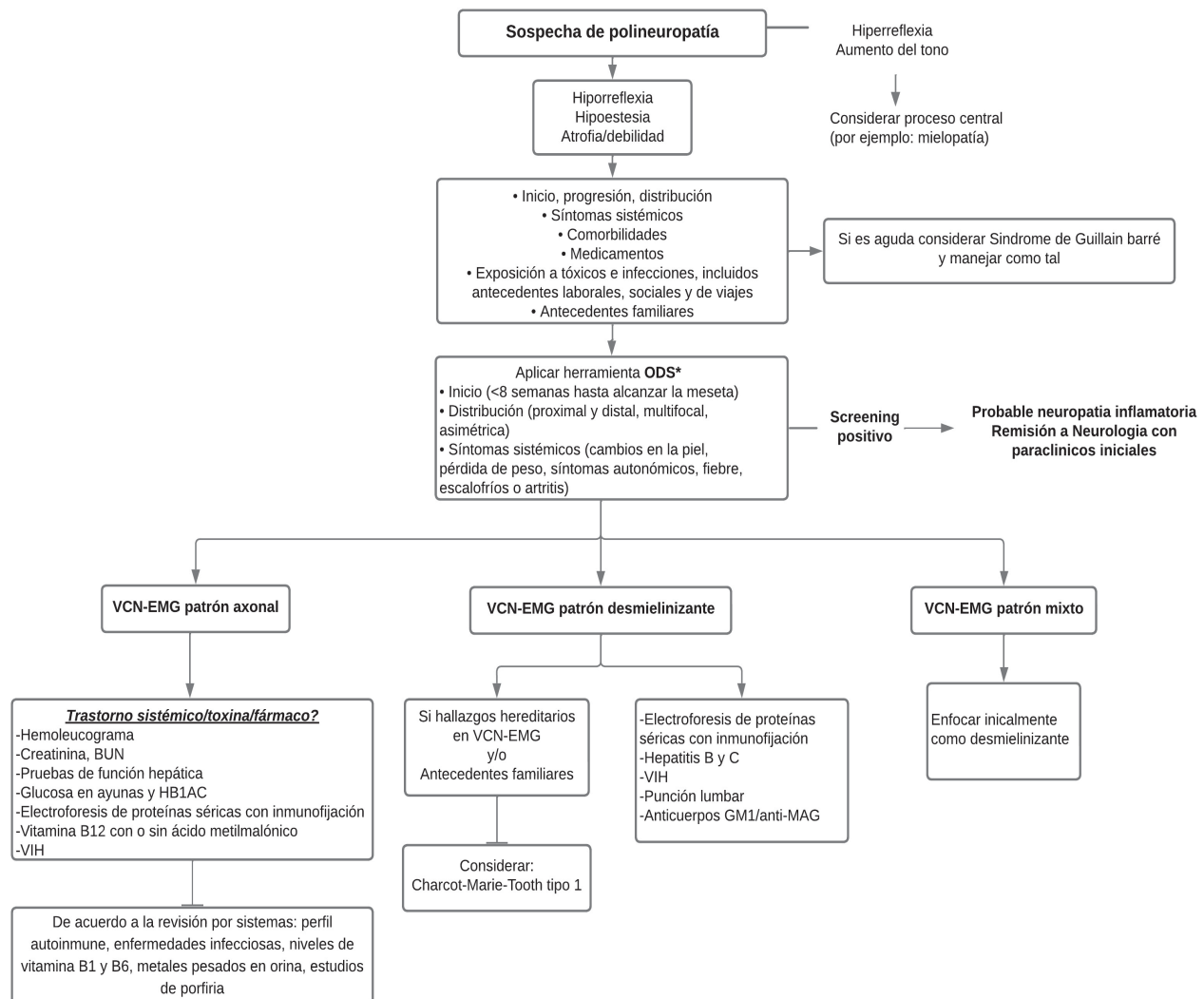
El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) está indicado en particular para buscar disociación citoalbuminológica cuando se considera una neuropatía desmielinizante aguda. El análisis del LCR no es necesario para diagnosticar CIDP si ya se cumplen los criterios de diagnóstico. Sin embargo, si el diagnóstico de CIDP es incierto, el LCR puede ser útil para apoyar el diagnóstico y descartar otras causas. La proteinorraquia debe interpretarse con precaución para diagnosticar CIDP, especialmente en pacientes con DM y >50 años, ya que los valores normativos aumentan con la edad<sup>1</sup>. Los hallazgos de pleocitosis en el LCR apuntan a neuropatía infecciosa como la enfermedad de Lyme o el VIH, o trastorno neoplásico como la neurolinfomatosis o la carcinomatosis leptomeningea<sup>1</sup>.

**Mononeuritis múltiple:** las pruebas deben incluir estudios reumatológicos como anticuerpos antinucleares, VSG, PCR, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, factor reumatoide, SSA/B, dsADN, enzima convertidora de angiotensina y crioglobulinas, panel de hepatitis, detección de VIH y prueba de Lyme<sup>1</sup>.

**Neuropatías sensoriales puras:** se deben realizar pruebas para Sjögren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad celíaca y los anticuerpos paraneoplásicos, en particular anti-Hu y anti-proteína mediadora de respuesta CV2/contactina<sup>1</sup>.

**Biopsia de nervio:** las presentaciones clínicas que pueden justificar una biopsia de nervio son neuropatías criptogénicas de inicio agudo y subagudo, asimétricas o multifocales, especialmente en casos de sospecha de neuropatías vasculíticas, neurolinfomatosis, lepra neurítica pura, amiloidosis, sarcoidosis. No obstante, la decisión de solicitar esta debe ser valorada y determinada por el neurólogo<sup>1,3</sup>. En la gráfica 1 se resume el manejo del paciente con posible polineuropatía.

**Gráfica 1. Enfoque del paciente con sospecha de polineuropatía**



\*Un resultado positivo en la prueba ODS aumenta la probabilidad de una causa inflamatoria u otra neuropatía tratable. Nota:

ODS = onset, distribution and systemic features tool.

VCN-EMG: velocidades de conducción nerviosa y electromiografía.

Fuente: elaboración propia.





## Conclusión

La polineuropatía representa un desafío diagnóstico y terapéutico, ya que el abordaje adecuado permite identificar la causa subyacente y dirige el manejo preciso y eficiente. Este proceso exige la combinación de herramientas clínicas, electrofisiológicas y de laboratorio, adaptadas a las características específicas de cada paciente.

Particularmente, la presencia de características clínicas como el inicio agudo o subagudo, asimetría, patrón no dependiente de la longitud, predominio de signos motores y la asociación con características sistémicas asociadas deben alertar al médico para remitir al paciente de forma urgente a un especialista en neurología.

## Referencias bibliográficas

1. Jacoby N, Anziska Y. A Practical Approach to Diagnosing Peripheral Neuropathies. *Semin Neurol*. 2025;45(1): 4-12. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791721>.
2. Preston D, Shapiro B. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrodiagnostic-Ultrasound Correlations*. EE. UU. Fourth Edition. Elsevier. 2021.
3. Mirian A, Aljohani Z, Grushka D, Florendo-Cumbermack, A. Diagnosis and management of patients with polyneuropathy. *CMAJ*. 2023;195(6): e227-33. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220936>.
4. Lewis S. Peripheral nerve and motor neuron disorders. *Continuum*. 2023;29(5): 1312-26. Disponible en línea: <https://learning.aan.com/courses/60361>.
5. Katirji B. Disorders of Peripheral Nerves. *Neurology in Clinical Practice*. EE. UU. 8 Ed. Elsevier. 2022. p. 1853-1929.
6. Russell J. General Approach to Peripheral Nerve Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2017;23(5): 1241-62. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000519>.

## Enfoque de urgencias neuromusculares

**María del Pilar Agudelo**

*MD., Neuróloga Clínica - UdeA.*

Cuando tenemos enfrente a un paciente con debilidad y sospechamos que esta puede ser de naturaleza neuromuscular, debemos realizar una aproximación juiciosa y meticulosa para un adecuado enfoque diagnóstico y posterior tratamiento. Debemos interrogar el tiempo de inicio de los síntomas, evolución y (fluctuantes, persistentes o progresivos) si se asocia a alteraciones sensitivas o si se involucran nervios craneales en el cuadro clínico. A continuación se mostrarán afecciones neuromusculares según su localización<sup>1</sup>.

### *Células de la asta anterior*

#### *Características definitorias:*

- No hay pérdida sensorial.
- En la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) puede haber hiperreflexia.
- Puede presentarse con afectación bulbar significativa.
- La debilidad es proximal y distal.

#### *Posibles diagnósticos diferenciales:*

- ELA
- Parálisis flácida aguda (enterovirus D68).
- Rabia.
- Poliomiелitis.
- Virus del Nilo Occidental.
- Enfermedad de motoneurona paraneoplásica.

### *Enfermedades de la unión neuromuscular*

#### *Características definitorias:*

- Fluctuante, sin pérdida sensorial.
- Preservación pupilar en patologías postsinápticas (miastenia gravis) (MG).
- La afectación pupilar y la disfunción autonómica pueden ocurrir en botulismo (presináptico).

#### *Posibles diagnósticos diferenciales:*

- MG (postsináptica).
- Botulismo.
- Intoxicación por organofosforados.
- Parálisis por garrapatas.
- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton.



## Neuropatías

### Características definitorias:

- Implicación sensorial y autonómica.
- Reflejos disminuidos o ausentes.
- La debilidad puede ser predominantemente distal o generalizada.

### Posibles diagnósticos diferenciales:

- Síndrome de Guillain-Barré (AIDP, AMAN, AMSAN, síndrome de Miller Fisher).
- Radiculoneuropatías infecciosas (enfermedad de Lyme, CMV, VIH, VEB, VZV).
- Neuropatías vasculíticas.
- Neuropatías paraneoplásicas.
- Porfiria.
- Carcinomatosis leptomeningea.
- Deficiencias vitamínicas (B6 B12, E).

## Miopatías

### Características definitorias:

- Debilidad proximal > distal (excepto en IBM, que no progresa rápidamente).
- No hay pérdida sensorial.
- Reflejos preservados hasta etapas avanzadas.

### Posibles diagnósticos diferenciales:

- Miopatías necrotizantes inmunomediadas (anti-SRP, anti-HMG-CoA-R).
- Miopatías necrotizantes inhibidas por puntos de control inmunitario.
- Lesión isquémica del músculo.
- Enfermedad de injerto contra huésped.
- Rabdomiólisis.
- Miopatías metabólicas (hiperpotasemia, hipokalemia).
- Endocrinopatías (p. ej. hipotiroidismo).
- Miopatías inflamatorias (dermatomiositis, polimiositis).
- Distrofias musculares.

### Miopatías (agudas y subagudas)

Esta patología se refiere a la afección funcional o estructural del músculo esquelético. Los pacientes se quejan de debilidad de predominio proximal, mialgias, y los reflejos miotendinosos serán normales (disminuyen cuando la atrofia muscular es significativa).

Rabdomiolisis

Es una condición potencialmente mortal dada por una lesión muscular aguda y grave, con elevación de la CK sérica cinco veces (algunos autores consideran hasta diez veces) el límite superior normal<sup>2</sup>. También pueden cursar con coluria, edema de extremidades y mialgias<sup>3</sup>. En los pacientes más afectados podrá encontrarse también malestar general, fiebre, taquicardia, náuseas, vómito y dolor abdominal<sup>4</sup>.

Al lesionarse la fibra muscular, hay liberación de metabolitos intracelulares como potasio, fosfatos y uratos; y proteínas intracelulares como mioglobina, CK, aldolasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa y ácidos nucleicos a la circulación y al espacio extracelular<sup>5</sup>. Por lo tanto, podrá generar emergencias médicas como lesión renal aguda inducida por mioglobina, alteración hidroelectrolítica, arritmias cardíacas, coagulación intravascular diseminada o hipovolemia y síndrome compartimental (como resultado de un tercer espacio producto del edema muscular)<sup>3</sup> ver (tabla 1).

Tabla 1. Causas de rabdomiolisis

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alcohol                                                                 | Inmovilización prolongada, miotoxicidad directa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cocaína                                                                 | Vasoespasma asociado a isquemia muscular, hiperpirexia, compresión muscular, miotoxicidad directa, agitación y crisis convulsivas.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Barbitúricos, sedantes, hipnóticos y benzodiacepinas                    | Inmovilización prolongada y compresión muscular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Suplementos nutricionales para perder peso o mejorar rendimiento físico | Contienen múltiples ingredientes que pueden provocar rabdomiólisis por aumento del estrés metabólico.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Estatinas                                                               | Aunque son generalmente seguros, puede presentarse mionecrosis grave que genera rabdomiólisis, afecta al 0,1% de los pacientes. Sin embargo, el riesgo de miopatía desencadenada por estatinas aumenta en aquellos pacientes con polimorfismo ubicado en el gen SLCO1B1, encargado de codificar una proteína de transporte que participa en la regulación de la captación de estatinas hepáticas. |
| Toxinas                                                                 | El monóxido de carbono, el envenenamiento por cicuta, y la exposición a veneno de algunas serpientes, insectos y hongos se ha asociado a rabdomiólisis, ya sea por miotoxicidad directa o por isquemia muscular asociada a la coagulopatía desencadenada. También deberá tenerse en mente pesticidas e intoxicaciones químicas.                                                                   |
| Trauma                                                                  | Traumas cerrados, aplastamiento, accidentes eléctricos de alto voltaje o quemaduras.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Actividad muscular excesiva | <p>Algunos factores de riesgo para rabdomiólisis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El paciente no tiene entrenamiento físico previo o su nivel de exigencia es mayor al que su estado físico tolera (ejercicio extenuante esporádico).</li> <li>- El ejercicio se realizó en un ambiente extremadamente caluroso y húmedo.</li> <li>- Hay antecedente personal de rasgo de células falciformes.</li> <li>- Hay hipopotasemia secundaria a la pérdida de potasio a través de la sudoración</li> </ul> <p>Puede ocurrir en pacientes entrenados sin factores de riesgo o en estados hipercinéticos como en crisis convulsivas, estatus epiléptico, distonía grave, psicosis aguda o reclutas militares en formación.</p> |
| Temperaturas extremas       | <p>Golpe de calor, síndrome neuroléptico maligno, hipertermia maligna y exposición al frío con o sin hipotermia. Este último explicado por vasoconstricción marcada o escalofríos excesivos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Inmovilización prolongada   | <p>Causada por la presión constante sobre las partes del cuerpo dependientes de gravedad. Algunos factores de riesgo identificados son cirugías de más de cinco a seis horas, peso corporal 30% por encima del peso ideal, depleción de volumen extracelular, azoemia, diabetes e hipertensión arterial.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Infecciones                 | <p>Virales o bacterianas. Se explica por hipoxia tisular, invasión bacteriana directa del músculo, baja actividad enzimática oxidativa y glucolítica, activación de enzimas lisosomales y endotoxinas. También puede verse en choque séptico y choque tóxico – secundario a las toxinas producidas por la bacteria <i>Staphylococcus aureus</i>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Fuente:** adaptado de Kyriakides T, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. Eur J Neurol. 2010<sup>6</sup>.

*Otros medicamentos asociados a rabdomiólisis:* ácido aminocapróico, (antidepresivos: tricíclicos, venlafaxina, sertralina, escitalopram); Antihistamínicos; antipsicóticos (aripiprazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona, quetiapina); antirretrovirales (tenofovir/abacavir, raltegravir); colchicina; daptomicina; interferón alfa; litio; oflaxacina/levofloxacina; estatinas (mayor riesgo en caso de hipotiroidismo, ciertos polimorfismos genéticos, enfermedad hepática y diabetes)<sup>3</sup>.

**Tratamiento:** inicialmente, debe identificarse cualquier causa reversible de daño muscular como traumatismo, infecciones, tóxicos, toxinas, hipertermia, alteración metabólica, hidroelectrolítica o hiperactividad muscular excesiva<sup>5</sup>.

Los niveles de CK >5000 UI/L aumentan el riesgo de desarrollar lesión renal aguda (LRA). En estos pacientes se deberá realizar una reanimación vigorosa con solución salina isotónica normal para lograr una diuresis de 200 a 300 mL/h, y en todo caso, se deberá monitorizar diariamente los de CK para objetivar su descenso hasta que los niveles plasmáticos se encuentren <5000 U/L y no aumente<sup>5</sup>.

En aquellos pacientes que se presentan al servicio de urgencias con valores <5000 U/L, se desaconseja la reposición de líquidos con volumen extenso, ya que es menos probable que desarrollen una LRA<sup>5</sup>. La diuresis alcalina forzada podrá considerarse en casos graves, con niveles de CK >30.000 U/L, en ausencia de oliguria, anuria y LRA<sup>5</sup>.

El manitol no se usa de rutina en la rabdomiólisis no traumática y los diuréticos se desaconsejan para prevenir la LRA. Sin embargo, los diuréticos de asa podrán usarse en el caso de una sobrecarga hídrica posterior a una reanimación vigorosa<sup>5</sup>.

Tampoco se sugiere uso de terapia de reemplazo renal rutinaria como prevención de LRA. Esta estará indicada en el caso de encefalopatía urémica, deterioro de la función renal, hiperpotasemia no controlada, acidosis metabólica secundarios a lesión renal aguda y rabdomiólisis<sup>5</sup>.

**Miopatías inflamatorias**

En este caso el paciente se presentará con debilidad proximal, simétrica y subaguda. Cursarán entonces con dificultad progresiva para levantarse de una silla o subir escaleras, levantar objetos por encima de la cabeza y en algunos casos dificultad para deglutir o cambios en la voz (síntomas bulbares, en su presencia estar atento al estado ventilatorio por riesgo de broncoaspiración). Con el tiempo podrán cursar con atrofia muscular y reemplazo graso de las fibras musculares<sup>2</sup>.

La musculatura extraocular, por otra parte, se encuentra generalmente respetada y en caso de haber afección, se deberá reevaluar el diagnóstico. Existen cinco subtipos de miopatías inflamatorias ampliamente reconocidas: dermatomiositis, miositis por sobreposición, miopatía necrotizante inmunomediada, polimiositis, miopatía por cuerpos de inclusión<sup>7</sup>(ver tabla 2).

Aunque todos cursan con debilidad muscular, las diferentes manifestaciones extramusculares, hallazgos en la biopsia muscular y estudios serológicos (como el panel de miopatías), ayudarán a diferenciar cada entidad<sup>7</sup>.

**Tabla 2. Miopatías inflamatorias**

| Subtipo         | Características                                                                                                                                                                                                                                                               | Anticuerpos asociados                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dermatomiositis | Compromiso muscular proximal leve a moderado<br>Cambios en piel: rash periorbital (en heliotropo), signo de Gottron en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas<br>Pueden presentarse cambios dermatológicos sin compromiso muscular (dermatomiositis amiopática) | Presentes en el 70%:<br>Anti-Mi2<br>Anti-NXP2 (riesgo aumentado de malignidad)<br>Anti-TIF1 (fuerte asociación con malignidad)<br>Anti-SAE<br>Anti-MDA5 (ocasionalmente se asocia a enfermedad pulmonar intersticial)<br>Seronegativo |





| Subtipo                                    | Características                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Anticuerpos asociados                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Miopatía necrotizante inmunomediada</b> | Miopatía necrotizante inmunomediada<br>Puede o no haber antecedente de consumo de estatinas.<br>Debilidad muscular severa con enzimas musculares excepcionalmente elevadas.<br>Es frecuente la afección bulbar y respiratoria<br>Puede haber afección cardíaca o presencia de enfermedad pulmonar intersticial | Presentes en 66%:<br><br>Anti-SRP (no asociado a estatinas)<br>Anti-HMGCR (riesgo aumentado de malignidad)<br>Seronegativos (fuerte asociación con malignidad) |
| <b>Miositis por sobreposición</b>          | Aquella que ocurre en contexto de otra enfermedad reumática sistémica (Síndrome antisintetasa, lupus, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide y síndrome de Sjogren)                                                                                                  | Anti-Jo<br>Anti-PL7<br>AntiPL12<br>AntiPm/Scl<br>Amnti-Ku<br>AntiU1RNP                                                                                         |
| <b>Cuerpos de inclusión</b>                | Afecta a personas >50 años, de predominio en hombres<br>Debilidad distal en extremidades superiores, menos simétrica, afección de cuádriceps, progresión lenta<br>Resistente al tratamiento                                                                                                                    | Presentes en 50%:<br><br>Anti-NT5C1A                                                                                                                           |
| <b>Polimiositis</b>                        | Diagnóstico de exclusión, clínica heterogénea.<br>Afecta a personas >50 años, de predominio en hombres.<br>Debilidad y enzimas musculares elevadas en ausencia de otra causa que le explique.<br>No cumple criterios para otro subtipo de miopatía inflamatoria.                                               |                                                                                                                                                                |

**Fuente:** adaptado de Selva A, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol. 2018<sup>7</sup>.

Debido a que un porcentaje considerable de pacientes con miositis cursan con enfermedades multisistémicas y comórbidas que deben identificarse y tratarse, debe considerarse solicitar estudios de extensión adicionales como tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, para realizar rastreo de malignidad o evaluar la presencia de enfermedad pulmonar intersticial. El panel de miositis es útil para guiar estudios necesarios<sup>2</sup>.

La electromiografía permite el rastreo de músculos potencialmente afectados y candidatos a ser llevados a biopsia muscular. El músculo seleccionado para estudio patológico debe ser uno débil pero no en etapa final (pues allí solo se encontraría reemplazo graso y tejido fibroso). Otra herramienta para una adecuada selección de músculo a biopsiar es la resonancia magnética<sup>7</sup>.

Una adecuada biopsia muscular, podría ayudar a identificar el tipo de miositis en aquellos pacientes que sus manifestaciones clínicas y de laboratorio no permiten establecer un diagnóstico<sup>7</sup>.

**Tratamiento:** debe ser individualizada y dependerá de la severidad de la debilidad, la duración de la enfermedad, presencia de manifestaciones extramusculares, edad del paciente, comorbilidades o presencia de malignidad<sup>1,7</sup>.

Con excepción de la miositis por cuerpos de inclusión (que no responde a terapia inmunosupresora), el manejo inicial de la miositis activa son los glucocorticoides en conjunto con agentes ahorradores de esteroides como metotrexate, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus o micofenolato<sup>7</sup>.

En caso de que sea un caso severo o refractario podrán usarse esteroides asociado a inmunoglobulina intravenosa humana, rituximab o ambos agentes. La inmunoglobulina intravenosa puede acelerar la respuesta al tratamiento, lo cual es importante en debilidad severa o disfagia<sup>1,7,8</sup>.

### Neuropatías agudas

#### Síndrome de Guillain-Barré

Es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y heterogénea, que compromete el sistema nervioso periférico. Es la causa más común de parálisis flácida aguda en el mundo y en el servicio de urgencias<sup>9</sup>. Alrededor de 2/3 de los pacientes tienen antecedente de enfermedad diarreica o respiratoria 4 a 6 semanas antes del inicio de los síntomas<sup>10</sup>.

Tiene comportamiento monofásico (95%) y, por lo general, es de buen pronóstico, aunque se estima que ~20% de los pacientes pueden quedar en situación de discapacidad severa y el 5% fallecen, a pesar de recibir el tratamiento indicado y oportuno<sup>9</sup>.

Se manifiesta como parálisis flácida aguda o subaguda con debilidad motora y síntomas sensitivos, en muchos casos ascendentes. Se asocia a pérdida o disminución de los reflejos osteotendinosos y en muchos casos cursa con disautonomía. Su presentación es heterogénea, por lo que se han propuesto diferentes variantes que hacen parte del mismo síndrome y se cuenta con clasificación clínica y por electrodiagnóstico<sup>11</sup> (ver tabla 3 y 4).

Generalmente, el punto máximo de debilidad se alcanza pasadas cuatro semanas de la enfermedad, seguida por un periodo relativamente estático, para continuar con la recuperación que podría iniciar 2 a 4 semanas después. Finalmente, la mayoría de los pacientes presentará recuperación completa pasados 6 a 12 meses<sup>12</sup>.



**Tabla 3. Variantes del Síndrome de Guillain-Barré clasificadas por presentación clínica**

| Variante clínica                              | Frecuencia de presentación (%) | Características clínicas                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sensitivo-motora (clásica)                    | 30 a 85                        | Debilidad simétrica y progresiva asociada a síntomas sensitivos y ausencia o disminución de reflejos osteotendinosos. Generalmente alcanza su punto máximo de debilidad en dos semanas.                                                          |
| Puramente motora                              | 5 a 70                         | Debilidad motora simétrica y progresiva sin síntomas sensitivos.                                                                                                                                                                                 |
| Paraparética                                  | 5 a 10                         | Paresia restringida a miembros inferiores.                                                                                                                                                                                                       |
| Cérvico-faríngeo-braquial                     | <5                             | Debilidad limitada a la musculatura cervical, faríngea y braquial, respetando las extremidades inferiores.                                                                                                                                       |
| Parálisis facial bilateral con parestesias    | <5                             | Parálisis facial bilateral, parestesias y reflejos osteotendinosos disminuidos.                                                                                                                                                                  |
| Puramente sensitiva                           | <1                             | Neuropatía sensitiva aguda o subaguda sin otros déficits asociados.                                                                                                                                                                              |
| Síndrome de Miller-Fisher                     | 5 a 25                         | Triada típica del síndrome de Miller Fisher: oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Puede cursar con formas incompletas (ataxia u oftalmoplejía aisladas), o puede sobreponerse, en 15% de los casos con la forma clásica sensitivo-motora del SGB. |
| Encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff | <5                             | Oftalmoplejía, ataxia y arreflexia asociada a signos piramidales y a alteración del estado de conciencia. Puede encontrarse sobreposición con la forma clásica sensitivo-motora del SGB.                                                         |

**Fuente:** adaptado de Leonhard S, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019<sup>11</sup>.

Tabla 4. Variantes del Síndrome de Guillain-Barré clasificadas por electromiografía

| Variante electrofisiológica                              | Característica clínica principal                                                                    | Hallazgos en estudio de neuroconducción                                                   |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (AIDP) | Compromiso sensitivo-motor. Generalmente asociado a alteración de nervios craneales y disautonomía. | Polineuropatía desmielinizante.                                                           |
| Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)                    | Puramente motor. Es raro el compromiso de nervios craneales.                                        | Polineuropatía axonal con potenciales de acciones sensitivos normales.                    |
| Neuropatía aguda sensitivo motora axonal (AMSAN)         | Similar a subtipo AMAN pero con compromiso sensitivo.                                               | Polineuropatía axonal asociada a potenciales de acción sensitivos disminuidos o ausentes. |

Fuente: adaptado de Leonhard S, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019<sup>11</sup>.

Su diagnóstico es principalmente clínico debido a que los estudios paraclínicos como la electromiografía con velocidad de conducción y el análisis del LCR pueden ser normales durante la primera semana; se requiere un alto nivel de sospecha, un buen interrogatorio y examen neurológico completo<sup>12</sup>.

El LCR tendrá elevación de las proteínas asociada a conteo celular normal. A esto lo llamamos *disociación albumino-citológica*, normal entre el 30% y el 50% de los pacientes en la primera semana del inicio de la patología y, del 10% al 30% en la segunda semana. Por lo anterior, el LCR en rangos de normalidad no descartará el diagnóstico. Sin embargo, ayudará a descartar otras patologías probables. Es así como pleocitosis marcada (>50 células/mm<sup>3</sup>) sugerirá otra etiología (VIH, enfermedad de Lyme, proceso infiltrativo meníngeo), mientras que pleocitosis leve (10 a 50 células/mm<sup>3</sup>), aunque no descarta completamente el síndrome, indicará al clínico que debe considerar otra alternativa diagnóstica<sup>11,13</sup>.

La electromiografía puede ser normal cuando se realiza en la primera semana del inicio de los síntomas, cuando estamos ante una variante de progresión lenta, proximal o una enfermedad leve. Sin embargo, su realización es importante al darle soporte al diagnóstico, siendo esto especialmente valioso en las presentaciones atípicas del síndrome. También permitirá clasificar la enfermedad en las tres variantes electrofisiológicas ya descritas: AMAN, AIDP, AMSAN.

Un hallazgo típico en este estudio es el *patrón de preservación sural*, el cual consiste en un potencial de acción sural normal con potenciales de acción del nervio mediano y ulnar anormales o ausentes<sup>11</sup>.

No se requiere la realización de neuroimagen, a no ser que exista sospecha de diagnósticos diferenciales como ataque cerebrovascular, compresión de raíz nerviosa, infección del tallo cerebral, etc. Puede encontrarse realce al contraste de las raíces nerviosas, el cual es un hallazgo sensible del síndrome<sup>11</sup>.



**Tratamiento:** debe iniciarse en aquellas personas que no logran caminar de manera independiente 10 metros.

En manejo específico se emplean dos tratamientos inmunomoduladores: Recambio plasmático, el cual podrá usarse hasta cuatro semanas después del inicio de los síntomas, e Ig IV dentro de las dos semanas posteriores al inicio de la enfermedad. Estos acelerarán la recuperación<sup>9</sup>.

La dosis estándar de plasmaféresis es un intercambio de 200 a 250 mL/kg en cuatro a cinco sesiones, en 7 a 14 días<sup>1</sup>. Los ensayos clínicos con Ig IV emplearon un total de 2 g/kg administrados durante 4 a 5 días (0,4 g/kg de peso corporal al día durante 5 días). Ambas opciones siendo igualmente efectivas<sup>11</sup>.

La disfunción autonómica debe valorarse mediante EKG y monitoreo de la frecuencia cardíaca, presión arterial y funciones vesical e intestinal<sup>11</sup>.

La escala EGRIS (Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score) (ver tabla 5), que usa el número de días entre el inicio de la debilidad y la admisión hospitalaria, la existencia o ausencia de debilidad facial o bulbar y la gravedad de la debilidad de las extremidades<sup>11,14</sup>. Calcula la probabilidad del paciente de requerir ventilación en la primera semana<sup>11</sup>.

**Tabla 5. Puntaje EGRIS (Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score)**

| Medición                                                       | Categoría  | Puntaje |
|----------------------------------------------------------------|------------|---------|
| Días entre el inicio de la debilidad y el ingreso hospitalario | >7 días    | 0       |
|                                                                | 4 a 7 días | 1       |
|                                                                | ≤3 días    | 2       |
| Debilidad facial o bulbar al ingreso hospitalario              | Ausente    | 0       |
|                                                                | Presente   | 1       |
| Suma total de puntaje MRC al ingreso hospitalario              | 60 a 51    | 0       |
|                                                                | 50 a 41    | 1       |
|                                                                | 40 a 31    | 2       |
|                                                                | 30 a 21    | 3       |
|                                                                | ≤20        | 4       |
| EGRIS                                                          | NA         | 0 a 7   |

Puntaje total: 0 a 2 = bajo riesgo (4%); 3 a 4 = riesgo intermedio (15% a 24%); 5 a 7 = alto riesgo (>65%).

Fuente: adaptado de Leonhard S, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019<sup>11</sup>.

## Trastorno de la unión neuromuscular

### Miastenia gravis (MG)

Es un trastorno autoinmune que afecta la transmisión neuromuscular, generando una debilidad fluctuante y fatigable de los músculos extraoculares, bulbares, troncales y de extremidades. Tiene una distribución bimodal en la población: inicio temprano (tercera década), más común en mujeres, e inicio tardío (después de los 50 años), con predominio masculino<sup>15</sup>.

Alrededor del 85% de los pacientes presentan anticuerpos contra receptores de acetilcolina (AChR), el 6% tiene anticuerpos contra tirosina quinasa específica del músculo (MuSK), y otros anticuerpos que pueden identificarse ocasionalmente son aquellos contra la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas (LRP4)<sup>15</sup>.

La presentación clínica dependerá de la musculatura afectada, pero los síntomas más frecuentes son: ptosis palpebral, diplopía, disartria flácida, cefaloparesia, disfagia con regurgitación nasal de líquidos y fatiga con movimientos repetitivos de la musculatura proximal de las extremidades. La debilidad es fluctuante: menor al levantarse en la mañana, mejora con el reposo y empeora con la actividad física y en el transcurso del día.

Podrá demostrarse la fatigabilidad ocular en el examen físico solicitando al paciente que mantenga la mirada fija hacia arriba (aparecerá ptosis); la disartria solicitándole que cuente en voz alta y de manera ininterrumpida hasta 100, la fatigabilidad muscular solicitándole que realice movimientos repetitivos de las extremidades<sup>16</sup>.

### Otros signos de fatiga ocular explorar:

- *Signo de la cortina*: se eleva el párpado del ojo con mayor ptosis, lo que provocará el descenso del párpado contralateral.
- *Signo de cogan*: se indica mantener la mirada abajo durante 15 segundos, y al recuperar la posición primaria de la mirada, el párpado con la ptosis presenta una contracción momentánea hacia arriba.
- *Test del hielo*: aplicar una bolsa fría sobre el párpado ptósico durante 2 minutos. La respuesta será positiva si se consigue aumento de la apertura palpebral superior a 2 mm.

El 85% de los pacientes cursarán inicialmente con síntomas oculares, pero se espera que pasados 2 a 3 años del diagnóstico, el 80% desarrollan MG generalizada<sup>15</sup>.

El diagnóstico puede ser confirmado con estudios electrofisiológicos. La falla de transmisión de la unión neuromuscular se puede identificar utilizando un estímulo repetitivo lento de 2 a 3 Hz. Esta prueba tiene sensibilidad del 80% en pacientes con MG generalizada, pero <50% con síntomas oculares aislados. El test de fibra única es más sensible pero técnicamente desafiante<sup>15</sup>.





El 20% de pacientes con diagnóstico de *novo* de MG podrán progresar a insuficiencia respiratoria (crisis miasténica), y es importante tener en mente, que alrededor del 10% de pacientes con MG muy tardía (>65 años), presentarán crisis potencialmente mortales<sup>1</sup>.

En una sospecha de crisis miasténica se debe excluir una crisis colinérgica por uso excesivo de la piridostigmina, descartar un proceso infeccioso precipitante, o la administración de medicamentos que pueden desencadenar crisis miasténica<sup>1</sup>.

*Tratamiento:* aquellos pacientes con síntomas que empeoran rápidamente, disfagia moderada a grave o disnea, deben ser evaluados y tratados con urgencia ya sea con Ig IV o recambio plasmático. Se sospecha que este último puede ser más efectivo y funcionar más rápidamente. Los esteroides deben indicarse después de que el paciente haya sido expuesto a estas terapias, con miras a evitar un empeoramiento paradójico de la enfermedad. La prednisolona se puede iniciar a 15 mg/día y titular como objetivo hasta 60 a 80 mg/día<sup>15</sup>.

La piridostigmina es un medicamento fundamental en el tratamiento crónico de la MG y podrá suspenderse en pacientes que se encuentran en ventilación mecánica sin planes de extubación, pues puede empeorar las secreciones orales. Cuando los pacientes se acercan a la preparación para a extubación, esta puede ser reiniciada para mejorar la resistencia muscular<sup>1</sup>.

La timectomía se recomienda para casi todos los pacientes con timoma y podría considerarse para MG no timomatoso (especialmente en los pacientes más jóvenes). Sin embargo, este es un procedimiento electivo y no debe realizarse hasta que el paciente se haya recuperado de la crisis miasténica. También en el ámbito hospitalario se deberá considerar iniciar ahorradores de esteroides, ya que tienen una larga latencia para inicio de acción<sup>1</sup>.

## ***Tratamiento propuesto para exacerbaciones graves de la MG***

### ***Cuidados intensivos:***

- Inmunoglobulina intravenosa o intercambio plasmático.
- Tratamiento de infecciones y otros factores desencadenantes.

### ***¿Mejoría?***

- Sí → Intensificar la inmunosupresión a largo plazo.
- No →
  - Intercambio plasmático o inmunoglobulina IV.
  - Glucocorticoides en megadosis.
  - Cuidados intensivos.

## ¿Mejoría?

- Sí → Intensificar la inmunosupresión a largo plazo.
- No →
  - Rituximab.
  - Cuidados intensivos.
  - Tratamiento de complicaciones.
  - Otros inmunosupresores.

## Tratamiento propuesto para la MG generalizada

### Diagnóstico confirmado

↓

**Inhibidor de acetilcolinesterasa y timectomía** (si hay inicio temprano o timoma).

↓

### ¿Remisión clínica?

Sí → Continuar con el inhibidor de acetilcolinesterasa.

No → Continuar con prednisolona y azatioprina.

↓

### ¿Efecto adecuado?

Sí → Continuar con la dosis más baja posible.

No →

Micofenolato de mofetilo para síntomas leves o moderados.

Rituximab para síntomas graves.

Otros inmunosupresores.

↓

### ¿Efecto suficiente?

Sí → Continuar el tratamiento.

No →

Otros inmunosupresores (metotrexato, ciclosporina, tacrolimus).

Reevaluación del diagnóstico.

Medicamentos de uso no aprobado.

**Fuente:** adaptado de Gilhus N. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016<sup>16</sup>.

**Vigilancia ventilatoria:** en todos los pacientes con debilidad neuromuscular debemos estar atentos a la capacidad del paciente de proteger su vía aérea. Se valorará entonces la capacidad de aclarar secreciones, fuerza de la musculatura diafrágica, intercostal y accesoria de la respiración<sup>1</sup>.

Son hallazgos al examen físico que indiquen alto riesgo de falla respiratoria: Debilidad de flexores del cuello, disfunción bulbar (presencia de disartria flácida, dificultad para deglutir, tos no efectiva, tos con la alimentación), y respiración paradójica.



La capacidad vital forzada (CVF) es el volumen máximo exhalado, después de una inspiración máxima. En hombres, la CVF normal es de 4 a 5 L, en mujeres es de 3 a 3,5 L. En el descenso por debajo de 1500 mL o 20 mL/kg, los pacientes se encuentran en alto riesgo de deterioro respiratorio. Este parámetro puede medirse fácilmente con una espirometría portátil.

La regla 20/30/40 es indicación definitiva para asegurar vía aérea en pacientes con debilidad neuromuscular:

- Capacidad vital forzada menor de 20 mL/kg
- Presión de inspiración máxima <30 cm H<sub>2</sub>O
- Presión espiratoria máxima <40 cm H<sub>2</sub>O

El conteo espiratorio en una única respiración se relaciona con la capacidad vital y la presión inspiratoria máxima del paciente. Cada número contado corresponde alrededor de 100 mL de capacidad vital. Pacientes que no logran contar hasta 20 deben ser observados de cerca<sup>1</sup>.

#### Referencias bibliográficas

1. Albin C. Neuromuscular Emergencies. Continuum (Minneap Minn). 2024;30(3): 818-44. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001424>.
2. Varadhachary A. Recognition and Management of Neuromuscular Emergencies. Neurol Clin. 2022;40(1): 157-74. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.08.010>.
3. Nance J, Mammen A. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. Muscle Nerve. 2015;51(6): 793-810. <https://doi.org/10.1002/mus.24606>.
4. Giannoglou G, Chatzizisis Y, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. Eur J Intern Med. 2007;18(2): 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.09.020>.
5. Gupta A, Thorson P, Penmatsa K, Gupta P. Rhabdomyolysis: Revisited. Ulster Med J. 2021;90(2): 61-9. Disponible en línea: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34276082/>.
6. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. Eur J Neurol. 2010;17(6): 767-73. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x>.
7. Selva A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda J, Grau-Junyent J, Mammen A. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol. 2018; 17(9): 816-28. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0).
8. Milone M. Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies. Mayo Clin Proc. 2017;92(5): 826-37. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.025>.
9. Yuki N, Hartung H. Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med. 2012;366(24): 2294-304. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1114525>.
10. Kuitwaard K, Bos-Eyssen M, Blomkwist-Markens P, van Doorn P. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. J Peripher Nerv Syst. 2009;14(4): 310-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1114525>.
11. Leonhard S, Mandarakas M, Gondim F, Bateman K, Ferreira M, Cornblath D, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019;15(11): 671-83. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>.
12. Shahrizaila N, Lehmann H, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2021;397(10280): 1214-28.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1).

13. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs B, van Doorn P. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8): 469-82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>.
14. Tan C, Razali S, Goh K, Shahrizaila N. The utility of Guillain-Barré syndrome prognostic models in Malaysian patients. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(2): 168-73. <https://doi.org/10.1111/jns.12320>.
15. García-Estévez D, Pardo-Fernández J. Myasthenia gravis. Update on diagnosis and therapy. *Med Clin (Barc)*. 2023;161(3):119-27. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.04.006>.
16. Gilhus N. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26): 2570-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>.



## Enfoque de la mielopatía aguda

**Jorge Andrés Jiménez Arango**

MD., Neurólogo Clínico – U.deA.  
SPc. en Neuroinmunología – H. Johns Hopkins

**Mariana Martínez Franco**

MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.

### Introducción

Gracias al advenimiento de nuevas modalidades diagnósticas en el siglo XXI, tanto de neuroimagen como de laboratorio en inmunología, ha sido posible estrechar cada vez más el diagnóstico etiológico de las patologías que afectan la médula espinal, *las mielopatías*. Se define mielopatía como cualquier proceso patológico que lleve a disfunción del cordón espinal, y se pueden identificar dentro de estas, dos grandes grupos: las mielopatías inflamatorias o *mielitis*, y las mielopatías no inflamatorias. El término “mielitis transversa” ha caído en desuso, ya que se utilizaba para abarcar el síndrome clínico general, con causa conocida o no, lo cual llevaba a un diagnóstico y manejo errados<sup>2</sup>.

La mielopatía inflamatoria (MI) es una afección neurológica rara que tiene incidencia anual estimada de ~3/100.000 habitantes, la cual puede tener efectos devastadores hasta en 2/3 de los pacientes, quienes tienen un grado moderado a grave de discapacidad residual. Esto da suma importancia a la certeza y velocidad con la que se haga el diagnóstico<sup>1</sup>.

El diagnóstico de la MI representa un desafío para el clínico, ya que esta engloba un grupo heterogéneo y extenso de etiologías relacionadas con autoinmunidad, enfermedad desmielinizante, infecciosa y postinfecciosa; las cuales a menudo son imitadas por mielopatías no inflamatorias (ver tabla 1). Por eso debe realizarse un abordaje sistemático del paciente, que permita llegar al mejor diagnóstico posible<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Posibles etiologías de mielopatía no inflamatoria**

| Traumática o compresiva              | Metabólicas o tóxicas                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Trauma                               | Déficit de vitaminas (B12, B1, E, folatos)                 |
| Herniación discal                    | Abuso de óxido nítrico                                     |
| Espondilosis cervical con compresión | Abetalipoproteinemia                                       |
| Absceso o hematoma epidural          | Medicamentos (amiodarona, metotrexato, anfotericina, etc.) |
| Tumores extra o endomedulares        |                                                            |

| Traumática o compresiva                          | Metabólicas o tóxicas          |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| Quiste sinovial o aracnoideo                     | Organofosforados               |
| Estenosis espinal congénita                      | Heroína                        |
| Osificación del ligamento longitudinal posterior | Fluorosis                      |
| S. Arnold-Chiari                                 | Neoplásicas                    |
| Artritis reumatoide                              | Linfoma primario o metastásico |
| Osteomielitis                                    | Glioma                         |
| Enfermedad de Paget                              | Vascular                       |
| Hereditarias y neurodegenerativas                | ACV trombo-embólico            |
| Ataxia espinocerebelosa                          | Fistula arteriovenosa          |
| Atrofia muscular espinal                         | Embolismo fibrocartilaginoso   |
| Paraplejia espástica hereditaria                 | Daño por hipoperfusión         |
| Ataxia de Friedrich                              | Mielopatía del surfista        |
| Leucodistrofias                                  | Otras                          |
| Enfermedad motoneuronal (ELA)                    | Siringomielia                  |
| Enfermedad mitocondrial                          | Mielopatía por radiación       |
| Enfermedad de Krabbe                             | Siderosis superficial          |
|                                                  | Mielopatía vacuolar por VIH    |

Fuente: Pardo C, et al. Clinical approach to myelopathy diagnosis. Continuum (Minneap Minn). 2024<sup>29</sup>.

Recuento anatómico

Para entender las manifestaciones clínicas que permiten identificar la mielopatía, es importante recordar algunos conceptos de la anatomía de la médula espinal, ya que es un continuo con el tallo cerebral que se extiende desde la unión cervico-medular hasta el espacio intervertebral L1-L2 (en el adulto), donde finaliza como el cono medular. Está conformada por 31 segmentos, desde los cuales emergen de forma bilateral y ventral las raíces nerviosas motoras (8 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares y 6 sacro-coccígeas) e ingresan las raíces sensitivas a través del aspecto dorsal. Las raíces motoras y sensitivas se combinan cerca del foramen intervertebral para formar los nervios espinales<sup>4,5</sup>.

La médula tiene diámetro de 1 a 1,5 cm, a pesar de su pequeño tamaño es una estructura compleja con intrincadas conexiones. En un corte axial se puede observar la sustancia gris en forma de H ocupando el centro, compuesta de los cuerpos neuronales de las astas anteriores (predominantemente



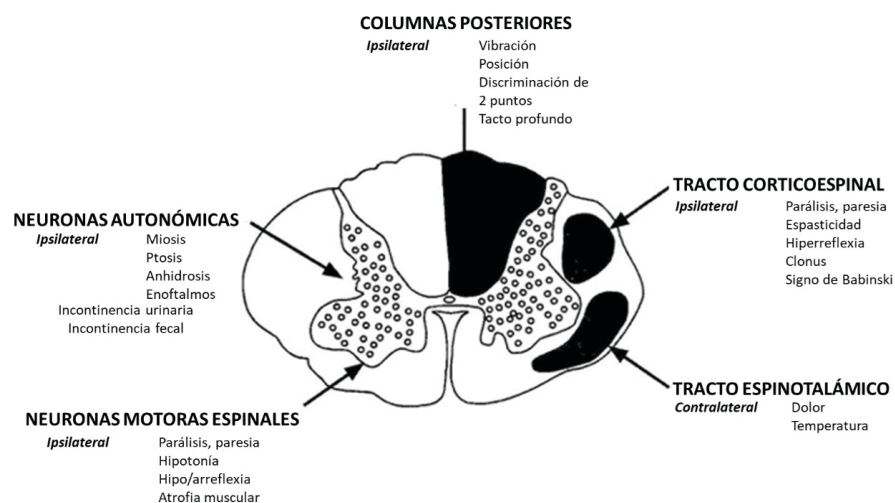
motoras) y posteriores (neuronas sensitivas de segundo orden). En el centro de dicha sustancia gris está el canal central, a través del cual circula el líquido ceforraquídeo (LCR), en conexión directa con el cuarto ventrículo<sup>4,5</sup>.

Aunque esta es la estructura esencial, la médula espinal es ligeramente distinta a través de los distintos segmentos. En los primeros segmentos torácicos y lumbares se encuentran las astas intermediolaterales que contienen los somas de las neuronas preganglionares simpáticas, y en los segmentos sacros, también en la región intermediolateral de la sustancia gris se encuentran las neuronas preganglionares parasimpáticas<sup>4,5</sup> (ver figura 1).

Rodeando la sustancia gris se encuentran los tractos de sustancia blanca, cada mitad distribuida en tres regiones: dorsal, lateral y ventral. Cada región contiene tractos ascendentes y descendentes organizados somatotópicamente, pero para la correlación clínica, son tres los más relevantes<sup>4,5</sup>:

- En la región dorsal: los fascículos *gracillis* y *cuneatus* (cordones posteriores), tractos ascendentes de información propioceptiva, palestesia y tacto discriminativo, de los segmentos lumbosacro y cervicotorácico, respectivamente. Las fibras nerviosas provenientes de estos tractos hacen sinapsis en el bulbo raquídeo, y posteriormente, se decusan en el sistema del lemnisco medial.
- En la región ventrolateral: el tracto espinotalámico, también ascendente, con información de dolor, temperatura y tacto burdo. Punto clave: las fibras del tracto espinotalámico se decusan tras ascender uno a dos niveles medulares, a través de la comisura anterior, es decir, justo en la región ventral al canal medular central. La distribución de las fibras en el tracto es somatotópica, con las aferencias de las extremidades ubicadas más al centro, y las de los miembros inferiores hacia la periferia.
- También en la región lateral, se encuentra descendiendo el tracto corticoespinal lateral, el cual transporta información para él desde la corteza motora primaria, corteza premotora y parietal. La mayoría de las fibras se han decusado previamente en las pirámides bulbares.

**Figura 1. Corte axial de la médula espinal con sus modalidades**



Fuente: adaptada de Souayah N, et al. Neurology examination & board review. New York: McGrawHill, 2005.



Presentación clínica

El paciente con mielopatía podrá consultar por una combinación variable de signos y síntomas<sup>5,6</sup>: (ver tabla 2)

Afección del tracto corticoespinal

- *Debilidad ipsilateral en patrón piramidal*: afecta en mayor medida los grupos musculares flexores de los miembros inferiores y extensores de los miembros superiores. Esto llevará a una postura típica que en el miembro superior será de flexión del codo, pronación del antebrazo y flexión del puño, mientras que en el inferior tendrá extensión de cadera, rodilla y pie en equino.
- *Disociación de reflejos*: los reflejos profundos estarán exaltados, y los superficiales (abdominales, cremastéricos y el anal superficial) ausentes.
- Otros signos de motoneurona superior: como la espasticidad y el signo de Babinski, que al igual que la hiperreflexia pueden tardar algunos días en hacerse manifiestos tras el período de choque medular.
- Se presentarán ciertos patrones de marcha patológica como la espástica o en tijera en casos de mielopatía crónica.
- Cuando hay afección del tracto espinotalámico, los pacientes pueden describir un nivel sensitivo, que será *contralateral* al sitio lesionado. Se define como el nivel más caudal en cada lado, en el cual se preservan el tacto superficial y el discriminativo. Refieren ocasionalmente “cinturón de hiperestesia” en el margen superior, con entumecimiento y parestesias por debajo de dicho nivel. Para identificarlo, es de utilidad interrogar si la temperatura del agua se siente igual en todo el cuerpo al tomar una ducha. Es de anotar que por la localización somatotópica de las fibras en el tracto espinotalámico, algunas patologías compresivas cervicales pueden localizar falsamente a niveles inferiores, al comprometer las fibras más superficiales del tracto.
- Cuando se afectan los cordones posteriores habrá alteración de la propiocepción y sensación vibratoria que va a ser *ipsilateral* a la lesión. Esto puede dar lugar a una ataxia sensitiva con alteración en la marcha.
- Alteración en el control de esfínteres vesical y anal cuando se afecta el cordón medular por encima de los segmentos sacros. Esto por afección variable de las neuronas del sistema autónomo o de las neuronas somáticas del asta ventral sacra.

Tabla 2. Síndromes medulares

| Síndrome                                 | Manifestaciones clínicas                                                                           | Causas                                                              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Síndrome segmental<br>(sección completa) | Pérdida de todas las modalidades sensoriales, debilidad bajo el nivel afectado, disfunción vesical | Trauma, hemorragia, absceso epidural, mielitis, metástasis epidural |



| Síndrome                                                              | Manifestaciones clínicas                                                                                       | Causas                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome del cordón dorsal                                            | Pérdida de propiocepción, sensación vibratoria, debilidad y disfunción vesical variable.                       | Tabes dorsal, ataxia de Friedreich, degeneración combinada subaguda, mielopatía por SIDA, metástasis epidurales, mielopatía espondilótica cervical, Esclerosis múltiple |
| Síndrome del cordón ventral (síndrome de la arteria espinal anterior) | Pérdida de la sensación de dolor y temperatura, debilidad, disfunción vesical.                                 | Infarto de la médula espinal, hernia de disco, mielopatía por radiación, HTLV-1                                                                                         |
| Síndrome de Brown-Sequard (hemisección medular)                       | Debilidad ipsilateral y pérdida de propiocepción, pérdida contralateral de la sensación de dolor y temperatura | Lesión por arma blanca o bala, esclerosis múltiple                                                                                                                      |
| Síndrome del cordón central                                           | Pérdida segmentaria de dolor y temperatura, debilidad a menudo mayor en los brazos que en las piernas          | Siringomielia, tumor intramedular, lesión aguda en mielopatía espondilótica cervical                                                                                    |
| Síndrome motor puro                                                   | Debilidad sin alteración sensorial                                                                             | Poliomielitis, esclerosis lateral amiotrófica, HTLV-1, paraplejia espástica hereditaria                                                                                 |
| Síndrome del cono medular                                             | Disfunción vesical y rectal, anestesia en silla de montar                                                      | Hernia de disco, trauma, tumores                                                                                                                                        |
| Síndrome de la cola de caballo                                        | Dolor multirradicular asimétrico, debilidad en miembros inferiores y pérdida sensorial, disfunción vesical     | Hernia de disco, aracnoiditis, tumor, estenosis de la columna lumbar                                                                                                    |

**Fuente:** adaptado de Gruener G, et al. Spinal cord anatomy, localization, and overview of spinal cord syndromes. Continuum (Minneapolis). 2008<sup>5</sup>

### Aproximación diagnóstica

A la vez que se reconoce el síndrome medular con el cual el paciente se presenta a consulta, se deben resolver algunas preguntas que ayudarán a encasillar el cuadro en una etiología específica, como son el perfil temporal, otros síntomas o morbilidades asociadas, la presencia de eventos o factores precipitantes del cuadro y la epidemiología local<sup>2</sup>.

El perfil temporal es definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su nadir, es el predictor más útil para mejorar la precisión diagnóstica. Una presentación hiperaguda sugiere accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) de la médula espinal, subaguda sugiere una

etiología inflamatoria, mientras que la presentación crónica sugiere lesión vascular, como malformación o fístula arteriovenosa u otras causas de mielopatía como las metabólicas<sup>2</sup>.

Historia de dolor de espalda súbito o empeoramiento con el ejercicio apuntan hacia etiología vascular, así como el diagnóstico previo de trastorno sistémico inflamatorio sugiere mielopatía inflamatoria<sup>1,2</sup>. Otros aspectos relevantes por indagar serán el antecedente de malignidad y tratamientos oncoespecíficos, la historia de inmunosupresión o de vacunación reciente, o si hay compromiso más extenso del sistema nervioso (disfunción cognitiva, alteración de nervios craneales)<sup>1,2</sup>.

Es posible que el espectro diagnóstico sea ahora más reducido, y el siguiente paso será solicitar estudios complementarios: fundamentales, la resonancia magnética (RMN) simple y contrastada que es la imagen de elección, y la punción lumbar para estudio del LCR.

Una vez que la neuroimagen ha descartado etiología compresiva y la punción lumbar ha demostrado signos de inflamación en el LCR, se debe realizar estudio de las causas de una MI. La pleocitosis del LCR o la captación del medio de contraste en la RMN se han utilizado ampliamente para definir mielopatías inflamatorias. No obstante, se han descrito características similares en las mielopatías no inflamatorias<sup>1,2</sup>. Esta superposición de las características clínicas, de la RM y del LCR en el amplio espectro de las mielopatías puede conducir a un diagnóstico erróneo de MI, y tratamientos injustificados subsiguientes con fármacos potencialmente lesivos como las terapias inmunosupresoras, así como retrasos en las medidas terapéuticas adecuadas<sup>1,2</sup>.

*Estudios del líquido cefalorraquídeo:* el LCR es un componente esencial de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de mielitis. Después de medir la presión de apertura, es esencial que los estudios de rutina del LCR incluyan el recuento de células con concentraciones diferenciales, de proteínas y de glucosa<sup>6</sup>. Además, las mediciones de la síntesis de inmunoglobulina intratecal con bandas oligoclonales (BOC). Esto requiere extraer muestra de suero en el momento de la punción lumbar para un análisis comparativo de la gammaglobulina y debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de mielitis. También debe incluirse la citología para la evaluación de neoplasias. La evaluación de las causas infecciosas comunes de la mielitis incluye VDRL y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para VZV, HSV-2, CMV, EBV y tuberculosis<sup>6</sup>.

Una concentración baja de glucosa en el LCR (<60% de la glucosa sérica) generalmente sugiere una infección (micótica, bacteriana o micobacteriana), especialmente cuando se asocia con recuento elevado de glóbulos blancos en el LCR. Sin embargo, en la neurosarcoidosis, la carcinomatosis leptomeníngea, la hemorragia subaracnoidea e incluso el lupus eritematoso sistémico en SNC pueden aparecer concentraciones disminuidas de glucosa en el LCR<sup>6</sup>.

La concentración elevada de proteínas es la anomalía más común del LCR en pacientes con enfermedad de la médula espinal y está presente en el 50% de los pacientes con mielitis<sup>6</sup>. Se asocia a ella tumores de la médula espinal, mielopatías paraneoplásicas, mielopatías por radiación, malformaciones



vasculares, infección, siringomielia y trauma medular. En la pleocitosis en LCR, el diferencial celular puede ser muy útil para comprender si un proceso infeccioso o autoinmune es la etiología. La presencia de eosinófilos puede sugerir trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), infección parasitaria o por hongos, o incluso la presencia de un material extraño, como materiales quirúrgicos después de una cirugía espinal. La presencia de neutrófilos en el LCR es altamente sugestiva de infección bacteriana o micobacteriana, pero también se puede observar en la sarcoidosis, TENMO u otras causas autoinmunes de mielitis, así como en casos virales agudos<sup>6</sup>.

La presencia de dos o más BOC en el LCR que no se encuentran en la muestra de suero correspondiente se considera indicativa de la síntesis intratecal de gammaglobulina. Estas están presentes en >95% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) clínicamente definida<sup>6</sup>, pero es de baja especificidad, pues aparecen en otras enfermedades inflamatorias e infecciosas sistémicas. La presencia de estas inmunoglobulinas en LCR incrementa la probabilidad de ser diagnosticado con EM luego de un síndrome radiológico aislado o clínico<sup>6</sup>.

*Resonancia magnética:* en su evaluación debe descartarse causa compresiva de la mielopatía que requiera de manejo quirúrgico urgente para evitar secuelas y discapacidad. En las imágenes, el patrón de afección axial puede proporcionar información significativa sobre el mecanismo patógeno subyacente<sup>7</sup>. Por ejemplo, la EM afectaría preferentemente a las vías mielinizadas en la médula espinal en cordones posteriores o laterales. De manera similar, lesión que afecte un área de irrigación limítrofe de la médula espinal sería altamente sugestiva de una mielopatía isquémica. Las lesiones del TENMO afectan con mayor frecuencia la región central de la médula espinal en el canal endodimario, donde se encuentra mayor concentración de los canales de acuaporina (ver imagen 1). Una profunda caracterización de dichos hallazgos va más allá de la extensión del presente artículo. La tabla 3 describe los patrones de imagen asociados con algunas de las causas más comunes de mielitis.

### Imagen 1. Hallazgos típicos de esclerosis múltiple por imagen

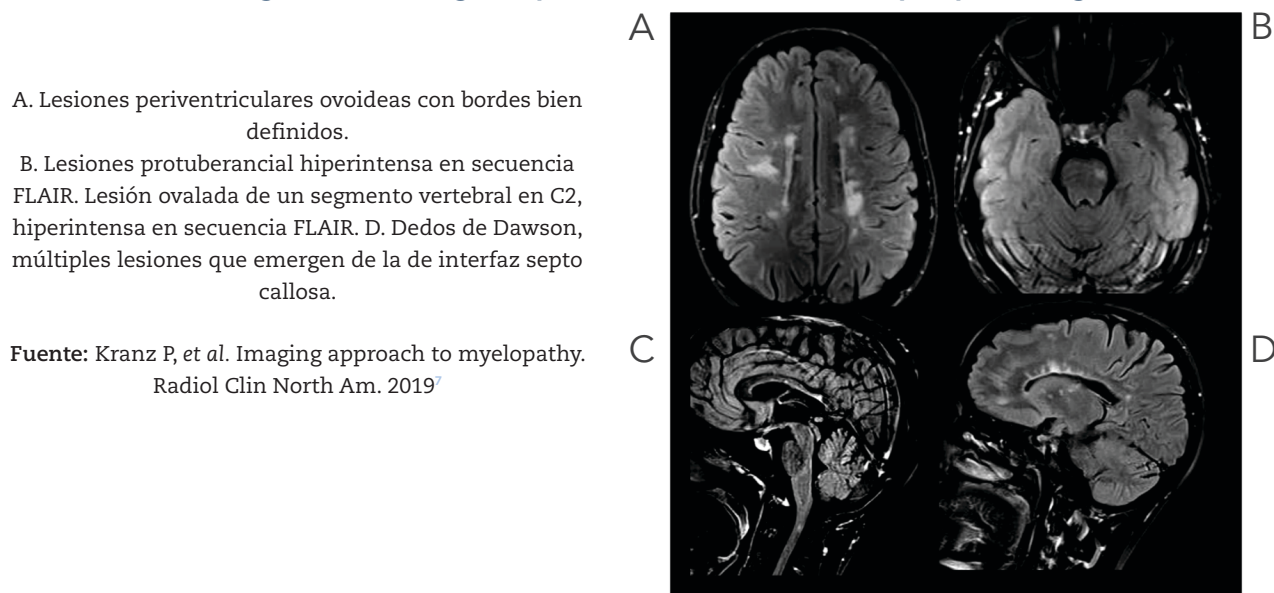


Tabla 3. Patrones imagenológicos en RM por etiología

| Etiología      | Localización                | Longitud de la lesión            | Patrón de afección en T2                 | Patrón de contraste                               | Edema medular                               | Otros                                                |
|----------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| EM             | 60 a 75% cervical           | ≤2 segmentos                     | Periférico y ovoide                      | ~15% de las lesiones realzan, nodular o en anillo | Raro, más común atrofia medular             | >50% con múltiples lesiones                          |
| TENMO          | ~80% cervical               | ≥3 segmentos (lesión única)      | Centromedular<br>“Bright spotty lesions” | Parcheado periférico, en “anillo” sagital         | Común                                       | ~25% tienen lesiones cerebrales                      |
| MOGAD          | Cono medular                | ≥3 segmentos, + segmentos cortos | Signo de la H                            | ~50 % de las lesiones realzan, no específico      | Común                                       | Cerebral: lesiones algodinosas cortico-subcorticales |
| Idiopática     | Usualmente torácico         | ≥3 segmentos                     | Difuso, parcheado y periférico           | Difuso, parcheado, periférico                     | Variable                                    | Etiologías infecciosas bastante similares            |
| ADEM           | Usualmente torácico         | Variable                         | Multifocal, en aspecto de llama          | Variable. Meníngeo es inusual                     | Común                                       | Mielitis 11 a 28%                                    |
| Sarcoidosis    | Cervical y torácico         | Variable                         | Central (62%)                            | Parcheado o difuso o nodular, captación meníngea  | ~30%                                        | Puede afectar raíces intradurales                    |
| VZV            | Usualmente torácico         | Variable                         | Posterior                                | Parcheado o focal en nivel dermatomérico          | Común                                       | Realce en el ganglio de la raíz dorsal               |
| CMV            | Cauda equina y cono medular | Variable                         | Cauda equina engrosada                   | Leptomeningeo, raíces dorsales                    | Puede causar una lesión ocupante de espacio | Poliradiculitis                                      |
| Vascular       | Dorsal                      | ≥3 segmentos                     | Anterior, ojos de búho.                  | Difuso                                            | Puede ocurrir                               | Restringe la difusión en DWI en agudo                |
| Poliomielitis  |                             | Variable                         | Cuernos anteriores                       | Cuernos anteriores                                | Focal                                       | Puede aparecer en mielitis                           |
| Paraneoplásica |                             | Variable                         | Variable, todo el cordón, “tractopatía”  | Parcheado                                         | Inusual                                     | Anti-amfifisina, CRMP-2                              |

Fuente: elaboración propia.



## Etiologías frecuentes

*Esclerosis múltiple:* la mielitis aguda ciertamente puede ser el evento inicial en un paciente con esclerosis múltiple, típicamente se presenta como una mielitis parcial con los síntomas sensitivos, motores o autonómicos respectivos. Los pacientes con mielitis por EM son más propensos a tener hallazgos asimétricos con predilección por los cordones posteriores<sup>2,6</sup>.

Un síntoma clásico de la enfermedad es el signo de L'hermitte (sensación de parestesias en columna y extremidades desencadenadas por la flexión del cuello), presente hasta en un tercio de los pacientes con EM. Este signo no es específico para la enfermedad y aparece en otros tipos de lesiones de la médula cervical tanto compresivas como inflamatorias<sup>2,6</sup>. Los pacientes que presentan un síndrome desmielinizante monofocal, como la mielitis, presentando a su vez lesiones en la RMN cerebral compatibles con origen desmielinizante, tienen alrededor de 80% de probabilidad de cumplir con criterios de EM a 30 años, comparados con el 20% de los pacientes con resonancia normal. Para los pacientes con mielitis aguda, de acuerdo con los criterios más recientes para el diagnóstico de EM (Criterios de McDonald's 2017) requieren solo una lesión cerebral adicional para cumplir el criterio de diseminación en espacio, y una lesión que capte gadolinio (indicando inflamación actual) para cumplir el criterio de diseminación en tiempo y así el diagnóstico de EM clínicamente definida. Esto denota la obligatoriedad de obtener una resonancia de cerebro en el enfoque de pacientes con mielitis.

Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica: los pacientes que presenten una mielitis con una neuritis óptica simultánea deben ser evaluados para TENMO. Algunas características incrementan más la sospecha clínica. La severidad de la lesión es mayor si se compara con la EM, tienden a ser longitudinalmente extensas (>segmentos vertebrales), la recuperación usualmente es incompleta, con frecuencia se afecta la mayor parte de la sección transversa del cordón (predominantemente en el centro)<sup>8</sup>.

La historia de singultus (~15 a 20% de los pacientes), náusea o emesis intratable y de larga duración deben hacer sospechar un TENMO, síntomas que son bastante inusuales en EM. Estos síntomas corresponden a lesión del área postrema y el núcleo del tracto solitario, zona localizada en el bulbo raquídeo, donde hay alto acumulo de acuaporinas y las fenestras de la barrera hematoencefálica son de mayor tamaño, permitiendo el paso y acción de los anticuerpos contra la acuaporina-4. A su vez, se ha visto que dichos síntomas preceden a un ataque de TENMO hasta en el 30%<sup>8</sup>.

Otros síntomas como el dolor radicular y los espasmos tónicos paroxísticos de las extremidades son bastante frecuentes en los TENMO, más no en la EM<sup>8</sup>.

Enfermedades asociadas a anti-MOG: más recientemente se han descrito y establecido criterios diagnósticos para una nueva entidad inmunomediada, que tiene una presentación clínica muy similar a los TENMO: las enfermedades asociadas a anticuerpos contra MOG. Más frecuentes en personas jóvenes, pueden presentarse también con mielitis longitudinalmente extensa, aunque a diferencia de



los TENMO, es frecuente observar compromiso del cono medular, acompañándose de disfunción de esfínteres o sexual<sup>8</sup>. En la neuroimagen, está predominantemente afectada la materia gris, generando el signo de la H por su hiperintensidad en T2 vista en un corte axial. Además de la mielitis, estos pacientes se pueden presentar también con neuritis óptica típicamente bilateral, encefalopatía y convulsiones (estos últimos como manifestación de EMAD – encefalomielitis aguda desmielinizante)<sup>8</sup>.

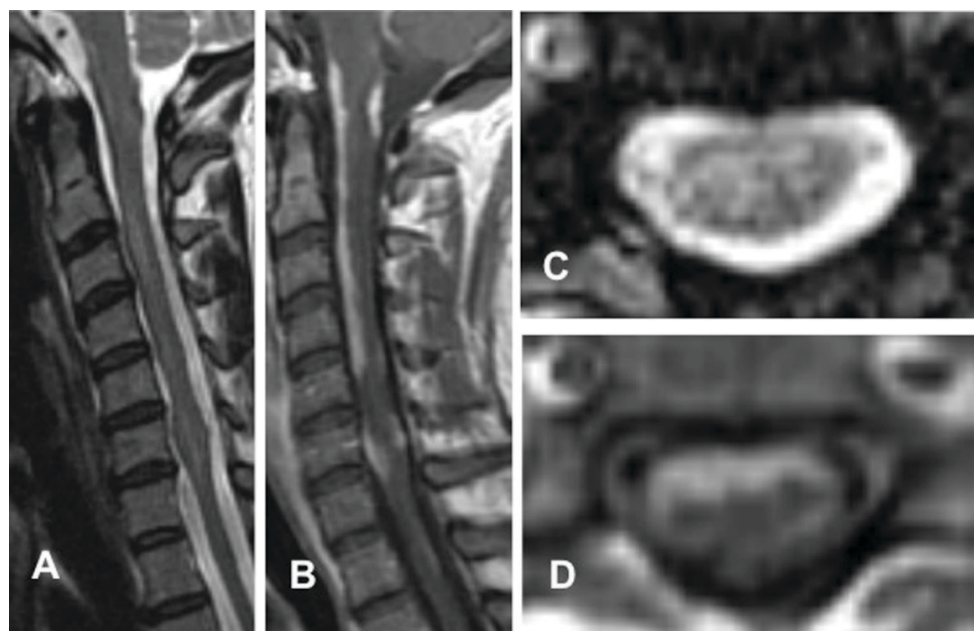
*Enfermedades autoinmunes sistémicas:* la presencia de hallazgos en el examen físico general puede sugerir una enfermedad autoinmune sistémica, como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, el síndrome antifosfolípido (SAF), la sarcoidosis, una enfermedad mixta del tejido conectivo o la artritis reumatoide (mielopatía compresiva cervical).

Los signos y síntomas de enfermedad autoinmune sistémica incluyen sequedad en los ojos, sequedad de la boca, erupción malar o discoide, úlceras orales o genitales, artritis, sinovitis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, alopecia, uveítis o enfermedad pulmonar o renal<sup>6</sup>. La asociación de la mielitis con las enfermedades autoinmunes sistémicas subraya la necesidad de una historia y examen detallados (tanto generales como neurológicos), incluida una revisión completa de los sistemas para posteriormente dirigir los estudios de laboratorio indicados (ANAS, ENAS, antifosfolípidos, ANCAS, etc.)<sup>2,6</sup>.

*Sarcoidosis:* el perfil clínico de la sarcoidosis de la médula espinal es predominantemente de una mielopatía crónica progresiva y se manifiesta principalmente con síntomas sensitivos. Es posible encontrar principalmente uno de dos patrones en la RM, una lesión del cordón central tumefactiva o lesiones parcheadas de varios niveles, casi todas con realce de contraste durante la fase sintomática y algunas con el realce meníngeo nodular característico (ver imagen 2)<sup>6</sup>.

## Imagen 2. Hallazgos típicos de mielopatía por sarcoidosis en neuroimagen

A: imagen en T2 demostrando hiperintensidad en la medula cervical, predominantemente en C3-C4, C5-C6 y C7 con edema medular. B: Realce paquimeningeo con el medio de contraste. C: secuencia T2 y D: T1 con gadolinio demostrando paquimeningitis hipertrófica comprimiendo el cordón medular demostrado por cambios en la intensidad de la señal en la porción anterior de la médula.



Fuente: Kranz P, et al. Imaging approach to myelopathy. Radiol Clin North Am. 2019





En una serie de pacientes con neurosarcoidosis, la mayoría debutó como mielopatía, haciendo hincapié en la importancia de la sospecha diagnóstica. Todos los pacientes con mielopatía de causa no clara requieren una tomografía de tórax en busca de hallazgos sugestivos de sarcoidosis pulmonar o mediastinal que dirija la biopsia, y así, el diagnóstico de la lesión medular; en caso de ser normal y persistir la sospecha, estudios como la tomografía de emisión de positrones son útiles en busca de sitios para biopsiar<sup>6,7</sup>. La mayoría de los pacientes con neurosarcoidosis demuestran anomalías en el análisis de LCR, no hay patrón específico, pero se observa pleocitosis linfocítica predominante con aumento de proteínas y algunos de ellos con bandas oligoclonales exclusivamente en LCR; la sensibilidad de la enzima convertidora de angiotensina en el LCR es bastante baja lo que limita su uso<sup>6,7</sup>.

*Enfermedades infecciosas:* los síntomas, signos y aspectos adicionales de la historia del paciente pueden con frecuencia sugerir una etiología infecciosa. Por ejemplo, la presencia de fiebre, meningismo, erupción (zoster, enterovirus), infección sistémica concurrente (p. ej. neumonía o diarrea), estado inmunocomprometido (herpes zoster, citomegalovirus), antecedente de residencia en área endémica (tuberculosis, infección parasitaria), infección genital recurrente (herpes virus), dolor urente radicular con o sin vesículas sugestivas de radiculitis zoster, o adenopatía, pueden sugerir etiologías infecciosas específicas<sup>1,2</sup>. Las etiologías infecciosas de la mielitis pueden ser virales, bacterianas, micóticas y parasitarias. Siempre es importante considerar infecciones tratables como la sífilis, los herpes virus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis. Los virus más comúnmente implicados son la varicela zoster (VZV), los enterovirus, el herpes simple tipo 2 (HSV-2) y el citomegalovirus (CMV)<sup>1,2</sup>.

## **Tratamiento**

Una vez la etiología inflamatoria está identificada debido al perfil clínico, los hallazgos del LCR y la RM; el clínico debe decidir si hay riesgo o no de una causa infecciosa. Cualquier síntoma sistémico de infección (fiebre, escalofrío, rash, etc.) debe inducir a un protocolo diagnóstico afín<sup>2</sup>. Si el LCR muestra pleocitosis importante, usualmente >50 células, de predominio polimorfonuclear con glucosa consumida y elevación de proteínas, se deben enviar los cultivos y serologías pertinentes, así como iniciarse antibióticos o antivirales pertinentes lo antes posible<sup>2</sup>.

Existe alguna evidencia de que los corticoides empíricos pueden beneficiar a los pacientes con meningitis bacteriana o tuberculosa y han sido también utilizados en diversas infecciones sistémicas, siendo seguros cuando se inician en conjunto con los medicamentos antimicrobianos<sup>6</sup>.

Cuando el perfil clínico-paraclínico sugiere etología autoinmune o inflamatoria debe iniciarse corticoesteroides IV en megadosis con metilprednisolona a dosis de 1 g cada día por 5 días consecutivos, siempre con uso previo de antiparasitarios para profilaxis de estrongiloidiasis invasiva<sup>6</sup>. En algunos casos refractarios o cuando se sospecha TENMO, se iniciaría inmediatamente terapia de recambio plasmático, ya que en este escenario ha sido eficaz, sumado a los esteroides, cuando se compara con uso exclusivo de estos.

Es también de suma importancia el manejo sintomático de la enfermedad; estos pacientes se presentan frecuentemente con dolor neuropático, vejiga neurogénica, disautonomía y síntomas sensitivos positivos, que merecen intervención. La rehabilitación debe iniciarse en todos los pacientes de manera precoz.

## Referencias bibliográficas

1. Cho T, Bhattacharyya S. Approach to myelopathy. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(2, Spinal Cord Disorders): 386-406. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000583>.
2. Pardo C. Clinical approach to myelopathy diagnosis. Continuum (Minneap Minn). 2024;30(1): 14-52. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001390>.
3. Campbell W, Barohn R. Dejong Exploración Neurológica. 8a ed. Buenos Aires: Wolters Kluwer; 2020.
4. Médula Espinal. En: Neuroanatomía Funcional: texto y atlas. 3a. edición. Ciudad de México: McGraw-Hill Education LLC.; 2020.
5. Gruener G, Biller J. Spinal cord anatomy, localization, and overview of spinal cord syndromes. Continuum (Minneap Minn). 2008;14(3): 11-35. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000324122.16947.75>.
6. Tisavipat N, Flanagan E. Current perspectives on the diagnosis and management of acute transverse myelitis. Expert Rev Neurother. 2023;23(4): 389-411. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2195095>.
7. Kranz P, Amrhein T. Imaging approach to myelopathy. Radiol Clin North Am. 2019;57(2): 257-79. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.09.006>.
8. Sechi E. NMOSD and MOGAD. Continuum (Minneap Minn). 2024;30(4): 1052-87. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001454>.



# Enfoque del paciente con miopatías

Dionis Vallejo Mesa

Neuróloga Clínica – U. de Antioquia  
SPc. en Enfermedades Neuromusculares – U. de Milán

Bajo el término miopatías englobamos aquellas enfermedades que producen daño del músculo esquelético. El origen de las miopatías es muy variable; hereditarias, inflamatorias, secundarias a uso de medicamentos o tóxicos, y a diversas enfermedades sistémicas (ver tabla 1), por lo que llegar al diagnóstico preciso puede ser un verdadero reto<sup>1</sup>.

Tabla 1. Causas de miopatía

| Hereditarias                           | Inflamatorias                               | Enfermedades sistémicas y tóxicos                          |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Distrofias musculares                  | Dermatomiositis                             | Hipotiroidismo e hipertiroidismo                           |
| Miopatías congénitas                   | Síndrome antisintetasa                      | Déficit de vitamina D                                      |
| Distrofias congénitas                  | Miopatía necrotizante                       | Insuficiencia adrenal                                      |
| Miopatías metabólicas y mitocondriales | Polimiositis                                | Hiper e hipoparatiroidismo                                 |
| Trastornos episódicos musculares       | Miositis por cuerpos de inclusión adquirida | Hipercortisolismo                                          |
|                                        |                                             | Miositis por infecciones virales (p. ej. influenza)        |
|                                        |                                             | Abuso de alcohol y cocaína                                 |
|                                        |                                             | Medicamentos como esteroides, cloroquina, colchicina, etc. |

Fuente: adaptado de Leonhard S, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019<sup>11</sup>.

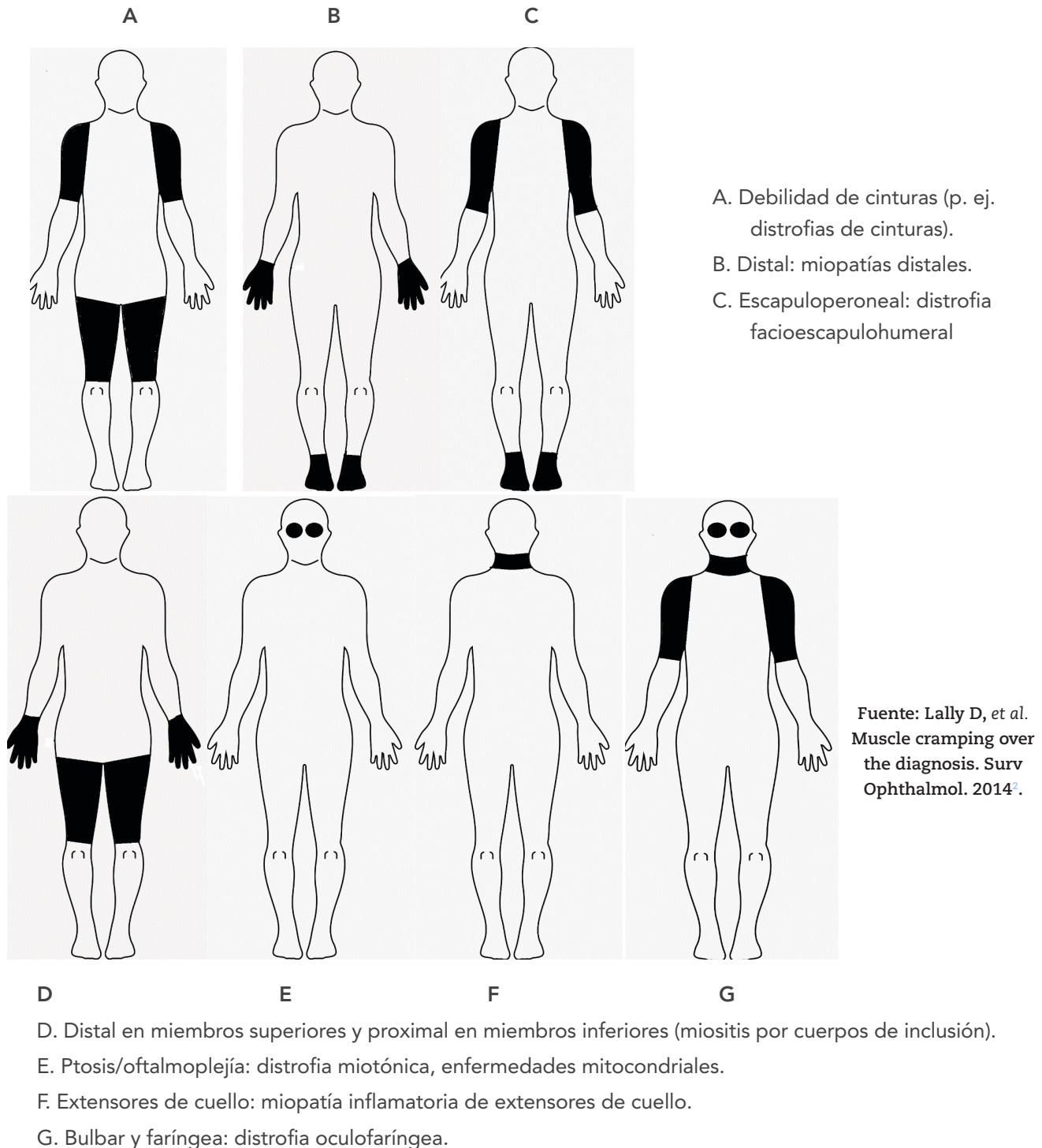
Responder unas preguntas claves al evaluar al paciente con miopatía acercará al diagnóstico etiológico preciso: ¿hay debilidad?, ¿cuál es el patrón de distribución de esta?, ¿cuáles otros síntomas o signos que acompañan la debilidad?, ¿cuál es el patrón de evolución temporal?, ¿cuál es la edad de inicio?, ¿son los síntomas episódicos o progresivos?, ¿hay historia familiar?, ¿existen condiciones sistémicas de base o consumo de medicamentos o tóxicos que puedan llevar a daño muscular?

La manifestación cardinal de la mayoría de las miopatías es la debilidad muscular, usualmente proximal que afecta los músculos de la cintura pélvica y escapular, esta afectación produce limitación para las actividades de la vida diaria como subir las escaleras, levantarse de la silla, peinarse, maquillarse, etc. Lo cual conduce a la aparición de algunos mecanismos de compensación como la hiperlordosis lumbar, el signo de Gowers y el patrón de marcha típico en trendelenburg o marcha de pato por debilidad de los músculos glúteos medios<sup>1</sup>.

Algunas miopatías van a producir también debilidad de los músculos distales o de los músculos faciales, con ptosis prominente o afección de músculos extraoculares o de los músculos faríngeos con disfagia importante<sup>2</sup>.

En la figura 1 se observan diferentes tipos de patrones de debilidad en pacientes con miopatía reflejados en zonas corporales.

**Figura 1. Patrones de distribución de la debilidad en pacientes con miopatías**



## Sintomas

El dolor puede estar presente en algunas miopatías especialmente en las metabólicas, tóxicas o inflamatorias<sup>3</sup>; la fatiga, la poca tolerancia al ejercicio, calambres, contracturas y mioglobinuria también son características fundamentales en las metabólicas o por disfunción mitocondrial; la fiebre, el ayuno o el estrés pueden ser los desencadenantes de los síntomas en estos casos que pueden llevar a rabdomiolisis y falla renal por severa elevación de la creatin kinasa (CK) durante las crisis<sup>4</sup>.

La disnea y los trastornos del sueño pueden ser manifestaciones tempranas como en la enfermedad de Pompe o tardías como en otras miopatías, esto sucede cuando la miopatía produce afección del diafragma o los músculos respiratorios<sup>5</sup>. Puede haber afección del músculo cardíaco con trastornos del ritmo con cardiomiopatía dilatada o hipertrófica, como en las distrofinopatías, algunas distrofias de cinturas o en la distrofia miotónica<sup>6</sup>.

La escoliosis, la hiperlordosis lumbar y las contracturas articulares son características prominentes en diversas miopatías hereditarias. La afectación de otros órganos aparte del músculo esquelético puede ser clave para el diagnóstico; de las miopatías hereditarias y adquiridas, por ejemplo, la distrofia miotónica produce cataratas tempranas y alteraciones endocrinas, mientras que las enfermedades mitocondriales diabetes, la dermatomiositis lesiones cutáneas y, el síndrome antisintetasa la aparición de enfermedad pulmonar intersticial<sup>5</sup>.

La forma de presentación también puede orientarnos a un diagnóstico más preciso: la presentación aguda o subaguda en las miopatías tóxicas, inflamatorias o metabólicas; otras crónicas en las distrofias musculares o las miopatías congénitas y; con manifestaciones episódicas en las parálisis periódicas o las miopatías metabólicas<sup>5</sup>.

## Historia clínica

En todos los casos es indispensable definir si hay historia familiar para tratar de establecer el patrón de herencia, puede ser dominante como en las distrofias miotónicas, fascioescapulohumeral o distrofia oculofaríngea; y recesiva como la mayoría de las miopatías metabólicas y las distrofias de cinturas tipo II, o ligada al X como las distrofinopatías y la distrofia muscular de Emery Dreiffus<sup>6</sup>. También podemos encontrar transmisión materna en algunas miopatías mitocondriales.

Muchas de estas enfermedades tienen espectros de presentación muy variables y puede haber mutaciones de *novo*, por lo cual, el árbol genealógico puede ser confuso y difícil de realizar o interpretar. Otro aspecto importante es el consumo de medicamentos o tóxicos que pueden tener relación causal con miopatías como las estatinas, los esteroides, la cloroquina, la cocaína y el alcohol<sup>7</sup>.

Examen físico

El examen físico del paciente con miopatía tiene que ser completo y minucioso, requiere de observación cuidadosa de la piel, las mucosas, evaluación ocular, cardíaca y pulmonar, anotar todas aquellas alteraciones osteomusculares como la escoliosis, presencia de escapula alada o de contracturas articulares<sup>8</sup>.

En la dermatomiositis hay manifestaciones cutáneas; *rash* en áreas fotosensibles y en superficies extensoras, en el tórax anterior dando lugar al signo de la V, o en hombros y espalda el signo del chal, el eritema en heliotropo en el que hay coloración violácea en los párpados superiores, pápulas de Gottron, manos de mecánico y telangiectasias en los lechos ungueales<sup>8</sup>.

En el síndrome antisintetasa hay compromiso pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud, manos de mecánico, artritis y fiebre<sup>8</sup>. La fuerza debe ser evaluada usando el sistema del Medical Research Council (MRC) en escala de 0 a 5 y establecer el patrón de distribución de la debilidad (ver tabla 2)<sup>9</sup>.

Tabla 2. Escala de fuerza muscular modificada MRC (medical research conuncil)

|    |                                                            |
|----|------------------------------------------------------------|
| 0  | Parálisis                                                  |
| 1  | Contracción muscular visible sin movimiento                |
| 2  | Movimiento sin gravedad                                    |
| 3  | Movimiento parcial solo contra gravedad                    |
| 3+ | Movimiento completo solo contra gravedad                   |
| 4- | Movimiento completo contra gravedad y resistencia mínima   |
| 4  | Movimiento completo contra gravedad y resistencia moderada |
| 4+ | Movimiento completo contra gravedad y fuerte resistencia   |
| 5  | Movimiento completo contra resistencia total.              |

Fuente: Vanhoutte E, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. Brain. 2012<sup>9</sup>.

Los músculos deben ser observados y palpados para identificar la presencia de dolor o alteración en su consistencia, atrofia, hipertrofia o pseudohipertrofia. Con la percusión muscular se evalúa la miotonía o mioedema. La miotonía es la contracción muscular persistente, usualmente presente en la región tenar, trapecio, deltoides, cuádriceps y en la lengua<sup>9</sup>.

Aunque la marcha más típica es en trendelemburg, puede también ser en puntas si hay contracturas como en las distrofinopatías con hiperlordosis lumbar o menos frecuente la marcha equina en algunas miopatías distales<sup>9</sup>.





## Ayudas diagnósticas

Enzimas musculares: la creatin Kinasa (CK) es una enzima que cataliza la conversión de fosfocreatina y ADP en creatina y ATP. La fosfocreatina constituye un depósito de energía rápidamente disponible para el funcionamiento muscular. La concentración más alta de CK está en el músculo esquelético y cardíaco, pero se encuentra en menor cantidad en otros tejidos como el cerebro, los pulmones, y el intestino<sup>10</sup>. La medición de los niveles de CK es el examen de sangre más útil al evaluar al paciente con sospecha de miopatía<sup>10</sup>.

Los niveles de CK usualmente están elevados, especialmente en las miopatías necrotizantes y en algunas distrofias musculares como las distrofinopatías o las distrofias de cinturas. Sin embargo, también se incrementa en enfermedades motoneuronales o las neuropatías periféricas en menor prevalencia<sup>10</sup>.

Algunas miopatías pueden no cursar con elevación de la CK; las miopatías por esteroides o algunas miopatías metabólicas y casos de dermatomiositis, así como en las miopatías crónicas a lo largo de la evolución de la enfermedad (por reemplazo graso y atrofia).

Los niveles de CK no se correlacionan con la severidad de la enfermedad, ni son útiles para monitorear la respuesta al tratamiento, excepto en miopatías necrotizantes con anticuerpos contra hidroximetil glutaril CoA reductasa. El rango de normalidad de los niveles de CK en sangre depende de varios factores como: raza, sexo, edad y contextura (más elevada en hombres de edad media y raza negra)<sup>10</sup>.

Después del ejercicio físico puede haber una considerable elevación de la CK (p. ej. maratonistas pueden elevar el valor hasta 50 veces el valor normal); el trauma muscular, las inyecciones intramusculares y la electromiografía también pueden producir elevaciones transitorias de esta enzima<sup>10</sup>. Lo anterior es importante considerarlo antes de interpretar un resultado anormal de CK. Es recomendable realizar la medición sin que se haya realizado ejercicio físico al menos una semana antes del examen y, si el resultado es anormal, el estudio se debe repetir a los 15 o 30 días para verificar si la elevación es persistente<sup>10</sup>.

## Otras enzimas musculares

*Aldolasa*: se encuentra en tejidos con alta demanda metabólica como el músculo, el hígado, riñón, intestino y cerebro. Esta enzima cataliza la conversión de fructosa 1,6 bifosfato en gliceraldehído 3 fosfato y dihidroxiacetona fosfato. Los niveles de aldolasa se elevan tanto en enfermedad muscular como hepática. En la práctica clínica, los niveles altos de aldolasa se asocian a enfermedad perimisial aun con niveles de CK normales<sup>11</sup>.

*Transaminasas*: las más usadas son la AST (aspartato aminotransferasa) y la ALT (alaninoaminotransferasa), especialmente para estudio de enfermedad hepática, pero no son específicas y se encuentran en múltiples tejidos (AST: hígado, riñón, pulmón, músculo, corazón, páncreas y bazo)<sup>12</sup>. Su elevación puede ser secundaria a enfermedad muscular; en pacientes con



transaminasitis aisladas o paucisintomáticos se deben medir otras enzimas musculares como la CK. Una relación AST/ALT  $>1$  sugiere enfermedad muscular, mientras que una relación AST/ALT  $<1$  es más indicativo de enfermedad hepática<sup>12</sup>.

### Electromiografía

El estudio electromiográfico es indispensable en la evaluación de los pacientes con miopatía. En primer lugar, permite excluir otras entidades de origen neurogénico cuyas manifestaciones clínicas pueden ser muy similares a las de una enfermedad muscular; en segundo lugar, confirma que se trate de enfermedad muscular, y en ocasiones, orienta al tipo específico de miopatía<sup>13</sup>.

No en todos los casos, la electromiografía es anormal, por ejemplo, en la miopatía por esteroides o en algunas miopatías congénitas, tóxicas o mitocondriales esta puede ser normal<sup>13</sup>. En algunas miopatías hay hallazgos típicamente neuropáticos como en la miositis por cuerpos de inclusión o en neuromiopatías mitocondriales<sup>13</sup>. Los hallazgos también pueden ser intermitentes como en las parálisis periódicas o en miopatías metabólicas.

Los hallazgos electromiográficos típicos de las miopatías son<sup>13</sup>:

- La actividad de inserción usualmente es normal, pero puede encontrarse marcada inestabilidad de membrana con aumento de la actividad de inserción, fibrilaciones y ondas agudas positivas especialmente en las miopatías inflamatorias y algunas distrofias musculares.
- Los potenciales de unidad motora son de corta duración, baja amplitud y polifásicos y su reclutamiento es temprano.
- En las distrofias miotónicas, las miotonías congénitas, miopatías miofibrilares, enfermedad de Pompe, miopatías inflamatorias y parálisis periódicas podemos encontrar también miotonía eléctrica. Esta consiste en descargas de potenciales de fibrilación de entre 0,1 a 1 mV con una frecuencia entre 20 y 200 Hz que dan un sonido típico descrito como caída en picado de un bombardero.
- Las conducciones nerviosas generalmente son normales, excepto en estadios avanzados de las miopatías donde puede haber disminución de la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos (CMAP)<sup>13</sup>.

### Biopsia muscular

El estudio del tejido muscular tiene valioso aporte en el estudio etiológico de muchas miopatías. En especial, las miopatías inflamatorias o necrotizantes, distrofias musculares y miopatías congénitas<sup>14</sup>.

En la dermatomiositis y el síndrome antisintetasa, los hallazgos son similares con atrofia perifascicular, infiltrados inflamatorios perimisiales y perivasculares de células T-CD4 positivas y células dendríticas plasmocitoides, hay depósito de complejo de ataque de membrana en la microvasculatura y expresión aumentada de complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1. En la microscopia electrónica del síndrome antisintetasa hay agregados de actina que no se ven en otras miopatías inflamatorias. En las miositis necrotizantes hay necrosis de fibras musculares, sin o con mínimo infiltrado inflamatorio con macrófagos. En la polimiositis hay inflamación endomisial de células T-CD8 positivas<sup>14</sup>.



En las distrofias musculares podemos encontrar un patrón distrófico con reemplazo graso, aumento del colágeno endomisial y fibras en regeneración y degeneración; se pueden realizar diferentes técnicas de inmunohistoquímica o inmunoblott para identificar ausencia o disminución de algunas proteínas musculares o identificar el tipo y la localización de las células inflamatorias dentro del músculo<sup>14</sup>.

El tejido también puede usarse para realizar pruebas moleculares o estudios bioquímicos en caso de sospecha de algunas miopatías metabólicas o mitocondriales<sup>14</sup>.

**Estudios moleculares**

Deben dirigirse según el fenotipo clínico y el patrón de herencia. Algunas enfermedades que en la mayoría de los casos tienen presentaciones típicas como la distrofia miotónica o la distrofia fascioescapulohumeral. Algunos hallazgos bioquímicos o histopatológicos también pueden guiar el tipo de estudio molecular necesario, especialmente en las distrofias de cinturas o incluso en algunas miopatías congénitas<sup>14</sup>. Existen paneles que permiten el estudio direccionado a un grupo de genes comúnmente afectados como en distrofias de cinturas o en enfermedades mitocondriales<sup>14</sup>.

**Otras ayudas diagnósticas**

La medición de anticuerpos implicados en otras enfermedades autoinmunes como los anticuerpos antinucleares, antiRNP, antiPM Scl pueden tener valor en el estudio de las miopatías inflamatorias asociadas a otras enfermedades sistémicas autoinmunes. Otros anticuerpos como los antiSRP, antiHMGR y antisintetasa tienen valor diagnóstico y pronóstico en las miopatías inflamatorias<sup>15</sup>. De hecho, el hallazgo de anticuerpos específicos de miositis y su caracterización fenotípica es uno de los más recientes aportes al estudio de este tipo de miopatías; también predicen pronóstico y asociación con malignidad (ver tabla 3)<sup>8</sup>.

**Tabla 3. Anticuerpos en miopatías inflamatorias**

|                 | Compromiso muscular | Compromiso de piel | Compromiso pulmonar | Riesgo de cáncer | Características                              |
|-----------------|---------------------|--------------------|---------------------|------------------|----------------------------------------------|
| Dermatomiositis |                     |                    |                     |                  |                                              |
| Anti Mi 2       | xx                  | x                  |                     |                  | Buena respuesta al tratamiento, rash clásico |
| Anti TIF 1y     | xx                  | x                  |                     | xx               | Fuerte asociación con cáncer, rash severo    |

|                                            | Compromiso muscular | Compromiso de piel | Compromiso pulmonar | Riesgo de cáncer | Características                               |
|--------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|------------------|-----------------------------------------------|
| Dermatomiositis                            |                     |                    |                     |                  |                                               |
| Anti NXP 2                                 | xx                  | x                  |                     | x                | Rash clásico, calcificaciones subcutáneas     |
| Anti MDA 5                                 | x                   | x                  | x                   |                  | Rash severo, enfermedad pulmonar intersticial |
| Anti SAE                                   | x                   | x                  | Inusual             |                  | Rash clásico, disfagia                        |
| Síndrome antisintetasa                     |                     |                    |                     |                  |                                               |
| Anti Jo 1                                  | x                   |                    | xx                  |                  | Enfermedad pulmonar intersticial progresiva   |
| Anti PL 7                                  | x                   |                    | xx                  |                  | Enfermedad pulmonar intersticial severa       |
| Anti PL 12                                 | x                   |                    | x                   |                  |                                               |
| Anti glycy, Transfer RNA sintetasa, antiKS |                     |                    |                     |                  |                                               |
| Anti Zo, anti Ha                           |                     |                    |                     |                  |                                               |

Fuente: adaptado de Goyal N. Immune-Mediated Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2019<sup>8</sup>.

Otras herramientas útiles en la valoración del paciente con miopatías son aquellas encaminadas a determinar si hay compromiso cardíaco, ventilatorio y óseo como: la ecocardiografía, el electrocardiograma, la espirometría, la tomografía de tórax, la radiografía de columna, etc. La resonancia muscular evalúa el patrón de distribución de la afección muscular y detecta la presencia de actividad inflamatoria o reemplazo graso<sup>14</sup>.

Tratamiento

El tratamiento de las miopatías dependerá del diagnóstico etiológico preciso, para definir en forma individualizada las estrategias óptimas de intervención y seguimiento, anticipándonos a las posibles complicaciones y estableciendo el pronóstico<sup>15</sup>. Se necesitará un equipo multidisciplinario para garantizar el apoyo integral al paciente.

Medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores son útiles en el caso de miopatías inflamatorias (en desarrollo hay diversas terapias para miopatías de origen genético). Algunos pacientes requerirán medicamentos para el control de falla cardíaca o arritmias; otros, soporte ventilatorio no invasivo o invasivo,



gastrostomía o terapia fonoaudiológica. En algunos será imprescindible la asesoría genética y, en todos, las diferentes modalidades de terapia física serán los pilares fundamentales del tratamiento<sup>15</sup>.

## Conclusión

El diagnóstico y el manejo de las miopatías requieren enfoque sistemático que combine la evaluación clínica detallada, el uso adecuado de herramientas diagnósticas como enzimas musculares, electromiografía, biopsia y estudios moleculares, así como comprensión profunda de las características clínicas y los patrones de herencia. La integración de un equipo multidisciplinario permite optimizar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, adaptando las intervenciones a las necesidades específicas de cada caso.

El conocimiento continuo y el avance en terapias específicas, especialmente para miopatías genéticas e inflamatorias, representan el pilar clave para el futuro en este campo.

## Referencias bibliográficas

1. Milone M, Liewluck T. The unfolding spectrum of inherited distal myopathies. *Muscle Nerve*. 2019;59(3): 283-294. <https://doi.org/10.1002/mus.26332>.
2. Lally D, Moster M, Foroozan R. Muscle cramping over the diagnosis. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(1): 128-31. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.12.005>.
3. Glaubitz S, Schmidt K, Zschüntzsch J, Schmidt J. Myalgia in myositis and myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3): 101433. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101433>.
4. Cohen B. Mitochondrial and Metabolic Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(6): 1732-66. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000805>.
5. Howard R. Respiratory failure because of neuromuscular disease. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5): 592-601. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000363>.
6. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20): 2485-2506. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2182>.
7. Doughty C, Amato A. Toxic Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(6): 1712-31. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000806>.
8. Goyal N. Immune-Mediated Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(6): 1564-85. <http://doi.org/10.1212/CON.0000000000000789>.
9. Vanhoutte E, Faber C, van Nes S, Jacobs B, van Doorn P, van Koningsveld R, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1639-49. <https://doi.org/10.1093/brain/awr318>.
10. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Mongini T, Siciliano G, Sacconi S, et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. *Eur J Neurol*. 2013;20(7): 997-1005. <https://doi.org/10.1111/ene.12174>.
11. Brancaccio P, Maffulli N, Politano L, Lippi G, Limongelli F. Persistent HyperCKemia in Athletes. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2011;1(1): 31-5. Disponible en línea: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3666463/>
12. Ansari R, Katirji B. Serum muscle enzymes in neuromuscular disease. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Bashir K, Kaminski H, Ruff R. 1 ed. Springer. New York. 2014.
13. Dumitru D. Myopathies. In *Electrodiagnostic Medicine*, ed. by Dumitru D. Philadelphia, 1995: pp. 1031-129.
14. Miles J, Cohen M. Nerve and Muscle Biopsies. In *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. 1 ed. Springer. New York; 2013. pp.235-60.

# Trastornos del movimiento



# Emergencias en trastornos del movimiento

**Juan Sebastián Saavedra Moreno**

*MD., Neurólogo Clínico - U.de A.*

*SPc. en Trastornos del Movimiento y Enfermedad de Parkinson - U. Barcelona*

## **Introducción**

Los trastornos del movimiento se caracterizan por exceso de movimientos involuntarios (hipercinéticos) o pobreza del movimiento voluntario (hipocinéticos). El paso más importante en el enfoque diagnóstico es el reconocimiento de la fenomenología dominante y la identificación de signos asociados como otros movimientos anormales, otras anormalidades neurológicas (p. ej. epilepsia o trastornos del estado de consciencia) o sistémicas (como enfermedad hepática o tiroidea)<sup>1</sup>.

Como el enfoque general de estas enfermedades y el de sus presentaciones “emergentes” se basa en la identificación de la fenomenología, la formulación de una lista de diagnósticos etiológicos diferenciales, y el tratamiento de la condición subyacente. Asimismo, al tratarse de urgencias neurológicas, debe darse prioridad al ABC básico, como sucede en todo paciente críticamente enfermo<sup>1</sup>. En este capítulo se tratarán las urgencias más frecuentes de trastornos del movimiento

La fisiopatología subyacente involucra a menudo alteraciones en la función de los receptores dopaminérgicos estriatales que son susceptibles al bloqueo farmacológico, tóxico o metabólico de diversa índole. Por ello, la anamnesis de las exposiciones recientes a fármacos (o la suspensión abrupta de los mismos) o tóxicos es un punto fundamental dentro de la elaboración de la historia clínica de estos pacientes. Se hará énfasis en la evaluación sistemática y la identificación de anormalidades en el tono muscular (rigidez) con la movilización pasiva, en orden del cuello, las extremidades superiores e inferiores. Es necesario tener alto índice de sospecha debido a la ausencia de pruebas diagnósticas o biomarcadores confiables, más allá de la fenomenología, teniendo en cuenta los grupos poblacionales en riesgo<sup>1</sup>.

## **Síndrome neuroléptico maligno (SNM)**

La presentación clínica es inespecífica como muchas otras entidades. Su incidencia y mortalidad (~10%) han disminuido en los últimos años debido al incremento en el diagnóstico y al uso de nuevos medicamentos bloqueadores de receptores de dopamina (BRD). Es más frecuente en adultos >50 años. Sin embargo, debe sospecharse en ambos sexos y en todos los grupos etarios<sup>1</sup>.

Las claves para el diagnóstico son la aparición dentro de las primeras cuatro semanas de exposición al medicamento BRD y la tétrada de alteración del estado mental, hipertermia, rigidez y disautonomía. Suele debutar con cambios en la esfera mental (fluctuación en la atención que evoluciona a mutismo, catatonía y coma) y rigidez, seguidos de fiebre, taquicardia y labilidad de la presión arterial<sup>2</sup>. Las anormalidades motoras incluyen rigidez (en tubo de plomo), bradicinesia, temblor y posturas distónicas.

Otras manifestaciones asociadas son diaforesis, disnea, disfagia e incontinencia<sup>2</sup>. Existen varias anormalidades de laboratorio asociadas al SNM. Una de las más frecuentes es elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK, usualmente >1000 UI/L), atribuida a rabdomiólisis, entre otras causas<sup>2</sup>. Otras alteraciones se enuncian en la tabla 1.

Tabla 1. Anormalidades de laboratorio asociadas con el SNM

| Alteraciones más frecuentes                       | Frecuencia de presentación | Otras                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CPK elevada                                       | >90%                       | Proteinuria<br>Mioglobinuria<br>Elevación: proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, fibrinógeno, IL-6<br>Disminución: albúmina |
| Leucocitosis (polimorfonuclear)                   | 75%                        |                                                                                                                                              |
| Hipoferremia                                      | 95%                        |                                                                                                                                              |
| Elevación: aldolasa, fosfatasa alcalina, ALT, AST | 50%                        |                                                                                                                                              |
| Hipocalcemia                                      | 50%                        |                                                                                                                                              |
| Hipomagnesemia                                    | 60%                        |                                                                                                                                              |

Fuente: adaptado de Wijdicks E, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome. N Engl J Med. 2024.<sup>2</sup>

*Fisiopatología:* el SNM se relaciona con disminución de la actividad dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC), en especial con el bloqueo de los receptores D2, e incremento de la actividad adrenérgica en el sistema nervioso periférico<sup>2</sup>. Las anormalidades dopaminérgicas centrales explican la hipertermia (por su actividad termorreguladora central), la alteración del alertamiento (por su implicación en el sistema reticular activador ascendente) y las alteraciones motoras (vía nigroestriada). Las interacciones entre dopamina, acetilcolina, serotonina y noradrenalina tanto central como periféricamente explican las manifestaciones disautonómicas y el estado hipercatabólico<sup>2</sup>. Se ha encontrado susceptibilidad genética relacionada con polimorfismos en genes de los receptores dopaminérgicos, transportadores de fármacos y enzimas implicadas en el metabolismo de medicamentos<sup>2</sup>.

*Factores de riesgo:* sexo masculino, primera exposición a fármacos BRD “típicos” o de primera generación, aunque se ha asociado con exposición constantes por períodos de tiempo más prolongados (meses o años). Es más frecuente (2/3) en la primera semana de exposición. Sin embargo, los antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, risperidona, aripiprazol), antieméticos (metoclopramida, domperidona) también han sido asociados. La coadministración de fármacos como litio, antipsicóticos e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) es otra asociación importante<sup>2</sup>. En la tabla 2 se mencionan otros factores de riesgo identificados.





Tabla 2. Factores de riesgo para SNM

| Factor de riesgo                   |
|------------------------------------|
| Dosis altas de neurolépticos       |
| Hiponatremia, hipocalemia          |
| Enfermedad tiroidea                |
| Depresión en postparto temprano    |
| Encefalitis infecciosa             |
| Agitación psicomotora              |
| Agotamiento físico, deshidratación |
| Catatonía                          |
| Parkinsonismo                      |

Fuente: adaptado de Wijdicks E, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome. N Engl J Med. 2024.<sup>2</sup>

**Diagnóstico:** existen varios criterios diagnósticos para SNM, siendo los más utilizados los del Consenso Internacional de Expertos (2011), basados en puntaje y los del DSM-V. Se han utilizado términos como “síndrome neuroléptico atípico” para presentaciones incompletas o más leves, y “síndrome neuroléptico-like” para aquellos no asociados con uso de BRD. Por lo inespecífico de la presentación clínica, deben excluirse diagnósticos diferenciales potencialmente fatales y con tratamientos diferentes a los del SNM, que se mencionan en la tabla 3. Es necesario realizar un perfil completo de laboratorios incluyendo estudios metabólicos, gases arteriales, reactantes de fase aguda, neuroimágenes y punción lumbar con análisis de líquido cefalorraquídeo<sup>2</sup>.

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales del SNM

| Categoría          | Ejemplos                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neuropsiquiátricos | Delirium<br>Catatonía maligna                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tóxico-metabólicos | Reacciones a fármacos BRD<br>Crisis oculógiras<br>Reacción distónica aguda<br>Hipertermia maligna<br>Delirium por anticolinérgicos<br>Síndrome serotoninérgico<br>Tirotoxicosis<br>Abuso de anfetaminas<br>Abstinencia a fármacos dopaminérgicos<br>Parkinsonismo agudo inducido por fármacos<br>Hipertermia maligna |
| Infecciosos        | Sepsis<br>Meningitis y encefalitis<br>Encefalomielitis post-infecciosa                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ambientales        | Golpe de calor                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Otros              | Síndrome anti-NMDAR                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Fuente: modificado de Berman B. Neuroleptic Malignant Syndrome. Neurohospitalist. 2011.<sup>3</sup>

*Tratamiento:* el primer paso es la identificación del fármaco causal seguido del cese inmediato de la exposición. Concomitantemente pueden utilizarse medidas de soporte como: enfriamiento, reposición de líquidos intravenosos, corrección de trastornos electrolíticos y ácido-básicos<sup>3</sup>. Debe vigilarse la aparición de complicaciones pulmonares, renales, cardiovasculares y neurológicas en cuidado intensivo. El tratamiento farmacológico específico se basa en recomendaciones de expertos e incluye benzodiacepinas, fármacos dopaminérgicos y terapia electroconvulsiva. En la tabla 4 se resumen las recomendaciones y los objetivos de tratamiento. Se utilizan benzodiacepinas por su efecto GABAérgico y en síntomas neuropsiquiátricos (catatonía y agitación); bromocriptina y amantadina por su efecto dopaminérgico central y dantroleno como relajante muscular, para manejo de la rabdomiólisis e hipertermia secundarias a la rigidez muscular extrema. La terapia electroconvulsiva bajo anestesia y relajación (TECAR) ha mostrado eficacia en casos refractarios al tratamiento farmacológico<sup>4</sup>. Sin embargo, se considera como último recurso debido al riesgo de complicaciones anestésicas y sistémicas. Se recomienda mantener el tratamiento con dopaminérgicos y dantroleno durante 7 a 10 días después de resolverse las manifestaciones del SNM por riesgo de aparición de síntomas de rebote<sup>4</sup>.

Las complicaciones más frecuentes del SNM se relacionan con la alteración de la consciencia (aspiración, neumonía), disautonomía (arritmias, falla cardíaca, parada cardiorrespiratoria), rabdomiólisis (falla renal) y coagulopatías (embolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada)<sup>3</sup>.

La mayoría de los pacientes se recuperan entre 7 y 10 días posteriores a la suspensión del fármaco causal. Sin embargo, han sido reportado casos de parkinsonismo y catatonía persistentes durante varias semanas.

**Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento farmacológico específico en SNM**

| Manifestaciones clínicas                                                                                          | Fármacos y dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rigidez leve, catatonía-confusión, hipertermia (hasta 38°C), taquicardia (hasta 100 lpm).                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lorazepam 1 a 2 mg cada 4 a 6 horas.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Rigidez moderada, mutismo, catatonía. Confusión, estupor, hipertermia (38°C a 40°C), taquicardia (100 a 120 lpm). | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lorazepam 1 a 2 mg IM/IV cada 4 a 6 horas.</li><li>• Bromocriptina 2,5 a 5 mg oral/SNG* cada 8 horas.</li><li>• Amantadina 100 mg oral/SNG* cada 8 horas.</li></ul>                                                                                                                                  |
| Rigidez grave, catatonía o coma. Hipertermia (>40°C), taquicardia >120 lpm)                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dantroleno 1 a 2,5 mg/kg IV cada 6 horas por 48 horas (titulado).</li><li>• Bromocriptina 2,5 a 5 mg SNG* cada 8 horas.</li><li>• Amantadina 100 mg SNG* cada 8 horas.</li><li>• Terapia electroconvulsiva bajo anestesia y relajación (TECAR) 6 a 10 sesiones con electrodos bilaterales.</li></ul> |

\* SNG: sonda nasogástrica

**Fuente:** modificada de Wadoo O, et al. Neuroleptic malignant syndrome: a guide for psychiatrists. BJPsych Adv. 2021<sup>4</sup>



## Catatonía maligna (CM)

La CM se considera en la actualidad un subtipo inespecífico de catatonía, asociado con varias etiologías tóxico-metabólicas y enfermedades neuropsiquiátricas. Sus manifestaciones clínicas son muy similares a las del SNM, tanto que algunos autores consideran este último como una forma de CM inducida por fármacos BRD. Se caracteriza por alteración del estado mental, rigidez, hipertermia, disautonomía, elevación de la CPK, leucocitosis e hipofeferemia<sup>5</sup>.

*Clínica:* las características más frecuentes son la presencia de mutismo, mirada fija y flexibilidad cérica (inducción de posturas sostenidas mediante la manipulación pasiva de los miembros). En la fase excitada puede haber agitación y movimientos estereotipados sin propósito superpuestos a la actividad motora de base (o estereotipias); en la forma maligna, se conservan las características de la catatonía retardada. Adicionalmente, hay rigidez, hipertermia y disautonomía. Puede identificarse en muchos casos una fase prodrómica de cambios en el estado de ánimo, insomnio y anorexia. Existen 12 signos reconocidos en el síndrome e incluidos en los criterios diagnósticos del DSM-V<sup>5</sup>.

*Fisiopatología:* existen varias hipótesis incluyendo disfunción dopaminérgica, GABAérgica y glutamatérgica. La respuesta terapéutica al efecto agonista GABA-A de las benzodiazepinas se ha relacionado con disminución del tono GABAérgico en la corteza orbitofrontal lateral. Las posturas anormales y las alteraciones visoespaciales se han correlacionado con hiperactividad glutamatérgica. Este mecanismo se ha propuesto como explicación para la respuesta a medicamentos antagonistas de glutamato como amantadina y memantina<sup>5</sup>.

La catatonía es más frecuente en condiciones neuropsiquiátricas como trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión mayor, psicosis, y desórdenes del neurodesarrollo como los trastornos del espectro autista. Dentro de las etiologías neurológicas se han asociado lesiones estructurales en lóbulos frontales y parietales, pero las causas tóxico-metabólicas son más frecuentes<sup>5</sup>.

*Diagnóstico:* no hay pruebas diagnósticas de referencia para el diagnóstico de CM. Este se basa en el reconocimiento de los factores de riesgo y las características clínicas. Se encuentra elevación de la CPK (94%), leucocitosis (66%), elevación de transaminasas (45%). Otros hallazgos inespecíficos son hipernatremia, elevación de la velocidad de eritrosedimentación y enlentecimiento generalizado de la actividad cortical en el electroencefalograma (EEG). Es necesario considerar como diferenciales al delirium, estado epiléptico no convulsivo, lesiones estructurales y las encefalitis autoinmunes<sup>5</sup>.

*Tratamiento:* el pilar es el uso de benzodiazepinas y las medidas de soporte. Es necesario realizar estudios extensos (toxicológicos, metabólicos, infecciosos) para identificar causas subyacentes mientras simultáneamente se controlan las complicaciones sistémicas como hipertermia e inestabilidad cardiovascular, idealmente en UCI en conjunto con psiquiatría. La inmovilidad puede predisponer a trombosis venosa profunda que tiene incidencia alta (25,3%) en pacientes catatónicos<sup>5</sup>.

Puede hacerse prueba terapéutica con lorazepam 2 mg seguido de dosis de 2 mg tres a cinco veces al día. No hay evidencia de eficacia de bromocriptina o dantroleno en pacientes con CM. Algunos centros utilizan la TECAR como segunda línea terapéutica. En casos refractarios a las medidas anteriores puede ser de utilidad el uso de amantadina o memantina<sup>5</sup>.

Síndrome serotoninérgico (SS)

Se caracteriza por incremento de la actividad serotoninérgica en el SNC. Si bien se asocia comúnmente con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con interacciones farmacológicas que llevan a estados hiperactivos serotoninérgicos, hay otras condiciones que se asocian con SS<sup>1</sup>.

*Clínica:* las características centrales son los cambios en el comportamiento, hiperactividad motora, escalofríos, midriasis, sialorrea, rubicundez, hipertensión, mioclonías y convulsiones. En el examen neurológico, el elemento más importante es la hiperactividad de la unión neuromuscular que se evidencia con la presencia de hiperreflexia y clonus. Puede existir incoordinación motora y diarrea. El espectro clínico va desde formas leves a presentaciones fulminantes. La disfunción autonómica es similar a la observada en casos de SNM y CM, pero a menudo es leve<sup>1</sup>.

Las mioclonías son otro elemento semiológico importante, y pueden observarse en las extremidades, cara, cuello o ser generalizadas en casos graves. Puede observarse opsoclonus (movimientos oculares tipo sacudida, involuntarios, de amplitud grande, no rítmicos, multidireccionales) que genera oscilopsia<sup>1</sup>.

La combinación entre fármacos serotoninérgicos (p. ej. inhibidores de la monoamino oxidasa e ISRS) incrementa el riesgo. El SS se ha reportado en todos los grupos etarios. En la tabla 5 se enuncian medicamentos que en monoterapia o combinación se asocian con SS. Se han implicado receptores tipo 5-HT 1A y 5-HT 2A en la fisiopatología. Las interacciones entre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico explican la similitud entre el SNM y el SS<sup>1</sup>.

Tabla 5. Medicamentos y síndrome serotoninérgico

| Clase farmacológica                                                                                                                 | Ejemplos                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) | Sertralina, paroxetina, fluoxetina, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina                                    |
| Antidepresivos tricíclicos                                                                                                          | Amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, imipramina                                                                       |
| Otros psicofármacos                                                                                                                 | Litio, trazodona bupropión                                                                                                   |
| Antiepilépticos                                                                                                                     | Ácido valproico                                                                                                              |
| IMAOs                                                                                                                               | Rasagilina, safinamida, selegilina                                                                                           |
| Antieméticos                                                                                                                        | Ondansetrón, metoclopramida                                                                                                  |
| Antimicrobianos                                                                                                                     | Linezolid, ritonavir                                                                                                         |
| Analgésicos, relajantes musculares                                                                                                  | Tramadol, fentanilo, meperidina, ciclobenzaprina                                                                             |
| Antitusígenos                                                                                                                       | Dextrometorfano                                                                                                              |
| Suplementos                                                                                                                         | Ginseng, hierba de San Juan, triptófano                                                                                      |
| Sustancias de abuso                                                                                                                 | Cocaína, ecstasy (MDMA), LSD                                                                                                 |
| Interacciones farmacológicas                                                                                                        | Sertralina e IMAOs, ISRS y anfetaminas, paroxetina y buspirona, tramadol, venlafaxina, mirtazapina, linezolid y escitalopram |

Fuente: modificada de Wadoo O, et al. Neuroleptic malignant syndrome: a guide for psychiatrists. BJPsych Adv. 2021<sup>4</sup>.



**Diagnóstico:** se han propuesto varios criterios diagnósticos, siendo los más usados los de Sternbach y los criterios de Hunter para la toxicidad serotoninérgica (ver tabla 6). Es necesario hacer estudios extensos de causas infecciosas y tóxico-metabólicas de encefalopatía. Dentro de los diagnósticos diferenciales del SS se encuentran el SNM, la toxicidad anticolinérgica y simpaticomimética, lesiones estructurales en el tallo cerebral, causas autoinmunes y paraneoplásicas. Puede observarse elevación de la CPK, transaminasas, leucocitosis y acidosis metabólica. Todos estos hallazgos son inespecíficos y no son de utilidad para diferenciar entre el SS y sus simuladores<sup>1</sup>.

**Tabla 6. Criterios de Hunter para toxicidad serotoninérgica**

1. Se ha administrado un fármaco serotoninérgico en las últimas cinco semanas
2. Presencia de al menos una de las siguientes combinaciones de síntomas:
  - A. Clonus espontáneo
  - B. Clonus inducible + agitación o diaforesis
  - C. Opsoclonus + agitación o diaforesis
  - D. Temblor + hiperreflexia
  - E. Hipertonía + temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  + opsoclonus o clonus inducible

**Fuente:** tomado de Dunkley E, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM. 2003<sup>11</sup>.

**Tratamiento:** el primer paso es la identificación y suspensión inmediata del fármaco causal. En algunos casos este es el único tratamiento necesario. La agitación y rigidez pueden llevar a rabdomiólisis por lo que deben tratarse con benzodiacepinas (lorazepam o diazepam). La hipertermia se trata con estrategias de enfriamiento; en casos severos pueden utilizarse relajantes musculares no despolarizantes para manejo de la hipertermia grave. Debe monitorizarse y tratarse la inestabilidad autonómica en caso necesario<sup>1</sup>.

Se ha utilizado la ciproheptadina, un antagonista serotoninérgico de los receptores 5-HT 1A y 5-HT 2A para reversión de los efectos serotoninérgicos, en dosis entre 12 a 18 mg/día (4 a 8 mg cada 8 horas). Puede tener efecto hipotensor por antagonismo serotoninérgico periférico y sedante, ambos de utilidad en SS<sup>1</sup>.

### **Síndrome de Parkinsonismo-Hiperpirexia (SPH)**

Este se considera una variante del SNM, que sucede tras la suspensión abrupta de los medicamentos dopaminérgicos en pacientes que viven con parkinsonismo. Se han reportado una variedad de condiciones asociadas con el SPH, incluyendo duración del parkinsonismo (2 a 16 años) y dosis basal de levodopa (200 a 2100 mg/día). La incidencia en hombres es mayor que en mujeres, como sucede con la misma enfermedad de Parkinson<sup>6</sup>.

**Clínica:** el cuadro característico es el de un paciente mayor con parkinsonismo que abandona los medicamentos dopaminérgicos (en especial la L-dopa). Los síntomas inician desde 18 horas hasta 7 días

después del cambio de los medicamentos dopaminérgicos. Suelen iniciar las manifestaciones motoras (temblor, rigidez, acinesia), seguido de delirium, agitación, y finalmente, estupor y coma. Puede haber inestabilidad autonómica, hipertermia (resultado de combinación entre disfunción termorreguladora central e hiperactividad muscular), mioclonías y convulsiones. En los laboratorios es frecuente encontrar elevación de la CPK y leucocitosis, aunque en menor grado que en el SNM<sup>6</sup>.

*Fisiopatología:* es similar a la del SNM y se relaciona con disfunción en sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico. Se han encontrado niveles bajos de metabolitos de dopamina y altos de noradrenalina en el LCR de pacientes con SPH. La ocurrencia de SPH se relaciona con cambio en la dosis o suspensión de todos los medicamentos antiparkinsonianos utilizados hasta la actualidad, incluidos los inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa, que no cuentan con actividad dopaminérgica directa. Otros factores de riesgo identificados han sido: edad avanzada, presencia de fluctuaciones motoras y comorbilidad psiquiátrica<sup>6</sup>.

Es necesario considerar el compromiso cognitivo en pacientes con EP, ya que la ausencia de dosis de medicamentos dopaminérgicos puede predisponerlos a desarrollar SPH. Asimismo, es un diagnóstico diferencial para tener en cuenta en todos los pacientes con EP y fiebre de origen desconocido. Otro escenario frecuente es la ausencia de conciliación medicamentosa en pacientes con EP que son ingresados a hospitalización por cualquier razón<sup>6</sup>.

*Tratamiento:* debe ser interdisciplinario, emergente e idealmente en el escenario de cuidados intensivos. Están indicadas medidas de enfriamiento, líquidos IV, antihipertensivos y manejo de soporte descrito en el SNM. Deben utilizarse medicamentos anti parkinsonianos (L-dopa) e incluso bromocriptina. Dado que las formas parenterales de dopaminérgicos son de difícil consecución (excepto rotigotina transdérmica y apomorfina subcutánea), se recomienda la administración enteral de medicamentos por sonda nasogástrica<sup>6</sup>.

La L-dopa debe iniciarse a la dosis previamente efectiva y puede necesitar ajuste y titulación. Podría utilizarse dantroleno como se mencionó en SNM. La duración del SPH suele ser más corta y su pronóstico mejor.

### Otras emergencias en trastornos del movimiento

#### Parkinsonismo agudo (PA)

Dado que la gran mayoría de etiologías de síndromes parkinsonianos son enfermedades neurodegenerativas de lenta progresión, es necesario mencionar aquí las formas agudas (instauradas en horas a días) ya que suelen obedecer a causas potencialmente tratables cuya identificación rápida puede cambiar el pronóstico de los pacientes<sup>7</sup>. Las manifestaciones incluyen los componentes clásicos del síndrome parkinsoniano (rigidez, bradicinesia, temblor y alteración postural)<sup>7</sup>. Las etiologías son diversas como se ejemplifica en la tabla 7.



Tabla 7. Etiologías en parkinsonismo agudo

| Etiología                                                                    | Causas                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) | Fármacos BRD, síndrome neuroléptico, maligno, síndrome serotoninérgico                                                                    |
| Tóxicas                                                                      | Monóxido de carbono, MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina)                                                                    |
| Lesiones estructurales                                                       | Infartos en ganglios basales y mesencéfalo, mielínolisis pontina y extrapontina, hidrocefalia, tumores de tallo cerebral y fosa posterior |
| Autoinmune/inflamatorio                                                      | Lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, encefalitis de tallo cerebral, encefalitis paraneoplásica                                       |
| Neuropsiquiátrico                                                            | Catatonía, catatonía maligna, parkinsonismo funcional                                                                                     |

Fuente: adaptado de Ivan I, et al. Acute Parkinsonism: from viruses to non-viruses etiologies. 2023<sup>7</sup>.

*Clínica:* en las causas vasculares, los síntomas son usualmente contralaterales a la lesión isquémica y aparecen después de la fase de debilidad aguda o hiperaguda. Se han documentado casos de parkinsonismo y distonía retrasados post-hipoxia cerebral. El monóxido de carbono ejerce toxicidad directa sobre los ganglios basales causando necrosis palidal y pérdida de neuronas dopaminérgicas. En pacientes con parkinsonismos neurodegenerativos subclínicos o con manifestaciones leves, puede desencadenarse por exposición a medicamentos BRD<sup>7</sup>.

*Tratamiento:* el manejo del parkinsonismo agudo se dirige hacia el esclarecimiento y manejo de la causa. Se recomienda prueba terapéutica con L-dopa para la acinesia y rigidez. Una vez se trata la causa aguda y los síntomas han mejorado puede iniciarse desmonte gradual del tratamiento<sup>7</sup>.

Corea aguda

“Corea” se refiere a un trastorno del movimiento hipercinético caracterizado por movimientos continuos, no rítmicos, fluidos y sin patrón. “Balismo” describe una forma extrema de corea con movimientos proximales similares a objetos con fuerza. Se considera “aguda” la que evoluciona en horas a días (menos del mes)<sup>8</sup>.

Dentro del diagnóstico diferencial se encuentra: exposición a tóxicos, trastornos metabólicos, vasculares, causas infecciosas o post-infecciosas, tumores y condiciones autoinmunes. Puede haber complicaciones como hipertermia y rabdomiólisis derivadas de la hiperactividad muscular<sup>8</sup>.

Es conveniente enfocar la corea aguda según la edad de inicio. En niños (<16 años) la causa más frecuente es la corea de Sydenham, en contexto de fiebre reumática debido a infección por estreptococo del grupo A; esta puede iniciar de forma retrasada, meses después de la enfermedad aguda. Es de



utilidad para el diagnóstico la demostración de infección estreptocócica mediante anticuerpos detección de anti-estreptolisina A, y la evaluación del compromiso cardíaco concomitante. El tratamiento incluye manejo antibiótico y esteroides, que han demostrado beneficio en la disminución de la duración y severidad de la corea<sup>1</sup>. Para el tratamiento sintomático pueden utilizarse BRD y anticonvulsivantes como ácido valproico.

En adultos, la causa más frecuente es el ACV agudo que compromete los ganglios basales, bien sea hemorrágico o isquémico<sup>8</sup>. Es usual que la lesión haya ocurrido en los ganglios basales, en el lado contralateral al lado afectado (tálamo, subtálamo, núcleo caudado) o la sustancia blanca adyacente. Otra causa común es la hiperglucemia no cetósica y rara vez la cetoacidosis. Los síntomas son frecuentemente unilaterales, pero pueden ser bilaterales. El hallazgo característico en la resonancia magnética (RMN) cerebral son las lesiones hiperintensas en secuencias T1 comprometiendo los ganglios basales, más frecuentemente el putamen. El tratamiento incluye la normalización de la glicemia, BRD y cirugía en casos refractarios. Sin embargo, la mayoría de los pacientes alcanzan la remisión de síntomas en los primeros seis meses<sup>8</sup>.

En el embarazo puede darse una forma de recurrencia del corea de Sydenham, conocida como *corea gravidarum*. Puede también asociarse con antecedentes de fiebre reumática, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, encefalitis y sífilis. Suele iniciar en el primer trimestre, 1/3 de los casos resuelven antes del parto y el resto pocos días o semanas después de finalizada la gestación<sup>8</sup>.

### **Distonía aguda inducida por fármacos**

Se refiere al debut abrupto de contracciones musculares sostenidas e involuntarias posterior a la exposición a un fármaco, usualmente BRD (antipsicóticos y antieméticos). También se ha descrito en asociación con otras clases de fármacos como ISRS y bloqueadores de canales de calcio. Estas reacciones son más frecuentes tras la exposición a antipsicóticos de primera generación (2% a 6% vs. 1% a 2% en antipsicóticos de segunda generación). Los síntomas suelen iniciar abruptamente dentro de los primeros cinco días de la exposición y son más frecuentes en hombres jóvenes que en otros grupos<sup>9</sup>.

**Clínica:** estas reacciones distónicas afectan la cara y el cuello; pueden ocurrir crisis oculógiras que se caracterizan por desviación conjugada de la mirada hacia arriba, inclinación del cuello y apertura ocular con o sin protrusión de la lengua. Otras presentaciones son la distonía oromandibular (frecuentemente de apertura oral), opistótonos, blefaroespasma, estridor laríngeo y menos frecuentemente compromiso del tronco y las extremidades. El laringoespasma distónico agudo puede ser fatal.

**Tratamiento:** la respuesta con administración parenteral de fármacos anticolinérgicos como bengtropina o difenhidramina (50 mg IV cada 8 horas) suele ser rápida y completa, y se recomienda un curso corto de anticolinérgicos orales posterior a la resolución de los síntomas por el riesgo de recurrencia debido a la vida media prolongada de los fármacos causantes<sup>9</sup>.



## Estatus distónico

Otros nombres con los que se conoce son “tormenta distónica” o “crisis distónica”. Se refiere a un empeoramiento agudo de distonía generalizada con movimientos graves, continuos y generalizados. Es más frecuente en la población pediátrica y en el sexo masculino. Tiene alta morbilidad y mortalidad debido a complicaciones respiratorias y metabólicas. Puede encontrarse en pacientes con distonías genéticas, idiopáticas o secundarias a parálisis cerebral distónica o desórdenes metabólicos<sup>10</sup>. Es frecuente tras la suspensión de fármacos, en la transición a la adultez y cuando existe agotamiento de la batería o disfunción de los sistemas de estimulación cerebral profunda en pacientes implantados previamente.

El manejo debe ser en UCI para vigilar la presencia de complicaciones sistémicas (respiratorias, cardiovasculares o infecciosas). Frecuentemente hay falla con el uso de los medicamentos anticolinérgicos y dopaminérgicos, y es necesario el uso de infusiones de benzodiazepinas o terapias avanzadas como administración intratecal de baclofeno o cirugía de estimulación cerebral profunda. Debe descartarse como desencadenante la infección sistémica, neuro infección y SNM, en caso de exposición reciente a fármacos BRD<sup>10</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Rajan S, Kaas B, Moukheiber E. Movement Disorders Emergencies. *Semin Neurol*. 2019;39(1):125-36. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677050>.
2. Wijdicks E, Ropper A. Neuroleptic Malignant Syndrome. *N Engl J Med*. 2024;391(12): 1130-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2404606>.
3. Berman B. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Neurohospitalist*. 2011;1(1): 41-7. <https://doi.org/10.1177/1941875210386491>.
4. Wadoo O, Ouanes S, Firdosi M. Neuroleptic malignant syndrome: a guide for psychiatrists. *BJPsych Adv*. 2021;27(6):373-82. <https://doi.org/10.1192/bja.2020.71>.
5. Heckers S, Walther S. Catatonia. *N Engl J Med*. 2023;389(19): 179-802. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2116304>.
6. Newman E, Grosset D, Kennedy P. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care*. 2009;10(1): 136-40. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9125-4>.
7. Ivan I, Irincu L, Diaconu Ș, Oprețoiu B, Murășan I, Falup-Pecurariu C. Acute Parkinsonism: From viruses to non-viruses etiologies. 2023;6: 121-44. <https://doi.org/10.1016/bs.irmvd.2023.08.009>.
8. Silva G, Parmera J, Haddad M. Acute chorea: Case series from the emergency room of a Brazilian tertiary-level center. *Arq Neuropsiquiatr*. 202;79(3): 233-7. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0124>.
9. Tarsy D. Treatment of Acute Dystonic Reactions. *Current Clinical Neurology*. 2019;301-3. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-97897-0\\_68](https://doi.org/10.1007/978-3-319-97897-0_68).
10. Allen N, Lin J, Lynch T, King M. Status dystonicus: A practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(2): 105-12. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12339>.
11. Dunkley E, Isbister G, Sibbritt D, Dawson A, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003;96(9): 635-42. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg109>.

## Enfoque del paciente con parkinsonismo

**Andrea Ibáñez Acosta**

*MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.*

### Introducción

El parkinsonismo se define como un síndrome clínico que se caracteriza por tres manifestaciones cardinales: bradicinesia (siempre debe estar presente) asociada a rigidez o temblor<sup>1</sup>.

*Bradicinesia:* se refiere a la lentitud del movimiento y también puede manifestarse como hipocinesia (reducción en la amplitud del movimiento) y acinesia (bloqueo del movimiento); características que se han descrito como parte del “complejo de bradicinesia” (ver tabla 1). Se evalúa a través de movimientos alternantes rápidos como el golpeteo de los dedos de la mano, abrir y cerrar el puño o la pronación-supinación de la mano, entre otros<sup>1,2</sup>.

*Rigidez:* es el aumento del tono muscular de forma uniforme en todo el arco del movimiento e independiente de la velocidad, lo que se conoce como “rigidez en tubo de plomo”. Se evalúa a través de la movilización pasiva de los segmentos corporales, donde se notará aumento en la resistencia de estos. En la extremidad superior se recomienda movilizar de forma simultánea la articulación de la muñeca y del codo. En algunos casos, es necesario la utilización de maniobras para facilitar su detección, por ejemplo, solicitándole al paciente que haga un movimiento voluntario regular con la extremidad contralateral a la que estamos evaluando, lo que se conoce como la maniobra de Froment<sup>3</sup>.

*Temblor:* es un movimiento involuntario, rítmico y repetitivo, con una frecuencia regular y de amplitud variable en una o varias partes del cuerpo. En la enfermedad de Parkinson (EP) se presenta típicamente en reposo, pero en otros parkinsonismos pueden ser de acción<sup>3</sup>.

Adicionalmente, los pacientes con parkinsonismo pueden presentar alteración de los reflejos posturales que lleva a una inestabilidad de la marcha y poco control del equilibrio. Se puede evaluar a través de la prueba de tracción o “pull-test” (como se le conoce en inglés)<sup>1,3</sup>.

**Tabla 1. El “complejo de bradicinesia”**

| Característica      | Definición                                               |
|---------------------|----------------------------------------------------------|
| Bradicinesia        | Reducción de la velocidad de los movimientos             |
| Hipocinesia         | Reducción de la amplitud de los movimientos              |
| Efecto de secuencia | Reducción progresiva en la amplitud o velocidad          |
| Titubeos/pausas     | Irregularidades en el tiempo de los movimientos          |
| Acinesia            | Incapacidad para realizar un movimiento                  |
| Oligocinesia        | Reducción o falta de movimientos espontáneos/automáticos |

Fuente: adaptado de Bologna M, Espay A, Fasano A, Paparella G, Hallett M, Berardelli A. Redefining Bradykinesia. Mov Disord. 2023<sup>2</sup>



Aunque la EP es la causa más común de parkinsonismo, representando hasta el 85% de los casos, es importante tener en cuenta que este síndrome también puede ser provocado por una amplia variedad de otras etiologías (ver tabla 2). Se debe realizar anamnesis detallada y examen físico completo, buscando características “atípicas” que nos orienten a una etiología distinta a la EP<sup>1,3</sup>.

**Tabla 2. Algunas causas de parkinsonismo**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enfermedad de Parkinson</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Esporádica</li><li>• Familiar (autosómica dominante o recesiva)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Otros parkinsonismos primarios</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Atrofia de múltiples sistemas</li><li>• Parálisis supranuclear progresiva</li><li>• Síndrome corticobasal</li><li>• Demencia con cuerpos de Lewy</li><li>• Degeneración lobar frontotemporal</li><li>• Enfermedades por priones</li><li>• Enfermedad de Huntington</li><li>• Enfermedad de Wilson</li><li>• Enfermedad de Fahr</li><li>• Neuroacantocitosis</li><li>• Neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa</li><li>• Distonía sensible a la dopamina (enfermedad de Segawa)</li><li>• Enfermedad de Alzheimer</li><li>• Ataxia espinocerebelosa tipos 2, 3 y 17</li></ul> |
| <b>Parkinsonismos secundarios</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Inducido por fármacos o sustancias psicoactivas</li><li>• Vascular</li><li>• Tóxico</li><li>• Metabólico</li><li>• Hidrocefalia de presión normal</li><li>• Tumores</li><li>• Infeccioso (postencefalítico, neurosífilis, toxoplasmosis)</li><li>• Postraumático</li><li>• Autoinmune/paraneoplásico</li><li>• Hematoma subdural crónico</li><li>• Funcional</li></ul>                                                                                                                                                                                                                |

**Fuente:** adaptado de Colosimo C. Handbook of Atypical Parkinsonism. Differential diagnosis of parkinsonism: A clinical approach. 2011<sup>3</sup>.

A continuación, se discutirán algunas generalidades de la EP y se darán algunas recomendaciones para el abordaje diagnóstico del paciente con parkinsonismo.

Enfermedad de Parkinson

Cuando nos enfrentamos a un paciente con parkinsonismo, la causa más probable será una enfermedad de Parkinson idiopática, cuyo diagnóstico es netamente clínico. En el 2015, la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS) propuso nuevos criterios en el que se definieron dos niveles de certeza diagnóstica (ver tabla 3) basándose de forma inicial y como prerrequisito, en el diagnóstico de parkinsonismo y posteriormente aplicando criterios de soporte, banderas rojas y criterios de exclusión absoluta<sup>4</sup>.

Tabla 3. Niveles de certeza diagnóstica para la EP

| Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| El diagnóstico requiere: <ul style="list-style-type: none"><li>1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta.</li><li>2. Al menos dos criterios de soporte.</li><li>3. Ausencia de banderas rojas.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Enfermedad de Parkinson clínicamente probable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| El diagnóstico puede realizarse si existe: <ul style="list-style-type: none"><li>1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta.</li><li>2. Presencia de banderas rojas que se compensan con criterios de soporte, es decir, si hay una bandera roja, debe haber al menos un criterio de soporte; si hay dos banderas rojas, se necesitan al menos dos criterios de soporte; si hay más de dos banderas rojas, no puede diagnosticarse una EP clínicamente probable.</li></ul> |

Fuente: adaptado de Bologna M, et al. Redefining Bradykinesia. Mov Disord. 2023<sup>2</sup>

La EP se caracteriza por la presencia de parkinsonismo de inicio insidioso y asimétrico, típicamente entre los 60 a 65 años<sup>1,5</sup>. Las manifestaciones motoras (bradicinesia, rigidez y temblor) suelen estar precedidas por una variedad de síntomas no motores (anosmia, alteraciones del sueño, estreñimiento, entre otras) que pueden aparecer incluso años antes<sup>1</sup>. El temblor se presenta hasta en el 80% de los pacientes y se observa de forma característica en reposo, con una frecuencia de 4 a 6 Hz, siendo menos marcado o desapareciendo con los movimientos y descrito como en “cuenta monedas”; su inicio es asimétrico, comprometiendo clásicamente el segmento distal de la extremidad superior antes de propagarse a la extremidad inferior ipsilateral y, posteriormente a las extremidades contralaterales<sup>3,5</sup>. Con respecto a la bradicinesia; es de anotar que en los pacientes con EP se observa una disminución en la velocidad o la amplitud a medida que los movimientos continúan, lo que se conoce como efecto de secuencia, característica que usualmente no se observa en los parkinsonismos de otras causas<sup>4</sup>. La terapia dopaminérgica, particularmente la levodopa, es muy efectiva para el manejo de los síntomas motores, y una respuesta clara y dramática a la misma es un criterio de soporte para el diagnóstico de EP<sup>4,5</sup>. Con la progresión de la enfermedad pueden aparecer fluctuaciones motoras (“desgaste” del



efecto de la levodopa) y discinesias, las cuales son características de la EP y típicamente no se observan en otros parkinsonismos<sup>5</sup>.

### **Enfoque inicial**

El abordaje de un paciente con parkinsonismo debe iniciar con una historia clínica detallada, prestando especial atención a la evolución temporal de la enfermedad, el patrón de progresión y la presencia de manifestaciones motoras y no motoras.

### **Algunos puntos importantes en la anamnesis son:**

*Historial médico y medicamentos:* es importante si se está considerando la posibilidad de un parkinsonismo inducido por fármacos, el cual, a diferencia de la EP, se presenta de forma subaguda, tiende a ser bilateral y simétrico y mejora con la suspensión del medicamento causante<sup>1,6</sup>. Los medicamentos que más se han asociado son los antidopaminérgicos, incluidos los neurolepticos y antieméticos. Sin embargo, el ácido valproico, el litio y los bloqueadores de canales de calcio como la cinarizina y flunarizina también lo pueden ocasionar<sup>6</sup>. Algunos de los factores de riesgo para desarrollar un parkinsonismo asociado a fármacos es la edad mayor, el sexo femenino, la disfunción cognitiva de base y las dosis mayores<sup>6</sup>.

*Exposición a toxinas:* algunas intoxicaciones pueden causar parkinsonismo secundario por eso se debe investigar por exposición a organofosforados, manganeso, metanol, monóxido de carbono y cianuro<sup>6,7</sup>.

*Consumo de drogas de abuso:* se ha descrito parkinsonismo secundario al consumo de 1-metil-4-fenil,6-tetrahidropiridina (MPTP), heroína, metanfetaminas, cannabinoides sintéticos e inhalación de solventes orgánicos.

*Progresión de la enfermedad:* la EP generalmente tiene un inicio insidioso, con una fase prodrómica que puede durar varios años seguida de las alteraciones motoras que progresan en décadas. Un curso rápidamente progresivo (en días, semanas o meses) es una bandera roja que debe hacer sospechar la presencia de otras condiciones, particularmente etiología paraneoplásica, autoinmune o enfermedad por priones. El parkinsonismo paraneoplásico raramente ocurre de forma aislada y suele acompañarse de otras manifestaciones neurológicas; los anticuerpos más frecuentemente implicados incluyen los anti-Ma2, anti-Ri y anti-CRMP5. Existen otros anticuerpos no asociados a neoplasias que también pueden ocasionar parkinsonismo; la enfermedad anti-IGLON5, que se caracteriza por anomalías del sueño prominentes, disfunción bulbar, ataxia, alteración cognitiva y disautonomía; hay que considerar otros anticuerpos como los anti-LGI1, anti-DPPX y anti-GAD. La enfermedad de Creutzfeld-Jakob puede presentarse como un parkinsonismo atípico, acompañado de un deterioro cognitivo rápidamente progresivo y mioclonías generalizadas<sup>1</sup>.

*Presencia de síntomas no motores:* la hiposmia se presenta hasta en el 80% a 100% de los pacientes con EP y suele ser de aparición temprana, mientras que en otros parkinsonismos no hay disfunción del olfato. Hasta en el 30% de los pacientes con EP puede haber un trastorno comportamental del sueño MOR, aunque en pacientes con atrofia de múltiples sistemas (AMS) es aún más frecuente; este trastorno permite que los pacientes representen físicamente sus sueños, que a menudo son vívidos o desagradables y los compañeros de cama suelen reportar vocalizaciones y movimientos anormales (sacudidas de las extremidades, agresiones, caídas de la cama). La disfunción autonómica es una característica clave en la AMS y puede ocurrir con una gravedad variable en la EP y otros parkinsonismos. Otras manifestaciones no motoras que podemos observar de forma variable en la EP y algunos parkinsonismos atípicos son las anomalías sensitivas y las alteraciones cognitivas o del comportamiento<sup>3</sup>.

*Historia familiar:* no se debe limitar a interrogar solo por parkinsonismo, sino que también se debería preguntar por familiares que presenten alteraciones en el equilibrio, temblor, disfunción cognitiva, trastornos psiquiátricos u otros trastornos del movimiento. Adicionalmente, se debe indagar por antecedentes de consanguineidad, pensando en algunas entidades que tienen una herencia autosómica recesiva<sup>1</sup>.

*Origen étnico:* puede orientar el diagnóstico, por ejemplo, algunas mutaciones en el gen LRRK2 son más comunes en la población judía asquenazí. La atrofia de múltiples sistemas de tipo cerebelosa (AMS-C) es más común que el tipo parkinsoniana en Japón, mientras que en los caucásicos es lo contrario<sup>1</sup>.

### Examen físico

El próximo paso es el examen neurológico completo, primero se debe evaluar la presencia de bradicinesia y de al menos otra característica entre temblor y rigidez para confirmar que el paciente realmente si tiene un parkinsonismo; posteriormente se deben buscar otras características que sugieran una etiología distinta a una EP, algunas de las cuales se mencionan en la tabla 4<sup>1,5</sup>.

Es importante tener en cuenta la distribución del parkinsonismo, como se ha mencionado, en la EP suele ser asimétrico con predominio en un hemicuerpo; si tenemos parkinsonismo bilateral y simétrico se debe pensar en otras causas como la atrofia de múltiples sistemas de tipo parkinsoniano (AMS-P) o la parálisis supranuclear progresiva (PSP)<sup>1</sup>. Si existe predominio por los miembros inferiores con marcada alteración para la marcha y compromiso mínimo en los miembros superiores, se debe pensar en parkinsonismo de origen vascular; este puede presentarse de forma aguda o subaguda secundario a un evento vascular único con una lesión con ubicación que explique la aparición del parkinsonismo; puede ser insidioso en relación con la presencia de lesiones de sustancia blanca o presentarse como un síndrome mixto causado por lesiones en sustancia blanca y componente neurodegenerativo<sup>6</sup>.

Se debe evaluar la presencia de otras características motoras. Los pacientes con parkinsonismo





pueden tener disminución de la expresión facial. En la PSP los pacientes pueden tener una mirada fija, con ojos abiertos, que da un aspecto facial de sorpresa o miedo y que resulta más llamativa que la hipomimia observada en la enfermedad de Parkinson (EP)<sup>6</sup>.

La expresión facial conocida como risa sardónica es un rasgo distintivo de la enfermedad de Wilson, observándose alrededor del 70% de los casos. Cuando los pacientes presentan movimientos involuntarios de los labios habrá que sospechar parkinsonismo inducido por fármacos, especialmente por neurolepticos<sup>1,3</sup>.

Con respecto a las anomalías oculomotoras, en la PSP existe parálisis de la mirada vertical que se precede por enlentecimiento de las sacadas verticales selectivamente hacia abajo; adicionalmente, pueden presentar ondas cuadradas (poco comunes en la EP), insuficiencia de convergencia, reducción de la frecuencia de parpadeo, blefaroespasma y apraxia de la apertura palpebral que se acompaña de elevación compensatoria de las cejas con hiperactividad de los músculos frontal y prócer. En la AMS, las anomalías oculomotoras pueden incluir ondas cuadradas (debido a inestabilidad en la fijación), nistagmo, y dismetría ocular, que puede incluir sacadas hipométricas o hipermétricas, aunque con velocidad y latencia normales<sup>1,3</sup>.

**Tabla 4. Características que sugieren parkinsonismos atípicos y secundarios**

| Característica                                                                                                     | Diagnóstico sugestivo                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Parkinsonismo bilateral simétrico en todo el curso de la enfermedad                                                | AMS-P, PSP, parkinsonismo inducido por fármacos                         |
| Inestabilidad postural temprana con caídas frecuentes (primeros tres años)                                         | PSP, AMS-P                                                              |
| Marcha atáxica con aumento de la base de sustentación                                                              | AMS, ataxias espinocerebelosas                                          |
| Progresión rápida a trastorno de la marcha con requerimiento de silla de ruedas en los (primeros cinco años)       | AMS-P, PSP, SCB, parkinsonismo vascular, hidrocefalia de presión normal |
| Deterioro cognitivo o neuropsiquiátrico temprano                                                                   | Demencia con cuerpos de Lewy, PSP                                       |
| Estridor o suspiros inspiratorios frecuentes                                                                       | AMS-P                                                                   |
| Disfunción bulbar (disfonía, disartria o disfagia grave) en los (primeros cinco años)                              | AMS-P, PSP, SCB                                                         |
| Ausencia de progresión de síntomas o signos motores que no se explique por el tratamiento                          | Temblor esencial, parkinsonismo inducido por fármacos, funcional        |
| Disfunción autonómica grave (primeros cinco años)                                                                  | AMS-P                                                                   |
| Alteración en la sensibilidad cortical, apraxia, distonía en una extremidad (asimétrico)                           | SCB                                                                     |
| Parálisis de la mirada vertical hacia abajo o enlentecimiento de las sacadas verticales selectivamente hacia abajo | PSP                                                                     |

| Característica                                                                  | Diagnóstico sugestivo |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Apraxia de la apertura palpebral                                                | PSP                   |
| Antecollis desproporcionada (primeros diez años)                                | AMS-P                 |
| Signos de motoneurona superior sin una explicación definida                     | AMS-P                 |
| Anillos de Kayser-Fleischer<br>(anillo dorado o marrón en la córnea periférica) | Enfermedad de Wilson  |
| Cataratas de inicio temprano                                                    | Enfermedad de Wilson  |

AMS-P: atrofia de múltiples sistemas de tipo parkinsoniano. PSP: parálisis supranuclear progresiva. SCB: síndrome corticobasal.

Fuente: adaptado de Bologna M, Espay A, Fasano A, Paparella G, Hallett M, Berardelli A. Redefining Bradykinesia. Mov Disord. 2023.<sup>2</sup>.

Síntomas y signos sistémicos

Enfermedad hepática: la presencia de disfunción hepática asociada a parkinsonismo obliga a considerar principalmente la enfermedad de Wilson, en la cual existe un trastorno del metabolismo del cobre y tiene herencia autosómica recesiva. Se puede presentar a cualquier edad, pero la mayoría de los casos se diagnostican entre los 5 y 35 años. De forma característica, la manifestación inicial suele ser la disfunción hepática y posteriormente aparecen los síntomas neurológicos. El parkinsonismo es usualmente simétrico y de tipo acinético-rígido. Otras características adicionales incluyen: temblor, distonía, ataxia, disfagia, disartria, anillos de Kayser-Fleischer y cataratas en girasol<sup>8</sup>.

Entre el 1% y el 2% de los pacientes con falla hepática crónica o derivación portosistémica pueden presentar degeneración hepatocerebral adquirida por acumulación de manganeso en los núcleos basales. La forma de presentación más común es el parkinsonismo. Se asocia con alteraciones de la marcha temprana y disfunción cognitiva; también puede acompañarse de distonía, ataxia y signos de motoneurona superior. En la resonancia magnética (RMN) cerebral se observa de forma característica hiperintensidades en las secuencias T1 en los globos pálidos<sup>7</sup>.

Organomegalia: la presencia de hepatoesplenomegalia sugiere considerar el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher, el cual es un trastorno de almacenamiento lisosomal que confiere mayor riesgo para desarrollar EP<sup>1</sup>.

Ayudas diagnósticas

Las neuroimágenes estructurales, en especial la RMN, en ocasiones se utilizan en la evaluación del paciente con parkinsonismo. Si bien, usualmente es normal en la EP, es útil para evaluar causas de parkinsonismo secundario como la presencia de lesiones estructurales o hidrocefalia normotensiva, determinar la carga de enfermedad vascular (especialmente en parkinsonismo de predominio en miembros inferiores) y buscar signos que sugieran un síndrome parkinsoniano atípico<sup>1</sup>.



La tomografía computarizada por emisión de fotón único con transportador de dopamina (DAT-SPECT) identifica la degeneración nigroestriatal. Es una herramienta que en ocasiones se utiliza en el enfoque diagnóstico de pacientes con parkinsonismo ya que puede ayudar a diferenciar entre la EP o parkinsonismos atípicos y condiciones en las que no hay déficit dopaminérgico presináptico como el temblor esencial, parkinsonismos vasculares e inducidos por fármacos, aunque los resultados pueden llevar a confusión<sup>1,9</sup>.

## Conclusión

El parkinsonismo está caracterizado principalmente por síntomas motores como la bradicinesia, el temblor o la rigidez, es un síndrome clínico que puede tener múltiples etiologías. Si bien las neuroimágenes estructurales o el DAT-SPECT son útiles para reducir las opciones diagnósticas, el interrogatorio detallado y el examen clínico centrado en signos específicos continúa siendo lo primordial para garantizar el diagnóstico certero y, con ello, un tratamiento efectivo. En este sentido, es crucial adoptar el método sistemático y estructurado en el enfoque de los pacientes con parkinsonismo.

## Referencias bibliográficas

1. Mulroy E, Stamelou M, Bhatia K. How to approach a patient with parkinsonism - red flags for atypical parkinsonism. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149: 1-34. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.001>.
2. Bologna M, Espay A, Fasano A, Paparella G, Hallett M, Berardelli A. Redefining Bradykinesia. *Mov Disord*. 2023;38(4): 551-7. <https://doi.org/10.1002/mds.29362>.
3. Colosimo C. Handbook of Atypical Parkinsonism. Differential diagnosis of parkinsonism: A clinical approach. Editor(es). Colosimo C, Riley D, Wenning G. Cambridge University Press; 2011. p. 126-141. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511920936.008>.
4. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12): 1591-601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
5. Keener A, Bordelon Y. Parkinsonism. *Semin Neurol*. 2016;36(4): 330-4. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585097>.
6. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149: 377-418. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.010>.
7. Berlot R, Pavlović A, Kojović M. Secondary parkinsonism associated with focal brain lesions. *Front Neurol*. 2024;15: 1438885. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1438885>.
8. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: an Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021;10: 5097. <https://doi.org/10.3390/jcm10215097>.
9. Palermo G, Ceravolo R. Molecular Imaging of the Dopamine Transporter. *Cells*. 2019;8(8): 872. <https://doi.org/10.3390/cells8080872>.

# Enfoque del paciente con temblor

**Omar Fredy Buriticá Henao**

*MD., Neurólogo Clínico - U.deA.*

*MSc. en Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento - Queen Square*

**Sara Osorio Tamayo**

*MD., Residente de Neurología Clínica - U.deA.*

El temblor es una queja clínica bastante frecuente ya que todos los seres humanos temblamos. Se define como un movimiento rítmico, involuntario, y oscilatorio que es producido por contracciones alternantes o sincrónicas de músculos antagonistas de al menos una región funcional del cuerpo<sup>1</sup>. Es la forma de movimientos involuntarios más común y solo una minoría requiere de atención médica.

Es importante tener en cuenta que las extremidades y la cabeza cuando no están apoyadas exhiben un ligero temblor denominado “temblor fisiológico” que generalmente no es visible o sintomático, a menos que se vea agravado por la fatiga o la ansiedad, mientras que el “temblor patológico” suele ser visible y persistente<sup>1</sup>.

## Clasificación

Se han tenido en cuenta sus diferentes características como fenomenología, distribución topográfica, frecuencia y etiología. La clasificación propuesta tiene dos ejes principales: las características clínicas y las etiológicas<sup>2</sup>. Este enfoque fue diseñado para facilitar la recopilación de información clínicamente importante de los pacientes con temblor y como herramienta para el diagnóstico clínico<sup>2</sup>. Un síndrome puede tener múltiples etiologías, y una etiología particular puede producir múltiples síndromes clínicos.

## Enfoque

El primer paso incluye una historia clínica detallada donde se preste especial atención a la forma de inicio y evolución temporal, factores atenuantes y agravantes, exposición a fármacos en los días o meses previos a la aparición del temblor, tóxicos o sustancias que pueden empeorar el temblor, antecedentes familiares<sup>1</sup>.

La observación de la fenomenología del temblor debe hacerse antes que el paciente entre al consultorio mediante su postura y forma de sentarse. Debe observarse la expresión facial en busca de hipomimia, la espontaneidad global en los movimientos, determinar si el temblor es rítmico, características como amplitud y frecuencia; evaluar el área afectada y su extensión, si se presenta de reposo o con la acción, reemergente o no, si hace posturas anormales<sup>1</sup>.



Los pacientes con *temblor funcional* pueden parecer relativamente indiferentes ante la magnitud del temblor, desde la conversación con el paciente, puede observarse que una vez se distrae, el movimiento cesa<sup>1</sup>. Luego se debe provocar el temblor cinético con pruebas como dibujar una espiral, sostener un objeto como un pocillo, escribir una oración, y la prueba dedo-nariz<sup>1</sup>.

**Edad de inicio:** es importante para guiar el diagnóstico y se sugiere categorizar en los siguientes grupos de edad: infancia (desde el nacimiento hasta los 2 años); niñez (3 a 12 años); adolescencia (13 a 20 años); adultez temprana (21 a 45 años); adultez media (46 a 60 años); y adultez tardía (>60 años)<sup>3</sup>. Sin embargo, la edad de inicio siempre debe documentarse con la mayor precisión posible.

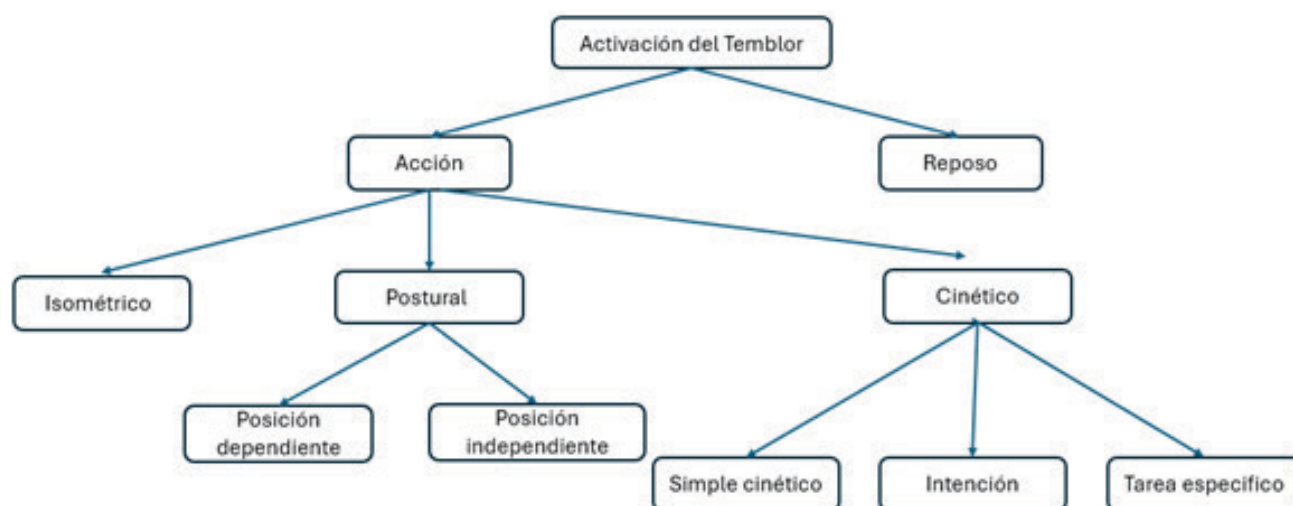
**Distribución anatómica:** debe documentarse cuidadosamente<sup>3</sup>. El temblor puede ser *focal*; solo se ve afectada una región del cuerpo (p. ej. la voz, la cabeza, la mandíbula, una extremidad, etc.); *segmentario*, cuando dos o más partes contiguas del cuerpo superior o inferior están afectadas (p. ej. la cabeza y el brazo); *hemitremor*, cuando un lado del cuerpo está afectado y *generalizado*, cuando el temblor afecta la parte superior e inferior del cuerpo<sup>3</sup>. El temblor en las extremidades inferiores o el tronco durante la bipedestación se denomina *temblor ortostático*<sup>3</sup>.

**Condiciones de activación:** las dos clasificaciones principales son *temblor de reposo* y *temblor de acción*<sup>3</sup>. Estos últimos incluyen temblores posturales, cinéticos (simples e intencionados), de tarea específicos e isométricos (ver figura 2).

- El temblor de reposo: ocurre en una parte del cuerpo que no se activa voluntariamente. Debe evaluarse cuando el paciente está tratando de relajarse y así relajar la parte del cuerpo afectada<sup>2</sup>. En la enfermedad de Parkinson (EP), la amplitud del temblor de reposo casi siempre disminuye o se suprime, al menos transitoriamente, durante los movimientos voluntarios dirigidos a un objetivo, y la amplitud del temblor suele aumentar durante el estrés mental (p. ej. contando hacia atrás)<sup>3</sup>.
- Los temblores de acción: se produce mientras se mantiene voluntariamente una posición contra la gravedad (*temblor postural* y *temblor ortostático*) o durante cualquier movimiento voluntario (*temblor cinético*)<sup>3</sup>. El temblor cinético se subdivide en *cinético simple*, donde el temblor es aproximadamente el mismo a lo largo de un movimiento (p. ej. agitarse con las manos a una velocidad lenta), y de *intención*, se produce aumento *in crescendo* en el temblor a medida que la parte del cuerpo afectada se acerca a su objetivo visual<sup>3</sup>.

Otras formas de temblor de acción son el *temblor postural específico de la posición*, cuando se mantiene una posición o postura específica, y el *temblor cinético de tarea específico*, que ocurre durante una tarea específica, como escribir<sup>3</sup>. El *temblor isométrico* se produce durante una contracción muscular contra un objeto rígido e inmóvil, como cuando se cierra el puño o se aprietan los dedos de un examinador<sup>3</sup>.

Figura 2. Condiciones de activación



Fuente: Louis E. Tremor. Continuum (Minneapolis Minn). 2019<sup>3</sup>.

**Frecuencia del temblor:** se usa comúnmente para caracterizarlo, pero con algunas excepciones, no es muy útil en el diagnóstico porque la frecuencia de la mayoría de los temblores patológicos es de 4 a 8 Hz, el temblor ortostático primario suele tener una frecuencia de 13 a 18 Hz, el componente neurogénico central del temblor fisiológico es de 8 a 12 Hz. Por lo tanto, la frecuencia del temblor a menudo se clasifica como <4, 4 a 8, 8 a 12 y >12 Hz. La frecuencia del temblor se mide con mayor precisión con un transductor de movimiento o electromiografía<sup>3</sup>.

## Síndromes de temblor

El síndrome que consiste solo en temblor se denomina *síndrome de temblor aislado*. El síndrome que consiste en temblor y otros signos sistémicos o neurológicos se denomina *síndrome de temblor combinado*. Los síndromes se definen con el propósito de facilitar la búsqueda de etiologías específicas<sup>1</sup>. A continuación algunos ejemplos:

**Temblor esencial (TE):** es un síndrome crónico, progresivo e idiopático que se presenta principalmente con un temblor de acción que afecta a los brazos, las manos y que interfiere con las tareas motoras cotidianas (componentes posturales y cinéticos)<sup>4</sup>. Es uno de los trastornos del movimiento más prevalentes, aumenta hasta el 5% en las personas mayores de 60 años y hasta el 20% en las personas >95 años<sup>5</sup>.

La definición más reciente requiere la presencia de un temblor aislado de los brazos y las manos durante al menos tres años que puede o no estar acompañado de un temblor en la cabeza, la voz o las extremidades inferiores y ausencia de otros signos neurológicos, como distonía, ataxia o parkinsonismo<sup>6</sup>. Si otros signos neurológicos comienzan a presentarse, independientemente de si ocurren temprano en el curso o más tarde después de tres años, los síntomas deben etiquetarse como un *síndrome de temblor combinado*<sup>4</sup>.



El temblor de la cabeza inicia con un movimiento sutil en el plano horizontal (“no-no”) o vertical (“sí-sí”), pero con el tiempo puede tornarse más complejo e incluir varios planos, ocurre al sentarse, pararse y caminar, pero tiende a desaparecer al acostarse<sup>6</sup>. El temblor de la mandíbula se presenta con la boca abierta o el habla, a diferencia del temblor mandibular parkinsoniano que aparece con la boca cerrada y la mandíbula relajada<sup>6</sup>.

En algunos casos, el 20% de los pacientes con TE se manifiesta durante el reposo, especialmente en los casos de larga evolución. Sin embargo, el temblor suele afectar solo a los brazos y no debe presentarse bradicinesia o rigidez, en cuyo caso se clasificaría como un parkinsonismo<sup>5</sup>. Por otro parte se ha introducido el concepto de “*temblor esencial-plus*”, que se refiere a un temblor que reúne las características mencionadas de TE pero que tiene otros signos neurológicos sutiles que no son lo suficientemente concluyentes para clasificarlo como otro tipo de trastorno del movimiento<sup>7</sup>. Estos signos consisten en alteración de la marcha en tándem, quejas leves de memoria y posturas distónicas dudosas o muy sutiles.

Muchos investigadores han expresado su preocupación por el término porque no se sabe si el *temblor esencial plus* es biológicamente distinto del temblor esencial, por lo tanto, recomendamos que el clínico continúe documentando las características neurológicas observadas durante el examen físico<sup>5</sup>.

El manejo farmacológico se realiza siempre y cuando se considere incapacitante en actividades de la vida diaria o cause limitación social ya que su eficacia es limitada<sup>5</sup>. Los medicamentos de primera línea son propranolol (60 a 200 mg al día) y la primidona (250 a 750 mg al día), la efectividad en el mejor de los casos es moderada alcanzando una disminución en la amplitud del temblor de máximo el 70%. Sin embargo, hay pruebas que apoyan el uso de otros agentes farmacológicos como el topiramato con dosis diarias superiores a 200 mg, gabapentina (100 a 1800 mg al día) y el alprazolam es probablemente eficaz con la advertencia de que su uso puede estar limitado por el riesgo de dependencia<sup>6</sup>.

La intervención quirúrgica se recomienda para los síntomas que son refractarios a todos los medicamentos disponibles y funcionalmente incapacitantes<sup>7</sup>. Existen múltiples modalidades quirúrgicas, cada una con riesgos y beneficios que deben tenerse en cuenta. La *estimulación cerebral profunda* es el procedimiento quirúrgico más utilizado; la *talamotomía* implica la creación de una lesión con alto riesgo de complicaciones graves (disartria, disfagia y ataxia). El pronóstico del temblor esencial es variable<sup>5</sup>. En general, se ha descrito una tasa de progresión entre el 2% y 5% por año y, en los casos de inicio tardío (después de los 60 años) tienden a progresar más rápidamente.

**Temblor fisiológico:** no suele ser visible fácilmente porque su amplitud es muy baja<sup>2</sup>. Cuando se hace visible debido al aumento de la actividad simpática se denomina *temblor fisiológico aumentado*, siendo la causa más común de un temblor postural o cinético fino en las manos y los dedos, es simétrico y tiene baja amplitud y alta frecuencia (8 a 12 Hz).

Cuando existe sospecha de temblor fisiológico exagerado deben buscarse los precipitantes como trastornos endocrinos (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo), metabólicos (hipoglucemia, hiponatremia,



falla renal y hepática), exposición a sustancias (cafeína, nicotina, cocaína) y la exposición a medicamentos (teofilina, anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, ISRS, litio, ácido valproico, amiodarona, glucocorticoides, inmunosupresores, quimioterapéuticos, entre otros)<sup>3</sup>. Estos pacientes no requieren ser investigados más a fondo es potencialmente reversible si se elimina la causa del temblor<sup>2</sup>.

Este es el principal diagnóstico diferencial del TE; y a diferencia del TE no existen componentes de intención ni de reposo, la frecuencia tiende a ser más alta (hacia los 12 Hz) y la amplitud menor; en cuanto al patrón temporal; el temblor fisiológico exagerado no tiene duración larga (mayor a tres años) y existe asociación clara entre el contexto general que provoca el temblor y la aparición de los movimientos<sup>3</sup>.

**Temblor inducido por fármacos:** la edad avanzada y el consumo de múltiples drogas es un fuerte factor de riesgo. El temblor inducido por fármacos puede presentarse como temblor de reposo o acción<sup>3</sup>. La forma más común es el temblor fisiológico aumentado debido a los medicamentos mencionados.

Algunas claves para sospechar el temblor inducido por fármaco son: inicio posterior a la ingesta de la medicación (algunos se inducen gradualmente durante varios meses después), relación con la dosis, cesa el temblor al suspender la medicación, o al mantener una dosis estable no varía<sup>3</sup>. Es importante la evaluación longitudinal de la evolución. En estos casos, si la dosis del medicamento causal permanece estable, no debe haber progresión de los síntomas<sup>3</sup>. Si hay empeoramiento progresivo es posible que exista un proceso neurológico subyacente (como enfermedad de Parkinson o temblor esencial)<sup>3</sup>.

En el caso del temblor de reposo (parkinsoniano) inducido por medicamentos bloqueadores dopaminérgicos, hay una disfunción suficiente inducida por los movimientos involuntarios y no es posible la reducción o suspensión del medicamento (p. ej. en el contexto de una psicosis activa), puede intentarse tratamiento sintomático con carbidopa-levodopa, amantadina o medicamentos anticolinérgicos<sup>3</sup>.

**Temblor distónico:** según la Sociedad de Trastornos del Movimiento es un temblor en una parte del cuerpo afectado por la distonía, aunque este criterio es discutible, la experiencia clínica muestra en los pacientes con distonía focal o segmentaria que el temblor puede ocurrir en miembros que exhiben posturas o movimientos distónicos o en miembros que no los exhiben (cabeza, el brazo o la voz)<sup>3</sup>.

Es posible que los pacientes con distonía presenten una serie de temblores, el reto es diferenciar entre el TE y el temblor distónico; los pacientes con TE de larga duración y clínicamente avanzado pueden desarrollar una postura distónica leve de la mano durante la extensión del brazo; el diagnóstico resulta complicado por lo que hay que tomar en consideración la historia clínica, la evolución de los síntomas y el examen físico<sup>3</sup>.

El temblor distónico no es estrictamente rítmico ni oscilatorio, los pacientes con distonía pueden exhibir una variedad de posturas sostenidas o movimientos de torsión que aparecen en el cuello o durante la extensión del brazo que no ocurren en el *temblor esencial*<sup>3</sup>. Los pacientes con distonía pueden tener *temblor cervical* acompañada de torsión o inclinación, desviación espasmódica



o sostenida del cuello, hipertrofia de los músculos o sensaciones de tirón o dolor cervical; estas características clínicas no se presentan en pacientes con temblor esencial<sup>3</sup>.

Generalmente, aunque el TE se resuelve cuando el paciente está acostado boca arriba; el *temblor cefálico distónico* a menudo persiste y podría informar mejoría parcial con el consumo de alcohol<sup>3</sup>. Los síntomas también podrían mitigarse cuando la cabeza se mantiene en determinadas posiciones o a veces, el paciente puede tener un “truco sensorial” para la desaparición “mágica” de movimientos anormales o posturas<sup>3</sup>.

En el caso del *temblor distónico de la voz* se puede diferenciar del TE de la voz por la presencia de “geste maneuvers” como el cese del temblor al cambiar de tono o cantar. El manejo incluye anticolinérgicos, baclofeno, benzodiacepinas o betabloqueadores, con mejores resultados al usar toxina botulínica; en casos refractarios se plantea la cirugía funcional con estimulación cerebral profunda<sup>3</sup>.

**Temblor ortostático:** se define como un síndrome de temblor aislado y la queja principal de estos pacientes es el temblor en los miembros inferiores al estar de pie (evitan hacer filas), inestabilidad al pararse y desaparece al recostarse en la pared o sentarse; puede palparse, pero no es visible<sup>1</sup>. El diagnóstico necesita confirmación con registros de EMG que revelan temblor de 13 a 18 Hz entre las partes del cuerpo afectadas<sup>1</sup>. Respecto al tratamiento se han usado varios fármacos como clonazepam, gabapentina y carbidopa/levodopa con variable respuesta; también se han empleado otros como carbamazepina, propranolol, primidona, fenitoína, baclofeno y acetazolamida<sup>1</sup>.

El *temblor ortostático primario plus* ocurre en combinación con otras afecciones neurológicas (p. ej., demencia, EP y ataxia espinocerebelosa). La relación fisiopatológica entre el temblor ortostático primario y las otras afecciones no está clara<sup>1</sup>.

**Temblor funcional:** a menudo tiene un comienzo abrupto con un temblor máximo al inicio en lugar de un inicio insidioso, seguido de un curso lentamente progresivo como es típico de muchos trastornos orgánicos del temblor; además, el temblor puede fluctuar y tener períodos de remisión<sup>3</sup>. Tiene características no fisiológicas o inusuales (p. ej., el temblor puede exhibir frecuencia variable, cambiar de dirección o haber combinación inusual de temblores en reposo, posturales y cinéticos), muchos pacientes muestran agotamiento excesivo durante el examen. Con frecuencia se presentan otros síntomas o signos neurológicos funcionales; características psiquiátricas como la depresión, pero su relación fisiopatológica con el temblor funcional no está clara<sup>3</sup>.

Durante la evaluación el examinador deberá sugestionar al paciente para lograr variabilidad en el síntoma e incluso lograr distracción suficiente para suprimir momentáneamente el síntoma. El tratamiento es multidisciplinario: psiquiatría, terapia psicológica de corte conductual y neurología<sup>3</sup>.

**Temblor cerebelar:** se ha utilizado clásicamente para describir el temblor que ocurre en pacientes con ataxias espinocerebelosas y otros trastornos clásicos que se originan en el cerebelo<sup>3</sup>.

El temblor cerebeloso se ha equiparado con el temblor intencional, el cual ocurre con el movimiento dirigido al objetivo (p. ej., maniobra del dedo a la nariz) y empeora al acercarse a un objetivo. Sin embargo, no siempre se presentan exclusivamente como temblor intencional<sup>3</sup>. De hecho, la fenomenología clínica del temblor de origen cerebeloso es heterogénea, y se extiende más allá de la del temblor intencional; en el examen, los pacientes a menudo tienen otros signos cerebelosos (anomalías del movimiento ocular sacádico, disartria, ataxia de la marcha e hipotonía)<sup>3</sup>.

Se han utilizado varios medicamentos para tratar el temblor cerebeloso, aunque su eficacia es limitada<sup>3</sup>. El tratamiento más eficaz para casos graves es la cirugía de estimulación cerebral profunda talámica.

**Temblor mesencefálico o de Holmes:** en la mayoría de los casos es unilateral y tiene tres componentes: temblor de reposo, postural y cinético/intencional<sup>3</sup>.

En algunos casos, el temblor es grave e incapacitante y hace que la extremidad afectada quede inútil<sup>3</sup>. Por lo general, también se presentan otros signos neurológicos como hemiparesia, anomalías de los nervios craneales, ataxia, hipoestesia y distonía que afectan la misma región del cuerpo que el temblor<sup>3</sup>, este puede ocurrir en una variedad de entornos clínicos (p. ej., en el contexto de ACV, traumatismo craneal, esclerosis múltiple, entre otros).

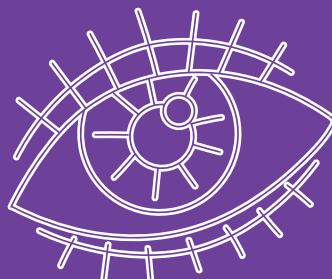
En las imágenes cerebrales está a menudo una lesión no siempre presente en la región pontina o mesencéfalo, que afecta los tractos de salida cerebelosos y las fibras nigroestriadas dopaminérgicas, las lesiones a menudo ocurren en otros lugares (p. ej., el tálamo)<sup>3</sup>. El tratamiento con carbidopa/levodopa (25 mg/100 a 250 mg/1000 mg/día) es beneficioso ya que mejora los tres componentes del temblor (en reposo, postural y cinético).

### Referencias bibliográficas

1. Bhatia K, Bain P, Bajaj N, Elble R, Hallett M, Louis E, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. J Mov Disord. 2018;33(1): 75-87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>.
2. Park J. Functional Movement Disorders: Updates and Clinical Overview. J Mov Disord. 2024; 17(3): 251-261. <https://doi.org/10.14802/jmd.24126>.
3. Louis E. Tremor. Continuum (Minneapolis, Minn). 2019;25(4): 959-75. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000748>.
4. Bhatia K, Bain P, Bajaj N, Elble R, Hallett M, Louis E, 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. 2017;33(1): 75-87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>.
5. Shukla A. Diagnosis and Treatment of Essential Tremor. Continuum (Minneapolis, Minn). 2022; 28(5): 1333-49. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001181>.
6. Okelberry T, Lyons K, Pahwa R. Updates in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2024;122: 106086. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106086>.
7. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. N Engl J Med. 2018;378(19): 1802-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1707928>.



# Otros



## Enfoque práctico del síndrome vestibular agudo

**Alejandra Cardona Tamayo**

MD., U. Pontificia Bolivariana

**Dahian David Valencia Ríos**

MD., Neurólogo Clínico – U.deA.

*“La esencia, las capacidades de una persona y la vida misma se disuelven en el tiempo que tarda un parpadeo. Como si de un pequeño reloj de arena se tratara, las neuronas, el tiempo propio y el alma de un ser humano discurren velozmente en el silencioso instante de instauración de un ataque cerebrovascular. Son contados los segundos y minutos con los que se dispone para intervenir, por lo que, el médico se convierte en el relojero, cuyo conocimiento o desconocimiento permitirá dilatar o acortar el tiempo. En resumidas cuentas, el cerebro no es otra cosa más que una fábrica de tiempo”.*

Dahian V.

El mareo y el vértigo son motivos frecuentes en la consulta del médico de urgencias y de consulta externa, casi el 100% de las personas los ha experimentado por lo menos una vez en la vida. Se estima que los mareos representan entre el 3,3% y 4,4% de las visitas a urgencias<sup>1-3</sup>. Sin embargo, pese a su frecuencia es poco lo que se enseña en las escuelas de medicina sobre su abordaje a profundidad, y al tener un amplio espectro de diagnósticos diferenciales (pues ninguna causa única representa más del 5% al 10% de los casos)<sup>1,4,5</sup>, hace que sea todo un desafío su diagnóstico carente de certezas.

La importancia de este tema no radica únicamente en su frecuencia de presentación ya que la mayoría de las causas del síndrome vestibular agudo (SVA) obedece a etiologías benignas; sin embargo, más del 15% de los pacientes que ingresan a urgencias por mareo tienen condición potencialmente fatal o incapacitante (p. ej. accidente cerebrovascular -ACV-)<sup>1</sup>, incluso pueden presentarse como mareo aislado, por esta razón, el personal médico debe estar capacitado adecuadamente en el abordaje del síndrome vestibular (SV) para identificar la posible etiología y dar manejo oportuno y apropiado<sup>1</sup>.

La intención de este capítulo es ilustrar de forma práctica y sencilla el abordaje diagnóstico del SVA; entendiendo los signos y síntomas en conjunto para su adecuada interpretación y diferenciar una condición benigna de una peligrosa en este contexto. Se recomienda al lector, revisar la fisiología y semiología del sistema vestibular, así como los síndromes de fosa posterior para mejor comprensión y aprovechamiento del capítulo.



### Definiciones

No existe un término universal que pueda ser utilizado para describir la sensación derivada de una percepción alterada del equilibrio o la orientación espacial, la cantidad de palabras utilizadas es tan amplia como la cantidad de culturas en el mundo, e incluso, puede verse afectada por el nivel de alfabetismo de cada individuo; algunas de las descripciones utilizadas en nuestro medio incluyen: "inestabilidad", "tontina", "vacío", "malestar", "pesadez", "borrachera", "mareo" y "vértigo"; estos dos últimos términos hacen parte de lo que se denomina actualmente como SV, el cual se divide en base al patrón temporal y los desencadenantes del cuadro en las siguientes categorías: síndrome vestibular agudo (en el cual se hará el enfoque principal); síndrome vestibular episódico (SVE) que puede ser desencadenado (SVE<sub>d</sub>) o espontáneo (SVE<sub>e</sub>) y; síndrome vestibular crónico<sup>3</sup>. Si bien el abordaje del paciente debe realizarse independiente del término que use el paciente, es importante tener en cuenta algunas definiciones tales como vértigo, mareo, síncope, presíncope e inestabilidad<sup>3,6</sup>(ver tabla 1).

**Tabla 1. Definiciones del Consenso Internacional para los principales síntomas vestibulares**

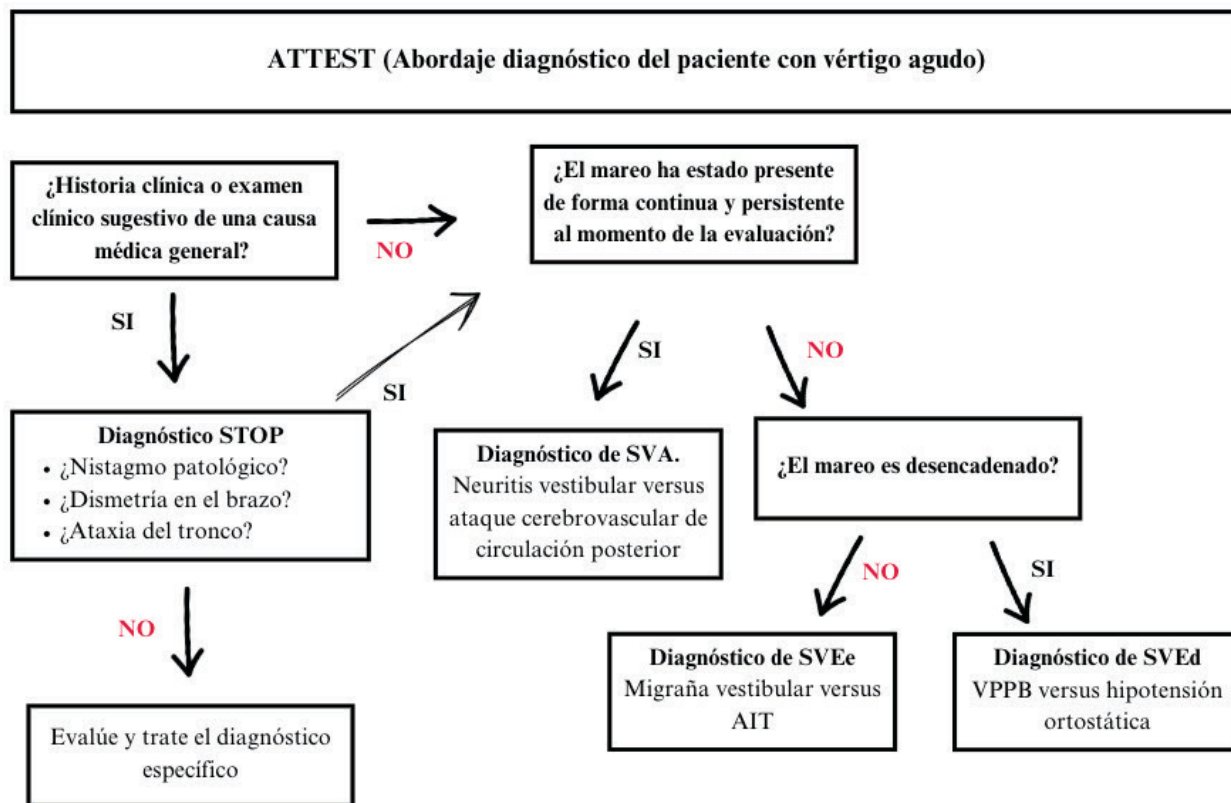
|                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vértigo: es la sensación ilusoria rotacional o de movimiento (cabeza, cuerpo o entorno).                                                                      |
| Mareo: sensación alterada de los sentidos no relacionada con sensación de movimiento. Alteración de la orientación espacial.                                  |
| Presíncope: síntomas previos al síncope. Pueden incluir aturdimiento extremo o sensaciones visuales, p. ej. "visión de túnel".                                |
| Síncope: pérdida transitoria de la conciencia por hipoperfusión cerebral, caracterizada por inicio rápido corta duración, y recuperación espontánea completa. |
| Inestabilidad: interpretado como desequilibrio en cualquier posición corporal. Engloba una miscelánea de etiologías distintas a los anteriores.               |

**Fuente:** adaptada de TiTrATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. Neurol Clin. 2015<sup>3</sup>.

Newman-Toker y colaboradores<sup>2</sup> realizaron un estudio de corte transversal con pacientes que consultaron por mareo, vértigo o síntomas similares a urgencias, se reportó que la mitad cambió el tipo de síntoma cuando se les preguntó de forma secuencial durante su ingreso y estancia hospitalaria. Asimismo, documentaron que el patrón temporal y los desencadenantes fueron más consistentes en el tiempo<sup>2</sup>. El enfoque del paciente con SV no debería condicionarse por la percepción subjetiva del paciente por describirse de manera inespecífica<sup>2,7,8</sup>. Se han propuesto diferentes estrategias diagnósticas basadas en el tiempo, los desencadenantes, el contexto y los hallazgos oculomotores

del examen clínico<sup>9-13</sup>. Nuevos enfoques como el ATTEST (ver figura 1) y el TiTrATE (*triage, timing, triggers, targeted examination, test*)<sup>3</sup> surgieron con el fin de facilitar el enfoque diagnóstico, usar la menor cantidad de recursos, disminuir el consumo innecesario de ayudas diagnósticas si no lo requieren y cambiar el enfoque tradicional<sup>6</sup> en el que se creía que vértigo era igual a alteración vestibular, inestabilidad se asociaba específicamente a problemas del sistema nervioso central (SNC), pre síncope a un origen cardiovascular y mareo a una causa metabólica o psiquiátrica<sup>2</sup>.

**Figura 1. Abordaje diagnóstico del paciente con vértigo agudo**



**Fuente:** adaptada de Jonathan A. A new diagnostic approach to the adult patient with acute dizziness. J Emerg Med. 2017<sup>12</sup>.

Antes de enfocar un paciente dentro de los diferentes síndromes vestibulares es necesario valorar a cada paciente de forma integral; estricta historia clínica, examen físico completo con examen neurológico para descartar causas evidentes y susceptibles de recibir manejo en el servicio de urgencias que puedan explicar la sintomatología (arritmias cardíacas, intoxicación aguda, trauma, hipovolemia, tromboembolismo pulmonar, síndrome coronario agudo, fiebre, hemorragia, hipotensión arterial de cualquier origen, hipoglucemia, entre otras)<sup>3</sup>. Este enfoque disminuye la probabilidad de tener falsos





positivos y evita al médico invertir tiempo innecesario en enfoques inadecuados (ver tabla 2).

| Signo o síntoma                     | Posibles diagnósticos                                                                                               |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alteración del estado de conciencia | Encefalopatía de Wernicke, intoxicación por licor u otras sustancias, ACV, encefalitis, encefalopatía hipertensiva. |
| Síncope                             | Síncope vasovagal, crisis convulsiva, HSA, arritmias, SCA, TEP.                                                     |
| Cefalea                             | ACV, meningitis, disección vascular craneocervical, migraña vestibular, hemorragia subaracnoidea.                   |
| Cervicalgia                         | Disección de arteria vertebral.                                                                                     |
| Dolor torácico                      | SCA, disección de aorta, neumonía.                                                                                  |
| Disnea o palpitaciones              | TEP, neumonía, anemia, arritmias.                                                                                   |
| Fiebre                              | Sepsis, meningitis, mastoiditis, encefalitis.                                                                       |
| Glucemia anormal                    | Cetoacidosis diabética, hipoglicemia sintomática.                                                                   |

TEP – tromboembolismo pulmonar; HSA – hemorragia subaracnoidea; SCA – síndrome coronario agudo; ACV – ataque cerebrovascular.

Fuente: adaptada de TITRATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. Neurol Clin. 2015<sup>3</sup>.

**Tabla 2. Hallazgos asociados a vértigo o mareo en urgencias**

**Síndrome vestibular episódico (SVE)**

Es un complejo sintomático donde lo principal es la duración del mareo o el vértigo que puede ser de segundos a minutos en la mayoría de los casos, puede subclasificarse según la presencia o ausencia de un factor desencadenante: SVE<sub>d</sub> y SVE<sub>e</sub>, en el espontáneo no hay maniobra o situación evidente que actúe como disparador del síntoma. En este escenario, la duración aislada de cada episodio es más importante que el tiempo total de la enfermedad<sup>3</sup>.

En relación con el SVE<sub>d</sub>, las principales causas son: el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) y la hipotensión ortostática (OH), ambas patologías cuentan con maniobras específicas para desencadenar el síntoma y hacer el diagnóstico<sup>3,14</sup>.

La etiología del VPPB ocurre por afectación de los canales semicirculares de los cuales el posterior es el más frecuentemente afectado, se debe hacer la maniobra de Dix-Hallpike<sup>4</sup>. Para la OH se utiliza la maniobra de ortostatismo. En caso de que ambas maniobras sean negativas se deben practicar otras maniobras para detectar una posible afectación del canal semicircular lateral<sup>4</sup> y según el resultado valorar la necesidad de remisión a otorrinolaringología para una revisión más exhaustiva.

La naturaleza subjetiva del síntoma y la ausencia de desencadenantes evidentes hacen del SVE<sub>e</sub> un escenario con mayor dificultad diagnóstica ya que tiene como base el relato del paciente. En la tabla 3 se resumen las principales características de sus etiologías más frecuentes: migraña vestibular (ver

tabla 4), enfermedad cerebrovascular (ataque isquémico transitorio -AIT- vertebrobasilar (ver tabla 5),

| Entidad               | Características                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Diagnóstico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Migraña vestibular    | Está relacionada con la migraña de tipo basilar, pero los episodios carecen de un segundo síntoma definitorio del tronco encefálico, como: diplopía, cuadriparesia o parestesias.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicar los criterios diagnósticos del ICHD-3</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                          |
| AIT vertebro basilar  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mayor riesgo de recurrencia y ACV comparado con AIT de circulación anterior. ABCD2 score &gt;3 (aunque puntuaciones bajas no necesariamente excluye recurrencia)</li><li>• Consideración especial en jóvenes ya que se suele minimizar su riesgo con base en los factores de riesgo CV. Considerar consumo de drogas y factores de riesgo para disección cervical.</li><li>• Puede presentarse con episodios aislados de mareos semanas o meses antes de establecerse un ACV. El mareo es el síntoma de presentación más común de la disección de la arteria vertebral</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Alto índice de sospecha</li><li>• Individualizar cada caso</li><li>• La sospecha de disección de arterias vertebrales puede darse con o sin traumatismo evidente. Buscar signos de compromiso de nervios craneales, síndrome de Horner e indagar por cefalea o cervicalgia unilateral.</li></ul> |
| Enfermedad de Ménière | <ul style="list-style-type: none"><li>• Causada por hidropesía endolinfática del sistema laberíntico del oído interno. Los síntomas suelen comenzar entre los 20 y 40 años. Solo se da en el 0,1% de la población.</li><li>• El 25% presenta la triada clásica de: tinnitus unilateral + hipoacusia neurosensorial reversible + sensación de plenitud aural.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Su diagnóstico es clínico</li><li>• SIEMPRE se debe realizar una audiometría.</li><li>• Diagnósticos diferenciales: migraña vestibular, Schwannoma vestibular, esclerosis múltiple, AIT, VPPB.</li></ul>                                                                                         |
| Trastorno de pánico   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Es la aparición súbita de miedo o malestar intenso o de malestar que alcanza su máxima expresión en minutos. Tiene síntomas autonómicos y fenómenos cognitivos (sensación de muerte inminente, despersonalización, miedo a volverse "loco", etc.)</li><li>• Se puede presentar con o sin hiperventilación</li><li>• Presencia de mareo con nadir rápido, pico usual a los 10 minutos</li><li>• Puede ser precipitado o espontáneo</li><li>• Síntomas clásicos pueden estar ausentes en hasta en 30% de casos.</li></ul>                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicar los criterios diagnósticos del DSM-5.</li><li>• Diagnósticos diferenciales: epilepsia de lóbulo temporal (hay alteración de la conciencia y dura segundos), hipoglicemia, arritmias cardiacas, feocromocitoma, AIT.</li></ul>                                                            |



| Entidad                     | Características                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Diagnóstico                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síncope mediado neuralmente | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida transitoria de la conciencia por hipoperfusión cerebral, caracterizada por un inicio rápido, corta duración y recuperación espontánea completa.</li> <li>• Lo más importante en este contexto es el pre-síncope (síntomas previos al síncope que pueden incluir aturdimiento extremo o sensaciones visuales, por ejemplo, "visión de túnel". El principal síntoma es el mareo como pródromo).</li> <li>• Buscar factores precipitantes, por ejemplo: dolor para el síncope vasovagal; micción/defecación para el síncope situacional.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Su diagnóstico es clínico, aunque en ocasiones se puede hacer uso de la prueba de mesa basculante.</li> <li>• Se debe excluir la etiología peligrosa como, por ejemplo, la presencia de arritmias cardíacas.</li> </ul> |

ACV – ataque cerebrovascular; AIT – ataque isquémico transitorio; VPPB – vértigo posicional paroxístico benigno; CV – cardiovascular; ICHD-3 - International Classification of Headache Disorders.

Fuente: elaboración propia.

enfermedad de Ménière, ataques de pánico y síncope neuralmente mediado<sup>3</sup>.

**Tabla 4. Criterios de migraña vestibular (ICHD-3)**

- A. Al menos 5 episodios que cumplan con los criterios C y D.
- B. Síntomas vestibulares de intensidad moderada a grave, duración de 5 minutos a 72 horas.
- C. Asociados a migraña o con historia previa de migraña con o sin aura.
- D. Al menos la mitad de los episodios están asociados con al menos una de las siguientes tres características migrañosas:
  - Cefalea con al menos dos de las siguientes características:
    - a) Unilateral
    - b) Pulsátil
    - c) Intensidad moderada o grave
    - d) Agravación por la actividad física rutinaria
  - Fotofobia y fonofobia
  - Aura visual

Fuente: "International Classification of Headache Disorders (ICHD-3)".

### Tabla 3. Principales causas del SVAe

### Tabla 4. Criterios de migraña vestibular

Tabla 5. Características clínicas del AIT vertebrobasilar

| Tipo de déficit                   | Hallazgo                                                                                  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Déficit motor y de coordinación   | Paresia contralateral, bilateral o alternante, sensación de “torpeza” o documentar ataxia |
| Déficit sensitivo                 | Hipoestesia/anestesia/hipoalgesia contralateral, bilateral o alternante, parestesias      |
| Déficit en el lenguaje o el habla | Disartria                                                                                 |
| Oculomotor y visión               | Diplopía, recortes campimétricos                                                          |
| Otros                             | Combinación de todo lo anterior                                                           |

AIT – ataque isquémico transitorio.

Nota: el vértigo transitorio, la diplopía, la disartria o la disfagia por sí solos no son suficientes para establecer un diagnóstico de ataque isquémico transitorio del territorio de la arteria vertebrobasilar

Fuente: tomado y traducido Brazis P, Masdeu J, Biller J. Localization in clinical neurology. 8a. ed. Alphen aan den Rijn (Países Bajos): Wolters Kluwer; 2021

La migraña vestibular y la migraña episódica son probablemente la causa más prevalente de SVEe; pueden acompañarse o no de nistagmos durante los episodios, las características pueden indicar nistagmo periférico o sugerir etiología central<sup>16-18</sup>. La naturaleza recurrente de las crisis sumado las características típicas de migraña hacen el diagnóstico, generalmente clínico y no requerirá de ayudas diagnósticas<sup>19</sup>, excepto en tres escenarios en los que requiere valoración por neurología clínica:

- 1. Uno de cada 3 o 4 pacientes no refiere inicialmente otra sintomatología típica de migraña.
- 2. Nistagmo sugestivo de etiología central: descartar la presencia de lesión estructural.
- 3. Migraña con aura de tallo: poco frecuente, puede incluir síndrome vestibular asociado a signos de alarma, requiere análisis clínico e imagenológico detallado.

Síndrome vestibular agudo (SVA)

Es definido como un conjunto de signos y síntomas de rápida aparición (segundos a horas) que presentar mareo o vértigo persistente asociado a *nistagmo patológico* y puede presentar otros signos o síntomas asociados como náuseas o vómitos, hipoacusia e inestabilidad de la marcha. Se clasifica en post exposición (tóxicos, medicamentos y post traumático) y espontáneo<sup>3</sup>.

Su importancia radica en que hasta el 25% de ACV de fosa posterior debutan con SVA como su única manifestación sin otro signo de compromiso del SNC, por lo que el médico debería identificar si la causa es de origen periférico (SVAp) o central (SVAc) (hasta el 25% de los SVA)<sup>14,20</sup>.



La herramienta semiológica HINTS (Head Impulse, Nistagmo, Test de Skew) (ver tabla 6) es útil para orientar el origen del SVA. Otras causas son: exposición a medicamentos y tóxicos (intoxicación por alcohol, monóxido de carbono...), síndrome post concusión, complicaciones post TEC (complicaciones vasculares de origen traumático), síndrome de Wernicke-Korsakoff, romboencefalitis y enfermedades autoinmunes que afectan estructuras de la fosa posterior<sup>3,20,21</sup>.

### **Maniobra de impulso cefálico o “Head impulse test” (HIT)**

Evalúa la función angular del laberinto y consiste en movimientos cefálicos pasivos e imprevisibles de alta velocidad y aceleración en el plano horizontal y vertical. Se indica al paciente que mantenga la fijación de la mirada en la nariz del evaluador, posteriormente este último toma la cabeza del sujeto y realiza un movimiento firme de rotación lateral; en pacientes sanos se produce un movimiento lento de los ojos en dirección opuesta al movimiento de la cabeza para compensar, dicha respuesta está mediada por el reflejo oculo-vestibular con el fin de mantener la mirada fija y la imagen de interés en la fóvea; el sujeto sano y atento *siempre* mantendrá la mirada en el punto indicado previamente<sup>21</sup>.

Se considera positivo para patología periférica cuando al realizar la rotación pasiva hacia cualquiera de los lados (izquierda o derecha) el paciente pierde la fijación inicial y luego hay presencia de la sacada correctiva; en un sujeto previamente sano sin contexto de SVA, esta maniobra será *normal* (al igual que en aquellos pacientes con SVAc), por esto se destaca la importancia de practicar el HINTS únicamente en pacientes con *nistagmo patológico*<sup>10,13,21</sup>.

### **Skew test**

Está basado en el reflejo de fijación ocular, en esta maniobra se le pide al paciente que mire un punto fijo al frente (es útil pedir que fije la mirada en la nariz del examinador) mientras se le ocluye uno de los ojos al paciente de forma alternante durante 3 segundos, para luego desocluir y al mismo tiempo ocluir el ojo contralateral. Se considera positivo para patología central en caso de que se observe una mal alineación ocular en el plano vertical (un ojo estará en hipertropía y el otro en hipotropía) –se nota desplazamiento–<sup>21</sup>. De igual manera, se recomienda al examinador fijar la mirada en solo uno de los ojos del paciente (idealmente sobre la pupila), puesto que, al intercambiar la fijación podría pasar por alto el sutil movimiento ocular que podría ser de 1 a 2 mm.

### **Nistagmo**

Se define como un movimiento ocular involuntario y rítmico compuesto por una fase inicial de oscilación lenta y posteriormente una sacada rápida de recuperación; sus características definen el origen central o periférico. Es más práctico reconocer el sugestivo de patología periférica dado que solo hay un tipo de nistagmo periférico para la aplicación del HINTS en el escenario del SVA (ver tabla 6). Cabe anotar que el nistagmo horizontal con componente rotatorio que cumple la ley de Alexander (sugestivo de vestibulopatía periférica) (ver figura 2), también puede documentarse en un paciente con ACV<sup>22,23</sup>.

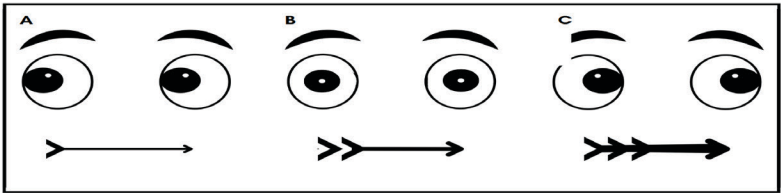
La etiología principal de un SVAp es la neuritis vestibular; patología benigna, autolimitada y secundaria a la afectación del nervio vestibular (generalmente por infección asociada a herpes simple), no requiere el uso de ayudas diagnósticas y el tratamiento con esteroides es controversial. Su manejo principal es el control sintomático y en algunos casos las terapias vestibulares<sup>21</sup>.

Tabla 6. HINTS

|                             | Impulso cefálico                                        | Skew test | Nistagmo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HINTS Central<br>(1 o más)  | Sacada correctiva ausente                               | Positivo  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Es evocado por la mirada (fase rápida hacia el lado para el que se esté mirando). Puede ser vertical puro (down beat/up beat) o torsional puro.</li><li>• No se modifica con la fijación visual.</li></ul>                                                                                                                                    |
| HINTS Periférico<br>(todas) | Sacada correctiva presente (hacia el lado de la lesión) | Negativo  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nistagmo horizontal rotatorio + fase rápida hacia el lado contralateral del impulso cefálico anormal.</li><li>• Cumple la ley de alexander (la velocidad y la amplitud del nistagmo aumentan al mirar en dirección de la fase rápida y disminuyen al mirar en sentido contrario).</li><li>• Se atenúa con la fijación de la mirada.</li></ul> |

**HINTS Plus:** se adiciona hipoacusia neurosensorial unilateral grave (sugestiva de ACV de la AICA). S: 99% y E: 97%.

Figura 2. Representación de la ley de Alexander



A. Representa la mirada hacia la derecha. B. Indica la mirada primaria. C. La mirada hacia la izquierda. Nótese que independientemente de la posición de la mirada, la dirección del nistagmo no cambia, sigue siendo hacia el lado izquierdo (fase rápida hacia la izquierda), los aspectos que cambian son la frecuencia y la amplitud. La punta de la flecha indica la dirección del nistagmo (fase rápida). La amplitud está representada con el grosor de la flecha y la frecuencia con la cantidad de cola de flecha, una cola es frecuencia baja y tres colas indica alta frecuencia.

Fuente: elaboración propia.

Se denomina “HINTS peligroso” al detectar ACV en pacientes con SVA (S:100%) cuando presenta al menos una de las siguientes características: HIT normal, nistagmo de características centrales o *Skew test* positivo; teniendo en cuenta que la RM con difusión tiene entre 12% a 20% de falsos negativos en las primeras 48 horas<sup>20</sup>, así que una RM sin hallazgos sugestivos de enfermedad cerebrovascular no descarta el diagnóstico, se iniciaría manejo con prevención secundaria y estudios etiológicos una vez se confirme<sup>21</sup>.



En caso de signos de afectación del SNC (prueba de impulso cefálico normal, nistagmo central o *Skew* positivo), no es necesario aplicar la batería HINTS, la cual fue diseñada para el supuesto de que se tenga SVA sin otro signo de afectación neurológica<sup>10,13</sup>.

En las primeras horas de instauración de un ACV de fosa posterior con SVAe, solo del 20% al 25% tendrá otro signo neurológico focal<sup>22,24</sup>. El SVA aislado presenta síntomas generales poco específicos como cefalea, tinnitus (reportados en SVAp y SVAc), hipoacusia (excepto la neurosensorial severa unilateral de inicio súbito que obliga a descartar ACV de la arteria cerebelosa anteroinferior o sus ramas)<sup>23</sup>, náuseas, vómito y ataxia truncal leve<sup>20-22,25</sup>.

Cualquier signo de compromiso del SNC (como ataxia truncal moderada a grave, ataxia apendicular, signos piramidales, déficit sensitivo, cualquier compromiso de nervios craneales diferentes a la rama vestibular del octavo NC) debe hacer pensar que el daño no es periférico y que se requiere de valoración emergente por neurología y neuroimagen.

Los signos neurológicos más frecuentes en ACV de circulación posterior son: paresia unilateral, ataxia de tronco o ataxia apendicular unilateral, disartria y nistagmo<sup>22,25</sup>. Existen diferentes síndromes cerebrovasculares de fosa posterior dependiendo de la arteria que se vea comprometida, los cuales debutan con SVAe en asociación con otros signos neurológicos que son localizadores<sup>15,22,25</sup>. A continuación, se mencionan las principales características de cada arteria afectada.

La PICA (Posterior Inferior Cerebellar Artery, por sus siglas en inglés) es rama de la arteria vertebral y suple irrigación de la región posterolateral del bulbo, los núcleos de nervios craneales quinto (V), división vestibular del octavo (VIII), noveno (IX) y del décimo (X). Además, irriga el tracto espinotalámico, simpático, pedúnculo cerebeloso inferior y la porción posteroinferior del cerebelo (vermis, nódulo, para flóculo); la alteración de la PICA tiene como clínica principal el SVA aislado sin hipoacusia<sup>22,25</sup>. La isquemia secundaria a oclusión de la PICA es la causa más común de SVA espontáneo aislado; algunos pacientes pueden tener signos sutiles clínicamente similares a vestibulopatía periférica aguda (nistagmo unidireccional y ligera inestabilidad), pero la presencia de un impulso cefálico normal con o sin nistagmo evocado con la mirada apuntan al diagnóstico de ACV<sup>21,22,25</sup>.

Por otro lado, los infartos de la PICA en su división medial pueden expresarse clínicamente como SVA aislado con desbalance moderado a grave (puede tener un HINTS plus normal, pero la ataxia moderada a grave obliga a descartar infarto)<sup>22</sup>.

Uno de los síndromes más representativos por afectación de la PICA, es el síndrome bulbar lateral (Wallenberg) que se caracteriza por hipoalgesia y termoanestesia hemifacial ipsilateral, hemihipoestesia contralateral, pérdida unilateral del reflejo nauseoso, disfonía, disfagia, síndrome de Horner (no es un localizador por sí solo) ipsilateral, hemiataxia apendicular y dismetría ipsilateral (compromiso de pedúnculo cerebeloso inferior)<sup>22</sup>. El compromiso de la arteria vertebral puede incluir parálisis del doceavo (XII) nervio craneal ipsilateral, hemihipoestesia con hemiplejía o cuadriplejía.



Otra arteria importante es la AICA (Anterior Inferior Cerebellar Artery, por sus siglas del inglés), esta se origina de la arteria basilar y, a su vez, da ramas cerebelosas y a la arteria auditiva interna; irriga estructuras como la porción anteroinferior del cerebelo, el pedúnculo cerebeloso medio, las estructuras del oído medio (cóclea y laberinto), los núcleos de origen de los nervios craneales V, VII (también su fascículo), VIII, el tracto simpático y el tracto espinotalámico a este nivel. Sus síndromes más conocidos son:

*Pseudo laberintitis*: SVA aislado con síntomas audiológicos, es de gran utilidad el uso de la “p” del HINTS plus, ya que puede tratarse de un compromiso de la AICA propiamente o la arteria auditiva interna<sup>22,23</sup>.

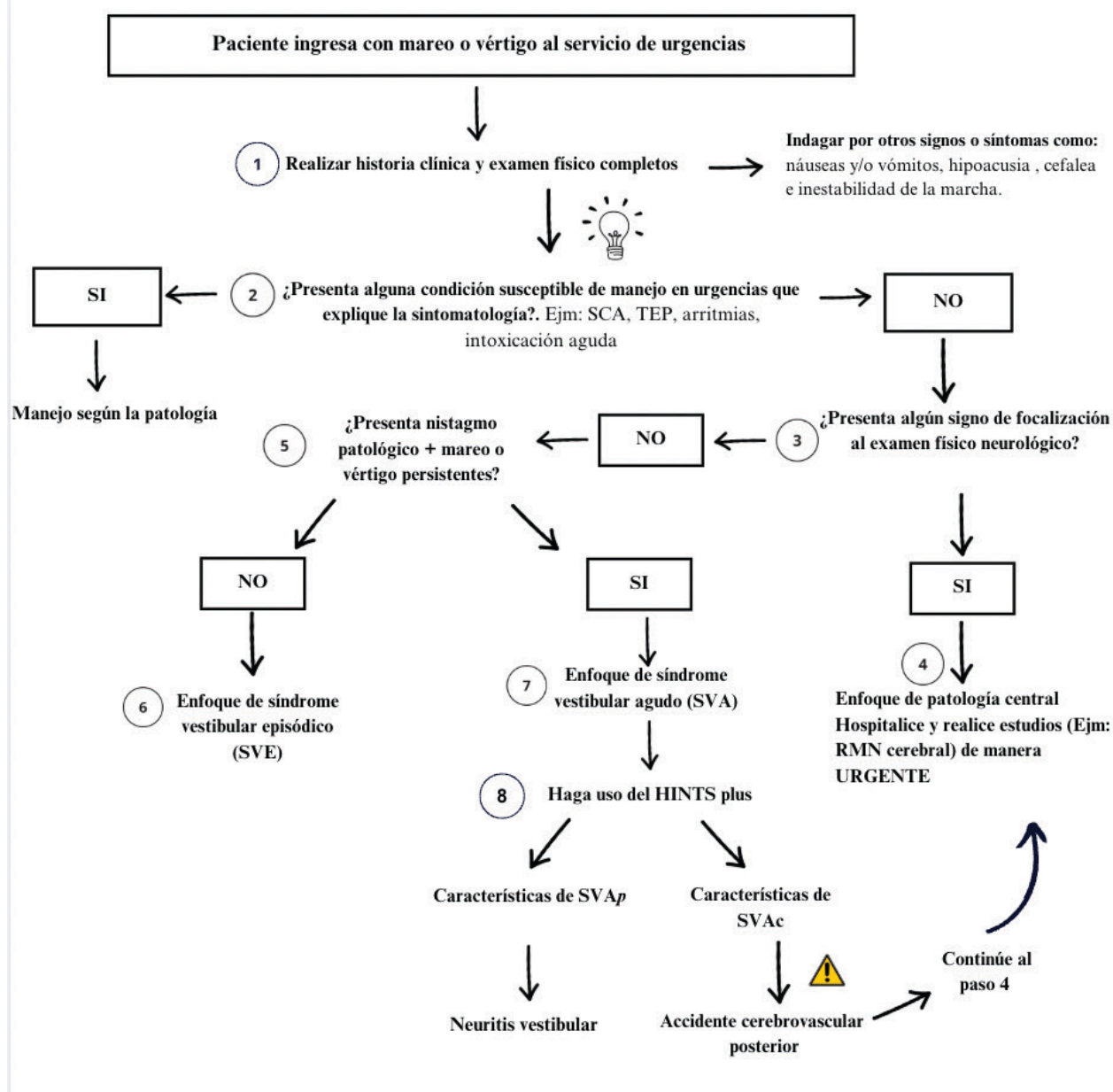
*Síndrome pontino lateral*: caracterizado por hipoestesia facial, paresia facial (neurona motora inferior), síndrome de Horner, hemihipoestesia contralateral, hemiataxia y dismetría ipsilateral<sup>22,25</sup>.

El compromiso de la arteria cerebelosa superior (SCA) se sospecha ante la aparición súbita de inestabilidad para la marcha o ataxia de tronco asociadas a disartria (pseudo intoxicación) o vómito (pseudo gastroenteritis). Otra de las manifestaciones es la ocasionada por compromiso del mesencéfalo lateral, el cual incluye la presencia de paresia del IV nervio craneal, hemihipoestesia facial, síndrome de Horner, hemihipoestesia corporal y hemiataxia; la clínica se debe a la falta de irrigación de la región postero lateral del mesencéfalo, núcleo y fascículo del cuarto (IV) nervio craneal, núcleo del trigémino (V), pedúnculo cerebeloso superior, vermis superior y núcleo dentado, sin dejar de lado las vías espinotalámicas y simpática<sup>22</sup>.

Por último, se encuentra la alteración de la arteria basilar (esta se origina a partir de las dos arterias vertebrales), cuando hay un infarto del segmento medio de la basilar la clínica se manifiesta como estado de conciencia alterado, oftalmoplejía, parálisis de la mirada horizontal conjugada, hemiplejía o cuadriplejía<sup>15,22</sup>. Otro síndrome asociado a esta arteria es el síndrome del tope de la basilar que presenta: amnesia, disprosexia, recortes campimétricos, compromiso del tercer (III) nervio craneal, parálisis de la mirada vertical conjugada y la presencia de hemiplejía o cuadriplejía<sup>15,22</sup>. A continuación se resume en el flujograma de la figura 3 el manejo del mareo o vértigo.



**Figura 3. Resumen del manejo del mareo o vértigo en urgencias**



Fuente: elaboración propia.

El manejo del SVA se hará basado en el diagnóstico clínico, para el caso de vestibulopatía periférica aguda se realiza manejo sintomático con antieméticos y sedantes vestibulares (antihistamínicos), se puede usar benzodiacepinas por cortos periodos de tiempo para casos muy sintomáticos pese al uso de los dos primeros fármacos mencionados (ver tabla 7). El uso de betahistina (24 mg vía oral cada 8 o 12 h) está indicado únicamente en enfermedad de Ménière<sup>21</sup>.

Tabla 7. Medicamentos para el manejo de síndrome vestibular agudo espontáneo SVAp

| Primera línea (antihistamínicos y antieméticos) | Segunda línea (benzodiacepinas)           |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Dimenhidrinato 50 mg hasta 4 veces al día       | • Alprazolam 0,5 mg hasta 3 veces al día  |
| Difenhidramina 25 a 50 mg hasta 4 veces al día  | • Lorazepam 1 a 2 mg hasta 3 veces al día |
| Metoclopramida 10 mg hasta 3 veces al día       |                                           |

Fuente: El paciente con vértigo en urgencias. IX Simposio de Residentes de Neurología<sup>21</sup>.

Otros tratamientos específicos son: esteroides y aciclovir para el síndrome de Ramsay Hunt; terapia de rehabilitación vestibular que se reserva para los casos en los que los síntomas son persistentes pese al cese de la fase aguda; en caso de SVC y VPPB, a los que adicionalmente se les debe realizar maniobra de reposicionamiento canalicular (maniobra de Epley para el caso de la canaliculopatía semicircular posterior) ya que reduce la recurrencia y severidad del síndrome<sup>21,26</sup>.

El manejo del SVAp dependerá de su etiología subyacente, aunque con menor evidencia, se hace manejo sintomático; el enfoque del SVAc por ACV incluye neuroimagen (idealmente RMN), estudio de las causas de la isquemia y prevención secundaria. Sin embargo, para aquellos pacientes que cumplan criterios de inclusión y no tengan contraindicaciones, se realizan terapias de reperfusión emergentes (trombólisis farmacológica intravenosa o trombectomía mecánica) acorde con las guías de manejo de ACV<sup>21</sup>.

Datos claves

- Hablar de síntomas vestibulares no indica que la etiología sea necesariamente una afectación en el sistema vestibular.
- El síndrome vestibular y en especial el SVA, tiene como requisito la presencia de nistagmo patológico al momento de la evaluación.
- No se evalúa el HINTS en ausencia de nistagmo patológico.
- El enfoque diagnóstico del SVA no se realiza sólo en base a la experiencia subjetiva del paciente.
- Indagar siempre por la presencia de síntomas sugestivos de migraña con el fin de identificar una posible migraña vestibular.
- Antes de iniciar el enfoque del paciente dentro de un SVA, se debe descartar la presencia de otras causas que sean evidentes y susceptibles de manejo en el servicio de urgencias.
- La causa principal del SVA es de origen periférico (Neuritis vestibular), sin embargo, realizar siempre un interrogatorio y examen neurológico para descartar un origen central y potencialmente peligroso como lo es el escenario de un ACV.
- El HINTS plus es una batería de signos clínicos diseñada para diferenciar etiología central de periférica en el caso del síndrome vestibular agudo espontáneo aislado (sin otro signo neurológico adicional).
- Realizar siempre el examen neurológico lo más completo posible.
- No todos los pacientes con SVA requieren de ayudas diagnósticas, en especial de neuroimágenes.



## Referencias bibliográficas

1. Newman-Toker D, Edlow J. TiTrATE: A novel, evidence-based approach to diagnosing acute dizziness and vertigo. *Neurol Clin.* 2015;33(3):577-99. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.011>
2. Brazis P, Masdeu J, Biller J. *Localization in clinical neurology.* 8a. ed. Alphen aan den Rijn (Países Bajos): Wolters Kluwer; 2021.
3. Edlow J, Gurley K, Newman-Toker D. A new diagnostic approach to the adult patient with acute dizziness. *J Emerg Med.* 2018;54(4):469-83. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.024>
4. Ardila-Vera M. El paciente con vértigo en urgencias. IX Simposio de Residentes de Neurología. *Neurología en la Práctica Clínica*; 2021.
5. Lee S, Kim J. Acute diagnosis and management of stroke presenting dizziness or vertigo. *Neurol Clin.* 2015;33(3), 687-98. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.006>
6. Voetsch B, Sehgal S. Acute dizziness, vertigo, and unsteadiness. *Neurol Clin.* 2021;39(2):373-89. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.01.008>
7. Whitman G. Examination of the patient with dizziness or imbalance. *Med Clin North Am.* 2018;103(2):191-201. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.008>
8. Newman-Toker D, Hsieh Y, Camargo C Jr, Pelletier A, Butchy G, Edlow J. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(7): 765-75. <https://doi.org/10.4065/83.7.765>
9. Gold D, Shemesh A. Dizziness and vertigo. *Practical Neurology*; 2019. Disponible en: <https://practicalneurology.com/articles/2019-mar-apr/dizziness-and-vertigo>
10. Newman-Toker D, Cannon L, Stofferahn M, Rothman R, Hsieh Y, Zee D. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(11):1329-40. <https://doi.org/10.4065/82.11.1329>
11. Kaski D. Neurological update: dizziness. *J Neurol.* 2020;267(6):1864-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09748-w>
12. Kattah J. Update on HINTS Plus, with discussion of pitfalls and pearls. *J Neurol Phys Ther.* 2019;43 Suppl 2:S42-S45. <https://doi.org/10.1097/npt.0000000000000274>
13. Schulz U, Fischer U. Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(1):45-53. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311299>
14. Yamani N, Chalmer M, Olesen J. Migraine with brainstem aura: defining the core syndrome. *Brain.* 2019 1;142(12):3868-75. <https://doi.org/10.1093/brain/awz338>
15. Nam H, Yoo D, Lee S, Choi J, Yu S, Kim J. Pearls & Oysters: labyrinthine infarction mimicking vestibular neuritis. *Neurology.* 2021;97(16):787-90. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012297>
16. Comolli L, Korda A, Zamaro E, Wagner F, Sauter T, Caversaccio M, et al. Vestibular syndromes, diagnosis and diagnostic errors in patients with dizziness presenting to the emergency department: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2023;13(3):e064057. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064057>
17. Swaminathan A, Smith J. Migraine and vertigo. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(2):515. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0515-z>
18. Neuhauser H, Lempert T. Vestibular migraine. *Neurol Clin.* 2009;27(2):379-91. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.004>
19. Gobel H. A1.6.6 Vestibular migraine - ICHD-3. ICHD-3. Disponible en: <https://ichd-3.org/appendix/a1-migraine/a1-6-episodic-syndromes-that-may-be-associated-with-migraine/a1-6-6-vestibular-migraine/>

## Enfoque de la disautonomía para el médico general

**Yuliet Cartagena Agudelo**

*MD., Neuróloga Clínica – U.deA.*

*Entrenamiento en Sistema Nervioso Autónomo – U. Bologna*

**Kevin Tatalchá Oviedo**

*MD., Residente de Neurología Clínica – U.deA.*

### Introducción

Es frecuente escuchar en el medio asistencial la frase: “la neurología es una ciencia oculta”, esto basado principalmente en el contenido amplio y minucioso de la semiología neurológica; así como el sistema nervioso autónomo (SNA) y sus manifestaciones, cuando hay alteración en su función (por exceso o defecto) el panorama se ensombrece aún más. El objetivo de este capítulo es aprender lo básico de la fisiopatología del SNA, comprendiendo su papel en el mantenimiento de la homeostasis y en la regulación de casi todas las funciones corporales, por lo tanto, la disfunción autonómica puede ser manifestación de numerosas entidades clínicas como parkinsonismos, cefalea, polineuropatías (p. ej. síndrome de Guillain-Barré), encefalitis autoinmune, epilepsia, síncope, etc<sup>1</sup>. También se presentan en múltiples enfermedades sistémicas, y cuando no hay un sistema involucrado diferente al SNA se conoce como falla autonómica pura.

Reconocer sus síntomas y principales manifestaciones en el examen físico llevará al mejor enfoque clínico que permita un tratamiento dirigido según sus manifestaciones (de leves a graves), sin olvidar que afectan de manera importante la calidad de vida de los pacientes.

### Anatomía y fisiología del SNA

El SNA actúa como un sistema dinámico y adaptable con la capacidad de integrar señales somáticas, emocionales y autonómicas, lo que subraya su papel esencial en la fisiología humana. Representa una red neuronal que recoge información interna hormonal y visceral, junto con información externa, para integrarla y promover respuestas biológicas; para este fin requiere que exista una estrecha conexión entre esta red neuronal y todos los órganos del cuerpo humano<sup>1</sup>. De esta manera, regula la homeostasis corporal para generar respuestas adaptativas en reposo como en situaciones de estrés.

Está compuesto por los sistemas simpático, parasimpático y entérico. Las vías simpáticas y parasimpáticas tienen neuronas *preganglionares* que pueden estar ubicadas en el tronco encefálico o la médula espinal y neuronas *posganglionares* que llevan información directamente al órgano diana. Estos sistemas en conjunto controlan funciones críticas e involuntarias como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la motilidad gastrointestinal y urogenital, la termorregulación, la reacción pupilar

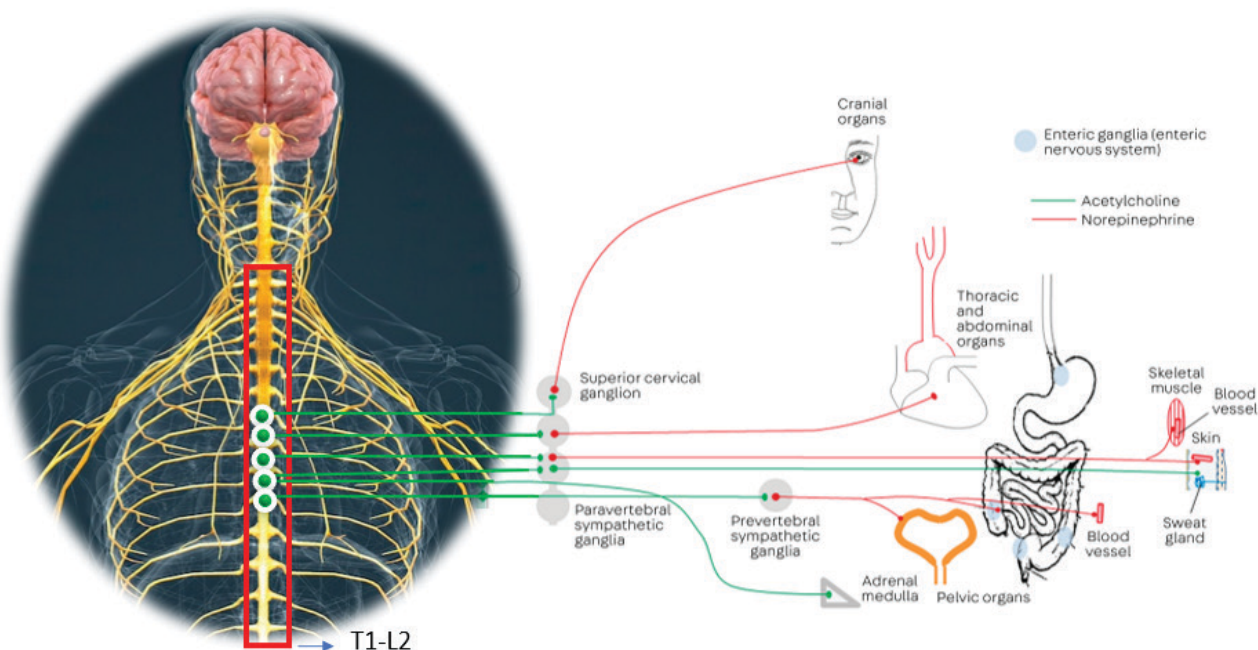


y las secreciones glandulares<sup>1</sup> (ver tabla 1). A continuación, se describe de manera resumida cómo funcionan estos sistemas:

**Sistema simpático (SNS):** las neuronas preganglionares están ubicadas en la medula espinal de T1 a L2, de allí llevan la información a los ganglios paravertebrales (que inervan las vísceras y vasos sanguíneos del abdomen y la pelvis) a los ganglios prevertebrales (que inervan el resto de los órganos diferentes a los abdominopélvicos) y terminales (que llevan información directa a la médula suprarrenal para la liberación de epinefrina al torrente sanguíneo) (ver figura 1)<sup>1</sup>.

El principal neurotransmisor en las neuronas ganglionares simpáticas es la noradrenalina; excepto las que inervan las glándulas sudoríparas, que son colinérgicas. El SNS es crucial para el mantenimiento de la presión arterial, tono vascular y la contractilidad cardíaca, regulación local del flujo sanguíneo, termorregulación, respuesta al ejercicio y a factores estresantes internos o externos<sup>1</sup>.

**Figura 1. Fisiopatología del sistema nervioso simpático**



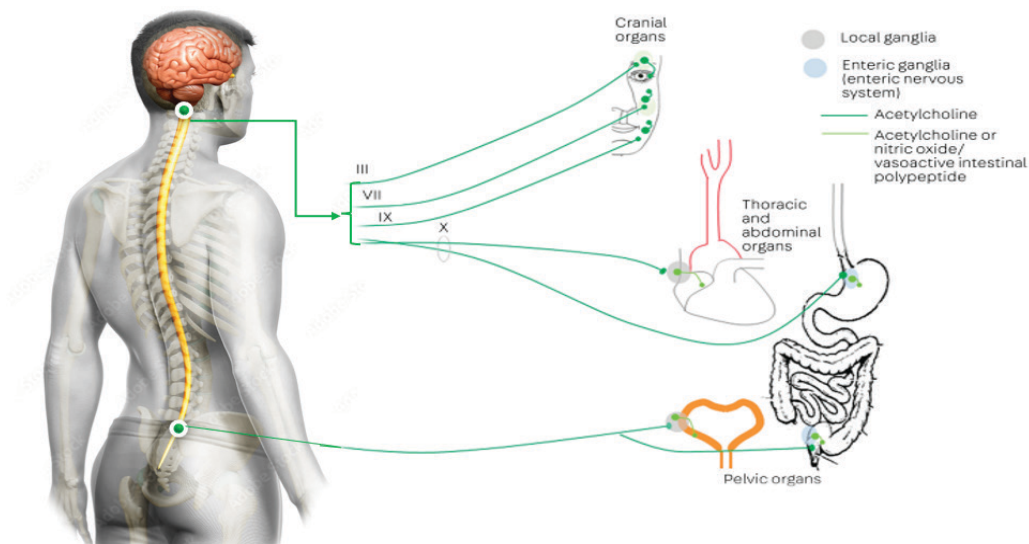
Fuente: tomado de Benarroch E. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. Continuum (Minneapolis). 2020<sup>1</sup>.

**Sistema parasimpático (SNP):** las neuronas preganglionares se originan en el tronco encefálico (nervios craneales [NC] III, VII, IX y X) y en los segmentos sacros de la médula espinal (S2-S4). Con respecto a la función parasimpática en los NC: el nervio oculomotor (III) proporciona información al ganglio ciliar media el reflejo de constricción de la pupila y de acomodación; el nervio facial (VII) proporciona información al ganglio esfenopalatino, provoca el lagrimeo y vasodilatación craneal e inerva también a los ganglios submaxilares y submandibulares para provocar la salivación; el nervio glosofaríngeo (IX) inerva el ganglio ótico que genera la secreción de la glándula parótida; el nervio vago (X) proporciona inervación preganglionar a los ganglios autonómicos del tórax y el abdomen. La información preganglionar sacra (S2-S4) va a la vejiga, el recto y los órganos sexuales<sup>1</sup> (ver figura 2).



El principal neurotransmisor es la Acetilcolina (ACh) mediados principalmente por receptores muscarínicos. Este sistema se encarga del control latido a latido de la frecuencia cardíaca, motilidad gastrointestinal, micción y secreción glandular<sup>1,2</sup>.

Figura 2. Fisiopatología del sistema nervioso parasimpático



Fuente: tomado de Benarroch E. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. Continuum (Minneapolis). 2020<sup>1</sup>.

**Sistema entérico (SNE):** compuesto por el plexo mientérico (encargado de la motilidad) y el plexo submucoso (responsable de la secreción). Este sistema regula las funciones digestivas y puede operar de manera independiente del cerebro y la médula espinal, aunque recibe modulación tanto del NSN como del SNP<sup>2</sup>.

| Objetivo                         | Simpático (receptor)                                    | Parasimpático (receptor)                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Pupila                           | Dilatación ( $\alpha 1$ )                               | Constricción ( $\mu 3$ )                                           |
| Músculo ciliar                   | NA                                                      | Acomodación ( $\mu 3$ )                                            |
| Glándulas salivales y lacrimales | Inhibición ( $\alpha 2$ ?)                              | Estimulación ( $\mu 3$ , receptores péptido intestinal vasoactivo) |
| Corazón                          | Estimulación ( $\beta 1$ )                              | Inhibición ( $\mu 2$ )                                             |
| Bronquios                        | Dilatación ( $\beta 2$ )                                | Constricción ( $\mu 3$ )                                           |
| Vasos del músculo esquelético    | Constricción ( $\alpha 1$ )<br>Dilatación ( $\beta 2$ ) | NA                                                                 |
| Vasos craneales y viscerales     | Constricción ( $\alpha 1$ )                             | Dilatación (ON, péptido intestinal vasoactivo)                     |





**Tabla 1. Funciones del SNA en los diferentes receptores**

| Objetivo                   | Simpático (receptor)                                          | Parasimpático (receptor)                                                                                         |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vasos de la piel           | Constricción ( $\alpha_1$ )<br>¿Dilatación? (¿óxido nítrico?) | NA                                                                                                               |
| Glándulas sudoríparas      | Estimulación ( $\mu_3$ )                                      | NA                                                                                                               |
| Motilidad gastrointestinal | Inhibición ( $\beta_2$ )                                      | Constricción ( $\mu_3$ )                                                                                         |
| Secreción gastrointestinal | Inhibición ( $\alpha_2$ )                                     | Secreción ácido gástrico ( $\mu_1$ ), secreción intestinal ( $\mu_3$ , receptores péptido intestinal vasoactivo) |
| Detrusor de la vejiga      | Inhibición ( $\beta_2$ , $\beta_3$ )                          | Secreción ácido gástrico ( $\mu_1$ ), secreción intestinal ( $\mu_3$ , receptores péptido intestinal vasoactivo) |
| Cuello vesical             | Estimulación ( $\alpha_1$ )                                   | Inhibición (ON)                                                                                                  |
| Músculo liso rectal        | Inhibición ( $\beta_2$ )                                      | Estimulación ( $\mu_3$ )                                                                                         |
| Tejido eréctil             | Constricción ( $\alpha_1$ )                                   | Dilatación (ON)                                                                                                  |
| Vasos deferentes           | Contracción ( $\alpha_1$ )                                    | NA                                                                                                               |

NA: no aplica. ON: óxido nítrico

Fuente: adaptado de Benarroch E. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. Continuum (Minneapolis). 2020<sup>1</sup>.

### Principales sistemas implicados en el control del SNA

**Cardiovascular:** es tal vez uno de los sistemas más importantes y que genera más síntomas cuando hay una disfunción del SNA. Hay dos componentes principales que son el barorreflejo y el control del ritmo cardíaco: el primero es un mecanismo que tiene como función principal la regulación de la presión arterial (PA), gasto cardíaco y también tiene implicaciones en la electrofisiología cardíaca que funciona por medio de barorreceptores ubicados en el arco aórtico y la carótida, que detectan cambios en la PA, cuando percibe aumento o disminución de la PA y envía señales al bulbo en el tallo cerebral para activar mecanismo de compensación; por ejemplo, cuando hay una disminución de la PA al levantarse o hacer ejercicio<sup>3</sup>. En condiciones normales la información que llega desde los barorreceptores al bulbo raquídeo activa el flujo de salida noradrenérgico simpático que lleva a vasoconstricción, y el segundo mecanismo se da por la interacción con vías parasimpáticas se genera aumento de la frecuencia cardíaca. Caso contrario cuando aumenta la PA, entonces los barorreceptores arteriales provocan activación parasimpática refleja e inhibición simpática con disminución posterior de la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la resistencia vascular<sup>3</sup>.

Cuando falla este sistema de compensación autonómica de la hipotensión generada por los cambios de posición se genera la hipotensión ortostática neurogénica que es una de las principales manifestaciones de la disautonomía<sup>3</sup>.

*Termorregulación:* existen termorreceptores en la piel y en el hipotálamo que censan los estímulos de frío y calor. El área preóptica del hipotálamo recibe la información térmica de los receptores de la piel y la compara con la temperatura ideal (37°C), posteriormente activa una respuesta para contrarrestar el calor (generando vasodilatación y sudoración) o el frío (por medio de vasoconstricción, escalofríos que provocan contracciones involuntarias que generan calor, y aumento en la actividad metabólica para generar calor). La interrupción de la vía de defensa contra el calor ya sea por lesiones centrales o periféricas produce anhidrosis, que se manifiesta con intolerancia al calor<sup>1</sup>.

Los trastornos de la termorregulación se manifiestan por hiperhidrosis vs. hipo/anhidrosis que puede ser focal o generalizada y pueden ser la manifestación en enfermedades neurológicas, metabólicas, infecciones, etc<sup>4,5</sup>.

*Genitourinario:* regula la micción por medio de la interacción entre el simpático y el parasimpático. El sistema simpático inhibe la micción por medio de la contracción del esfínter uretral interno (músculo liso) y relaja el detrusor (músculo de la vejiga), especialmente en situaciones de estrés o cuando el cuerpo necesita retener orina; además genera vasoconstricción renal por medio de receptores alfa-1 que reduce el flujo sanguíneo a los riñones y disminuye la filtración glomerular, ayudando a regular la PA y el volumen miccional. Por su parte, el sistema parasimpático estimula la micción por medio de la contracción del músculo detrusor y relaja el esfínter uretral interno<sup>6</sup>.

La disfunción autonómica en el sistema genitourinario puede variar en sus manifestaciones de acuerdo con la localización de la lesión, se clasifica en tres grupos<sup>4</sup>:

-*Lesión supra espinal:* presentan incontinencia de urgencia, hay hiperreflexia del detrusor con sinergia del esfínter regular. Se puede observar en hidrocefalia de presión normal, trauma craneoencefálico, atrofia de múltiples sistemas, esclerosis múltiple, etc.

-*Lesión espinal:* tienen disfunción de almacenamiento y micción, presión intravesical alta y riesgo secundario de pielonefritis ascendente, hidronefrosis e insuficiencia renal. En la urodinamia hay hiperreflexia del detrusor con disinergia entre el detrusor y el esfínter interno/externo. Se presenta en enfermedades que afecten el cordón medular.

-*Lesión sacra:* genera disfunción del vaciado de la vejiga, retención urinaria, incontinencia por rebosamiento. También se puede manifestar en enfermedades que afecten el cordón medular.

-*Gastrointestinal:* controla funciones involuntarias como la motilidad intestinal, la secreción de enzimas digestivas, flujo sanguíneo e interacción con el sistema inmunitario intestinal. El



parasimpático a través del nervio vago estimula la peristalsis, aumenta la secreción de enzimas digestivas, ácidos gástricos y moco. Además, facilita el flujo sanguíneo al tracto gastrointestinal y estimula la relajación del esfínter esofágico inferior durante la deglución. El simpático inhibe la motilidad intestinal, disminuye la secreción de enzimas y fluidos digestivos, contrae esfínteres para evitar el paso de contenido, y produce vasoconstricción principalmente ante situaciones de estrés. Estas funciones se generan en interacción con el sistema nervioso entérico que funciona de forma autónoma, pero recibe modulaciones del parasimpático y el simpático, actúa a través del plexo mientérico (Auerbach) que controla la motilidad y, el plexo submucoso (Meissner) que regula la secreción y el flujo sanguíneo local<sup>4</sup>.

Entre las manifestaciones de la disfunción autonómica gastrointestinal están: constipación, diarrea, alternancia entre diarrea y constipación, gastroparesia y pérdida de peso<sup>1,4</sup>.

**Tabla 2. Principales manifestaciones de la disfunción autonómica**

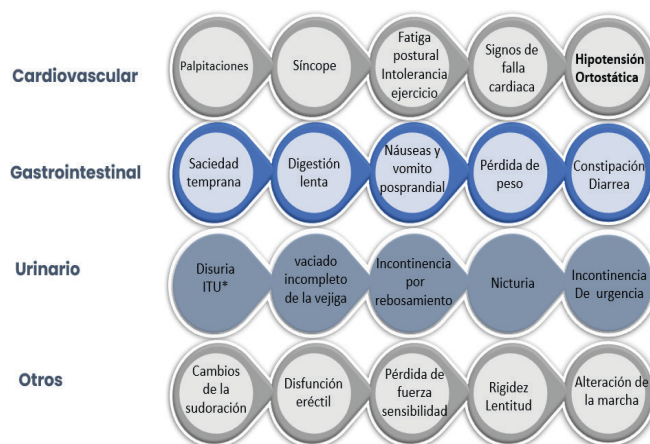
| Síndromes autonómicos |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                     |               |                                                             |                                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                       | Simpático                                                                                                      |                                                                                                                                                                                     |               | Parasimpático                                               |                                                          |
| Función               | Noradrenérgico                                                                                                 | Adrenérgico                                                                                                                                                                         | Colinérgico   | Craneal                                                     | Sacro                                                    |
| Disminuido            | Hipotensión ortostática, ausencia de taquicardia, Síndrome de Horner                                           | Fatiga, hipoglicemia                                                                                                                                                                | Anhidrosis    | Xerostomía, midriasis, constipación                         | Retención urinaria, disfunción eréctil                   |
| Aumentado             | Palpitaciones, taquicardia, aumento de la PAS, midriasis, diaforesis, sialorrea, piloerección, frialdad distal | Palpitaciones, taquicardia, aumento de la PAS, midriasis, palidez, frialdad distal, disminución del tránsito gastrointestinal, ansiedad, taquipnea, broncodilatación, hiperglicemia | Hiperhidrosis | Sialorrea, bradicardia, broncoconstricción, miosis, epífora | Náuseas, poliuria, aumento del tránsito gastrointestinal |

**Fuente:** Adaptado de Lewis S. Diagnosing and Managing Autonomic Disorders with No Sweat. Continuum (Minneap Minn). 2020<sup>2</sup>.

### Anamnesis y examen físico en pacientes con sospecha de disfunción autonómica

El interrogatorio debe ir dirigido a identificar síntomas autonómicos específicos, su evolución y su relación temporal con enfermedades y antecedentes subyacentes. Es común que muchos de estos síntomas pasen desapercibidos por el paciente, lo que obliga a una búsqueda activa, en la figura 3 se encuentran algunos de los síntomas más importantes de acuerdo con los posibles sistemas comprometidos<sup>4</sup>.

Figura 3. Síntomas de la disfunción disautonómica



Fuente: adaptado de Lewis S. Diagnosing and Managing Autonomic Disorders with No Sweat. Continuum (Minneapolis Minn). 2020<sup>2</sup>.

### Examen físico

**Reflejos pupilares:** deben examinarse en una habitación oscura con el paciente mirando a lo lejos para evitar la constricción pupilar que se produce durante la convergencia. El déficit oculosimpático disminuye el tamaño de la pupila y es más evidente con luz tenue, mientras que el déficit oculoparasimpático aumenta el tamaño de la pupila y es más evidente con luz brillante. El déficit oculosimpático unilateral genera ptosis, miosis y anhidrosis facial; lo cual corresponde al síndrome de Horner<sup>4</sup>. Mientras que el déficit oculoparasimpáticos genera una pupila midriática y tónica que puede ser un hallazgo aislado (pupila de Adie), o si se presenta con hiporreflexia tendinosa (síndrome de Holmes-Adie) o con hiporreflexia tendinosa y anhidrosis (síndrome de Ross)<sup>4</sup>.

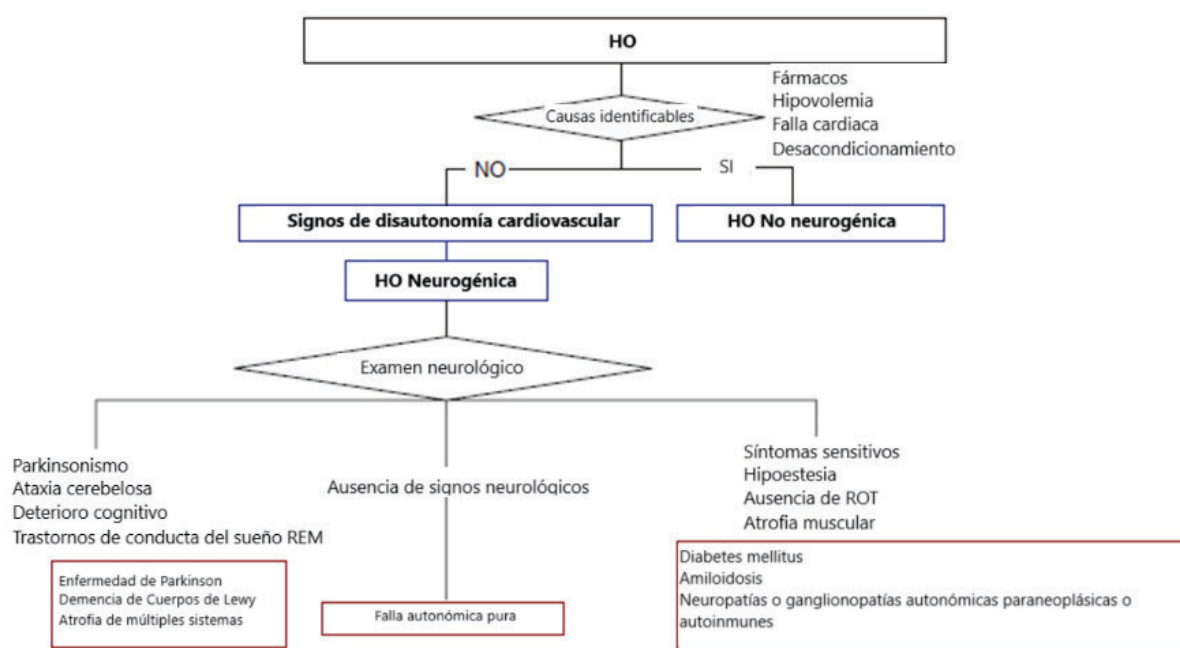
- **Piel:** se debe hacer énfasis en la búsqueda de cambios en la coloración de la piel, como palidez, enrojecimiento, inspección de la sudoración, la temperatura de extremidades.
- **Sensibilidad superficial y profunda, reflejos musculo tendinosos:** evaluarlas teniendo en cuenta que muchas de las neuropatías pueden cursar con manifestaciones autonómicas.
- **Búsqueda de parkinsonismo:** rigidez, bradicinesia, temblor, inestabilidad postural; alteraciones en la marcha como ataxia que también pueden guiar a la posible entidad patológica que esté generando los síntomas autonómicos.
- **Medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca.**

**Hipotensión ortostática:** es importante realizar una prueba de ortostatismo por medio de la medición de la PA y de la frecuencia cardíaca (FC), inicialmente con el paciente acostado en reposo, luego de pie después de tres minutos repetir dicha toma, si la PA sistólica (PAS) disminuye  $\geq 20$  mmHg o la PA diastólica (PAD)  $\geq 10$  mmHg al ponerse de pie, corresponde a hipotensión ortostática (HO). Sin embargo, es importante calcular el delta de FC y PA puesto que este dato nos ayudará a identificar si se trata de una HO neurogénica ( $\Delta FC / \Delta PAS < 0,5$ ) o HO no neurogénica ( $\Delta FC / \Delta PAS > 0,5$ ;

causada por medicamentos antiHTA, vasodilatadores [bloqueadores alfa adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, nitratos], opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol, pérdidas sanguíneas o deshidratación)<sup>4,7</sup>.

- La hipotensión ortostática no es una enfermedad, es una manifestación clínica y cuando es claro su origen neurogénico, el objetivo es encontrar la causa subyacente, por lo que se plantea el algoritmo diagnóstico de hipotensión ortostática<sup>4</sup> (ver figura 4).
- Otro término para tener en cuenta es la intolerancia ortostática, el cual corresponde a la presencia de síntomas y signos (mareo, visión borrosa, astenia, debilidad en extremidades inferiores, disnea, temblor, dolor en región suboccipital y paracervical) que aparecen con la bipedestación y remiten con el decúbito. Sin documentarse cambios en la presión arterial<sup>5</sup>.

**Figura 4. Enfoque de la hipotensión ortostática**



Fuente: tomado de Micieli G, Hilz M, Cortelli P. Autonomic disorders in clinical practice (1a ed.). Springer International Publishing. 2025<sup>4</sup>.

*Taquicardia postural ortostática (POTS)*: presencia de síntomas de intolerancia ortostática con la posición erecta sin hipotensión ortostática, pero con incremento permanente de la frecuencia cardíaca >30 lpm o ≥120 lpm que se mantiene mientras el paciente esté de pie<sup>8</sup>.

Ayudas diagnósticas

Una adecuada anamnesis y examen físico permiten sospechar con buena evidencia el compromiso autonómico. En el caso de la hipotensión ortostática, el diagnostico puede hacerse desde el consultorio, pero la mayor parte de las manifestaciones van a requerir test diagnósticos, por lo que se mencionarán algunas disponibles de acuerdo con el sistema comprometido<sup>5</sup>:

- *Test autonómicos cardiovasculares*: Tilt test, maniobra de Valsalva, respiración profunda, handgrip, cold fase.
- *Test de función sudomotora*: prueba termorreguladora del sudor (TST), prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART), prueba cuantitativa directa e indirecta de la función sudomotora (QDIRT), respuesta cutánea simpática (SSR), prueba de sudor sensible (SST), sudoscan.
- *Neuroimagen, biopsia de piel, urodinamia*: en casos específicos para evaluar la integridad estructural del SNA.

Tratamiento

El manejo de la disautonomía debe ser individualizado según el sistema comprometido, la etiología y la severidad de los síntomas. No existe un tratamiento universal, pero las estrategias incluyen:

*Manejo de la hipotensión ortostática*: las medidas iniciales corresponden a estrategias no farmacológicas como disminuir o suspender medicamentos que puedan empeorar la condición y recomendaciones generales (ver tabla 3). Para evitar el desarrollo de los síntomas se recomienda realizar maniobras de contrapresión (ver figura 5), las cuales aumentan el retorno venoso al corazón y la PA al activar los músculos, especialmente en las extremidades inferiores y el abdomen<sup>9</sup>.

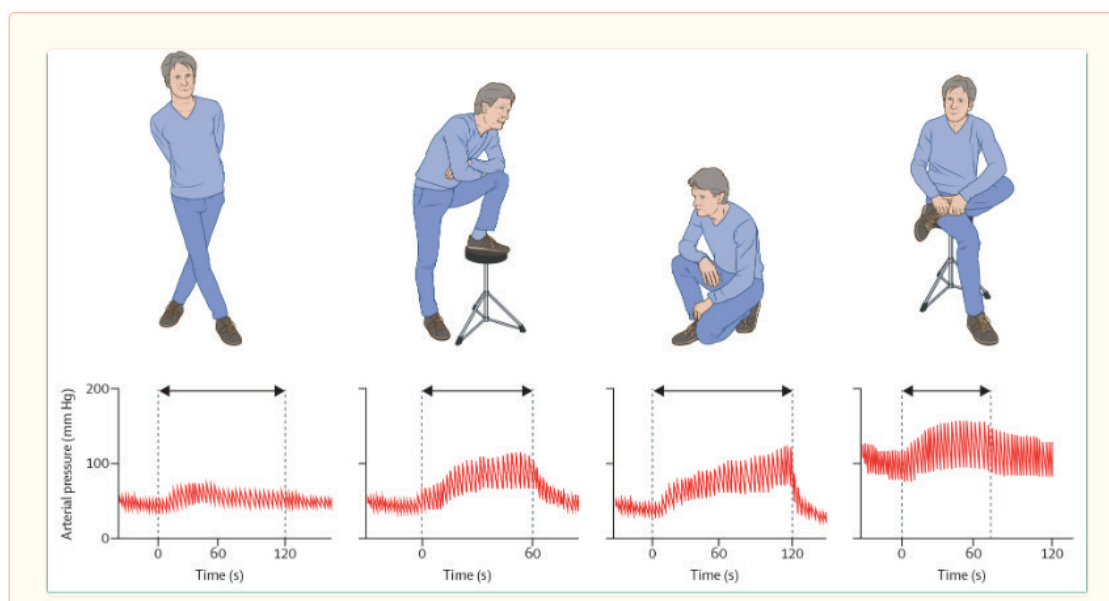
Tabla 3. Manejo no farmacológico de la hipotensión ortostática

| Se recomienda                                 | No se recomienda                                  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Aumentar el consumo de sal (~8 g/día)         | Cambios rápidos de posición                       |
| Tomar 2 a 2,5 L de líquido/día (bolos 500 mL) | Realizar esfuerzo durante la micción o defecación |
| Comidas pequeñas y frecuentes                 | Exposición a calor excesivo                       |
| Dormir con la cabecera elevada 20 a 25 cm     | Actividad física intensa                          |
| Ejercicio físico controlado                   | Comida abundante, carbohidratos, grasas           |
| Adecuada ventilación                          | Alcohol                                           |
| Medias de gradiente o faja abdominal          | Fármacos con acción vasopresiva                   |

Fuente: adaptado de Wieling W, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. Lancet Neurology. 2022<sup>9</sup>.



**Figura 5. Maniobras de contrapresión**



**Fuente:** adaptado de Wieling W, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. Lancet Neurology. 2022<sup>9</sup>.

Manejo farmacológico de la hipotensión ortostática: una vez se retiran los factores agravantes y se instauran las medidas no farmacológicas (estrategias más efectivas), y no hay mejoría del cuadro clínico, se pasa al uso de tratamiento farmacológico. Dentro de las principales estrategias se encuentra la fludrocortisona, midodrina y droxidopa, esta última aún no está disponible en el país<sup>5</sup>. En la tabla 4 se encuentran los datos de tiempo de inicio de acción, dosis recomendada y efectos adversos.

*Fludrocortisona*: no cuenta con aprobación FDA para este diagnóstico, sin embargo, es ampliamente usada ante las pocas estrategias terapéuticas. Su indicación principal es para pacientes que tienen depleción de volumen; activa receptores renales mineralocorticoides y puede producir inflamación y fibrosis. Además, puede producir efecto nefrotóxico directo, por lo tanto, se prefiere su uso por períodos cortos, la dosis <0,2 mg/día (por su vida media larga) se debe tomar en la mañana para evitar la HTA supina en la noche y debe evitar acostarse durante el día<sup>6</sup>.

*Midodrina*: es un profármaco oral, agonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , aprobado por la FDA. Aumenta de 10 mmHg a 30 mmHg la PA, aproximadamente 1 hora después de una dosis de 10 mg, los efectos persisten hasta tres horas. El tratamiento debe comenzar con 2,5 mg o 5 mg, y se puede titular hasta 10 mg/3 veces/día. Es importante tener en cuenta que no deben tomarlo dentro de las 3 a 4 horas antes de acostarse por el riesgo de hipertensión supina, y si van a hacer siestas debe ser reclinados en una silla, pero no en supino, puesto que la hipertensión en supino conlleva al mismo riesgo de HTA crónica no controlada<sup>7</sup>.

*Droxidopa*: no disponible aun en nuestro medio, el aumento de la presión se produce dentro de aproximadamente 3,5 horas después de la administración oral. La dosis se va titulando lentamente desde 100 mg a 600 mg hasta 3 veces/día.



Otras: de las estrategias farmacológicas son atomoxetina principalmente para uso en atrofia de múltiples sistemas, no es ampliamente usada por alerta de riesgo de suicidio extrapolado de otras poblaciones en quienes se ha indicado el medicamento. Se encuentra en estudio la ampreloxetina que se cree es una estrategia más segura<sup>7</sup>. En la tabla 5 se muestran medicamentos para otros sistemas implicados<sup>7</sup>.

La priridostigmina no tiene muchos estudios, algunos han mostrado que puede aumentar la PA en 4 mmHg, recomendaciones con bajo nivel de evidencia sugieren usarla asociada a otras estrategias terapéuticas como midodrina cuando no se han logrado los objetivos.

La eritropoyetina se recomienda en el manejo de la anemia en hipotensión ortostática por falla autonómica cardiovascular a dosis de 25 U/kg a 75 U/kg/3 veces/semana<sup>8</sup>.

Tabla 4. Fármacos para manejo de hipotensión ortostática neurogénica

| Medicamento     | Dosis                                                   | Mecanismo de acción                               | Efectos adversos                                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Midodrine       | 2,5 a 10 mg, 2 o 3 veces/semana                         | Agonista directo del receptor adrenérgico α1.     | HTA en supino, piloerección, prurito, retención urinaria; precaución en ICC e IRC              |
| Droxidopa       | 100 a 600 mg/8 h                                        | Precursor sintético de noradrenalina              | HTA en supino, cefalea, náuseas, fatiga; precaución en ICC e IRC                               |
| Fludrocortisona | 0,05 a 0,2 mg/24 h; no beneficio con dosis >0,2 mg/24 h | Mineralocorticoide sintético, expansor de volumen | HTA en supino, hipokalemia, edema, insuficiencia renal, daño a órgano diana, precaución en ICC |
| Atomoxetina     | 10 a 18 mg/12 h                                         | Inhibidor de la recaptación de noradrenalina      | HTA en supino, insomnio, irritabilidad, hiporexia.                                             |
| Piridostigmina  | 30 a 60 mg/12 u 8 h                                     | Inhibidor de acetilcolinesterasa                  | Dolor abdominal, diarrea, sialorrea, hiperhidrosis, incontinencia urinaria                     |

Tabla 5. Manejo farmacológico de otros sistemas implicados

|                                  |                                                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Gastroparesia                    | Antagonistas de receptor dopaminérgico, agonistas de receptor de motilina |
| Constipación                     | Polietilenglicol                                                          |
| Diarrea                          | Loperamida entre 2 a 16 mg/día, octreotide 100 mcg/día                    |
| Disfunción vesical parasimpática | Alfa bloqueadores                                                         |
| Disfunción vesical simpática     | Agonistas de receptor muscarínico, mirabegron                             |

Fuente: adaptado de Wieling W, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. Lancet Neurology. 2022<sup>9</sup>.



## Manejo multidisciplinario

Involucrar a un equipo integral que incluya médico general, neurólogo, cardiólogo, gastroenterólogo y fisioterapeuta, según las necesidades del paciente.

## Conclusión

La disautonomía representa un desafío clínico para el médico general debido a la diversidad de sus presentaciones y etiologías, además del solapamiento con otras condiciones médicas, pero la comprensión adecuada del sistema nervioso autónomo junto con la identificación de patrones clínicos específicos permite una aproximación diagnóstica y terapéutica más precisa.

Es fundamental realizar valoración integral de los pacientes que logre diferenciar entre disautonomías funcionales y estructurales, guiando decisiones clínicas basadas en la evidencia.

Promover el diagnóstico temprano y el manejo individualizado no solo optimiza la atención médica, sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes, el cual debe ser siempre el objetivo del ejercicio médico.

## Referencias bibliográficas

1. Benarroch E. Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. Continuum (Minneapolis Minn). 2020;26(1): 12-24. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000817>.
2. Lewis S. Diagnosing and Managing Autonomic Disorders with No Sweat. Continuum (Minneapolis Minn). 2020;26(1):10-11. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000654000.27502.27>.
3. Salah H, Gupta R, Hicks A, Mahmood K, Haglund N, Bindra A, et al. Baroreflex function in cardiovascular disease. Journal of Cardiac Failure. 2025; 3: 117-26. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.08.062>.
4. Micieli G, Hilz M, Cortelli P. Autonomic disorders in clinical practice (1a ed.). EE.UU. Springer International Publishing. 2025.
5. Coon E, Cheshire W. Sweating Disorders. Continuum (Minneapolis Minn). 2020;26(1): 116-137. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000813>.
6. Panicker J, Sakakibara R. Lower Urinary Tract and Bowel Dysfunction in Neurologic Disease. Continuum (Minneapolis Minn). 2020;26(1): 178-99. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000824>.
7. Palma J, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. Continuum (Minneapolis Minn). 2020;26(1): 154-177. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000816>.
8. Cutsforth-Gregory J. Postural Tachycardia Syndrome and Neurally Mediated Syncope. Continuum (Minneapolis Minn). 2020;26(1): 93-115. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000818>.
9. Wieling W, Kaufmann H, Claydon V, van Wijnen V, Harms M, Juraschek S, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. Lancet Neurology. 2022; 21(8): 735-46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00169-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00169-7).
10. Idiáquez J, Idiáquez J, Benarroch E. Evaluación clínica de las Disautonomías. Rev Chil Neuro Psiquiat. 2020;58(4): 324-36. Disponible en línea: [www.scielo.cl/pdf/rchnp/v58n4/0717-9227-rchnp-58-04-0324.pdf](http://www.scielo.cl/pdf/rchnp/v58n4/0717-9227-rchnp-58-04-0324.pdf).
11. Biaggioni I, et al. Primer on the Autonomic Nervous System. Fourth Edition. 2022.

## Trastorno neurológico funcional

**Sebastián Urrego Callejas**

*MD., Neurólogo Clínico - U.de A.*

El trastorno neurológico funcional (TNF) se caracteriza por la aparición de síntomas y signos de alteración neurológica, originados por disfunción de redes cerebrales en lugar de lesiones estructurales definidas del sistema nervioso central<sup>1</sup>. Es una entidad frecuente asociada a discapacidad y es potencialmente tratable<sup>2,3</sup>. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de características clínicas típicas (signos positivos) que demuestran variabilidad entre tareas, dependiendo de la atención y la expectativa<sup>1,4</sup>. No es un diagnóstico de exclusión y no siempre están desencadenados de estresores psicológicos<sup>5</sup>.

### Epidemiología

Es la segunda causa de consulta a neurología luego del dolor de cabeza<sup>6</sup>. Tiene incidencia anual de 4 a 12/100.000 habitantes<sup>3</sup> siendo 4 a 5/10.000 casos para los trastornos funcionales motores<sup>7,8</sup> y 1,5 a 4,9/100.000 casos para las crisis funcionales (crisis psicógenas no epilépticas, CPNE)<sup>2,9</sup>. La prevalencia es de 50/100.000 habitantes<sup>3,10</sup>. Entre el 60% y el 80% de los pacientes son mujeres<sup>1</sup>. Sin embargo, el Parkinsonismo y el mioclonos funcional es más frecuente en hombres<sup>3</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico de TNF se basa en la identificación de características clínicas positivas que evidencian inconsistencia interna debido a la alteración del componente voluntario del movimiento (como la sensibilidad o la función cognitiva), con preservación del componente automático. Por ejemplo, puede observarse una variabilidad en la debilidad según la actividad realizada (reposo, vestirse o durante la exploración física)<sup>4,5,11,12</sup>. En algunos casos, también se identifica incongruencia, es decir, hallazgos clínicos incompatibles con un patrón típico de enfermedad orgánica. No obstante, este concepto está siendo revaluado actualmente<sup>5,13</sup>. Así, el TNF se considera diagnóstico de inclusión, basado en la búsqueda activa de signos positivos, y la certeza diagnóstica aumenta al identificar varios de estos hallazgos<sup>4,14,15</sup>. Aunque la presencia de un estresor psicológico es factor de riesgo reconocido, no está presente en todos los pacientes y, actualmente, no se considera un requisito indispensable para realizar el diagnóstico<sup>16,17</sup>.

### Crisis funcionales (crisis psicógenas no epilépticas)

Se tratan de episodios de movimiento, sensación o experiencia alterada que pueden parecerse a crisis epilépticas o episodios de síncope<sup>1</sup>, se diferencian de las crisis epilépticas por la ausencia de descargas eléctricas cerebrales anormales<sup>18</sup>. El patrón de oro para el diagnóstico de las crisis funcionales es la documentación de una de las crisis típicas del paciente durante un monitoreo con



video-electroencefalograma (vEEG)<sup>1,18,19</sup>. Los signos que tienen alta sensibilidad y especificidad para crisis funcionales son: larga duración de los episodios (usualmente >2 minutos, tener siempre presente un estado epiléptico como posibilidad diagnóstica), movimientos asincrónicos de las extremidades, movimientos de la cabeza hacia los lados (como diciendo “no”), balanceo pélvico, cierre ocular ictal (o resistencia a la apertura ocular), llanto ictal, memoria preservada del episodio e interacción durante el episodio (intensificación o alivio por testigos)<sup>20</sup>. Es característico el patrón fluctuante (*waxing and waning*), el curso irregular o pausas durante el evento<sup>1-3,18,21</sup> (ver tabla 1).

La liga internacional contra la epilepsia estableció una clasificación de certeza diagnóstica para crisis funcionales en el que el mayor nivel serían las crisis *documentadas* en las que se observa una crisis típica sin correlato epileptiforme durante un monitoreo vEEG<sup>19</sup>. En análisis de videos aislados por expertos tiene un buen desempeño cuando se compara con el vEEG<sup>1</sup>. Las concentraciones séricas de prolactina y lactato pueden estar en rangos normales en crisis epilépticas focales y, en ocasiones, pueden elevarse luego de crisis funcionales, por tal razón no se recomienda su uso<sup>1</sup>.

Una expresión emocional durante las crisis, especialmente miedo ictal, así como disociación ictal puede observarse en crisis del lóbulo parietal, temporal, y frontal. Se debe sospechar que se tratan de crisis epilépticas cuando estos episodios son muy estereotipados y duran <2 minutos<sup>4</sup>.

### **Inconciencia funcional**

Cuando nos enfrentemos a un paciente con un episodio prolongado de pobre respuesta a los estímulos externos, como en cualquier paciente en coma, se recomienda evaluar el patrón respiratorio, la exploración de los reflejos del tallo, el tono muscular y los reflejos profundos.

Es útil buscar signos positivos haciendo énfasis en estímulos irritativos no lesivos y evitando estímulos dolorosos repetitivos o que puedan causar daño tisular<sup>22</sup>.

- *Estimulación nasal*: cuando se tocan los pelos de la nariz con un hisopo o un algodón se puede desencadenar la apertura ocular.
- *Primer signo de Harvey*: al estimular la mucosa ubicada sobre el septo nasal con un diapasón (440 a 1024 Hz) vibrando se puede alertar al paciente sin generar daño físico<sup>22,23</sup>.
- Cuando se intenta abrir los ojos se puede documentar el cierre ocular voluntario y el fenómeno de Bell (supraversión de la mirada)<sup>24</sup>.
- También se puede estimular con una gasa las pestañas (o el borde de los labios), desencadenando apertura o *flutter* ocular<sup>22</sup>.
- *Signo de desviación de los ojos*: cuando los ojos se desvían hacia el piso o hacia el techo independiente de para qué lado se esté rotando es sugestivo de inconciencia funcional<sup>24</sup>.
- *Prueba de caída de la mano modificada*: se observa caída lenta de la mano luego de ser levantada. No se recomienda soltar la mano sobre la cara del paciente por el riesgo de trauma<sup>22</sup>.

Tabla 1. Características semiológicas que distinguen crisis funcionales de epilépticas

| Hallazgo semiológico distintivo                          | Crisis funcionales | Crisis epilépticas |
|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Inicio durante el sueño confirmado por EEG               | Raro               | Común              |
| Mordedura de lengua (a un lado) e incontinencia urinaria | Raro               | Común en CTG       |
| Postura distónica ictal con automatismos contralaterales | No se presenta     | Ocurre en EMT      |
| Signo del cuatro ictal                                   | No se presenta     | Ocurre en ELT      |
| Postura del esgrimista ictal                             | No se presenta     | Ocurre en EMT      |
| Respiración estertórea postictal                         | No se presenta     | Común luego de CTG |
| Rascado nasal postictal                                  | No se presenta     | Ocurre en ELT      |
| Reflejo corneal alterado                                 | No se presenta     | Común luego de CTG |
| Respuesta plantar extensora                              | No se presenta     | Común luego de CTG |
| Cierre palpebral en el momento más intenso del ataque    | Muy común          | Raro               |
| Inicio gradual y duración prolongada                     | Común              | Raro               |
| Actividad motora oscilante                               | Común              | Muy raro           |
| Movimientos asincrónicos de las extremidades             | Común              | Raro               |
| Movimientos horizontales de la cabeza                    | Común              | Raro               |
| Susurro o tartamudeo ictal o postictal                   | Común              | Raro               |
| Signos ictales de malestar emocional (llanto, gestos)    | Común              | Raro               |
| Balanceo pélvico                                         | Ocasional          | Raro               |
| Recuerdo del episodio de desconexión                     | Ocasional          | Raro               |
| Resistencia a la apertura ocular                         | Común              | Muy raro           |

CTG: convulsión tónico clónicas generalizadas; EMT: epilepsia mesial temporal; ELT: epilepsia del lóbulo temporal.  
Fuente: modificado de Lafrance W, et al. Nonepileptic seizures – objective phenomena. Handb Clin Neurol. 2016<sup>20</sup>.

Trastornos funcionales motores

- *Debilidad funcional*: se caracteriza por un patrón de inconsistencia interna que se genera por una atención focal anormal<sup>15,25</sup>. Usualmente se presenta como un síntoma unilateral (hemiparesia o monoparesia), la mitad de los pacientes tienen una presentación súbita<sup>15</sup>. El TNF representan el 8% de los ingresos por ataque cerebrovascular (ACV) agudo<sup>26</sup>. Entre los signos positivos de debilidad funcional se encuentran:
- *Inconsistencia motora*: es la inconsistencia importante del movimiento en dos situaciones diferentes, por ejemplo: se encuentra debilidad del miembro superior cuando se evalúa, pero realiza movimientos automáticos para vestirse<sup>27</sup>.



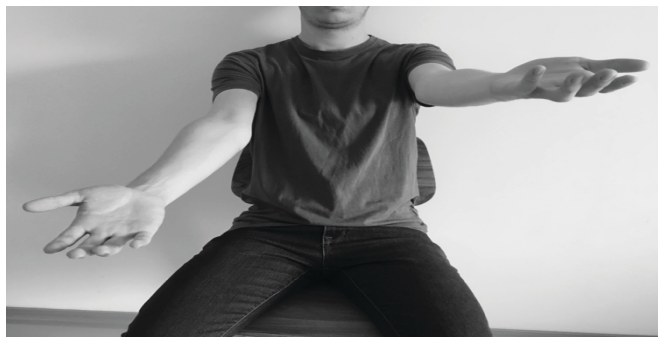
- *Debilidad que cede (give-way)*: se caracteriza por una pérdida repentina del tono muscular después de observar inicialmente una fuerza normal al evaluar contra resistencia<sup>28</sup>. Este fenómeno puede aparecer al modificar la resistencia ejercida por el evaluador y debe interpretarse con precaución, especialmente si el paciente presenta dolor articular<sup>15</sup>.

- *Caída sin pronación*: se solicita al paciente que eleve ambos brazos con los antebrazos en supinación y cierre los ojos, buscando una caída con pronación característica de una lesión piramidal<sup>15</sup>. En el caso de debilidad funcional se observa la caída de la extremidad sin el movimiento de pronación (ver imagen 1)<sup>29</sup>.

### Imagen 1. Caída con y sin pronación



Caída con pronación, signo de lesión de la vía piramidal.



Caída sin pronación, signo de debilidad funcional.

Fuente: Handbook of Clinical Neurology. 2016;139: 213-28

- *Signo de Hoover*: se basa en la contracción sinérgica de los músculos involucrados en el movimiento de la cadera<sup>27</sup>. Se considera positivo cuando hay debilidad en la extensión voluntaria de la cadera que se normaliza al pedir al paciente que flexione la cadera contralateral contra resistencia, redirigiendo así la atención a la extremidad sana (preservación del movimiento automático)<sup>12,15,28</sup>. Puede evaluarse con el paciente en decúbito supino o sentado (ver imagen 2). Sin embargo, puede dar resultados falsamente positivos en casos de dolor en la extremidad o en pacientes con negligencia cortical debido a una lesión parietal<sup>28,30</sup>.

## Imagen 2. Signo de Hoover



Debilidad para la extensión de la cadera.



Extensión de cadera normal cuando se flexiona la cadera contralateral contra resistencia.

Fuente: Handbook of Clinical Neurology. 2016;139: 213-28

- *Signo del abductor de cadera*: similar al signo de Hoover pero en sentido horizontal, se considera positivo cuando la debilidad en la abducción de la cadera se normaliza al evaluar la abducción contra resistencia de la cadera contralateral<sup>15</sup>.

- *Signo de flexión-extensión (flex-ext sign)*: equivalente al signo de Hoover en el miembro superior, en la que la debilidad voluntaria para la flexión del codo mejora cuando el paciente se concentra en la extensión del codo del brazo contralateral<sup>2,31</sup>.

- *Prueba del centro de lesión espinal (Spinal Injury Center Test)*: es útil en pacientes con paraparesia. Con el paciente acostado se flexionan las piernas de manera que los miembros inferiores queden apoyados en las plantas de los pies. En casos de paraparesia funcional, las extremidades permanecen en esta posición, en lugar de caer en abducción como ocurre en la parálisis de origen orgánico<sup>28</sup>.

### Trastornos funcionales del movimiento

Algunos elementos de la historia clínica pueden dar pistas como: el inicio abrupto, la fluctuación de la severidad de los síntomas durante el día y en el curso longitudinal<sup>1,32</sup>.

- *Temblor funcional*: se caracteriza por su frecuencia de movimiento variable, la intensidad del temblor y la frecuencia se modifica con la atención que el paciente le presta a la extremidad comprometida, por lo tanto, es frecuente que empeore durante la exploración<sup>2,33</sup>.

Puede observarse la variación de la frecuencia del movimiento con la distracción, principalmente con la *prueba de arrastre (entrainment test)*; en esta prueba se le pide al paciente copie, con la extremidad no afectada, los movimientos rítmicos realizados por el examinador a frecuencia variable





(p. ej. entre el pulgar y el índice de la mano). Se considera positivo cuando el temblor se detiene por completo, se sincroniza con el movimiento del evaluador o es incapaz de copiar el movimiento<sup>5,12,33-35</sup>. Una respuesta similar puede observarse con *movimientos balísticos* (repentinos y amplios) de una de las extremidades<sup>32</sup>.

En el signo “*golpea un topo*” (*whack a mole*), el temblor localizado en una extremidad que el evaluador inmoviliza aparece en otro segmento corporal (cabeza, tronco, extremidad contralateral)<sup>3,36</sup>.

- *Distonía funcional*: aunque no hay signos clínicos validados, la presencia de una postura fija de inicio súbito, usualmente como un puño o inversión del pie, es sugestivo de distonía funcional<sup>2,5,32,37</sup>. Tienen poca exacerbación con la acción (mientras que las distonías orgánicas presentan la postura anormal inducidas por la acción), ausencia de truco sensitivo -gesto antagónico-, y pueden tener respuesta inmediata luego de la aplicación de toxina botulínica<sup>34,38,39</sup>.

La forma más común de presentación de la distonía funcional es el compromiso del miembro inferior con *flexión plantar e inversión fija del pie*. Es probablemente el más severo de los fenotipos de distonía funcional asociado frecuentemente a pérdida de la capacidad de marcha<sup>37</sup>.

- *Distonía facial funcional*: usualmente se presenta con contracción del músculo orbicular de la boca que puede estar acompañado de contracción del músculo platisma, desplazando la comisura labial hacia abajo, puede hacer sospechar una parálisis facial<sup>40,41</sup>. El espasmo hemifacial funcional carece del “otro signo de Babinski”<sup>1,2</sup> en el que la contracción simultánea del músculo orbicular del ojo y del músculo frontal generan elevación de la ceja ipsilateral con el cierre ocular<sup>42</sup>.

### **Trastorno funcional de la marcha**

Son comunes, discapacitantes y desafiantes, ya que no existe un patrón de marcha patognomónico del TNF. Al igual que en otros fenotipos, es fundamental identificar los signos positivos que sugieren inconsistencia interna. Se han clasificado en siete tipos: atáxica, espástica, marcha débil, antiálgica, parkinsoniana, hemiparética y distónica. Se sugiere que luego de evaluar la marcha espontánea se realicen pruebas con el objetivo de identificar variabilidad e inconsistencias internas: observar la marcha mientras realiza otra actividad, ver correr, caminar hacia atrás, evaluar la marcha en tándem y la prueba de Romberg<sup>43</sup>.

- En los pacientes con ataxia funcional se puede observar variabilidad en la base de sustentación. Suelen caminar buscando apoyo en paredes, sillas o puertas. A diferencia de las ataxias orgánicas, pueden realizar la marcha sin la necesidad de dar pasos laterales. También es común que den pasos lentos mientras mantienen el equilibrio en un solo pie por un tiempo prolongado o que realicen movimientos excesivos de los brazos (como un molino de viento), sin llegar a caer<sup>43</sup>.

- Marcha en tijera: caracterizada por aducción excesiva de las piernas, se presenta sin debilidad, con reflejos profundos en miembros inferiores normales y ausencia de espasticidad en los aductores<sup>43</sup>.

- Claudicación de la rodilla (knee-buckling): ocurre durante la deambulación o la posición de pies, se observa la disminución súbita del tono de una de las piernas con flexión de la rodilla. El patrón se modifica con la marcha hacia atrás con tareas duales o al pedirle al paciente que corra<sup>44-46</sup>.

- Marcha con arrastre: en pacientes con importante debilidad funcional de la pierna el paciente camina arrastrando el miembro inferior comprometido, el pie permanece en contacto durante todo el paso, con rotación interna o externa del pie<sup>15,28,47</sup>. Variabilidad con las diferentes pruebas de la marcha, no se encuentra espasticidad, puede asociarse a signos positivos de debilidad funcional.

- Signo del jadeo y resoplido (huffing & puffing): describe muestras de esfuerzo excesivo con resoplidos, gruñidos, muecas y pausas de la respiración al caminar<sup>48</sup>.

*Comorbilidad:* la tasa de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con trastornos neurológicos funcionales es mayor en comparación con otras enfermedades neurológicas, con tasas de depresión entre el 20% y el 40%, y trastornos de ansiedad presentes en el 38% de los pacientes<sup>10</sup>. Sin embargo, una proporción de estos pacientes no presenta depresión ni ansiedad comórbida. Es importante señalar que la ausencia de psicopatología evidente no descarta el diagnóstico de trastorno neurológico funcional.

La comorbilidad con otras enfermedades neurológicas es un aspecto relevante para considerar durante el diagnóstico y el seguimiento. Hasta el 12% de los pacientes con enfermedades neurológicas presentan síntomas funcionales que no pueden explicarse por su enfermedad de base<sup>49</sup>.

La tasa de errores diagnósticos en los trastornos neurológicos funcionales es del 4%, similar a la observada en otros trastornos neurológicos y psiquiátricos<sup>50,51</sup>.

*Factores de predisposición, precipitantes y perpetuadores:* el TNF es de origen multifactorial y entre ellos se ha descrito la exposición a estresores psicosociales e historia de adversidad en la infancia<sup>17</sup>. Sin embargo, estos eventos no se han reportado en el 50% de los pacientes. Otras enfermedades sistémicas o neurológicas (como la migraña) y el trauma estructural pueden predisponer o precipitar el TNF<sup>1,52</sup>. Entre los elementos que pueden perpetuar la enfermedad se encuentran la incertidumbre diagnóstica, creencia anormal de enfermedad y percepción de irreversibilidad de los síntomas<sup>53</sup>. También se ha descrito prevalencia mayor al azar de síntomas funcionales en pacientes con síndromes de hiper movilidad como el Ehlers-Danlos<sup>54</sup>, además, en la que el TNF puede preceder o coincidir con el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson<sup>4</sup>.

*Fisiopatología:* el modelo de codificación predictiva propuesto para explicar el trastorno neurológico funcional se basa en la idea de un modelo interno generado por el cerebro. Este compara dos flujos de información: las señales producidas durante la planificación y preparación del movimiento, y las señales interoceptivas y externas recibidas tras la acción.



Cuando estas señales no coinciden, se altera el sentido de agencia, lo que lleva a que el movimiento no sea percibido como voluntario y estos errores de coincidencia están influidos por expectativas previas, la atención y las emociones<sup>1,55</sup>.

La unión temporoparietal derecha es una región clave para el sentido de agencia. En pacientes con TNF, estudios de neuroimagen funcional han demostrado hipoactivación en esta área<sup>56,57</sup>. Asimismo, se ha observado hiperactividad en el sistema límbico, especialmente en la amígdala, lo que podría explicar las alteraciones en el procesamiento emocional y los sesgos de atención hacia estímulos afectivos<sup>58</sup>.

*Pronóstico:* es usualmente pobre, el 40% de los pacientes continúan con síntomas motores funcionales luego de una media de 7 años, solo el 20% remiten<sup>1,1,59</sup>. Entre los factores pronósticos negativos se encuentran: la larga duración de los síntomas antes del diagnóstico y los trastornos de personalidad. La posibilidad de un litigio puede afectar la evolución de los síntomas del paciente. Se han identificado como factores pronósticos positivos la edad (individuos jóvenes) y el diagnóstico temprano<sup>3,60</sup>.

Se ha documentado que los pacientes con crisis funcionales presentan mortalidad entre 2 y 3 veces mayor en comparación con aquellos que no tienen este diagnóstico. Sin embargo, la causa de este hallazgo aún no ha sido esclarecida<sup>1</sup>.

*Tratamiento:* empieza con la explicación del diagnóstico. La confianza en el diagnóstico es un requisito para determinar los procedimientos terapéuticos para cada paciente<sup>3,47,61-63</sup>. Se recomienda seguir la misma rutina al dar el diagnóstico que en otras enfermedades: "usted tiene un trastorno neurológico funcional". Es importante aclarar que el diagnóstico se basa en hallazgos clínicos en el examen físico y no en la normalidad de los estudios (no es un diagnóstico de exclusión), que es una entidad común<sup>63-65</sup>. Se puede continuar enfatizando en el mecanismo de los síntomas, el uso de analogías para expresar que los síntomas surgen de la disfunción y no de un daño ("software en vez de hardware") o la analogía de desconexión ("el cableado básico del sistema nervioso está intacto, así como la voluntad y motivación de la persona, pero hay una desconexión entre ambos")<sup>62,65</sup>. Es útil demostrarles a los pacientes los signos positivos durante la evaluación<sup>12,65,66</sup>. También puede ayudar el uso de información escrita estimulando al paciente a entender su condición<sup>62,64,65</sup>.

- *Terapia física:* es uno de los pilares fundamentales en el manejo de los trastornos funcionales motores. El objetivo de la fisioterapia es reentrenar el movimiento, redirigiendo la atención y modificando creencias anormales de la enfermedad. A diferencia de la rehabilitación en otras enfermedades, en el reentrenamiento motor no se hace énfasis en la extremidad débil, sino que la atención se enfoca en la función y en el movimiento automático<sup>61,62,67</sup>.

- *Tratamiento psicológico:* la psicoterapia con mayor evidencia es la Terapia cognitivo conductual que busca cambiar las distorsiones cognitivas para mejorar las emociones y los comportamientos<sup>16,61</sup>.

Ha sido principalmente estudiado en el manejo de crisis disociativas con resultados positivos en calidad de vida y satisfacción con el tratamiento<sup>68,69</sup>. Como componentes de la terapia está: la educación del paciente, el reconocimiento de desencadenantes y los síntomas previos a las crisis, así como técnicas de distracción y relajación para abortar los episodios<sup>70</sup>.

## Conclusiones

Los trastornos neurológicos funcionales son una causa frecuente de discapacidad potencialmente reversible. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de signos positivos en la evaluación clínica. El reconocimiento temprano y la instauración de un tratamiento individualizado pueden disminuir el impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA, McWhirter L, Staab JP, Stone J. Functional neurological disorder: new subtypes and shared mechanisms. *Lancet Neurol.* 2022;21(6):537–50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00422-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00422-1)
2. Aybek S, Perez DL. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ.* 2022;376. doi: 10.1136/bmj.o64
3. Espay A, Aybek S, Carson A, Edwards M, Goldstein L, Hallett M, et al. Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1132–41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1264>.
4. Finkelstein S, Popkirov S. Functional Neurological Disorder: Diagnostic Pitfalls and Differential Diagnostic Considerations. *Neurol Clin.* 2023;41(4): 665-79. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2023.04.001>.
5. Stone J, Burton C, Carson A. Recognising and explaining functional neurological disorder. *BMJ.* 2020;371: m3745. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3745>.
6. Stone J, Carson A, Duncan R, Roberts R, Warlow C, Hibberd C, et al. Who is referred to neurology clinics? - The diagnoses made in 3781 new patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(9): 747-51. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.05.011>.
7. Binzer M, Andersen P, Kullgren G. Clinical characteristics of patients with motor disability due to conversion disorder: a prospective control group study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(1): 83-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.1.83>.
8. Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain.* 2010;133(5): 1537-51. <https://doi.org/10.1093/brain/awq068>.
9. Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: Incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy Behav.* 2011;20(2): 308-11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.10.022>.
10. Carson A, Lehn A. Epidemiology. *Handb Clin Neurol.* 2016;139: 47-60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00005-9>.
11. Bennett K, Diamond C, Hoeritzauer I, Gardiner P, McWhirter L, Carson A, et al. A practical review of functional neurological disorder (FND) for the general physician. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1): 28-36. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0987>.
12. Stone J. Functional symptoms in neurology. *Pract Neurol.* 2009;9(3): 179-89. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.177204>.
13. Stone J. Incongruence in FND: time for retirement. *Pract Neurol.* 2024;24(2): 163-5. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003897>.



14. Stone J, Wojcik W, Durrance D, Carson A, Lewis S, MacKenzie L, et al. What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The 'number needed to offend'. *Br Med J*. 2002;325(7378): 1449-50. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1449>.
15. Stone J, Aybek S. Functional limb weakness and paralysis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;139: 213-28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00018-7>.
16. Espay A, Aybek S, Carson A, Edwards M, Goldstein L, Hallett M, et al. Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. *JAMA Neurology*. 2018; 75(9): 1132-41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1264>.
17. Ludwig L, Pasman J, Nicholson T, Aybek S, David A, Tuck S, et al. Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(4): 307-20. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30051-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30051-8).
18. Chen D, LaFrance W. Diagnosis and treatment of nonepileptic seizures. *Contin (Minneapolis Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy): 116-31. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000282>.
19. LaFrance W, Baker G, Duncan R, Goldstein L, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013;54(11): 2005-18. <https://doi.org/10.1111/epi.12356>.
20. LaFrance W, Ranieri R, Blum A. Nonepileptic seizures – objective phenomena. *Handb Clin Neurol*. 2016;139: 297-304. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00026-6>.
21. Syed T, LaFrance W, Kahriman E, Hasan S, Rajasekaran V, Gulati D, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? a prospective study. *Ann Neurol*. 2011;69(6): 997-1004. <https://doi.org/10.1002/ana.22345>.
22. Bacchi S, Slee M. Physical examination in functional unresponsiveness. *Pract Neurol*. 2022;23(1): 54-6. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003494>.
23. Sign N. Harvey 's. 2004;(March):178-9.
24. Ludwig L, McWhirter L, Williams S, Derry C, Stone J. Functional coma. *Handb Clin Neurol*. 2016;139: 313-27. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00028-X>.
25. Carson A, Hallett M, Stone J. Assessment of patients with functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol*. 2016;139: 169-88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00015-1>.
26. Popkirov S, Stone J, Buchan AM. Functional Neurological Disorder: a Common and Treatable Stroke Mimic. *Stroke*. 2020;51(5): 1629-35. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029076>.
27. Anderson J, Nakhate V, Stephen C, Perez D. Functional (Psychogenic) Neurological Disorders: Assessment and Acute Management in the Emergency Department. *Semin Neurol*. 2019;39(1): 102-14. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676844>.
28. Daum C, Hubschmid M, Aybek S. The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2): 180-90. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304607>.
29. Daum C, Aybek S. Validity of the 'Drift without pronation' sign in conversion disorder. *BMC Neurol*. 2013;13(31): 1-3. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-31>.
30. Stone J, Reuber M, Carson A. Functional symptoms in neurology: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2013;13(2): 104-13. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2012-000422>.
31. Lombardi T, Barton E, Wang J, Eliashiv D, Chung J, Muthukumaran A, et al. The elbow flex-ex: a new sign to detect unilateral upper extremity non-organic paresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2): 165-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304314>.
32. Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders - Clinical presentations. *Park Relat Disord*. 2016;22(1): S149-52. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.036>.

33. Edwards M, Bhatia K. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *Lancet Neurol.* 2012; 11(3): 250-60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70310-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70310-6).
34. Espay A, Lang A. Phenotype-Specific Diagnosis of Functional (Psychogenic) Movement Disorders. *Current Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(6): 174-81. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0556-y>.
35. Schwingenschuh P, Deuschl G. Functional tremor. *Handb Clin Neurol.* 2016;139: 229-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00019-9>.
36. Park J, Maurer C, Hallett M. The "Whack-a-Mole" Sign in Functional Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2015;2(3): 286-8. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12177>.
37. Schmerler D, Espay A. Functional dystonia. *Handb Clin Neurol.* 2016;139: 235-45. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00020-5>.
38. Millán P. Distonía psicógena. *Acta neurol colomb.* 2017;33(supl.1): 48-58. Disponible en línea: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v33s1/0120-8748-anco-33-s1-48.pdf.
39. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain.* 2004;127(10): 2360-72. <https://doi.org/10.1093/brain/awh262>.
40. Fasano A, Valadas A, Bhatia K, Prashanth L, Lang A, Munhoz R, et al. Psychogenic Facial Movement Disorders: Clinical Features and Associated Conditions. *Mov Disord.* 2012;27(12): 1544-51. <https://doi.org/10.1002/mds.25190>.
41. Kaski D, Bronstein A, Edwards MJ, Stone J. Cranial functional (psychogenic) movement disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14(12): 1196-205. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00226-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00226-4).
42. Varanda S, Rocha S, Rodrigues M, Machado Á, Carneiro G. Role of the "other Babinski sign" in hyperkinetic facial disorders. *J Neurol Sci.* 2017;378(2017): 36-7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.036>.
43. Nonnekes J, Růžicka E, Serranová T, Reich S, Bloem B, Hallett M. Functional gait disorders: a sign-based approach. *Neurology.* 2020;94(24): 1093-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009649>.
44. Fung V. Functional gait disorder. *Handb Clin Neurol.* 2016;139: 263-70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00023-0>.
45. Baik J, Lang A. Gait abnormalities in psychogenic movement disorders. *Mov Disord.* 2007;22(3): 395-9. <https://doi.org/10.1002/mds.21283>.
46. Edwards M. Functional (psychogenic) gait disorder: diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2018;159: 417-23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00027-6>.
47. Stone J, Carson A. Functional neurologic disorders. *Continuum (Minneap Minn).* 2015; 21(3): 818-37. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466669.02477.45>.
48. aub H, Dwivedi A, Revilla F, Duker A, Pecina-Jacob C, Espay A. Diagnostic Performance of the 'Huffing and Puffing' Sign in Functional (Psychogenic) Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2015;2(1): 29-32. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12102>.
49. Stone J, Carson A, Duncan R, Roberts R, Coleman R, Warlow C, et al. Which neurological diseases are most likely to be associated with 'symptoms unexplained by organic disease'. *J Neurol.* 2012;259(1): 33-8. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6111-0>.
50. Stone J, Smyth R, Carson A, Lewis S, Prescott R, Warlow C, et al. Systematic review of misdiagnosis of conversion symptoms and 'hysteria'. *Br Med J.* 2005;331(7523): 989-91. <https://doi.org/10.1136/bmj.38628.466898.55>.
51. Edwards M, Yogarajah M, Stone J. Why functional neurological disorder is not feigning or malingering. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(4): 246-56. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00765-z>.
52. Stone J, Carson A, Aditya H, Prescott R, Zaubi M, Warlow C, et al. The role of physical injury in motor and sensory conversion symptoms: a systematic and narrative review. *J Psychosom Res.* 2009;66(5): 383-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.07.010>.





53. Jones A, O'connell N, David A, Chalder T. Functional stroke symptoms: a narrative review and conceptual model. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2020;32(1): 14-23. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19030075>.
54. Margolesky J, Puentes D, Espay A. Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome: a Prodromal Subtype of Functional Movement Disorders? *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(7): 956-60. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13545>.
55. Edwards M, Adams R, Brown H, Pareés I, Friston K. A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain*. 2012;135(11): 3495-512. <https://doi.org/10.1093/brain/aws129>.
53. Voon V, Gallea C, Hattori N, Bruno M, Ekanayake V, Hallett M. The involuntary nature of conversion disorder. *Neurology*. 2010;74(3): 223-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ca00e9>.
57. Maurer C, LaFaver K, Ameli R, Epstein S, Hallett M, Horovitz S. Impaired self-agency in functional movement disorders. *Neurology*. 2016;87(6): 564-70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002940>.
58. Pick S, Goldstein L, Perez D, Nicholson T. Emotional processing in functional neurological disorder: a review, biopsychosocial model and research agenda. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6): 704-11. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319201>.
59. Gelauff J, Stone J. Prognosis of functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol*. 2016;139: 523-41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00043-6>.
60. 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): 220-6. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305321>.
61. LaFaver K. Treatment of Functional Movement Disorders. *Neurol Clin*. 2020;38(2): 469-80. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.011>.
62. Gilmour G, Nielsen G, Teodoro T, Yogarajah M, Coebergh J, Dilley M, et al. Management of functional neurological disorder. *J Neurol*. 2020;267(7): 2164-72. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09772-w>.
63. Stone J, Carson A, Sharpe M. Functional symptoms in neurology: management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(Suppl 1):i13-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.061663>.
64. Carson A, Lehn A, Ludwig L, Stone J. Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story. *Pract Neurol*. 2016;16(1): 56-61. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001242>.
65. Stone J. Functional neurological disorders: the neurological assessment as treatment. *Pract Neurol*. 2016;16(1): 7-17. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001241>.
66. Stone J, Edwards M. Trick or treat?: Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs. *Neurology*. 2012;79(3): 282-4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825fdf63>.
67. Nielsen G. Physical treatment of functional neurologic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;139: 555-69. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00045-X>.
68. Pérez D. The CODES trial for dissociative seizures: a landmark study and inflection point. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6): 464-5. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30143-7).
69. Goldstein L, Robinson E, Mellers J, Stone J, Carson A, Reuber M, et al. Cognitive behavioural therapy for adults with dissociative seizures (CODES): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6): 491-505. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30128-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30128-0).
70. Goldstein L, Mellers J. Psychologic treatment of functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol*. 2016;139: 571-83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00046-1>.



## Demencias rápidamente progresivas

*"Nada hay imposible para el que quiere"*  
Dr. Francisco Lopera R.

**Carolina Ospina Villegas**

*MD., Neuróloga Clínica – U.deA.  
Postdoctoral Fellow en Neurociencias – U. Yale.*

### **Conceptos de las demencias rápidamente progresivas**

Demencia: deterioro progresivo en dominios cognitivos (memoria, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja, percepción-motora y cognición social) que es lo suficientemente grave como para interferir con las actividades diarias del paciente y afectar su calidad de vida<sup>1</sup>.

Rápidamente: se aplica generalmente a pacientes que progresan desde los primeros síntomas a la demencia en menos de un año o a la incapacidad total (es decir, que requieren atención a tiempo completo) en menos de dos años<sup>2</sup>.

La demencia rápidamente progresiva, aunque es un diagnóstico relativamente poco frecuente (entre el 3% y el 4 % de los casos de demencia), supone un gran reto para el médico porque<sup>1</sup>:

- El diagnóstico diferencial es amplio.
- El tiempo para actuar y tratar es limitado.
- La demencia de progresión rápida puede ser reversible.

### **Etiologías de las demencias rápidamente progresivas**

Existen diversas causas de demencia rápidamente progresiva, y una manera útil de organizarlas es a través de la mnemotecnica VITAMINS, que agrupa las principales etiologías en diferentes categorías<sup>1</sup> (ver tabla 1).



**Tabla 1. Etiologías frecuentes de las demencias rápidamente progresivas**

|   |                               | Aguda | Subaguda | Remitente<br>recurrente                | Síntomas de<br>encefalitis límbica |
|---|-------------------------------|-------|----------|----------------------------------------|------------------------------------|
| V | Vascular                      | x     |          | x                                      |                                    |
| I | Infeccioso                    | x     |          |                                        |                                    |
| T | Tóxico-metabólico             | x     |          | x                                      |                                    |
| A | Autoinmune/inflamatorio       | x     |          | x                                      | x                                  |
| M | Metástasis/neoplasias         |       | x        |                                        | x                                  |
| I | Iatrogénico                   | x     | x        |                                        |                                    |
| N | Neurodegenerativo             |       | x        | x (demencia<br>con cuerpos de<br>Lewy) |                                    |
| S | Sistémico/seizures/structural | x     | x        | x                                      |                                    |

Fuente: Rapidly Progressive Dementia. Continuum (Minneapolis). 2022<sup>1</sup>.

Las enfermedades priónicas son la causa más frecuente de demencia rápidamente progresiva en pacientes hospitalizados. Sin embargo, en pacientes ambulatorios la causa más frecuente son los trastornos neurodegenerativos. Por ello, la revisión se hará para estas dos entidades, además, se abordará el concepto emergente sobre las demencias autoinmunes<sup>1,3,4</sup>.

### Enfermedades priónicas

Son un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por la conversión de la proteína priónica normal (PrPc) en una forma anómala resistente a la proteasa ("prion", PrPsc). La incidencia anual estimada de casos mundialmente es de 1,5/1.000.000 de habitantes. Existen tres formas reconocidas: esporádica (80% a 95%), genética (10% a 15%) y adquirida (<1%)<sup>3</sup>.

La *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica* (ECJ) tiene una esperanza de vida media de 6 meses (85% a 90% fallecen en el primer año). La edad de inicio más frecuente se encuentra entre los 55 y 75 años (media de 67 años)<sup>3</sup>.

En los cambios patológicos de este tipo de enfermedad priónica se observan características como cambios espongiiformes, pérdida neuronal, astrocitosis y acumulación de la forma mal plegada de la proteína priónica<sup>3</sup>.

Los signos clínicos de la ECJ no son específicos y su presentación puede variar, incluyendo ataxia, síntomas visuales corticales, demencia, mioclonías y mutismo acinético. Y esa variabilidad fenotípica es una de las características principales de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, lo que ha llevado a intentos de clasificarla en subtipos de acuerdo con dos determinantes moleculares según la variante en el codón 129 del gen PRNP (gen de la proteína priónica) y el segundo, determinante molecular es la resistencia a la digestión proteolítica (proteínase K-resistente). Estos factores juegan un papel crucial en la susceptibilidad a la enfermedad, y en los fenotipos observados (ver tabla 2)<sup>3</sup>.

Tabla 2. Subtipos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

| Subtipo molecular           | Edad de inicio (años) | Duración (meses) | Signos clínicos                                                                         | Ayudas diagnósticas                           |
|-----------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| M (M/V)1                    | 68 (31 a 86)          | 4 (1 a 24)       | Demencia rápidamente progresiva, mioclonus, 50% ataxia al inicio, 30% compromiso visual | MRI: ganglios basales y corteza. EEG negativo |
| VV2                         | 64 (40 a 83)          | 6 (3 a 18)       | Ataxia al inicio, demencia posteriormente                                               | MRI: Ganglios basales y tálamo. EEG negativo  |
| MV2K (K por placas de kuru) | 65 (36 a 83)          | 17 (4 a 48)      | Demencia, ataxia, signos extrapiramidales                                               | MRI: Ganglios basales y tálamo. EEG negativo  |
| MM2C (C por cortical)       | 64 (49 a 77)          | 16 (9 a 36)      | Demencia, mioclonus, signos piramidales                                                 | MRI: corteza. EEG: negativo                   |
| MM2T (T por tálamo)         | 52 (26 a 71)          | 16 (8 a 36)      | Depresión, psicosis, parkinsonismo                                                      | MRI: gliosis talámica. EEG negativo           |
| VV1                         | 39 (24 a 49)          | 15 (14 a 16)     | Demencia desde el inicio, ataxia y signos extrapiramidales posteriormente               | MRI: corteza. EEG: negativo                   |

Fuente: Zerr I, et al. Diagnosis of Prion Disease: Conventional Approaches. (eds) Prions and Diseases. EE. UU. Springer, Cham. 2023<sup>3</sup>.

El diagnóstico definitivo de ECJ es postmortem con confirmación neuropatológica. Para su diagnóstico *probable* se requiere:

- 1. Deterioro cognitivo que evolucione rápidamente.
- 2. Al menos dos de los signos físicos:
  - Mioclonías
  - Trastornos visuales o ataxia
  - Características piramidales o extrapiramidales
  - Mutismo akinético
- 3. Al menos un biomarcador:
  - Descargas periódicas de 1 a 2 Hz en el electroencefalograma (EEG)
  - Resonancia magnética (RMN) cerebral con cambios de restricción a la difusión
  - Positive QuiC (Quick Incubation ECJ test)

Los hallazgos electroencefalográficos en la ECJ pueden responder a las benzodiacepinas (de manera similar a un estado no convulsivo)<sup>3</sup>.

Las formas genéticas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob pueden ser difíciles de identificar, ya que a menudo no hay antecedentes familiares y muchas veces son mutaciones nuevas. En estas formas, hay varias mutaciones en el gen *PRNP* que están relacionadas con enfermedades priónicas<sup>3</sup>. Esta forma familiar tiene síntomas similares a la ECJ esporádica, por lo que su diagnóstico puede ser un reto.



- La *enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker* es una forma más rara, donde se observa amiloidosis por proteína priónica. Generalmente, aparece a principios de los 50 años, comenzando con problemas de coordinación y marcha (ataxia), seguidos de deterioro cognitivo, alteraciones motoras y características parkinsonianas. Esta forma suele tener una evolución más lenta durando alrededor de 6 años. En los estudios patológicos se encuentran placas amiloideas en diversas áreas del cerebro<sup>1</sup>

- El *insomnio familiar fatal* es otra forma genética en la que la degeneración afecta el tálamo. Los pacientes suelen experimentar trastornos del sueño que empeoran con el tiempo, cambios en el sistema nervioso autónomo, temblores, dificultad para hablar, problemas de coordinación, mioclonías y pérdida de funciones cognitivas. El curso de esta enfermedad es rápido, con duración aproximada de un año. En las imágenes cerebrales se observa atrofia del tálamo, sin cambios espongiiformes ni acumulación de amiloide<sup>1</sup>.

En estos casos, llegar al diagnóstico definitivo puede ser un desafío. Frecuentemente, es necesario realizar pruebas genéticas específicas, ya que herramientas como la RMN podrían no mostrar alteraciones evidentes, y aunque el EEG puede detectar problemas en el sueño, no siempre muestra descargas periódicas. Además, la prueba RT-QuIC tiene sensibilidad limitada (83%), y los niveles de proteína Tau pueden encontrarse dentro de los rangos normales o bajos, lo que hace aún más compleja la evaluación<sup>3</sup>.

Dentro de las formas adquiridas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tenemos el kuru, la iatrogénica y la variante ECJ (bovino a humano)<sup>3</sup>.

## **Enfermedades neurodegenerativas**

Son una causa común de demencias rápidamente progresivas, a menudo presentándose como formas inusuales de trastornos frecuentes. Se estima que entre el 1% y el 4% de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas “típicas” pueden desarrollar variantes de progresión rápida<sup>1</sup>.

El envejecimiento es el principal factor de riesgo para estas patologías, incluidas sus formas de evolución acelerada. Estas enfermedades constituyen una proporción importante de los casos atendidos en consultas ambulatorias de neurología<sup>1</sup>. Es importante tener en cuenta que la evolución temporal y la tasa de progresión en estos pacientes suelen ser más lentas en comparación con la ECJ<sup>1</sup>.

## **Deterioro cognitivo autoinmune**

Las enfermedades neurológicas asociadas a los autoanticuerpos es un área clínica y científica en rápido crecimiento por el estudio de autoanticuerpos con un rol patogénico establecido, y otros cuyo papel aún no es tan claro, pero modulan la función neuronal no solo en la enfermedad, sino también en el envejecimiento saludable, dando entrada a un nuevo concepto de salud y enfermedad<sup>4</sup>.

Tradicionalmente, los anticuerpos en las enfermedades neurológicas estaban asociados a malignidad, anticuerpos onconeuronales, que se unen a proteínas citoplasmáticas o del núcleo como Hu, Ma, Yo, en estos casos el deterioro neurológico estaba mediado por citotoxicidad de las células T<sup>5</sup>. Sin embargo, un nuevo grupo de anticuerpos se está conociendo cada vez más, y se dirigen contra proteínas de la superficie (ver tabla 3)<sup>6</sup>.

**Tabla 3. Autoanticuerpos subyacentes a enfermedades neurológicas mediadas por anticuerpos**

| Objetivo del anticuerpo | Síndrome clínico                                                                                                  | Asociación con tumores                                                   |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| NMDAR                   | Encefalitis, psicosis, amnesia, convulsiones, disautonomía.                                                       | Teratomas de ovario (20% a 40%).                                         |
| LGI1                    | Encefalitis límbica (convulsiones, deterioro cognitivo), convulsiones distónicas facio braquiales, neuromiotonía. | <10% timomas.                                                            |
| CASPR2                  | Similar a LGI1, neuromiotonía, síndrome de Morvan, dolor neuropático, corea.                                      | <10% (pero hasta 40% de timomas en síndrome de Morvan).                  |
| Receptor de glicina     | Encefalomiелitis, rigidez, mioclonus, convulsiones, síndrome de persona rígida.                                   | <10%, timomas y linfomas.                                                |
| Receptor GABA(A)        | Convulsiones, estatus epiléptico, psicosis.                                                                       | <20%, timomas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma no Hodgkin. |
| Receptor GABA(B)        | Encefalitis límbica, convulsiones, pérdida de memoria.                                                            | 50% cáncer de pulmon de celulas pequeñas.                                |

Fuente: adaptado de Li L, et al. Antibodies in neurological diseases: established, emerging, explorative. Immunol Rev. 2024<sup>6</sup>.

La demencia autoinmune es un síndrome neurológico cada vez más reconocido, asociado con una respuesta inmune que compromete la función cerebral<sup>7</sup>.

El deterioro cognitivo persistente o demencia autoinmune puede ser el cuadro clínico principal de un paciente con encefalitis autoinmune atípica o puede también ser la consecuencia de una encefalitis autoinmune previa<sup>7</sup>. El diagnóstico de demencia autoinmune requiere: demencia + historia presente o previa de encefalitis autoinmune. (Ver tabla 4)<sup>7</sup>.



**Tabla 4. Criterios diagnósticos propuestos en demencia autoinmune**

| Paciente que presente síntomas cognitivos o conductuales que:                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Interfiera con la capacidad para funcionar en el trabajo o en las actividades habituales.                                          |
| 2. Están confirmados por una fuente colateral confiable (p. ej. familiar, amigo, empleador).                                          |
| 3. Conlleve a deterioro constante o progresivo de la función que persista durante más de 3 meses.                                     |
| Y están asociados con:                                                                                                                |
| 1. Historia bien documentada de encefalitis paraneoplásica o autoinmune que cumpla con los criterios clínicos actuales <sup>5</sup> . |
| O uno de los siguientes:                                                                                                              |
| 1. Pleocitosis del LCR (leucocitos >5 células/mm <sup>3</sup> ).                                                                      |
| 2. Características de la resonancia magnética sugestivas de encefalitis o secuelas de encefalitis crónica.                            |
| 3. Detección de un autoanticuerpo neuronal en suero o LCR que se sabe que se asocia con encefalitis paraneoplásica o autoinmune.      |

**Fuente:** adaptado de Long J, et al. Autoimmune Dementia. Semin Neurol. 2018<sup>7</sup>.

Aún se desconocen las causas de la demencia rápidamente progresiva en pacientes con encefalitis autoinmune, algunas hipótesis proponen que puede deberse a una inflamación persistente, ser secuela de un daño inmunomediado o que está asociada a una progresión acelerada de la neuropatología existente<sup>5</sup>.

La demencia autoinmune debe sospecharse en pacientes con:

1. Inicio temprano (especialmente <45 años)
2. Antecedentes de neoplasia maligna o enfermedad autoinmune
3. Fluctuaciones clínicas importantes
4. Características clínicas atípicas:
  - Hiperexcitabilidad del SNC (convulsiones tempranas)
  - Pérdida de peso inexplicable
  - Disfunción autonómica
  - Trastornos del movimiento
  - Hallazgos asociados del SNP (calambres, dolor, neuropatía)

Es importante estar alertas a estas banderas rojas porque las demencias autoinmunes pueden responder al manejo con inmunoterapia, y en los síndromes asociados a paraneoplasia pueden contribuir a identificar y tratar una malignidad oculta, de ahí que la sospecha y el diagnóstico oportuno es tan importante (ver tabla 3 y 4)<sup>8</sup>.

## Tratamiento

El diagnóstico y el tratamiento temprano de la encefalitis autoinmune mejora el pronóstico a largo plazo y disminuye el riesgo de demencia autoinmune. Algunos autores sugieren el uso de agentes inmunosupresores a largo plazo para disminuir el riesgo de recaída clínica o de demencia autoinmune. Sin embargo, aún no hay evidencia suficiente para una recomendación<sup>4</sup>.

Cuando el deterioro cognitivo autoinmune se asocie a malignidad, el manejo oncológico es la piedra angular del tratamiento<sup>8</sup>.

La inmunoterapia empírica puede ser considerada en pacientes con demencia autoinmune cuando los paraclínicos sugieren que hay inflamación activa que contribuye al fenotipo actual<sup>1,8</sup>. No hay evidencia clara que compare la eficacia y la seguridad de los diferentes manejos de inmunoterapia, una opción es iniciar con altas dosis de esteroides e inmunoglobulina intravenosa<sup>1</sup>.

## Abordaje diagnóstico de las demencias rápidamente progresivas

### Paso 1. Historia clínica

- ¿Está seguro de que se trata de una demencia de progresión rápida?
- La causa número uno de la demencia de progresión rápida es una historia clínica incompleta.
- La demencia suele tener inicio insidioso y los cuidadores o familiares pueden malinterpretar los primeros síntomas y signos.
- El primer incidente importante (p. ej. perderse, dejar una olla sobre la estufa) puede interpretarse como el primer síntoma<sup>1</sup>.

### Paso 2. Datos demográficos

- ECJ esporádica: edad media de aparición 67 años.
- El riesgo de enfermedad neurodegenerativa aumenta con la edad.
- Las enfermedades cerebrales autoinmunes/inflamatorias son comunes en pacientes más jóvenes y en mujeres: representan del 20% al 25% de los casos en personas <45 años.
- La excepción a esta regla son las encefalitis por LGI1/CASPR2 y encefalitis relacionada con inflamación CAA/angeítis relacionada con amiloide B que son más frecuentes en hombres<sup>1</sup>.

### Paso 3. Progresión de los síntomas

#### Periodo de evolución:

- Días a semanas: enfermedades autoinmunes.
- Semanas a meses: ECJ.
- Meses a años: enfermedades neurodegenerativas.

#### Patrón de progresión:

- Progresión constante: ECJ/enfermedades neurodegenerativas.
- Fluctuaciones: enfermedades autoinmunes, determinadas enfermedades neurodegenerativas<sup>1,3,4</sup>.





Paso 4. Examen neurológico completo

Siempre debe realizarse el examen físico y neurológico completo, pues los signos que encontremos pueden darnos luces sobre la posible patología y ayudar al enfoque inicial:

- Convulsiones: enfermedades autoinmunes.
- Pérdida excesiva de peso: enfermedades paraneoplásicas y autoinmunes.
- Signos de neurona motora superior: ECJ, autoinmune, vascular, metabólica, neoplásica, infecciosa.
- Parkinsonismo: ECJ, neurodegenerativa, vascular, metabólica, tóxica, infecciosa (panencefalitis esclerosante subaguda).
- Mioclonus: ECJ, neurodegenerativa, metabólica, tóxica, infecciosa.
- Asterixis: ECJ, neurodegenerativa, metabólica.
- Neuropatía periférica: metabólica, tóxica<sup>1</sup>.

Una nueva propuesta para el abordaje diagnóstico de las demencias rápidamente progresivas es la escala STAM3P (ver tabla 5)<sup>9</sup>. La detección de cualquier característica de STAM3P tuvo valor predictivo positivo (VPP) del 75,9% para una causa potencialmente sensible al tratamiento que aumentó al 91,3% en pacientes con dos características y al 100% en pacientes con tres o más características en el momento de la presentación<sup>9</sup>.

La presencia de características de esta escala en pacientes que presentan demencia rápidamente progresiva debe motivar la evaluación exhaustiva de causas que potencialmente responden al tratamiento y la consideración de tratamiento empírico<sup>9</sup>.

Tabla 5. Escala STAM3P

|                |                                                         |
|----------------|---------------------------------------------------------|
| S              | Seizures (convulsiones)                                 |
| T              | Tumor                                                   |
| A              | Age (edad al inicio de los síntomas <50 años)           |
| M <sup>3</sup> | MRI sugestiva de encefalitis autoinmune                 |
|                | Manía                                                   |
|                | Movement abnormalities (movimientos anormales)          |
| P              | Pleocytosis ( $\geq 10$ células/mm <sup>3</sup> en LCR) |

Fuente: adaptado de Satyadev N, et al. Improving Early Recognition of Treatment-Responsive Causes of Rapidly Progressive Dementia: The STAM3 P Score. Ann Neurol. 2024<sup>9</sup>.

Paso 5. Ayudas diagnósticas

- Estudios fundamentales: análisis de suero, análisis toxicológico, RMN cerebral, EEG (ver tabla 6), análisis de LCR (ver tabla 7)<sup>9</sup>.

- Estudios adicionales:
  - Imágenes: vasculares, RMN de columna vertebral, imágenes corporales.
  - Panel de anticuerpos: encefalitis límbica, paraneoplásico.
  - Biomarcadores en LCR: amiloide  $\beta$ 42, tau total, p-tau, 14-3-3, NSE, S100b.
  - Otros: EMG/NCV (electromiografía/estudio de conducción nerviosa), estudios genéticos, cribado de porfirinas<sup>9</sup>.

Tabla 6. Hallazgos en líquido cefalorraquídeo

| LCR              | ECJ | Neurodegenerativa | Autoinmune |
|------------------|-----|-------------------|------------|
| Recuento celular | =   | =                 | ↑          |
| Proteínas        | ↑ = | ↑ =               | ↑          |
| Glucosa          | =   | =                 | =          |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Hallazgos en electroencefalograma

| Hallazgos del electroencefalograma                          | Etiologías potenciales                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Complejos periódicos                                        | Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, panencefalitis esclerosante subaguda, pocos casos con enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy |
| Extreme delta brush                                         | Encefalitis anti-NMDAR                                                                                                                        |
| Ondas trifásicas                                            | Trastornos metabólicos, estatus epileptico no-convulsivo                                                                                      |
| PLEDs (descargas epileptiformes paroxísticas lateralizadas) | Encefalitis herpética (PLED temporales), otras lesiones focales                                                                               |
| FIRDA (Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity)        | Patologías que comprometan las estructuras de la línea media (p. ej. hidrocefalia) u otras lesiones focales                                   |

Fuente: adaptado de Day G. Rapidly Progressive Dementia. Continuum (Minneap Minn). 2022<sup>1</sup>.

Conclusiones

En el manejo de las demencias rápidamente progresivas, el tiempo es crucial. Aunque son poco comunes su diagnóstico temprano puede marcar la diferencia, especialmente en los casos reversibles.

Las demencias rápidamente progresivas tienen un amplio espectro de causas, desde enfermedades priónicas hasta trastornos autoinmunes. Un enfoque sistemático como la mnemotecnica VITAMINS y la escala STAM3P ayudan en el enfoque inicial.

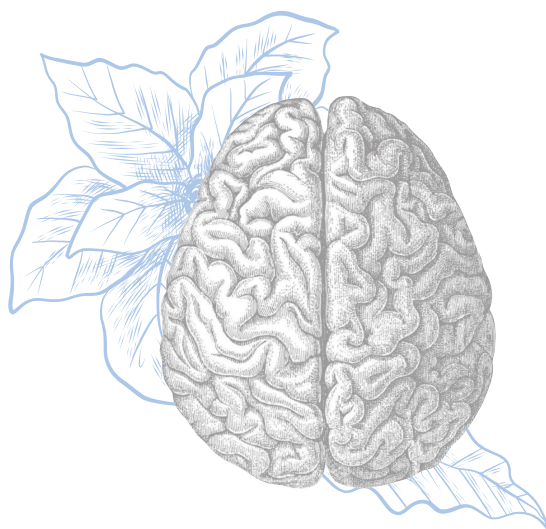


Las enfermedades priónicas, aunque raras, presentan desafíos importantes debido a su variabilidad clínica y a su pobre pronóstico; el estudio de sus bases moleculares y los subtipos clínicos permiten avanzar en el entendimiento de la enfermedad.

Las demencias autoinmunes asociadas a encefalitis mediadas por autoanticuerpos son un campo emergente e importante para tener en consideración, no solo por su potencial manejo sino también porque nos permitirían sospechar neoplasias primarias.

### Referencias bibliográficas

1. Day G. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28(3): 901-36. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001089>.
2. Day G, Tang-Wai D. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(1): 41-56. <https://doi.org/10.2217/nmt.13.75>.
3. Zerr, I., Hermann P. Diagnosis of Prion Disease: Conventional Approaches. (eds) *Prions and Diseases*. EE. UU. Springer, Cham. 2023.
4. Flanagan E, Drubach D, Boeve B. Autoimmune dementia and encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2016;133: 247-67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00014-1>.
5. Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien C, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(04): 391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
6. Li L, Keles A, Homeyer M, Prüss H. Antibodies in neurological diseases: established, emerging, explorative. *Immunol Rev*. 2024;328(1): 283-99. <https://doi.org/10.1111/imr.13405>.
7. Long J, Day G. Autoimmune Dementia. *Semin Neurol*. 2018;38(3): 303-15. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660480>.
8. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(12): 798-813. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w>.
9. Satyadev N, Tipton P, Martens Y, Dunham S, Geschwind M, Morris J, et al. Improving Early Recognition of Treatment-Responsive Causes of Rapidly Progressive Dementia: The STAM3 P Score. *Ann Neurol*. 2024;95(2): 237-48. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00543-w>.



**SIMPOSIO DE RESIDENTES DE**  
**NEUROLOGÍA**  
"Homenaje al **Dr. Francisco Lopera**"

**Patrocinadores**





Premio Potamkin  
2024



Departamento de Medicina Interna  
Sección de Neurología Clínica  
Enero de 2025  
Medellín - Colombia

PBX: 300 481 01 17  
Correo electrónico: [residentesneurologiaudea@gmail.com](mailto:residentesneurologiaudea@gmail.com)