

Cuál es el diagnóstico diferencial de las lesiones de la sustancia blanca?
Marque la correcta.

No



Esclerosis múltiple



ADEM Si!!



Infecciones

No



Lesiones vasculares



Otras

Neuroeje

Director y Presidente de la ACCN:	Dr. Alejandro Vargas Román Neurocirujano, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
Director Honorario y Fundador:	Dr. Carlos Cabezas Campodónico Neurocirujano, Hospital México, San José, Costa Rica
Editor Ejecutivo:	Dr. Randall Pérez Rojas Neurólogo, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica
Editor Médico:	Dr. Juan Antonio Valverde Espinoza Neurólogo e Internista, Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Cartago, Costa Rica

Comité Editorial

Dr. Huberth Fernández Morales
Neurólogo, Hospital Dr. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Dr. Javier Contreras Rojas
Psiquiatra Investigador, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Kenneth Carazo Céspedes
Neurólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, San José, Costa Rica

Dr. Carlos Contreras Dam
Neurocirujano, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra
Intensivista, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Comité Científico Nacional

Dra. Henriette Raventos Vorst
Investigadora, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Jaime Fornaguera Trias
Director, Programa de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dra. Patricia Cuenca Berger
Directora, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Alejandro Leal Esquivel
Investigador, Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Dr. Daniel Valerio Aguilar
Geriatra, Hospital Dr. Raul Blanco Cervantes, San José, Costa Rica

Dr. Rodolfo Salazar Fonseca
Psiquiatra, Hospital Nacional Psiquiátrico, San José, Costa Rica

Dra. Severita Carrillo Barrantes
Médico Fisiatra, Centro Nacional de Rehabilitación, San José, Costa Rica

Dr. Raúl Bonilla Montero
Patólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

Dr. Manuel Hernandez Gaitan
Neuroradiólogo, Centro Nacional de Resonancia Magnética Nuclear, San José, Costa Rica

Comité Científico Internacional

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz
Neurólogo, Hospital Angeles Querétaro, Querétaro, México

Dr. Ernesto Herrera Magaña
Neurocirujano, Clínica de Neurocirugía, San Salvador, El Salvador.

Dr. Allan Alvarez
Neurologo. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

Felicitaciones a los nuevos miembros de la Junta Directiva 2017/2019

Junta Directiva de la ACCN

Presidente - Dr. Alejandro Vargas Román.
Neurocirujano

Secretario - Dr. Ricardo Saenz Pacheco.
Neurólogo

Tesorero - Dra. Priscilla Monterrey Álvarez.
Neuróloga

Fiscal - Dr. Manuel Sebastian Gadea Nieto.
Neurocirujano

Primera Vocal - Dr. Alexander Parajeles Vindas.
Neurólogo

Segunda Vocal - Dr. Roger Morales Ujueta.
Neurólogo

Neuroeje

Volumen 30(2) Julio - Diciembre 2017 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

ISSN-1011-5684

Volumen 30(2) Julio - Diciembre 2017 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.



Índice

Editorial	4
-----------------	---

Artículo de Revisión

Síndrome de piernas inquietas.

Restless legs syndrome.....	6
Luis Eduardo Gómez Víquez, José Lee Chang Segura	

Diagnóstico diferencial de las lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central: ¿qué y cuándo sospechar?

Differential diagnoses of central nervous system demyelinating lesions. What and when to suspect?	14
Luis Eduardo Gómez Víquez, Ricardo Sánchez Pacheco	

Epilepsia del lóbulo temporal.	23
Luis Eduardo Gómez Víquez, José Lee Chang Segura	

ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO DE ALEMTUZUMAB COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA, EN COMPARACIÓN CON NATALIZUMAB Y FINGOLIMOD, EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON INTERFERÓN BETA 1B, DIAGNOSTICADOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE ACTIVA, TRATADOS EN LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL.	25
Pastor Luis, Ugalde Rocío	

Revisión Clínica

Caso de oclusión de la arteria de Percherón criptogénica.....	53
Dra Celina Vargas Arguedas, Dr. Mario Gutiérrez Sáenz, Dr. Manuel Hernández Gaitan3	

Editorial

Randall Pérez
Editor Ejecutivo

Las enfermedades de la sustancia blanca siempre han sido un reto diagnóstico y terapéutico. En números pasados, dedicamos todo un número de nuestra revista para la publicación de las Guías Nacionales para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Esto se hizo con el fin de facilitar, mediante algoritmos terapéuticos, el mejor tratamiento para diversos escenarios de pacientes con esta enfermedad.

En esta edición, siguiendo con la temática de las enfermedades de la sustancia blanca, el Dr. Luis Gómez Víquez y el Dr. Ricardo Sánchez Pacheco, publican un interesantísimo y útil trabajo acerca del diagnóstico diferencial de las enfermedades de la sustancia blanca. Comienzan analizando las características clínicas de la esclerosis múltiple para seguir con los diagnósticos diferenciales de la misma, incluyendo el ADEM, la neuromielitis óptica, las enfermedades reumatológicas, las vasculares, etc.

En este número también se publican varios trabajos igual de importantes, un grupo del CENARE y del Centro Nacional de Resonancia Magnética publican un artículo sobre las oclusiones de la Arteria de Percherón. Por primera vez en Neuroeje, el Sr. Luis Pastor y Roció Ugalde publican un estudio de farmacoeconomía, en este caso de un medicamento utilizado para el tratamiento también de la esclerosis múltiple. El Dr. José Chang publica un trabajo sobre las características clínicas y electroencefalográficas de la epilepsia del lóbulo temporal y otro trabajo sobre el síndrome de piernas inquietas.

Como siempre, en representación del Comité Editorial de Neuroeje, damos las gracias a los autores por el esfuerzo que dan para educarnos en materia de las neurociencias. Gracias a todos los colegas y a seguir adelante mejorando la medicina de nuestro país.

Síndrome de piernas inquietas.

Restless legs syndrome.

Luis Eduardo Gómez Víquez¹.
José Lee Chang Segura².

1 Médico general. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

2 Médico residente de neurología. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Luis Eduardo Gómez Víquez. luis.gomezviquez@yahoo.com

Resumen.

El síndrome de piernas inquietas es una entidad frecuente, que afecta del 3 al 10% de la población general. Se caracteriza por la presentación de un cuadro de predominio nocturno de sensaciones desagradables en las piernas con urgencia inminente de realizar movimientos para producir alivio. A continuación, se discuten las características diagnósticas, etiología, fisiopatología e implicaciones terapéuticas en el contexto de la evidencia científica actual. Asimismo, se mencionan los diagnósticos diferenciales de esta patología, la cual, en la mayoría de sus casos podría diagnosticarse y manejarse sin problemas desde la atención primaria.

Palabras clave.

Piernas inquietas, movimientos periódicos de las piernas, dopamina, hierro.

Abstract.

Restless legs syndrome is a common condition, affecting 3 to 10% of the general population. It is characterized by the presentation of nocturnal predominant unpleasant sensations in the legs with imminent urgency to perform movements to produce relief. In this work, we discuss the diagnostic characteristics, etiology, pathophysiology and therapeutic implications in the context of current scientific evidence. Also, we mention the differential diagnoses of restless legs syndrome which, in most cases, could be diagnosed and treated easily in the primary care context.

Keywords.

Restless legs, periodic limbs movements, dopamine, iron.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección.

Se utilizaron las bases de datos Pubmed y Sciverse. Como palabras clave se utilizaron: “restless leg syndrome”; con o sin incluir: “epidemiology, genetic, etiology, pathophysiology, treatment, diagnosis, guidelines”. Se delimitó a trabajos en español o inglés y al período 2007-2017.

Introducción.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno, caracterizado por la repetición de episodios, de predominio nocturno (usualmente después de acostarse), de sensaciones desagradables en las piernas y la subsecuente necesidad de realizar movimientos para producir alivio a las mismas. Los pacientes suelen describir este tipo de sensaciones de manera vaga y heterogénea, con diferentes calificativos como: “hormigueos”, “ardor”, “desesperación”, sensaciones urentes, “electricidad”, “prurito interno”, entre otras.¹

Es poco frecuente que el paciente relate como tal una sensación dolorosa, pero ante la dificultad para describir los síntomas, esto puede ser referido.² Las sensaciones descritas por los pacientes suelen ser de carácter profundo, con afectación preferente de las piernas, sobre todo la región de las pantorrillas. No obstante, en casos crónicos y progresivos, puede observarse afectación también de las extremidades superiores.³ La afectación de las piernas suele ser bilateral, y no sigue un patrón progresivo ascendente, lo cual lo diferencia de otras patologías como las neuropatías periféricas.⁴

Diagnóstico.

Los criterios diagnósticos del Grupo Internacional para el Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas fueron definidos en 1995 y revisados en 2002 por un grupo de estudio de los Institutos Nacionales en Salud (NIH) de los Estados Unidos. Para el diagnóstico certero deben cumplirse todos los criterios esenciales, los cuales se resumen en la tabla 1.^{1,4,5}

Criterios esenciales

Necesidad de mover las piernas, usualmente acompañado por sensaciones desagradables en las piernas.

Síntomas se desencadenan o empeoran con el reposo/inactividad.

Alivio parcial o total con el movimiento.

Síntomas solo se presentan en las tardes/noches o empeoran en este período.

Se han descartado otros cuadros.

Criterios de apoyo

Historia familiar de SPI.

Respuesta a drogas dopaminérgicas.

Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, (determinado por polisomnografía).

Características asociadas

Curso clínico crónico.

Examen neurológico normal.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para síndrome de piernas inquietas.¹

Epidemiología.

La prevalencia aproximada del síndrome ronda de un 3% al 10% de la población en diferentes estudios.^{1,5} Se ha evidenciado que la incidencia es mayor en mujeres que en hombres, observándose relaciones de hasta 2:1. Otro factor que se ha asociado es el aumento de la presentación del síndrome con la edad en estudios de poblaciones norteamericanas y europeas.⁶ Durante el embarazo, también ocurre un aumento de la población afectada, la cual ronda el 20%, de 2 a tres veces más que en la población de mujeres en general.⁷

Etiología.

El SPI suele clasificarse en formas primarias (idiopáticas) o secundarias, de acuerdo con la presencia o no de factores que se han evidenciado como relacionados a la expresión del mismo.

1. SPI primario.

El curso de esta variante tiende a ser crónico, con un incremento paulatino de la intensidad de los síntomas a través de los años y en el cual los pacientes no suelen desarrollar síntomas diurnos sino hasta los 40-60 años.¹ En la mayoría de estos casos se considera que puede existir un importante componente genético como parte de la etiología del síndrome, lo cual queda evidenciado clínicamente por el patrón de presentación a edades tempranas

(usualmente alrededor de los 20 años) y los perfiles de afectación familiar (hasta en 65% de los casos de SPI idiopático), así como la presencia de fenómenos de anticipación. En gemelos monocigóticos, existe concordancia de hasta 80% para SPI primario.⁸

Existe evidencia de que hasta en 90% de los casos familiares, hay un patrón de herencia autosómico dominante definido. A la fecha, se han descrito al menos 8 loci de susceptibilidad familiar al síndrome de piernas inquietas, sin genes claramente determinados, nombrados como RLS-1 al 8. De estos, a excepción del RLS-1, todos poseen patrones de herencia dominante. Estudios de asociación de genoma completo, han logrado identificar algunos genes asociados a formas familiares de SPI. Los principales son variantes de PTPRD, BTBD9, y MEIS1. Otros genes que se han correlacionado son el de la hemooxigenasa 1 (HMOX-1), el receptor de vitamina D3 (VDR) y el promotor de la alfa sinucleína; sin embargo, se requiere recabar más evidencia respecto a estos últimos.⁹

2. SPI secundario.

Dentro de las causas que se han relacionado al SPI secundario, se encuentran la deficiencia de hierro (causa más común), el embarazo, la enfermedad renal crónica, la artritis reumatoidea, además de condiciones dolorosas crónicas como la neuropatía diabética y la fibromialgia.³ El curso de los cuadros secundarios tiende menos a la cronicidad y a no requerir tratamiento después de corregida la causa de fondo.¹

La deficiencia de hierro es el factor causal más común del SPI secundario. Diversos estudios en pacientes afectados han encontrado reducciones en el nivel de niveles férricos en la sustancia nigra y el núcleo rojo a nivel del mesencéfalo. Por otra parte, se ha determinado que los niveles séricos bajos de ferritina, ya sea con o sin anemia asociada, se correlacionan con la incidencia del síndrome y/o la severidad de los síntomas. La corrección de los niveles de reservas férricas mediante la suplementación de hierro, favorece la reducción de la severidad o incluso la resolución del cuadro.^{8,10}

La incidencia de SPI en pacientes con ferropenia (definido como un nivel de ferritina menor a 50 ug/L u otras alteraciones en los índices férricos) alcanza hasta un 30%. El hierro es un cofactor importante en la producción de dopamina a nivel de la sustancia nigra, sobre todo para la acción de la tirosina beta hidroxilasa, por lo que las reducciones en su disponibilidad pueden explicar en parte la respuesta terapéutica del SPI a las drogas dopaminérgicas.^{1,11}

Después de la deficiencia de hierro, las dos causas más frecuentes de SPI secundario son el embarazo y la enfermedad renal. Un aspecto importante por tomar en consideración es que, tanto el embarazo como las nefropatías, constituyen condiciones de depleción de las reservas de hierro, la primera por aumento de las demandas materno-fetales y la segunda por la disminución de la captación periférica y alteraciones en factores quimiotácticos e inflamatorios.¹² Se estima que hasta un 20-25% de las mujeres embarazadas pueden presentar síntomas de SPI durante el embarazo y que ceden durante el puerperio.⁸

En cuanto a la enfermedad renal crónica, la incidencia de SPI es particularmente alta en pacientes que se encuentran en hemodiálisis. Un tema de discusión es el traslape entre la neuropatía periférica urémica y el SPI. Existe evidencia de que, posterior al trasplante la mayoría de nefrópatas persisten con síntomas propios de la neuropatía periférica, sin embargo, presentan resolución de las molestias propias del SPI, lo que apoyaría que ambas son dos condiciones distintas entre sí.¹²

En la tabla 2 se resumen algunas de las condiciones relacionadas al SPI secundario, dentro de las cuales llama la atención una serie de fármacos asociados al empeoramiento de los síntomas. Dentro de los mismos, destacan los antidopaminérgicos de acción central, como antipsicóticos y antieméticos, así como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.¹

Deficiencia de hierro con o sin anemia.
 Embarazo.
 Insuficiencia renal avanzada.
 Neuropatía periférica y radiculopatías.
 Diabetes mellitus con o sin neuropatía diabética.
Síndromes dolorosos crónicos: artritis reumatoidea, fibromialgia.
 Patologías psiquiátricas: depresión, ansiedad, acatisia, déficit atencional con hiperactividad, psicosis.
Medicamentos: difenhidramina, metoclopramida, antipsicóticos típicos y atípicos (fenotiazinas, olanzapina, risperidona), inhibidores de la recaptura de serotonina.
Enfermedades neurológicas: Parkinson, Síndrome de la Tourette, Charcot-Marie-Tooth, neuropatías periféricas.
 Disfunción tiroidea.

Tabla 2. Condiciones asociadas a SPI secundario.^{1,13}

Fisiopatología.

Alteraciones en la neurotransmisión.

Existe una cantidad vasta de literatura que refleja la eficacia de los fármacos dopaminérgicos en el control de los síntomas del SPI. Dentro de las principales vías fisiopatológicas para explicar el síndrome, se encuentra la disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica a nivel del sistema nervioso central. Se ha comprobado que la dopamina y otras aminas biógenas, poseen efectos reguladores sobre la neurotransmisión de vías motoras. Esto se ha demostrado mediante modelos de neuroplasticidad cortical. En estos se observa una disminución en la excitabilidad de neuronas ante la electroestimulación cerebral posterior, a la exposición a bajas dosis de dopamina. Por su parte, la estimulación de receptores serotoninérgicos 5-HT generarían una respuesta de hiperexcitabilidad neuronal.¹⁴

Otro de los fenómenos fisiopatológicos explicados mediante los sistemas sinápticos dopaminérgicos, corresponde al fenómeno de aumentación. Esta característica consiste en que, después de tiempos

prolongados, y sobre todo a dosis altas de fármacos dopaminérgicos, se puede presentar un aumento en los síntomas o el período del día que abarcan. Tal fenómeno se presenta más comúnmente con el uso de levodopa.^{3,15} Una de las teorías para explicar dicho fenómeno se fundamenta en los efectos diferidos de los subtipos de receptores dopaminérgicos, donde los receptores de subtipo D1 y D5, acoplados a proteínas Gs, favorecen respuestas estimulantes. Los subtipos D2, D3 y D4, mediante proteínas Gi, inducen una respuesta inhibitoria. La regulación selectiva en la expresión de algún subtipo de receptor, así como la variabilidad en los trenes de estimulación sináptica, de determinadas frecuencias e intensidades, serían los condicionantes del alivio o empeoramiento relativo de los síntomas.¹⁴

Disminución en las reservas de hierro.

La literatura señala que los niveles bajos de ferritina en suero y líquido cefalorraquídeo se correlacionan con la sintomatología del SPI. Se ha demostrado en estudios de resonancia magnética en pacientes con SPI, la disminución en los niveles de hierro en la sustancia nigra, así como por estudios histopatológicos postmortem. Esto está relacionado también a la severidad del cuadro, tanto en casos primarios como secundarios.¹⁶ El hierro es un cofactor de la enzima tirosina hidroxilasa beta, lo cual también puede vincularse a la teoría dopaminérgica del síndrome. Activación funcional selectiva.

Existen estudios de resonancia magnética funcional in vivo, que han determinado la activación de diversas áreas funcionales cerebrales en casos de SPI. Dentro de las principales regiones, en que se ha documentado el aumento en la actividad, destacan la corteza del cíngulo, los giros pre y post central, el tálamo y el cerebelo. Actualmente, se investiga si la activación de dichas áreas corresponde a un proceso nosológico primario o secundario a la activación anormal por parte de otras redes sinápticas.¹⁷

Alteraciones del sueño asociadas.

Una de las principales asociaciones al SPI son los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (mioclono nocturno). Corresponde a un fenómeno con sacudidas repetitivas de las extremidades

inferiores (con afectación principalmente del grupo muscular tibial anterior), de frecuencia aproximada a cada 20-90s durante el sueño. A diferencia de los movimientos propios del SPI, el paciente no tiene consciencia de ellos, y muchas veces se detecta por el relato de algún familiar o el compañero de cama. El trastorno puede presentar despertares frecuentes con fragmentación del sueño. A diferencia del SPI, para su diagnóstico, deben documentarse las sacudidas de las piernas por medio del registro electromiográfico de la polisomnografía.²

Se ha encontrado que hasta un 80% de los pacientes con SPI llegan a presentar movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, lo cual se convierte en un importante dato objetivo para sustentar el diagnóstico. Del total de pacientes con movimientos periódicos de piernas durante el sueño, solo un 20 a 30% tienen síndrome de piernas inquietas, por lo cual es un marcador específico, pero poco sensible de SPI.¹⁸

Los pacientes con SPI suelen aquejar dificultad para conciliar y mantener el sueño, sobre todo al inicio de la noche y hasta las primeras horas de la madrugada. A pesar del acortamiento del tiempo de sueño, la literatura señala que no se presenta un patrón severo de somnolencia diurna, por lo que el insomnio como tal, es la principal queja del paciente.¹⁹

Estudios complementarios.

Dentro de la evaluación básica del síndrome de piernas inquietas se deben incluir estudios en suero, como hemograma, índices férricos (hierro sérico, ferritina, capacidad de fijación de transferrina e índice de saturación de transferrina) con el fin de descartar deficiencia de hierro como causante. Asimismo, se recomienda la evaluación de pruebas de glucemia, función tiroidea y función renal.¹

Las pruebas de velocidad de conducción nerviosa deben reservarse para casos en que la clínica sugiera neuropatía periférica. Asimismo, el estudio de polisomnografía es útil, básicamente, para detectar los movimientos periódicos durante el sueño o descartar otras patologías.¹⁹

Tratamiento.

Las distintas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento del SPI solo en casos que afecten el sueño o las actividades diurnas de manera importante, para lo cual se puede recurrir, por ejemplo, al uso de diarios donde se documente la frecuencia y severidad de los síntomas. En el caso de SPI secundario, debe intentarse corregir las causas de fondo; por ejemplo, cuando se documenta deficiencia de hierro. Dentro de las principales pautas terapéuticas se encuentran las siguientes:

1. Fármacos dopaminérgicos.

Las drogas agonistas dopaminérgicas como ropinirol, pramipexol, cabergolina y rotigotina, cuentan con un nivel de recomendación A, que respalda su efectividad en el tratamiento del SPI. Diversas guías recomiendan dichos medicamentos como terapia de primera elección para el SPI, con resolución de síntomas en 70-90% de los pacientes. El uso bromocriptina se ha probado sobre todo en estudios observacionales pequeños, por lo que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso.²⁰ La cabergolina, pese a su eficacia probada, presenta riesgo de efectos adversos como fibrosis valvular, por lo que en algunos países su uso continúa siendo bajo recomendación “no oficial” (“off-label”).^{8,14,19,21}

No hay suficientes estudios de comparación directa entre los distintos agonistas dopaminérgicos. La decisión de uso de uno sobre otro se basa en el perfil farmacocinético, disponibilidad del fármaco y efectos adversos de cada uno.^{8,14,19,21} En caso de síntomas diurnos nocturnos, se recomienda el uso de agonistas dopaminérgicos de 1 a 2 horas antes de acostarse. En casos de síntomas diurnos, se puede recurrir al uso de parches de rotigotina transdérmica de 24 horas, o la utilización de dosis diurnas de fármacos orales.¹

El uso de precursores dopaminérgicos, como las combinaciones de L-dopa/carbidopa tienen con un nivel de recomendación clase C. No son el tratamiento de primera línea a largo plazo, pues generan más fácilmente fenómeno de aumentación (aumento de la severidad de los síntomas o presentación a horas más tempranas). Esto relega su uso a casos de síntomas intermitentes (solo durante pocos días) y a las dosis

más bajas posibles. Los agonistas dopaminérgicos no están exentos del fenómeno de aumentación, por lo que se recomienda usarlos a las menores dosis que provean respuesta terapéutica.²¹

Los efectos adversos de las drogas dopaminérgicas incluyen náuseas, vómitos, somnolencia, trastorno del control de impulsos y psicosis.

Fármaco	Dosis terapéutica recomendada diaria
Pramipexol	0.25–0.75 mg
Ropinirol	0.25–4.0 mg
Rotigotina (parche 24h)	1–3 mg
Cabergolina	0.5–2.0 mg
Carbidopa/L-Dopa	25/100-75/300 mg

Tabla 3. Dosis recomendadas para las drogas dopaminérgicas.^{18,21}

2. Ligandos $\alpha\delta$.

El uso de pregabalina y gabapentina es la segunda línea terapéutica en el SPI. La gabapentina y pregabalina encabril (prodroga), poseen recomendación clase A respecto a su efectividad, mientras en el caso de pregabalina, es clase B. Este tipo de fármacos, es preferido por algunos clínicos, pues posee la ventaja de no provocar el fenómeno de aumentación.^{20,21}

Los efectos adversos de estos medicamentos son, principalmente, somnolencia, mareos o inestabilidad posicional.

Fármaco	Dosis terapéutica recomendada diaria
Gabapentina	300-1200 mg
Pregabalina	150-300 mg

Tabla 4. Dosis recomendadas para pregabalina y gabapentina.^{20,21}

3. Opioides.

Son tercera línea terapéutica. Básicamente se cuenta con evidencia para el uso de drogas como codeína u oxycodona de liberación prolongada, basado en estudios clase II y con un nivel de recomendación clase C. Se recomienda ser cauteloso en su utilización, debido al riesgo de dependencia y efectos secundarios como constipación, así como el desarrollo o empeoramiento de apnea del sueño. Su uso se limita básicamente al fallo a otras líneas terapéuticas. 20,21

4. Suplementación con hierro.

Existe evidencia de clase I en estudios donde se ha encontrado que la suplementación con 50-60 mg de hierro elemental por día (unos 325 mg de hierro fumarato) asociado a vitamina C (200 mg/día), en pacientes con índices férricos sugestivos de ferropenia, provee mejoría sintomática o resolución del cuadro. En estos casos se recomienda reevaluación trimestral.^{18,19,21}

5. Otras terapias.

Se cuenta con evidencia escasa sobre el uso de benzodiacepinas, zolpidem, carbamazepina, metadona u otros fármacos. En diversas fuentes se mencionan medidas como la estimulación vibratoria, compresas neumáticas, masajes, entre otras medidas basadas en recomendaciones de expertos.²¹

Diagnóstico diferencial.

En la tabla 5 se resumen los principales diagnósticos diferenciales del SPI, con las características clínicas que los distinguen entre sí.^{21,22}

<i>Condición</i>	<i>Clínica</i>	<i>Características distintivas</i>
Enfermedad arterial periférica	Dolor que empeora con la marcha o la bipedestación, alivia con el reposo.	Claudicación vascular. Cambios cutáneos. Pulsos alterados. Sin predominio nocturno
Insuficiencia venosa	Pesadez o dolor en las piernas. Alivia con el movimiento.	Sin predominio nocturno. Cambios cutáneos.
Acatisia por neurolépticos	Movimientos involuntarios de las extremidades.	Sin sensación desagradable. Historia de uso de antipsicóticos. No alivia con el movimiento.
Calambres nocturnos	Contracción dolorosa de un grupo muscular. Alivia con el estiramiento.	No presenta urgencia por movilizar la pierna.
Discomfort posicional	Molestias al permanecer en una posición fija.	Alivia con el cambio de posición.
Polineuropatía sensitiva	Alodinia, parestesias, hiperalgesia.	Sin necesidad urgente de movimiento. Distribución distal simétrica.

Tabla 5. Diagnósticos diferenciales del SPI.

Conclusiones.

El SPI es una entidad frecuente en la población general. Su fisiopatología y etiología están altamente ligadas a la deficiencia tisular de hierro y alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. Esto conlleva implicaciones diagnósticas y terapéuticas relevantes que el médico debe tomar en consideración al abordar tal patología. La genética subyacente al SPI es un campo en desarrollo, las nuevas investigaciones en esta rama pueden permitir dilucidar de manera más clara el origen del cuadro.

El diagnóstico del SPI es esencialmente clínico, no se requiere de baterías diagnósticas extensas para su evaluación, y la misma corresponde a la búsqueda de causas de fondo que pudieran no evidenciarse a la historia clínica. El tratamiento se basa en la utilización de agonistas dopaminérgicos y ligandos de canales $\alpha\delta$. Se requieren mayores estudios de comparación directa entre las diferentes opciones terapéuticas para dirigir su prescripción.

Contribuciones.

Los autores declaran una participación equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés.

Ninguno por declarar.

Referencias.

- García-Borreguero D, Stillman P, Benes H. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BioMed Central Neurology*. 2011; 11(28).
- Ropper A, Samuels M, Klein J. Adams y Victor Principios de neurología. 10th ed. Mexico: McGraw Hill; 2016.
- Westover M, Choi E, Awad K, Bianchi M. *Pocket Neurology*. 2nd ed. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2016.

4. Allen R, Picchietti D, Borreguero D, Etal. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine*. 2014; 15(2014).
5. Trotti L. Restless Legs Syndrome and Sleep-Related movement disorders. *Continuum*. 2017; 23(4).
6. Ohayon M, O'Hara R, Vitiello M. Epidemiology of Restless Legs Syndrome: A Synthesis of the Literature. *Sleep Med Rev*. 2012; 16(4).
7. Srivannitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(7).
8. Sociedad Española de Neurología SEdS. Síndrome de piernas inquietas o síndrome de Eillis-Ekbom: recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del grupo de estudio de la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española del Sueño. 1st ed. Madrid: Luzán; 2013.
9. Jiménez F, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez J. Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Medicine Reviews*. 2017; 30(2017).
10. Zigmond M, Rowland L, Coyle J. *Neurobiology of Brain Disorders*. 1st ed. USA: Elsevier; 2014.
11. Allen R, Earley C. The Role of Iron in Restless Legs Syndrome. *Movement Disorders*. 2007; 22(8).
12. Novak M, Winkelman J, Unruh M. Restless Legs Syndrome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*. 2014; 35(4).
13. Hoque R, Chesson A. Pharmacologically Induced/ Exacerbated Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movements of Sleep, and REMBehavior Disorder/REM Sleep Without Atonia: LiteratureReview, Qualitative Scoring, and Comparative Analysis. *Journal of Sleep Clinical Medicine*. 2010; 6(1).
14. Trenkwalder c, Paulus W. restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6.
15. Geyer J, Bogan R. Identification and treatment of augmentation in patients with restless legs syndrome: practical recommendations. *Postgrad Med*. 2017; 129(7).
16. Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. *Continuum*. 2007; 13(3).
17. Koo B, Bagai K, Walters A. Restless Legs Syndrome: Current Concepts about Disease Pathophysiology. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2016; 6.
18. Rye D, Trotti L. Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep. *Neurologic Clinics*. 2012; 30(2012).
19. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *Brithish Medical Journal*. 2017; 365(104).
20. Comella C. Treatment of Restless Legs Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2014; 11.
21. Winkelman J, Armastrong M, Allen R, Etal. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. *Neurology*. 2016; 87.
22. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clinical Interventions in Aging*. 2009; 4.

Diagnóstico diferencial de las lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central: ¿qué y cuándo sospechar?

Differential diagnoses of central nervous system demyelinating lesions. What and when to suspect?

Luis Eduardo Gómez Víquez¹.
Ricardo Sánchez Pacheco².

Resumen.

Existe una serie de patologías que pueden semejar a la esclerosis múltiple brote-remisión no definida, principalmente al síndrome clínico aislado y al brote radiológico aislado. En este artículo se revisan algunos de los principales diagnósticos diferenciales, tanto clínicos como radiológicos, los cuales incluyen enfermedades primarias desmielinizantes, infecciosas, autoinmunitarias, neoplásicas, metabólicas-nutricionales, vasculares, entre otras. Se mencionan las principales pautas clínicas y paraclínicas que permiten distinguir entre los diversos cuadros.

Abstract.

There is a series of pathologies that can be like relapsing-remitting non-defined multiple sclerosis, mainly to the clinical isolated syndrome and to radiological isolated syndrome. This article reviews some of the main differential diagnoses of this syndrome, clinical and radiological, including primary demyelinating diseases, infections, autoimmune, neoplastic, metabolic-nutritional, vascular and others. We highlight the clinical and paraclinical keys that let to distinguish between those diverse entities.

Palabras clave: esclerosis múltiple, NMO, ADEM.

Keywords: multiple sclerosis, NMO, ADEM.

Estrategias de búsqueda y criterios de selección.

Se utilizaron las bases de datos Pubmed y Sciverse. Como palabras clave se incluyeron: "multiple sclerosis" con o sin: "NMO, ADEM, B12 vitamin, CADASIL, SNC infection, differential diagnoses". Se restringió la búsqueda a trabajos de 2005 a 2017.

1 Médico general. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

2 Médico especialista en neurología, Hospital Dr. Calderón Guardia. Profesor de la Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Luis Eduardo Gómez Víquez. luis.gomezviquez@yahoo.com

Introducción.

La esclerosis múltiple (EM) de la forma brote-remisión es la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) con la mayor prevalencia a nivel mundial. En Costa Rica, se estima una prevalencia de 8 casos por cada 100 000 habitantes.¹ Actualmente, el diagnóstico de esta patología descansa sobre los criterios de McDonald modificados del 2010, primordialmente sobre una base clínica que demuestra el perfil de diseminación en espacio y tiempo propio de la patología, complementado por los hallazgos en estudios de resonancia magnética y otros estudios complementarios.² El perfil diagnóstico de la EM (clínico-radiológico) supone en sí mismo, la exclusión de otras etiologías que puedan explicar el cuadro del paciente en estudio.³

Existen pocas entidades que puedan presentarse con un perfil de diseminación tiempo-espacio que se ajuste al de la esclerosis múltiple clínicamente definida. Existe una serie de patologías que pueden tener formas semejantes a las manifestaciones de la esclerosis múltiple de la forma brote-remisión, particularmente en dos escenarios clínicos:

1. El síndrome clínico aislado: brote clínico único compatible con enfermedad desmielinizante, sin evidencia clínico-radiológica de diseminación tiempo-espacio.
2. El síndrome radiológico aislado: presencia a nivel de neuroimágenes de lesiones incidentales compatibles con enfermedad desmielinizante y sin evidencia de manifestación clínica.¹

Dentro de las claves para el diagnóstico diferencial en la EM, se encuentran los hallazgos en las imágenes de resonancia magnética. Son propias de la EM las lesiones periventriculares, de cuerpo calloso, yuxtacorticales e infratentoriales. Signos como el “puto-guion” (lesiones hiperintensas en FLAIR, a nivel del borde inferior del cuerpo calloso, ver figura 1) presentan alta sensibilidad y especificidad para EM en pacientes jóvenes (95% y 72% respectivamente).⁴ Asimismo, lesiones periventriculares ovaladas, alargadas y de extensión perpendicular al sistema ventricular (“dedos de Dawson”), orientan significativamente al diagnóstico de EM. La diseminación temporal

propia de la EM, se pone de manifiesto en hallazgos como la heterogeneidad a la captación de gadolinio en distintas lesiones, asimismo, se pueden encontrar los llamados “agujeros negros” en las secuencias de T1, correspondientes a lesiones crónicamente desmielinizadas. A nivel espinal, es importante recalcar que la afectación en EM suele ser asimétrica, con una mielitis incompleta y de pocos segmentos espinales (a lo sumo dos).



Figura 1. MRI en secuencia FLAIR. Patrón de “Dot-dash” en una forma temprana de EM. Caso cortesía de Dr Mahmoud Rashed, Radiopaedia.org, rID: 52232

A continuación, se revisan las características de las principales patologías que se deben tomar en cuenta como diagnóstico diferencial ante la sospecha de lesiones desmielinizantes del SNC y las claves clínico-diagnósticas que se contrastan con la EM y permiten su eventual diferenciación.

Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM).

La ADEM es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual estimada entre 0.4 – 0.8 por cada 100000 personas, de predominio en niños y adolescentes.⁵ Clásicamente se describe como una patología de curso monofásico, relacionada a un contexto postinfeccioso (particularmente de enfermedades exantemáticas) o postvacunal. Se ha asociado a síntomas multifocales y datos de encefalopatía generalizada, incluyendo crisis convulsivas y alteraciones del estado de consciencia.³

Un punto por tomar en consideración es la existencia de una forma recurrente de ADEM, denominada por algunos autores como MDEM (encefalomielitis multifásica diseminada).³ En vista de lo anterior, algunos trabajos señalan que la ADEM y la EM pertenecen parte del mismo espectro clínico patológico, a manera de variantes de una enfermedad común.⁶

Respecto a las formas recurrentes de ADEM, la literatura señala que, si en un episodio inicial de un evento desmielinizante idiopático agudo no hay remisión, pueden aparecer nuevos síntomas hasta por 3 meses. La aparición ulterior de nuevos síntomas es poco compatible con la evolución de la ADEM. Si en el cuadro hay remisión de síntomas de por al menos un mes, el diagnóstico se orienta más hacia EM.⁷

Las lesiones radiológicas en la ADEM en la RM suelen ser grandes (>1-2 cm), confluentes; simétricas y bilaterales, con un borde poco definido. Estas lesiones presentan un realce homogéneo con el gadolinio, lo que refleja un patrón de evolución temporal sincrónico.³

Espectro de la neuromielitis óptica.

La neuromielitis óptica (NMO) es una patología desmielinizante inflamatoria caracterizada por un ataque preferente por los nervios ópticos y la médula espinal. Afecta principalmente a mujeres, con proporciones de hasta 9:1 respecto a los varones. La media de edad de inicio es de 29 años, siendo infrecuente en niños y mayores de 50 años.⁸ Es una patología de manifestación agresiva y que usualmente sigue un curso con recaídas hasta en el 85% de los casos.⁹

Clínicamente, puede ser difícil de distinguir de un brote inicial de EM. Puede debutar como neuritis óptica (hasta en 60% de los casos), que suele ser más agresiva y presentar más bilateralidad respecto a la EM; asimismo, esta neuritis tiende a ser más posterior e involucrar al quiasma, con ausencia de papilitis; situación opuesta a la EM.¹⁰

En cuanto a las formas espinales, a diferencia de la EM, las lesiones de la NMO suelen ser de carácter

necrótico y afectar varios segmentos espinales (3 o más).¹¹ Asimismo, la mielitis de la NMO tiende a ser transversa, bilateral, simétrica; en contraste con la mielitis de la EM. Se estima que la tasa de progresión a EM de pacientes con mielitis parcial es de 20-30% a dos años, comparado con 2% de aquellos con mielitis completa.³ Estas características clínicas pueden ayudar a orientar el diagnóstico.

La NMO puede manifestar lesiones cerebrales que, suelen ser más lineales y de distribución limitada a la región periventricular. También se pueden dar lesiones grandes, confluentes y tumefactas.^{3,8} El hallazgo de anticuerpos séricos anti AQP-4 (acuaporina 4), es un apoyo diagnóstico importante, con una sensibilidad aproximada del 72% y especificidad de un 91%. Se debe tomar en cuenta que algunos factores como el estado inmune del paciente y el tipo de ensayo afectan el resultado. Además, ciertas condiciones como enfermedades autoinmunes, paraneoplásicas o infecciosas, pueden manifestar falsos positivos por anticuerpos anti AQP-4.¹⁰

El análisis del LCR puede ser importante en la diferenciación de la NMO y la EM, así como orientar la toma de decisiones sobre el estudio por anticuerpos específicos. La tendencia a la pleocitosis es mayor en la NMO que en la EM. Además, la presencia de bandas oligoclonales, que se da en menos del 20% de pacientes con NMO es un factor orientador hacia el diagnóstico de la EM (presentes en 90% de los pacientes con EM).¹⁰

Es importante diferenciar los casos de NMO y EM, ya que el uso de interferón beta, fingolimod, natalizumab y alentuzumab en NMO no es útil, e incluso puede exacerbar la clínica.⁸

Enfermedades reumatológicas.

Lupus eritematoso sistémico (LES): enfermedad multisistémica autoinmune. Puede presentar síntomas neuropsiquiátricos hasta en 60% de los casos, y puede tener manifestaciones neurológicas diseminadas que semejan a las de la EM. Manifestaciones comunes de neurolupus, como cefalea, crisis convulsivas, neuropatía periférica y manifestaciones psiquiátricas, se presentan muy poco en la EM.

Radiológicamente, el LES puede dar lesiones desmielinizantes multifocales similares a EM. Sin embargo, en el LES y en el síndrome antifosfolípido, predominan las lesiones subcorticales, a diferencia de la EM.¹² El espectro de las manifestaciones multiorgánicas del LES se consideran “banderas rojas” que deben alejar al clínico del diagnóstico de EM. De igual modo, los resultados de pruebas paraclínicas son determinantes en la diferenciación de estas entidades. Síndrome antifosfolípido (SAF): las manifestaciones neurológicas del SAF, incluyen eventos cerebrovasculares trombóticos, disfunción cognitiva, migraña, corea, mielopatía transversa y crisis convulsivas.¹³ Se puede manifestar radiológicamente con lesiones del tipo de enfermedad isquémica multivaso, aunque también, de manera similar al LES, puede presentar lesiones subcorticales de carácter desmielinizante. Las pruebas de laboratorio y la historia natural de la enfermedad son determinantes para definir el cuadro.¹²

Síndrome de Sjögren: enfermedad caracterizada por infiltración linfocítica de glándulas exocrinas, que lleva a los característicos “síntomas secos” (xerostomía, xeroftalmia). En comparación con las manifestaciones de neuropatía de este síndrome, es menos común el compromiso del SNC, sin embargo, puede manifestarse principalmente con mielitis longitudinalmente extensa e incluso neuritis óptica, cuadros que pueden ser similares a los de una NMO.^{3,14}

Enfermedad de Behçet: enfermedad de muy baja incidencia, se caracteriza por la tríada clínica de uveítis, estomatitis aftosa y úlceras genitales recurrentes. También puede acompañarse de artritis y fenómenos trombóticos. Es una enfermedad inflamatoria recurrente que puede presentar compromiso neurológico en 5-50% de los casos (neuro Behçet).³ En cuanto al compromiso en SNC, puede dar formas no parenquimatosas (trombosis venosas o aneurismas intracraneales) o parenquimatosas (meningoencefalitis, compromiso de núcleos basales y tallo). Las lesiones parenquimatosas, suelen darse en núcleos de la base, tálamo y tallo, tienden a ser simétricas y bilaterales, hipointensas en T1, hiperintensas en T2, lo que la diferencia de la EM.¹⁵

Síndrome de Susac: enfermedad infrecuente,

determinada clínicamente por la tríada de encefalopatía, sordera neurosensorial y obstrucción de la arteria central de retina. Corresponde a una microangiopatía por endotelitis de aparente etiología autoinmune. Puede dar lesiones hiperintensas en T2 correspondientes a microinfartos que pueden presentarse en regiones periventricular, yuxtacortical, subcortical, cerebelosa y en cuerpo calloso. Un sitio frecuente de lesión, es propiamente en el interior del cuerpo calloso, donde se genera una imagen radiológica de lesiones redondeadas (“bolas de nieve”), características del síndrome.¹⁶

Enfermedades vasculares.

Enfermedad de pequeño vaso: abarca la patología isquémica de las arteriolas perforantes cerebrales. Principalmente atribuible a enfermedad arterial in situ, en particular lipohialinosis secundaria a hipertensión arterial. Radiológicamente, puede manifestarse como lesiones múltiples en sustancia blanca, sin embargo, la tendencia es a ubicarse a nivel subcortical, respetando las zonas yuxtacortical, periventricular y del cuerpo calloso. La mayor incidencia de lesiones multiinfarto se da entre los 50-75 años, muy distante de la edad usual en que se manifiesta la EM (20-40 años).¹⁷

Migraña: se ha demostrado que en pacientes migrañosos, hay una mayor tendencia a presentar lesiones radiológicas subcorticales correspondientes a isquemia silente multifocal, principalmente en territorios de la circulación posterior. Esta asociación es independiente de los factores de riesgo cardiovascular.¹⁸

CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía): enfermedad hereditaria causada por mutaciones en el gen NOTCH-3. Clínicamente se manifiesta por cuadros de migrañas con aura, demencia vascular, trastornos psiquiátricos, ictus y muerte prematuros. Las imágenes de resonancia magnética muestran hiperintensidades y lagunas a nivel periventricular y de sustancia blanca profunda, las cuales tienden a ser simétricas y bilaterales, por lo general extensas y confluentes (ver figura 2). El diagnóstico se basa en la edad de presentación (40-50 años), la ausencia de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular

(ECV), infartos a repetición y déficit acumulativo, así como el patrón familiar de herencia dominante.¹⁹

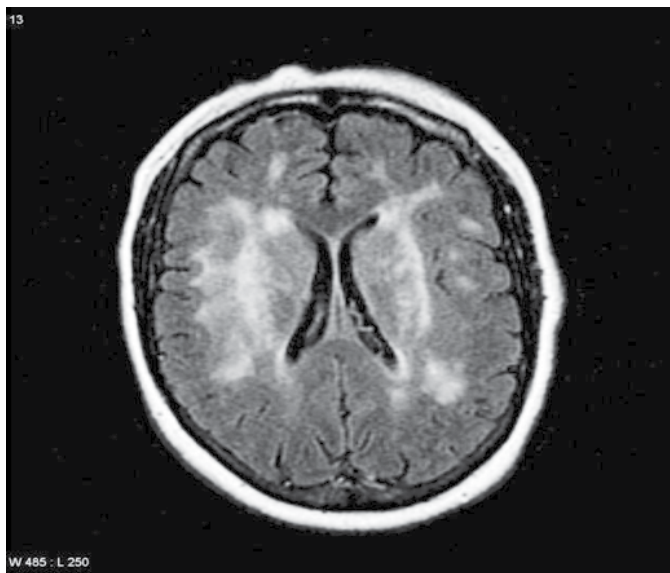


Figura 2. Secuencia FLAIR axial en paciente con CADASIL. Lesiones extensas y confluentes a nivel de sustancia blanca profunda bilateral. Caso cortesía de Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 4460

Vasculitis de SNC: tanto las vasculitis sistémicas con compromiso del SNC (incluyendo aquellas secundarias a enfermedades como LES, tuberculosis, paraneoplásicas, etc.) como las vasculitis primarias de SNC, pueden mostrar datos de lesiones múltiples focales de sustancia blanca. Radiológicamente se pueden evidenciar zonas de restricción en los estudios por difusión (en agudo), así como regiones de intensidad variable en las secuencias de T2 y FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) cuando son más evolucionadas. El patrón de distribución lesional depende del calibre y vasos afectados. Los estudios de angiografía, ya sea convencional, por MRI o TAC, pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico.²⁰

Enfermedades infecciosas.

Son múltiples las patologías infecciosas que pueden generar lesiones de tipo inflamatorio-desmielinizante en el SNC. Conviene detallar algunas de las más frecuentes que se describen en la literatura médica.

La infección por sífilis es frecuente en nuestro medio, y aunado a la coexistencia de factores inmunosupresores, hace que se lleguen a detectar

casos de neurosífilis con relativa frecuencia. Dentro de los cuadros de sífilis terciaria que puede tender a confundirse con EM está la neuritis óptica sifítica. La forma meningovascular de la neurosífilis, puede dar infartos en el territorio de arterias perforantes que podrían semejar radiológicamente lesiones desmielinizantes. Los hallazgos en el LCR y pruebas treponémicas son útiles para detectar cuadros de neurosífilis.²¹

La infección por retrovirus, como el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y por el virus linfotrofo humano de células T tipo 1 (HTLV-1) puede manifestarse radiológicamente con lesiones múltiples punteadas en sustancia blanca, que semejan a la enfermedad multivazo; no muestran realce con gadolinio y carecen de efecto de masa. De igual modo, el HTLV-1 está relacionado a la paraparesia espástica tropical, cuadro que, por su patrón crónico y progresivo, dista de la forma brote-remisión más frecuente de la EM.^{21,22}

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), es un cuadro de evolución agresiva caracterizado por lesiones desmielinizantes multifocales difusas, de predominio frontal o parietooccipital. Está asociado a la infección por el virus JC. Se da en asociación a condiciones de inmunosupresión como HIV (80% de los casos), neoplasias hematológicas, uso de drogas inmunodepresoras o en pacientes con EM tras el uso de natalizumab por más de 24 meses.²³ Este último escenario puede ser difícil de diferenciar de un brote de EM y deben tomarse en cuenta estudios de MRI y punción lumbar con detección de virus JC por PCR.¹

Trastornos metabólicos.

La deficiencia de vitamina B12 (cobalamina) puede ser un “imitador” de enfermedades desmielinizantes idiopáticas como la EM. Dentro de los cuadros bien descritos clínicamente que pueden generar confusión diagnóstica destacan la mielopatía sin radiculoneuropatía y la neuropatía óptica. No obstante, el patrón clínico de presentación es mucho más insidioso en casos de deficiencia vitamínica, además, el conjunto de datos de laboratorio y clínicos permite diferenciar ambos cuadros. Radiológicamente, la deficiencia de vitamina B12, puede generar lesiones

extensas medulares en cordones posteriores y laterales. Más infrecuentemente, se pueden evidenciar lesiones de patrón desmielinizante a nivel subcortical y periventricular visibles en las secuencias T2 y FLAIR.^{24,25}

Enfermedades neoplásicas.

Algunas malignidades, principalmente hematológicas, pueden semejar radiológicamente a la EM. La literatura señala que algunos tipos de linfoma B o T, pueden dar procesos infiltrativos en la pared de vasos sanguíneos con estudios de imágenes semejantes a otras vasculopatías. También algunos tumores gliales, principalmente los de tallo, pueden semejar radiológicamente focos de desmielinización, e incluso tener un curso clínico recidivante unifocal u oligofocal que puede confundirse con brotes de EM.²⁶

La presentación radiológica de los linfomas a nivel de SNC es muy variable. Dentro de las características mejor descritas están lesiones iso-hipointensas en T1, de bordes bien definidos y gran edema perilesional. Usualmente hay compromiso supratentorial, en la sustancia blanca profunda fronto-parietal o en refiones subependimarias. La captación de gadolinio suele ser homogénea. Se pueden presentar lesiones que cruzan el cuerpo calloso (en un patrón de “alas de mariposa”).²⁷

Enfermedades hereditarias.

Algunos ejemplos son las encefalomiopatías mitocondriales como MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a “stroke”), MERRF (epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas) y el síndrome de Kearns Sayre (oftalmoplejia externa progresiva con retinopatía pigmentaria). La enfermedad de Fabry, las leucodistrofias hereditarias (enfermedad de Alexander, Canavan, entre otras), también pueden generar lesiones en sustancia blanca visibles en estudios de imágenes.³

La edad de presentación (usualmente antes de la segunda década de vida) y los síntomas acompañantes que definen cada síndrome, son claves para orientar el diagnóstico hacia estas causas.¹¹

Radiológicamente, las leucodistrofias hereditarias se caracterizan por lesiones preferentemente de sustancia blanca a nivel periventricular y de centros semiovais, con preservación relativa de las fibras U subcorticales (ver figura 3).²⁸



Figura 3. Leucodistrofia metacromática. Lesiones en T2 en centros semiovais que respetan las fibras U yuxtacorticales. Caso cortesía de Dr Aneesh km, Radiopaedia.org, rID: 16976

Conclusiones.

Actualmente, el diagnóstico de la EM brote-remisión, se basa en criterios clínicos y radiológicos (con el complemento de otras pruebas de laboratorio). Son múltiples las patologías que, ya sea por su presentación clínica o por hallazgos imagenológicos, se prestan para el diagnóstico diferencial de la EM. La utilización de amplias baterías de estudios diagnósticos no sería de utilidad para descartar diagnósticos diferenciales ante la sospecha de EM.

Lo más relevante, portanto, es conocer las generalidades de estas enfermedades, los síntomas acompañantes y patrones de edad y grupos poblacionales en que se presentan. Estas llamadas “banderas rojas”, permiten orientar el proceso diagnóstico y definir la mejor pauta terapéutica para cada caso, lo que debe redundar en el reconocimiento de cuadros específicos, así como en un tratamiento oportuno y eficaz de cada caso.

Contribuciones.

Todos los autores participaron de manera equitativa en la presente revisión bibliográfica.

Conflictos de interés.

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Valverde J, Vargas R, Parajeles A, et al. Guías Nacionales para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. *Neuroeje*. 2015; 28(2).
2. Polman CH, RSBBea. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011; 69(2).
3. Eckstein C, Levy M. A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012; 259.
4. Lisanti C, Asbach P, Bradley W. The Ependymal "Dot-Dash" Sign: An MR Imaging Finding of Early Multiple Sclerosis. *American journal of neuroradiology*. 2005; 26(8).
5. Alexander M, Murthy J. Acute disseminated encephalomyelitis: Treatment guidelines. *Annals of indian academy of neurology*. 2011;(14).
6. Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Journal of Neuroimmunology*. 2011;(231).
7. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14.
8. Kim S, Kim S, Jin H, et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017; 10(7).
9. Westover M, Choi E, Awad K, Bianchi M. *Pocket neurology*. Segunda ed. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2016.
10. de Seze J. Inflammatory Optic Neuritis: From Multiple Sclerosis to Neuromyelitis Optica. *Neuro-Ophthalmology*. 2013; 37(4).
11. Ropper A, Samuels M, Klein J. *Adams y Victor principios de neurología*. 10th ed. México: McGraw Hill; 2017.
12. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005.
13. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008;(110).
14. Dimberg E. *Rheumatology and Neurology. Continuum*. 2017; 23(3).
15. Kalra S et al. International consensus project: neuro-behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(4).
16. Nazari F et al. What is Susac syndrome? - A brief review of articles.. *Iranian Journal of Neurology*. 2014; 13(4).
17. Yulu Shi Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and vascular neurology*. 2016; 2(2).
18. Kruit M, Launer L, van Buchem M, et al. MRI findings in migraine. *Revue neurologique*. 2005; 161(6-7).
19. Stojanov D, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL). *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2015; 1(1).
20. Abdel A, Alvarez H, Bagg S. Imaging Spectrum of CNS Vasculitis. *Radiographics*. 2014; 34.

21. da Rocha A, Aguiar I, Hoffmann R, Tilbery C. Central nervous system infectious diseases mimicking multiple sclerosis: recognizing distinguishable features using MRI. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013.
22. Rosero F, Aguirre C, Rosero M, et al. Paraparesia espástica tropical en un paciente con HTLV-I. *Neurología argentina.* 2011; 3(4).
23. Adang L, Berger J. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *F1000Research.* 2015;(10).
24. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients.* 2013;(5).
25. Kumar N. *Nutrients and Neurology.* Continuum. 2017; 23(3).
26. Scolding N. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;(71).
27. Slone H, Blake J, Shah R, et al. CT and MRI Findings of Intracranial Lymphoma. *American Journal of Roentgenology.* 2005; 184(5).
28. Jung-Eun C, In-One K, Yong Seung H, et al. Leukodystrophy in Children: A Pictorial Review of MR Imaging Features. *Radiographics.* 2002; 22(3).

Anexos:

Anexo 1. Acrónimo de los diagnósticos diferenciales de las leucoencefalopatías (RANVIER MIND):

Reumatológicas: LES, SAF, Sjögren, sarcoidosis, Behçet, sd. De Susac.

ADEM.

NMO.

Vasculares: enfermedad de pequeño vaso, migraña, CADASIL, vasculitis.

Infeciosas: Sífilis, HIV, HTLV, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Esclerosis múltiple.

Reacción injerto contra hospedador.

Metabólicas: deficiencia de B12, porfirias.

Idiopathic transverse mielitis.

Neoplasias: metástasis, linfomas.

De origen genético: enfermedades mitocondriales, paraparesia espástica familiar, Fabry.

Anexo 2. Cuadro comparativo de los diagnósticos diferenciales en lesiones desmielinizantes del SNC.

<i>Patología</i>	<i>Claves clínicas</i>	<i>Neuroimágenes</i>	<i>Estudios complementarios</i>
Esclerosis múltiple.	Edad: adulto joven. Patrón brote-remisión o progresivo. Diseminación tiempo-espacio.	Lesiones ovoideas, bordes bien delimitados. Lesiones espinales ≤ 2 segmentos. Lesiones con/sin captación Gd. “Agujeros negros”, dedos de Dawson, “dot-dash”.	LCR: bandas oligoclonales.
ADEM.	Edad: niños y adolescentes. Curso monofásico: post infeccioso/ post vacunal. Clínica encefalopática.	Lesiones confluentes, bilaterales, > 1-2 cm. Captación homogénea de Gd.	LCR: ausencia de bandas oligoclonales.
NMO.	Edad: adulto joven. Curso recurrente. Clínica: mielitis transversa/neuritis óptica.	Pocas lesiones cerebrales: lineales y periventriculares. Mielitis de ≥ 3 segmentos.	Anticuerpos anti AQP-4 en suero.
Neuro-LES.	Manifestaciones psiquiátricas, neuropatía periférica, cefalea.	Predominio lesiones periventriculares y cuerpo calloso.	Anticuerpos antinucleares séricos.
SAF	Fenómenos trombóticos. Pérdidas gestacionales.	Patrón de lesiones multiinfarto o desmielinizantes subcorticales.	Anticuerpos antifosfolípidos en suero.
Sjögren	Síntomas secos. Cuadros de mielitis o neuritis óptica.	Mielitis longitudinalmente extensa.	Prueba de Schirmer. Anticuerpos anti Ro/La.
Neuro-Behcet	Uveítis, estomatitis y úlceras genitales. SNC: formas parenquimatosas (trombosis, aneurismas) y no parenquimatosas (meningoencefalitis, núcleos basales y tallo).	Lesiones parenquimatosas en núcleos basales, tálamo y tallo. Bilaterales simétricas.	No hay pruebas específicas.
Susac	Encefalopatía, sordera neurosensorial y trombosis de la arteria central de la retina.	Lesiones hiperintensas en T2: periventricular, yuxtacortical, subcortical, cerebelo y cuerpo calloso (snowball).	No hay pruebas específicas.
Enfermedad de pequeño vaso.	Curso generalmente silente. Síndromes lacunares; demencia y/o alteraciones de la marcha progresivos. Adulto-adulto mayor.	Lesiones subcorticales; respeta periventricular, yuxtacortical y cuerpo calloso.	Tamizaje factores de riesgo ECV.
Migraña	Criterios diagnósticos cefalea migrañosa. Pacientes jóvenes	Lesiones subcorticales multifocales, predominio en circulación posterior.	No requiere estudios específicos.
CADASIL	Pacientes jóvenes: migrañas con aura, ictus, demencia vascular. Autosómica dominante.	Hiperintensidades y lagunas periventriculares y en sustancia blanca profunda	Estudios genéticos: mutaciones gen NOTCH-3.
Vasculitis de SNC	Cuadros sistémicos o limitados a SNC. Déficit neurológico multifocal de patrón vascular.	Agudo: zonas de restricción de la difusión. Crónico: hiperintensidad variable en T2 y FLAIR.	Estudios angiográficos. Estudios específicos según tipo de vasculitis.
Neurosífilis	Neuritis óptica sifilítica, sífilis meningovascular.	Infartos en sustancia blanca subcortical (forma meningovascular).	VDRL y pruebas treponémicas en sangre y LCR.
HIV y HTLV-1	HTLV-1: paraparesia espástica tropical.	Lesiones puntiformes en sustancia blanca. No realzan con Gd.	Pruebas de detección en suero.
LMP	Encefalopatía aguda de progresión rápida en el contexto de inmunosupresión.	Lesiones multifocales difusas, de predominio frontal o parietooccipital	Títulos de virus JC en LCR.
Déficit vitamina B12	Demencia, mielopatía, neuropatía óptica y periférica. Trastornos hematológicos.	Mielopatía extensa en cordones laterales y posteriores. Lesiones subcorticales y periventriculares en T2 y FLAIR.	Hemograma, niveles de vitamina B12, MMA y homocisteína.
Neoplasias	Variable	Cuadros infiltrativos vasculares en linfomas. Infiltración de tallo en algunos tumores gliales.	Estudios histopatológicos.
Genéticas	Compromiso sistémico: hígado, páncreas, cardiaco, músculo, nervio periférico, SNC, etc. Usualmente en primeras 2 décadas de vida. Patrones hereditarios.	Patrones variables.	Estudios genéticos para diagnóstico definitivo.

Epilepsia del lóbulo temporal.

Luis Eduardo Gómez Víquez¹.
José Lee Chang Segura².

Resumen.

Se presenta una revisión clínica de la epilepsia del lóbulo temporal, forma más frecuente de epilepsia focal en la práctica clínica. En este artículo se revisan las características clínicas principales, epidemiología, posibles etiologías, estudios diagnósticos y abordajes terapéuticos de las principales causas de este síndrome.

Abstract.

This work presents a clinical review about temporal lobe epilepsy, most frequent form of focal epilepsy in clinical practice. We review the main clinical features, epidemiology, etiologies, diagnostic studies and therapeutic approaches of this syndrome.

Palabras clave: *Epilepsia, epilepsia refractaria, lóbulo temporal, esclerosis hipocampal.*

Keywords: *Epilepsy, refractory epilepsy, temporal lobe, hippocampal sclerosis.*

Estrategias de búsqueda y criterios de selección.

Se utilizaron las bases de datos Pubmed y Sciverse. Como palabras clave se utilizaron: “epilepsy, temporal y lobe”; con o sin incluir: “incidence, prevalence, surgery, hippocampal sclerosis, treatment, EEG”. Se delimitó a trabajos en español o inglés y al período 2000-2017.

1 Médico general. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

2 Médico residente de neurología. Profesor de neuroanatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Luis Eduardo Gómez Víquez. luis.gomezviquez@yahoo.com

Introducción.

La epilepsia corresponde a una enfermedad caracterizada por la predisposición de un sujeto a presentar crisis convulsivas no provocadas a repetición. De acuerdo con la última clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (2017), se puede clasificar la epilepsia en los tipos focal, generalizada o de origen desconocido según sea patrón clínico de inicio de las crisis y los hallazgos electrodiagnósticos complementarios.¹ La epilepsia del lóbulo temporal es el tipo de epilepsia focal de más alta incidencia demostrada en estudios epidemiológicos en centros especializados en el manejo de esta patología. En unidades de cirugía de epilepsia, la epilepsia del lóbulo temporal puede llegar a representar aproximadamente un 66% de los casos de epilepsias farmacorresistentes que requieren del manejo quirúrgico (el grueso de esta casuística corresponde al caso de la epilepsia temporal mesial).²

Epidemiología.

La literatura señala que la epilepsia del lóbulo temporal comprende, aproximadamente, el 66% de los casos

de carácter farmacorresistente atendidos en unidades especializadas en cirugía de epilepsia.² Actualmente, no se cuenta con datos precisos sobre la prevalencia real de la epilepsia del lóbulo temporal en general, ya que la mayoría de estudios epidemiológicos están basados en la población de unidades de cirugía de epilepsia, por lo que existe un sesgo de la información que sobre valúa los casos que son candidatos de cirugía de epilepsia, en general casos severos y de mayor estudio por métodos paraclínicos.² Una revisión reciente determinó que la prevalencia de epilepsia farmacorresistente por esclerosis hipocampal en Estados Unidos, se encuentra entre 0.51-0.66 casos por cada 100 000 personas por año.³

Sintomatología.

En general, se puede dividir la epilepsia del lóbulo temporal de acuerdo con su área sintomatogénica y manifestaciones clínicas en dos grandes grupos: epilepsia del lóbulo temporal mesial y lateral (neocortical), dependiendo de si la sintomatología deriva de zonas profundas o superficiales de la estructura en cuestión.⁴ En la tabla 1 se comparan las características clínicas de ambos grupos de epilepsia temporal.

Tabla 1. Características de la epilepsia temporal mesial y lateral.^{4,5}

	<i>Epilepsia temporal mesial</i>	<i>Epilepsia temporal lateral</i>
Características clínicas ^a	<p>Historia en la infancia de crisis febriles (relacionada a esclerosis hipocampal).</p> <p>Auras comunes: viscerales, cefálicas, gustativas, afectivas, olfatorias, fenómenos de déjà vu y jamais vu.</p> <p>Preservación parcial de la consciencia en fases tempranas de crisis.</p> <p>Evolución lenta de la crisis.</p> <p>Arresto motor prominente.</p> <p>Disfasia y confusión postictal prominentes.</p> <p>Posición distónica del miembro superior contralateral.</p> <p>Síntomas autonómicos (palidez, rubor, taquicardia).</p> <p>Automatismos oroalimentarios o gesticulares.</p>	<p>Típicamente sin historia de crisis febriles en infancia.</p> <p>Auras comunes: alucinaciones o ilusiones, (auditivas, percepciones complejas o experimentales).</p> <p>Arresto motor y automatismos similares a epilepsia temporal mesial.</p>
EEG interictal	Complejos anteriores o centrotemporales de espigas/ondas agudas (sobre todo visibles en electrodos esfenoidales). Enlentecimiento temporal unilateral o bilateral.	Espigas de voltaje mayormente a nivel temporal lateral (posterior).
Neuroimágenes	Esclerosis hipocampal, angiomas cavernosos, hamartomas u otras lesiones estructurales.	Malformaciones del desarrollo cortical, tumores benignos, angiomas cavernosos, cambios postraumáticos.

^a Durante la evolución de la crisis y al avanzar los fenómenos electrogénicos, se pueden ir adicionando síntomas propios de la región mesial o lateral, conforme estas regiones comienzan a ser comprometidas.

Epileptogénesis y modelos fisiopatológicos.

En varios estudios histopatológicos de modelos animales y humanos en epilepsia temporal, se han demostrado diversas características comunes de relevancia fisiopatológica. Por ejemplo, la literatura señala la pérdida de interneuronas gabaérgicas y la reducción de sus potenciales eléctricos postsinápticos en regiones como el sector CA1 del hipocampo. Asimismo, se ha descrito la pérdida de neuronas excitatorias sobre interneuronas “en cesta”, lo que reduce su actividad e influye en el umbral neuronal de inducción de crisis. Otro mecanismo conocido es la formación de novo de conexiones aberrantes en sitios de pérdida de neuronas excitatorias glutamatérgicas. Este último mecanismo despierta un interés particular, por cuanto se ha descrito que estas nuevas sinapsis fomentan la expresión postsináptica principalmente de receptores tipo kainato. La generación de drogas inhibitorias de estas vías podría ser de utilidad farmacoterapéutica.^{6,7}

Uno de los síndromes de la epilepsia del lóbulo temporal mejor descritos es la esclerosis temporal mesial. En este síndrome, la literatura señala que inicialmente se presentaría un fenómeno lesivo temprano (por ejemplo, crisis febriles, lesiones traumáticas o status epilépticos), que conllevan a procesos agudos de pérdida neuronal, gliosis, inflamación y alteraciones vasculares. Eventualmente, los procesos repetitivos de lesión/reparación, llevan a la epileptogénesis mediante activación inflamatoria, glial y generación de sinapsis aberrantes que, progresivamente, redundan en la imagen histopatológica de esclerosis hipocampal.⁸

Etiología.

La esclerosis hipocampal es la anomalía histológica más común en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial fármacorresistente. Se ha encontrado una prevalencia de esta etiología cercana al 34% en series de pacientes sometidos a resección quirúrgica temporal, cifra que aumenta hasta 5% si se añaden los casos de patología dual (combinación de esclerosis hipocampal con lesiones como tumores, malformaciones corticales u otras). En un estudio de pacientes ambulatorios, se encontró una prevalencia

del 25% de lesiones por resonancia magnética compatibles con atrofia hipocampal.⁹

Otras causas estructurales de epilepsia del lóbulo temporal corresponden a malformaciones del desarrollo cortical, tumores, lesiones vasculares (principalmente angiomas cavernosos), traumáticas, infecciones parasitarias, entre otras. Estas lesiones se relacionan más comúnmente con formas mesiales de epilepsia temporal. Cabe destacar que se puede presentar patología dual (esclerosis temporal mesial asociada a otra lesión estructural) hasta en un 15% de los casos.¹⁰

Existen formas familiares no lesionales (genéticas) de epilepsia del lóbulo temporal mesial. En estos casos, los estudios de imágenes no muestran anomalías estructurales, aunque sí pueden notarse alteraciones en estudios electroencefalográficos y funcionales. Se han descrito familias con formas relativamente homogéneas de epilepsia de inicio en la adolescencia o la vida adulta, con fenómenos ictales de déjà vu, arresto del comportamiento, sensaciones de terror, náuseas, con crisis focales con o sin preservación de la consciencia. Este síndrome epiléptico, muestra un carácter poco sintomatogénico y de buena respuesta al tratamiento. En este tipo de epilepsia, las anomalías genéticas son poco conocidas y se presumen formas de herencia poligénica multifactorial.¹¹

Por otra parte, existe un síndrome de herencia autosómica dominante: la epilepsia focal autosómico-dominante con características auditivas. Corresponde a una forma lateral o neocortical de epilepsia temporal con fenómenos de auras auditivas y datos de afasia receptiva ictal. Puede manifestarse como crisis con o sin preservación de la consciencia. Los fenómenos auditivos usualmente son sonidos simples (descritos como gruñidos, tinnitus u otros). En este síndrome se han encontrado mutaciones específicas, por ejemplo, la del gen LGI-1 (encontrada hasta en un tercio de los pacientes), el cual juega un rol importante en la generación postnatal de sinapsis glutamatérgicas cerebrales. Otros genes cuyas mutaciones se han relacionado al síndrome son RELN y KANK-1.^{4,12}

Estudios diagnósticos complementarios.

1. Electroencefalografía (EEG) de superficie.

Los cambios en el EEG de superficie interictal son más prominentes en la epilepsia de lóbulo temporal respecto a otras localizaciones. Dentro de los hallazgos descritos clásicamente se encuentra el enlentecimiento focal, con actividad delta temporal, que se puede ver hasta en 66% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. La actividad rítmica delta temporal intermitente, es un marcador más específico de este tipo de epilepsia (ver figura 1).¹³ Los registros suelen obtenerse de manera más adecuada en electrodos basales y anterolaterales, manifestándose de manera más marcada en pacientes con compromiso neocortical. Sin embargo, debe considerarse que las descargas en estos electrodos pueden deberse a un compromiso de la red sináptica temporal por un foco epileptogénico que, primariamente podría ser también de las regiones mediales.¹⁴

El hallazgo epileptiforme interictal más común en las formas mesiales es el de espigas u ondas agudas electronegativas en regiones temporales anteriores (F7- F8) (ver figura 2). Por su parte, la presencia de espigas centrotemporales (T3-T4) o temporales posteriores (T5-T6) es más sugestiva de formas neocorticales de epilepsia temporal.^{15,16} El valor predictivo de este tipo de hallazgos en el EEG para lateralizar el foco, ronda el 94%; no obstante, debe considerarse que hasta en 30% de los casos, puede manifestarse actividad epileptiforme interictal bilateral, lo que implica la necesidad de estudios de imágenes, monitoreo con video-EEG, estudios funcionales u otros, principalmente en pacientes para quienes se considera la alternativa terapéutica quirúrgica.¹⁵

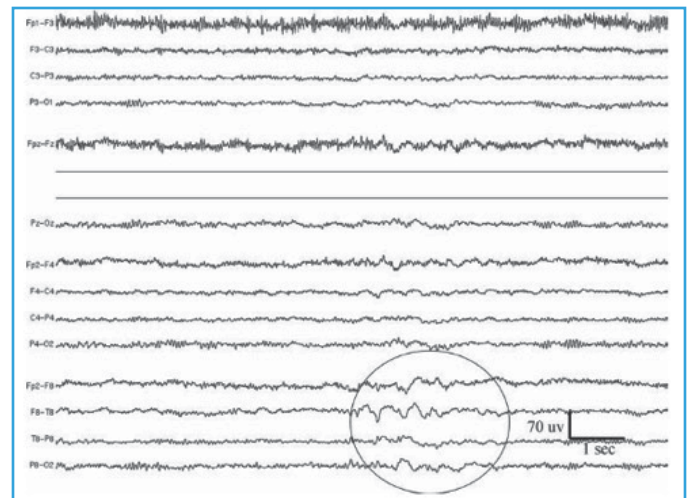


Figura 1. Actividad delta rítmica intermitente en el lóbulo temporal derecho en paciente con epilepsia farmacorresistente. Fuente: Ebersole J (editor). *Current practice of Clinical electroencephalography*. 4th edition. Wolters Kluwer. USA. 2014. P 316.

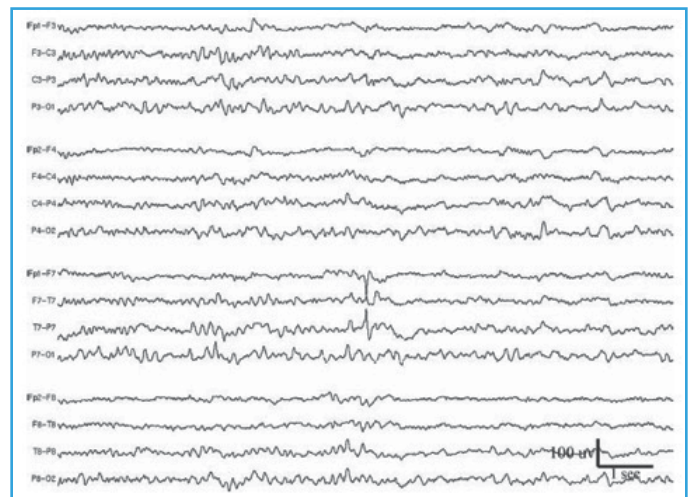


Figura 2. Registro EEG: se observa punta o espiga con reverso de fase en F7 en un paciente con epilepsia del lóbulo temporal izquierda. Fuente: Ebersole J (editor). *Current practice of Clinical electroencephalography*. 4th edition. Wolters Kluwer. USA. 2014. P 319.

En cuanto al registro ictal de EEG en epilepsia temporal, los patrones de inicio mejor descritos corresponden a actividad de aplanamiento, actividad rápida con voltaje bajo o actividad rápida (hasta en 74% de los casos). Posteriormente, se puede presentar actividad delta o theta, siempre subsecuente a la actividad rápida inicial.¹⁷

Actualmente, se cuenta con el uso de “electrodos no tradicionales” para el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal. Algunas regiones donde se pueden

colocar electrodos complementarios incluyen la región nasofaríngea, esfenoidal, cigomática, temporal anterior baja, entre otras. Particularmente se ha descrito el uso de electrodos esfenoidales (de colocación inferior al arco cigomático y orientación posterosuperior hacia el foramen oval), que puede mejorar la precisión del estudio hasta en un 5-10%.¹⁸

2. Registros de EEG intracranial.

Una de las principales limitantes de la EEG convencional es que, en muchas ocasiones, la actividad eléctrica de las regiones cerebrales profundas puede no quedar evidenciada en el registro de superficie. Además, los artefactos producto de la actividad muscular, y la variabilidad en la interpretación entre observadores, plantean desventajas de dicho método. A partir de la década de 1970, se introdujo el uso de electrodos intracraniales a fin de mejorar la resolución espacial, delimitar las zonas irritativas y de propagación y determinar de mejor modo la lateralidad de las crisis.¹⁵

Las principales indicaciones para EEG intracranial son las siguientes¹⁵:

- Epilepsia del lóbulo temporal con descargas ictales independientes bilaterales.
- Descargas EEG contralaterales no compatibles con alteraciones estructurales evidenciadas por imágenes.
- Crisis sin lateralidad determinada.
- Diferenciación de origen mesial vs. neocortical.
- Sospecha de origen en estructuras vecinas al lóbulo temporal mesial.
- Sospecha de falsa lateralización.

La colocación de los electrodos en los registros invasivos puede ser subdural o a nivel profundo. Actualmente, no existe evidencia que sustente la superioridad entre la utilización de uno u otro método de registro, por lo que la elección, en muchos casos, se basa en la experiencia del equipo quirúrgico del centro médico, el área cerebral de interés a monitorizar y los recursos de equipo disponibles. Las principales complicaciones del registro invasivo de EEG son la hemorragia intracranial, las infecciones y la elevación de la presión intracranial. Estas complicaciones son poco frecuentes, con tasas de morbilidad que no sobrepasan el 4% y mortalidad inferior al 0,5%.¹⁹

Neuroeje 30(2) Julio - Diciembre 2017, ISSN-1011-5684

3. Resonancia magnética.

Los estudios de neuroimágenes resultan de importancia particular en la valoración de posibles anomalías estructurales, principalmente en la búsqueda de lesiones sugestivas de esclerosis hipocampal en epilepsia temporal mesial. Los hallazgos radiológicos principales en la esclerosis mesial incluyen la atrofia hipocampal, hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR (ver figura 3), hipointensidad en secuencias T1, atrofia de estructuras como el polo temporal, cuerpos mamilares, fórnix y giros parahipocampales, entre otros. Los estudios de resonancia magnética con protocolo para epilepsia permiten identificar la esclerosis hipocampal en 80-90% de los casos, usando como parámetro de comparación el estudio histopatológico postquirúrgico.²⁰

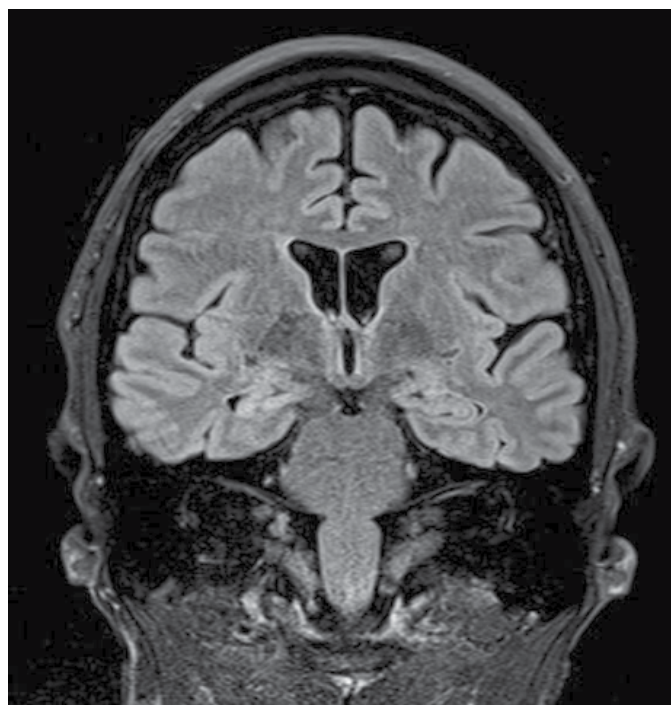


Figura 3. Secuencia FLAIR coronal. Datos de hiperintensidad hipocampal derecha, atrofia hipocampal evidenciada por aumento del volumen del asta temporal del ventrículo lateral. Caso cortesía de Dr. Sandeep Bhuta, Radiopaedia.org, rID: 19736.

4. Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

El uso del SPECT ictal se basa en el supuesto de que durante las crisis hay un aumento de la actividad metabólica y por ende, del riego sanguíneo regional. Para estos estudios se usan trazadores marcados con Tecnecio que se manifiestan en las imágenes recolectadas, como zonas de aumento de la señal. Se debe tomar en consideración que, en el periodo postictal, puede haber un periodo de hipoperfusión en la zona epileptogénica, lo cual puede llegar a interpretarse erróneamente como un foco contralateral.²¹

Por su parte el PET interictal, utiliza como trazador principalmente el análogo de glucosa Fluorodesoxiglucosa (FDG). El principio del estudio se basa en el estudio del metabolismo regional, al valorar la utilización de glucosa en las diversas zonas cerebrales. Las correspondientes al foco epileptogénico y las zonas sintomatogénicas adyacentes, se muestran como zonas de menor actividad metabólica en el periodo intercrítico.²¹

5. Otros estudios.

Durante la valoración de la epilepsia temporal, primordialmente en aquellos pacientes candidatos a procedimientos quirúrgicos, resultan de importancia algunas pruebas como los test neurocognitivos, estudios de resonancia magnética funcional (para la determinación de zonas elocuentes), test de Wada (actualmente en desuso), entre otros que permiten determinar la viabilidad de la cirugía y el área que será objeto de tratamiento.

Tratamiento farmacológico.

En un modelo de tratamiento escalonado del paciente con epilepsia, se suele iniciar con el tratamiento farmacológico. En el caso de las crisis focales, con o sin preservación de la consciencia, son fármacos de utilidad como primera línea, la los inhibidores de las corrientes de sodio como la fenitoína y la carbamazepina. Asimismo, se pueden emplear drogas de amplio espectro como el valproato o el

levetiracetam.²² Debe tenerse en cuenta que la esclerosis temporal mesial representa el tipo más común de epilepsia farmacorresistente, con tasas de fallo a la terapia medicamentosa cercanos al 75%.²³

Tratamiento quirúrgico.

Dentro de las alternativas quirúrgicas se encuentra la amigdalohipocampectomía, así como la lobectomía temporal. Es de particular importancia la alternativa quirúrgica en casos de esclerosis temporal mesial. En este tipo de epilepsia, la cirugía conlleva una tasa de resolución sin el uso de medicamentos cercana al 25-30%. Un porcentaje similar de pacientes alcanza control total o casi total de las crisis con el uso continuado de fármacos postquirúrgicamente.²³

Se cuenta con poca evidencia respecto a estudios de comparación directa entre drogas anticonvulsivantes y manejo quirúrgico en esclerosis hipocampal. En un estudio prospectivo aleatorizado que comparó un brazo de farmacoterapia contra uno de cirugía, se encontró que, a un año, el porcentaje de pacientes libres de crisis fue de 58% en el grupo de cirugía, contra un 8% en el grupo de fármacos.²⁴ Por su parte, un estudio no aleatorizado encontró tasas de pacientes libres de crisis de 73% en el grupo quirúrgico vs. un 12% del grupo clínico, con seguimiento a 2 años.²⁵

El manejo quirúrgico implica un estudio y selección cuidadosa de los pacientes candidatos a este tipo de procedimientos. Usualmente, se realiza en unidades especializadas multidisciplinarias donde se completan los estudios y valoraciones para determinar el perfil riesgo/beneficio de cada caso particular, así como para minimizar las posibles secuelas postquirúrgicas. La tasa de mortalidad en este tipo de cirugías es baja, en la mayoría de series de casos permanece entre 0 y 3.5%. Dentro de las complicaciones que se pueden presentar por la cirugía de epilepsia se encuentran infecciones de sitio quirúrgico, hematomas, hidrocefalia postoperatoria (estas últimas tres con tasas de presentación inferiores al 2%) y complicaciones neurológicas (afasia, hemiparesias, síntomas neuropsiquiátricos), que se presentan con frecuencia relativamente baja (por ejemplo, la ocurrencia de afasia se ha reportado entre 1.7% y 7.7%).²⁶

Otras terapias.

Otros tratamientos cuya utilidad en la epilepsia del lóbulo temporal se encuentran bajo investigación son la estimulación del nervio vago y la estimulación eléctrica sobre el núcleo anterior del tálamo en pacientes que no son candidatos a cirugía convencional. Nuevos abordajes quirúrgicos como la radiocirugía localizada y la cirugía con ablación térmica por láser han demostrado ser segura y aplicables en el manejo de la esclerosis temporal mesial.²⁷

Conclusión.

La epilepsia del lóbulo temporal representa la forma más frecuente de epilepsia focal en la práctica clínica. El conocimiento de la semiología de las crisis, así como los estudios complementarios, permiten una adecuada valoración para el planteamiento de la mejor estrategia de manejo en cada caso particular.

La esclerosis del lóbulo temporal mesial, es la forma más común de epilepsia farmacorresistente al que se enfrenta el neurólogo. El manejo quirúrgico ha resultado una práctica médica segura y eficaz en el tratamiento de esta patología.

Dentro de las áreas donde existe la necesidad de investigación se encuentra la epidemiología de la epilepsia temporal mesial, así como el desarrollo de estudios que comparen diversas modalidades de técnicas de la EEG invasiva, a fin de definir pautas basadas en la evidencia para su correcta selección y aplicación.

Contribuciones.

Los autores declaran una participación equitativa en la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés.

Ninguno por declarar.

Referencias.

1. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, al e. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4).
2. Wiebe S. Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2001; 27(1).
3. Asadi-Pooya A, Stewart G, Abrams D, Sharan A. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. *World Neurosurgery*. 2017 Marzo; 99.
4. Westover M, Choi E, Awad K, Bianchi M. *Pocket neurology*. 2nd ed. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2016.
5. Shorvon S, Diehl B, Duncan J. Epilepsy and Related Disorders. In Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S. *Neurology: A Queen Square Textbook*. Chichester, UK.: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 221-287.
6. Ben-Ari Y, Dudek E. Primary and secondary mechanisms of epileptogenesis in the temporal lobe: there is a before and an after. *Current review in basic science*. 2010; 10(5).
7. Halász P. The medial temporal lobe epilepsy is a bilateral disease – novel aspects. *Journal of Epileptology*. 2016; 24.
8. Curia G, Lucchi C, Vinet I J, al e. Pathophysiology of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Is Prevention of Damage Antiepileptogenic? *Current Medicinal Chemistry*. 2014; 21(6).
9. Blumcke I, Thom M, Aronica E, al e. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013; 54(7).
10. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta neurologica scandinavica*. 2004; 109(2).
11. Crompton D, Scheffer I, Taylor I, al e. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010; 23.
12. Klein K, Pendziwiat M, Cohen R, al e. Autosomal dominant epilepsy with auditory features: a new LGI1 family including a phenocopy with cortical dysplasia. *Journal of neurology*. 2016; 263(1).

13. Koutroumanidis M, Martin-Miguel C, Hennessy M. Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia*. 2004; 45(11).
14. Tao J, Chen XJ, Baldwin M, al e. Interictal regional delta slowing is an EEG marker of epileptic network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52(3).
15. Javidan M. Electroencephalography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: a review. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;(2012).
16. Jan M, Sadler M, Rahey S. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2010; 37(4).
17. Pelliccia V, Mai R, Francione S. Ictal EEG modifications in temporal lobe epilepsy. *Epileptic disorders*. 2013; 15(4).
18. Mani J. Video electroencephalogram telemetry in temporal lobe epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014; 17(1).
19. Iida K, Otsubo H. Stereoelectroencephalography: Indication and Efficacy. *Neurologia medico-chirurgica*. 2017; 57(8).
20. Woermann F, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 15.
21. Kim S, Mountz J. SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET. *International Journal of Molecular Imaging*. 2011; 2011.
22. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman y Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica. In. California: McGraw Hill; 2012. p. 584.
23. Elger C, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behavior*. 2008; 12.
24. Wiebe SBW, Girvin J, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2001; 2.
25. Yasuda C, Tedeschi H, Oliveira Eea. Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: A prospective study. *Seizure*. 2005; 15(1).
26. Georgiadis I, Kapsalaki E, Fountas K. Temporal Lobe Resective Surgery for Medically Intractable Epilepsy: A Review of Complications and Side Effects. *Epilepsy Research and Treatment*. 2013;(2013).
27. Waseem H, Osborn C, Schienberg M, al e. Laser ablation therapy: An alternative treatment for medically resistant mesial temporal lobe epilepsy after age 50. *Epilepsy & Behavior*. 2015;(2015).

ANÁLISIS DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO DE ALEMTUZUMAB COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA, EN COMPARACIÓN CON NATALIZUMAB Y FINGOLIMOD, EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON INTERFERÓN BETA 1B, DIAGNOSTICADOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE ACTIVA, TRATADOS EN LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL.

Pastor Luis, Ugalde Rocío.

Financiación:

Este estudio ha sido realizado por Rocío Ugalde y Luis Pastor, sin ayuda financiera de ninguna empresa, sino en su calidad de estudiantes de la Maestría de Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Farmacoeconomía) de la Universidad Carlos III de Madrid.

Declaración de Intereses:

Rocío Ugalde (Pharm.D) es empleada de Lilly y trabaja en el Departamento de Acceso al Mercado, en Costa Rica. Luis Pastor (Pharm.D) es empleado de Sanofi Genzyme y trabaja como Director de Acceso al Mercado para Centro América y El Caribe. Esta situación, en ningún caso, ha influido en los resultados presentados.

Reconocimientos:

Agradecemos a los siguientes profesionales, por su valiosa contribución como tutores de este trabajo. Dr. Félix Lobo. Director Máster de Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Farmaco-Economía). Universidad Carlos III de Madrid. Dr. Hugo Marín Piva. Secretario Técnico del Comité Central de Farmacoterapia. Caja Costarricense de Seguro Social.

Y como asesor especialista:

Dr. Miguel Angel Barboza Elizondo. Médico neurólogo costarricense.

SUMMARY:

Aim: To assess the budget impact of the introduction of alemtuzumab in second-line treatment of active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients, previously treated with interferon beta 1b, compared with natalizumab and fingolimod, from the Costa Rican Social Security (C.C.S.S.) perspective, with a time horizon of 5 years.

Methods: A budget impact analysis (BIA) with a time horizon of five years was designed, considering the different percentages of administration of drugs used and forecasted by the Costa Rican Social Security (C.C.S.S.) to treat active RRMS, comparing the scenario of a base case, in which the first-line treatment with interferon beta 1-B S.C. and second-line treatments (fingolimod and natalizumab) are in place, against the alternative scenario with the introduction of alemtuzumab is included. The evaluation of the costs (in United States dollars, August 2nd, 2016)⁽¹⁾ included most of direct medical resources (medication management, disease management, visits, diagnostic tests), excepting concurrent treatments. Unit costs were taken from the records of the C.C.S.S., specifically the Tariff Model Health Insurance First Half 2016⁽²⁾ and the Supply Management Information System (SIGES)⁽³²⁾. Both the National Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Multiple Sclerosis⁽³⁾, and RAND/UCLA methodology applied to an expert medical panel⁽⁴⁾ were used to obtain the local resources used in the management of the disease. Additionally, regarding Budget Impact Models, a search and summary of evidence in PubMed database was performed⁽⁵⁾. Finally, the ISPOR check list was selected for the evaluation of this work⁽⁶⁾.

Results: Considering a cohort of 118 patients with active RRMS, the mean global budget impact per five years would be \$20.167.456 USD\$ in the base case and \$19.644.090 USD\$ in the scenario with alemtuzumab. The setting that includes alemtuzumab decreases the budget impact in 2,59% (\$4.183 USD\$ per patient at 5 years). Pharmacological costs were the key drivers of total cost (82 %).

Conclusion: The introduction of alemtuzumab represents a significant budgetary saving over the next five years. Higher benefits by reducing relapses, and a very manageable short-term regimen in most patients, allow recommending, both clinically and economically, the progressive and rational use of the product in this context.

Keywords: Multiple sclerosis, indirect comparison, Interferón, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, Budget Impact.

RESUMEN

Objetivo: Estimar el impacto presupuestario de la introducción de alemtuzumab en segunda línea para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente activa (EMRR), previamente tratados con Interferón beta 1b, en comparación con natalizumab y fingolimod, desde la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, con un horizonte temporal de 5 años.

Métodos: Se utilizó un modelo de Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) con un horizonte temporal cinco años, considerando los diferentes porcentajes de administración de los medicamentos utilizados y pronosticados por la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.) para tratar la EMRR Activa, comparando el escenario de un caso base, en el que se incluye el tratamiento en primera línea con interferón Beta 1-b y los tratamientos en segunda línea (fingolimod y natalizumab), frente al escenario alternativo con la introducción de alemtuzumab en segunda línea. La evaluación de los costos (en dólares de los Estados Unidos, al tipo de cambio vigente al 2 de agosto del 2016)⁽¹⁾ incluyó los recursos médicos directos (medicación, administración, manejo de la enfermedad, de eventos adversos y brotes o recaídas),

exceptuando los tratamientos concomitantes. Los datos de costos unitarios se tomaron de los registros de la C.C.S.S., concretamente del Modelo Tarifario del Seguro de Salud del I Semestre del 2016⁽²⁾ y del Sistema de Información de Gestión de Suministros (SIGES).⁽³²⁾ Para la obtención de los recursos locales utilizados en el manejo de la enfermedad se utilizó la Guía Nacional de Práctica Clínica para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple⁽³⁾ así como la consulta a expertos utilizando la metodología RAND/UCLA.⁽⁴⁾ Adicionalmente, se realizó una búsqueda y resumen de la evidencia, con relación a AIP, en la base de datos de PubMed⁽⁵⁾. Finalmente, se utilizó la lista de comprobación de ISPOR, para la evaluación del presente trabajo⁽⁶⁾.

Resultados: Considerando una población diana de 118 pacientes con EMRR Activa, los costos netos según el caso base, para un horizonte temporal, presupuestario de cinco años ascendieron a US\$ 20.167.456 y en el escenario con alemtuzumab fueron de US\$ 19.644.090, lo cual representa una disminución en el impacto presupuestario de 2,59% (US\$ 4.183.00 por paciente a los cinco años). Es importante acotar que el 82% del costo total, está concentrado en el rubro de costos farmacológicos.

Conclusión: La introducción de alemtuzumab representa un ahorro presupuestario significativo a lo largo de los próximos cinco años. Mayores beneficios en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo en la mayoría de los pacientes, permite recomendar, tanto clínica como económicamente, el uso racional y progresivo del producto en este contexto.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, comparación indirecta, Interferón, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, impacto presupuestario.

INTRODUCCIÓN:

La Esclerosis Múltiple (EM) es la condición neurológica, causante de discapacidad, más común en adultos jóvenes e impone altos costos financieros y de calidad de vida en los pacientes, sus familias y la sociedad⁽⁷⁾. Se trata de una enfermedad crónica de inicio en edades tempranas de la vida y con un curso clínico variable. Generalmente se manifiesta por un inicio en brotes caracterizados por signos clínicos de disfunción neurológica de diversa localización: trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, trastornos sensitivos, problemas urinarios y otros. Los pacientes presentan una recuperación total o parcial entre los ataques. Al cabo de los años, en aproximadamente la mitad de los pacientes la enfermedad evoluciona de una forma en brotes a una fase progresiva que produce un grado de discapacidad, con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de los pacientes, así como una carga para el sistema sanitario y para la sociedad⁽⁸⁾. Las mujeres son más susceptibles que los hombres en razón de 2:1⁽⁹⁾. La forma de presentación más frecuente es la remitente recurrente (EMRR), que se caracteriza por la presencia de entre uno y dos episodios de déficit neurológico por año, que resuelven, al menos parcialmente, con o sin tratamiento, en días o meses⁽¹⁰⁾.

No existe un registro nacional de Esclerosis Múltiple en Costa Rica y la información sobre prevalencia es incompleta, razón por la cual no se utiliza la prevalencia como indicador para determinar la población diana, sino los datos reales aproximados, de pacientes tratados con las terapias modificadoras de la enfermedad utilizadas en el estudio, según información proporcionada por la C.C.S.S..⁽¹¹⁾

La Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple indica que, para mediados del año 2015, se estaba llevando el control y tratamiento de casi 400 pacientes con Esclerosis Múltiple⁽³⁾, de los cuales aproximadamente 80 reciben terapia con interferón beta 1 b.

En los últimos años han surgido nuevos tratamientos para retardar la progresión de EMRR, tanto inmunomoduladores como inmunosupresores, sin embargo los medicamentos aprobados hasta la

fecha sólo permiten la modificación del curso de la enfermedad, retrasando su progresión y evitando las recidivas.

La totalidad de los pacientes con Esclerosis Múltiple, salvo contadas excepciones, reciben atención por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.). Para comprender el papel protagónico de esta institución, se debe tener presente que el Sistema de Salud de Costa Rica presta servicios de salud, agua y saneamiento. El componente de servicios de salud incluye un sector público y uno privado y, a su vez, el sector público está dominado por la C.C.S.S., institución autónoma encargada del financiamiento, compra y prestación de la mayoría de los servicios personales de salud. La C.C.S.S. se financia con contribuciones de los afiliados, los empleadores y el Estado y administra tres regímenes, el seguro de enfermedad y maternidad, el seguro de invalidez, vejez y muerte, y el régimen no contributivo.⁽¹²⁾

Por disposición constitucional, el Servicio de Salud que presta la C.C.S.S. es universal y solidario⁽¹³⁾ y cubre a todos los habitantes del país, con sujeción a las disposiciones reglamentarias vigentes⁽¹⁴⁾. En congruencia con lo anteriormente indicado, La Ley General de Salud define a la salud de la población como un bien de interés público y estipula que es una función esencial del Estado velar por la salud de los costarricenses, garantizando el derecho a las prestaciones de salud a todos los habitantes del país⁽¹⁵⁾.

La Caja Costarricense del Seguro Social por medio de la Ley 6914, denominada “Reglamento para la compra de medicamentos, materias primas, reactivos y envases” y adicionalmente, la Ley de Contratación Administrativa y su reglamento; adquiere los insumos y medicamentos necesarios para su gestión.

El Decreto N° 19343-S, es el instrumento normativo que contiene la relación oficial de medicamentos que deben ser utilizados por los servicios públicos en salud en la Caja Costarricense del Seguro Social. Este incluye el Formulario Terapéutico Nacional o Lista Oficial de Medicamentos.

La Lista Oficial de Medicamentos, muestra todos los medicamentos que ofrecen los centros de salud de la C.C.S.S.. Cada uno está catalogado por tipo y clase.

Este documento cuenta con 457 Principios activos en 648 presentaciones farmacéuticas.

Para el tratamiento de la enfermedad, en primera línea, a nivel institucional, se disponible en la Lista Oficial de Medicamentos 2014 de la C.C.S.S., los interferones beta: Interferón β -1a intramuscular (IFN β -1a im) e Interferón β -1b subcutáneo (IFN β -1b sc). Estos medicamentos son del tipo LOM almacenables, lo que quiere decir que su adquisición es por medio de licitaciones o compras anualizadas y se utiliza cuando los volúmenes de los productos son muy altos. Por otro lado, el Interferón β -1a 22 μ g subcutáneo (IFN β -1a 22 μ g sc) se adquiere ocasionalmente, por un trámite conocido como medicamentos LOM no almacenables (Z) o en tránsito. (16). Este mecanismo de adquisición es utilizado para cantidades mucho más pequeñas.

En la práctica médica habitual a nivel institucional, se inicia tratamiento de Interferón β -1b subcutáneo e Interferón β -1a 22 μ g subcutáneo en alta carga lesional por Resonancia Magnética (9 o más lesiones). También consideran estas opciones si aparecen lesiones activas aún cuando sea baja carga lesional (en el raro caso que aun así no cumpla con criterios de Esclerosis Múltiple Clínicamente Diagnosticada).⁽³⁾

Hasta el año 2013 se comenzó a utilizar en Costa Rica, dos productos de segunda línea: Natalizumab y Fingolimod. Estos productos, son adquiridos por medio del mecanismo de adquisición de medicamentos no incluidos en la lista oficial de medicamentos (no lom). Este mecanismo de compra es utilizado cuando el producto no está en la Lista Oficial de Medicamentos y el trámite es realizado por cada paciente.

La información recabada del Comité Central de Farmacoterapia refiere que, a julio del 2016, había en tratamiento 16 pacientes con Natalizumab y 22 con Fingolimod.⁽¹¹⁾

Alemtuzumab 12 mg/1,2 ml para perfusión es un nuevo medicamento que no ha sido utilizado todavía en la Seguridad Social y es la intervención objeto de este estudio.

Aunque hay consenso, de que las terapias modificadoras de la enfermedad pueden reducir la frecuencia de recaídas, su beneficio relativo

(efectividad comparada entre una y otra) en disminuir nuevas recaídas, o la progresión de la discapacidad, permanece poco claro debido al limitado número de estudios con comparaciones directas. Sin embargo, para valorar la eficacia relativa de las alternativas entre sí, en términos de tasa anualizada de recaídas, se pueden utilizar comparaciones indirectas, obtenidas por un metaanálisis en red de Cochrane hecho en el 2015⁽¹⁷⁾. El metaanálisis en red mostró que, en términos del efecto protector contra la recurrencia de recaídas en EMRR, durante los primeros 24 meses de tratamiento, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod superaron a otras drogas. La droga más efectiva fue alemtuzumab (riesgo relativo (RR) versus placebo 0,46, 95% de intervalo de Confianza (CI) 0,38 a 0,55; área bajo la curva de ranking acumulativo (SUCRA) 96%, nivel de evidencia moderado), seguido de mitoxantrona (sin interés para el caso en estudio, por no ser un producto utilizado en la Caja Costarricense de Seguro Social, a la fecha), luego de natalizumab (RR 0,56, IC del 95%: 0,47 a 0,66; SUCRA 88%; nivel de evidencia alto) y Fingolimod (RR 0,72, IC del 95%: 0,64 a la 0,81; SURA 71%; nivel de evidencia moderado. El metaanálisis de red concluye que para prevenir recaídas, alemtuzumab, natalizumab y fingolimod son más efectivos que otras drogas, basado en nivel de evidencia de moderada a alta⁽¹⁷⁾.

Dada la naturaleza de la EM, estas terapias son de uso crónico, lo que supone una importante inversión para la C.C.S.S., que en el 2015 ascendió, sólo en interferones a un monto de US\$3.781.231,00. Los medicamentos de segunda línea, actualmente utilizados, natalizumab y fingolimod, representaron, al primer semestre del 2016 una inversión cercana al US\$1.500.000,00 anuales⁽¹¹⁾.

Por otra parte, la carga económica del manejo de EM es muy elevada y motivo de preocupación creciente de las autoridades de la C.C.S.S.. El objetivo del presente estudio es la estimación del impacto presupuestario de la inclusión de Alemtuzumab, como terapia de segunda línea, en la población con EMRR Activa, en Costa Rica, según la perspectiva de la C.C.S.S..

MÉTODOS:

Muestra:

Para la estimación de la población diana del análisis, se consideró el número aproximado de pacientes en tratamiento con Interferón Beta 1B, Natalizumab y Fingolimod con EMRR que reciben tratamiento en la C.C.S.S. a junio del 2016, acorde con el consumo promedio determinado en el Sistema de Información y Gestión de Suministros (SIGES) de la institución.

De acuerdo a los expertos consultados por medio de la metodología RAND/UCLA, el 50% de la población de pacientes en tratamiento con Interferón Beta 1b, debería de estar en otra terapia de segunda línea. Por esta razón, en el modelo se cambiaron en el primer año, el 50% de los pacientes bajo dicho tratamiento a las otras terapias del estudio.

La población diana de este estudio estaría constituida por 80 pacientes en tratamiento con este interferón, de los cuales cambian a segunda línea, en el primer año, el 50%. Asimismo, se incorporan 16 pacientes con Natalizumab y 22 con Fingolimod, que reciben tratamiento en el 2016 para EMRR activa⁽¹¹⁾. El crecimiento de pacientes en tratamiento a partir del primer año se ajustó de manera proporcional, aplicando la previsión de crecimiento de la población costarricense, estimada por el Instituto Nacional de Estadística y Censo⁽¹⁸⁾.

Alternativas Terapéuticas:

Las alternativas terapéuticas evaluadas en el análisis incluyeron los siguientes medicamentos actualmente utilizados por la C.C.S.S. para el tratamiento de la EMRR Activa:

En primera línea:

Interferón β -1b subcutáneo (IFN β -1b sc): Betaferon®, Bayer Schering Pharma.

En segunda línea:

Fingolimod 0,5 mg cápsulas: Gilenya®, Novartis.
Natalizumab 300 mg/15 ml para uso endovenoso: Tysabri®, Biogen Idec.

Además se incluyó el medicamento de segunda línea, para el cual se realiza el análisis de impacto presupuestario y que no ha sido utilizado todavía en la Seguridad Social, según se indica a continuación: Alemtuzumab 12 mg/1,2 ml para perfusión: Lemtrada®, Sanofi Genzyme.

Modelo de análisis de impacto presupuestario:

Un Análisis de Impacto Presupuestario predice cómo un cambio en la combinación de fármacos y otras terapias usadas para tratar una condición particular de salud, tendrá un impacto en la trayectoria del gasto en esa condición. Puede ser utilizado para la planificación de presupuesto, previsión y para calcular el impacto de los cambios en la tecnología de la salud en las primas de los seguros de salud (Mauskopf). En el presente trabajo, el desarrollo del modelo de impacto presupuestario se realizó mediante el programa Microsoft Excel 2011 para Mac, de acuerdo con las recomendaciones internacionales⁽²⁷⁾.

La tabla I muestra las características del modelo. Se ha utilizado una modelización estática. La tabla I resume las características básicas del modelo. Se emplea la escala EDSS Kurtzke para distribuir los pacientes en el modelo. La escala de discapacidad de Kurtzke, también conocida como EDSS, es una manera de cuantificar el avance de la enfermedad de una persona, enumerando las discapacidades relacionadas con la esclerosis múltiple, lo que permite a los neurólogos asignar una puntuación determinada a cada paciente. (Kurtzke 1983)⁽²⁸⁾. Sin embargo, el modelo asume que no hay transiciones entre los estados de EDSS a lo largo del horizonte temporal. El único efecto para las terapias modificadoras de la enfermedad incluido en el modelo es el número de brotes que requirieron o no hospitalización, experimentados. En el caso de Alemtuzumab, se utiliza como referencia el estudio clínico CARE MS II, que es un estudio controlado aleatorizado de fase III de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente, previamente expuestos a otra terapia modificadora de la enfermedad⁽²¹⁾.

Tabla I. Características del Modelo de Análisis del Impacto Presupuestario

Resumen	Descripción
Tipo de Análisis Económico	Análisis de Impacto Presupuestario
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab (Lemtrada®)
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Interferón-β-1b (Betaferon®) • Fingolimod (Gilenya®) • Natalizumab (Tysabri®)
Población en estudio	Población adulta con EMRR activa: <ul style="list-style-type: none"> • CARE-MS II (pacientes con terapia previa, modificadora de la enfermedad).
Perspectiva	C.C.S.S. (Pagador).
Horizonte temporal	5 años
Estados de salud	EDSS estados 0-9, in EMRR. No se consideraron transiciones entre estados.
Resultado primario	Costo total anual y a cinco años, para la población con EMRR activa.
Presupuestos	Los pacientes sólo pueden cambiar de tratamiento al final de cada año. El efecto del tratamiento es reducir la tasa de recaídas únicamente. No son posibles transferencias a Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), a lo largo del horizonte temporal. Las recaídas por escenario ocurren a una tasa que depende de la mezcla de tratamientos (promedio de las eficacias de los tratamientos)

La población diana se determinó con base en el número de pacientes tratados con interferón beta 1b en el país, que son aquellos tratados en primera línea con EMRR activa (Fig. 1).

Se ha estimado un escenario de referencia o caso base, en el cual se incluyeron los porcentajes de utilización de cada uno de los fármacos indicados en primera línea y segunda línea para el tratamiento de los pacientes con EMRR activa. Este caso base se ha comparado con un escenario que recrea la introducción de Alemtuzumab, variando los porcentajes de participación de los diferentes tratamientos utilizados en la actualidad (Tabla II). De esta forma se puede calcular el costo

incremental de la inclusión de Alemtuzumab. En el caso base, se consideró, con base en información de la C.C.S.S., la utilización proyectada de Fingolimod y Natalizumab en una proporción del 70% y 30% para los nuevos pacientes, respectivamente, los cuales son incorporados en su totalidad en el primer año. En el escenario con Alemtuzumab se consideró una distribución de 25% de los nuevos pacientes con este producto, 52,5% para Fingolimod y 22,5% para Natalizumab. Asimismo, basado en la consulta a expertos, se asume la necesidad de transición a segunda línea, del 50% de los pacientes tratados con interferón beta 1b⁽⁴⁾.

Figura I. Esquema del análisis de Impacto Presupuestario

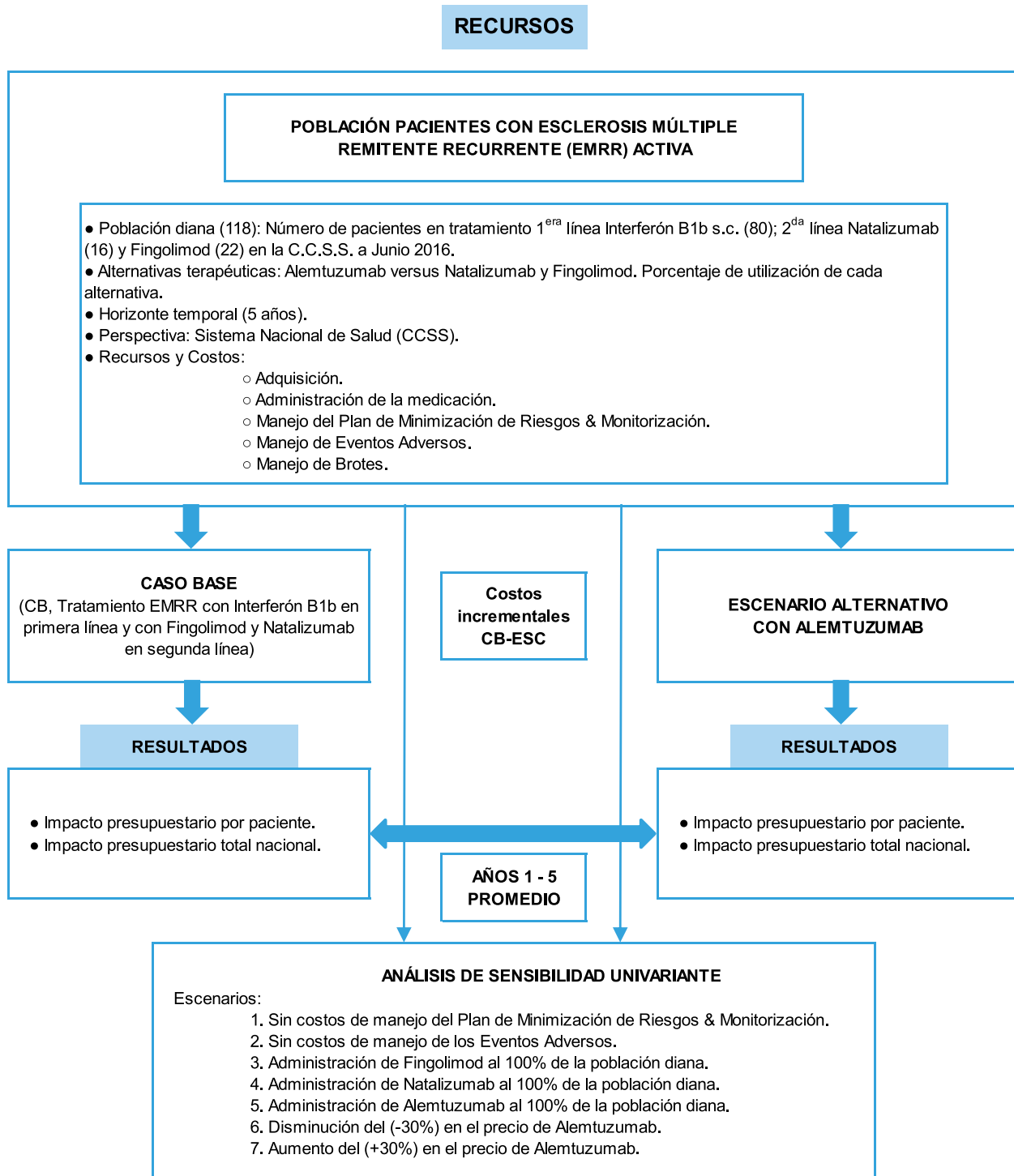


Tabla II. Distribución del mercado en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Activa en Costa Rica

Producto	2016		2017		2018		2019		2020		2021		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Escenario sin alemtuzumab	Interferón Beta 1 b	80	67.80%	40	33.90%	40	33.90%	41	33.90%	41	33.90%	42	33.90%
	Natalizumab	16	13.56%	28	23.73%	28	23.73%	29	23.73%	29	23.73%	29	23.73%
	Fingolimod	22	18.64%	50	42.37%	51	42.37%	51	42.37%	52	42.37%	52	42.37%
	Total	118	100.00%	118	100.00%	119	100.00%	121	100.00%	122	100.00%	123	100.00%
Escenario con alemtuzumab	Interferón Beta 1 b	80	67.80%	40	33.90%	40	33.90%	41	33.90%	41	33.90%	42	33.90%
	Natalizumab	16	13.56%	25	21.19%	25	21.19%	26	21.19%	26	21.19%	26	21.19%
	Fingolimod	22	18.64%	43	36.44%	43	36.44%	44	36.44%	44	36.44%	45	36.44%
	Alemtuzumab curso 1	0	0.00%	10	8.47%	0	0.09%	0	0.09%	0	0.09%	0	0.08%
	Alemtuzumab curso 2					10	8.11%	0	0.09%	0	0.09%	0	0.08%
	Alemtuzumab curso 3							2	1.69%	0	0.02%	0	0.02%
	Alemtuzumab curso 4									2	1.40%	0	0.02%
	Alemtuzumab curso 5											1	0.46%
	Libre de Tx ALT					0	0.27%	8	6.60%	8	6.88%	10	7.81%
	Total	118	100.00%	118	100.00%	119	100.00%	121	100.00%	122	100.00%	123	100.00%

Tx Tratamiento
ALT Alemtuzumab

Horizonte temporal, perspectiva y tasa de descuento:

El análisis se realizó utilizando un horizonte temporal de cinco años, según la perspectiva de la C.C.S.S., que es el proveedor de servicios sanitarios en Costa Rica. No se aplicó tasa de descuento ante la limitación, para efectos de este trabajo, de poder obtener el indicador más apropiado en el área sanitaria⁽²⁹⁾.

Recursos:

Debido a que el análisis se ha realizado siguiendo la perspectiva de la C.C.S.S., se consideraron únicamente los recursos relacionados con los costos directos sanitarios, que son los financiados por las autoridades sanitarias.

- Medicamentos y costos de adquisición.⁽³²⁾
- Administración del tratamiento: El modelo asumió que la administración de las terapias intravenosas (natalizumab, alemtuzumab) es realizada por personal calificado, por lo que la administración intravenosa se asoció, con una visita ambulatoria (en el caso de natalizumab) u hospitalización (en el caso de alemtuzumab). La terapia subcutánea (Betaferon) puede ser auto-administrada por el paciente.^(4, 3, 2)
- Manejo de la enfermedad: Para el manejo de la enfermedad se consideró la información obtenida

de un panel de expertos y la evidencia clínica disponible.^(4, 3)

- Eventos Adversos: Se seleccionaron los eventos adversos más frecuentes y severos de cada uno de los productos, de acuerdo a la evidencia clínica publicada correspondiente a interferón beta 1 b^(19, 20), alemtuzumab⁽²¹⁾, natalizumab^(22, 23, 24) y fingolimod^(25, 26). En cuanto a su manejo, se consideró únicamente los medicamentos utilizados por el clínico para resolver los mismos. Esto basado en ProspectRx 2012⁽³⁴⁾ y Medicaid 2012⁽³³⁾.
- Brotes y tasa anualizada de recaídas: Las tasas anualizadas de recaídas fueron basadas en la evidencia clínica de cada uno de los productos.^(19, 20, 22, 23, 24, 25, 26). Para el manejo de los brotes se utilizó la información recopilada del panel de expertos consultados y la evidencia clínica disponible.

Los tratamientos concomitantes no se incluyen, para efectos de este análisis.

Definiciones empleadas en el modelo:

Recaída o Brote: Es un empeoramiento de la función neurológica que dura más de 24 horas y que se estabiliza o que eventualmente se puede resolver parcialmente o en su totalidad. La fatiga por sí sola o fiebre transitoria relacionada con el empeoramiento

de los síntomas no son consideradas recaídas. Los síntomas que ocurren durante el mes siguiente desde el inicio de la sintomatología son considerados del mismo episodio⁽³⁰⁾.

Costos: En las tabla III y IV se muestran los costos unitarios considerados en el análisis, obtenidos del Modelo Tarifario de Seguro de Salud del I Semestre del 2016⁽²⁾ y del Sistema de Información Gestión de Suministros (SIGES).⁽³²⁾ De igual manera la tabla V incluye los recursos y costos unitarios asociados a la monitorización o de cada terapia. En la tabla VI se incluyen los recursos y costos unitarios relacionados con el manejo de los eventos adversos incluidos en este análisis y la tabla VII comprende los costos unitarios de los recursos asociados al manejo de los brotes, según su gravedad. El cálculo del costo farmacológico se realizó en función del precio de compra de los medicamentos evaluados, por parte de la C.C.S.S., en el caso de Fingolimod, Natalizumab e Interferón Beta 1-b. En el caso de Alemtuzumab, se consideró el precio de venta ofrecido por la casa farmacéutica a la C.C.S.S.. Todos los costos del modelo se expresan en dólares al 2 de agosto del 2016⁽¹⁾.

Análisis de Sensibilidad. Para comprobar la robustez de los resultados del modelo, se realizó una serie de análisis de sensibilidad determinísticos univariantes, que evalúan el impacto de los parámetros con más incertidumbre en el análisis.

- Porcentaje de pacientes que recibe cada medicamento. Para ello, se estimó el impacto económico en el caso de que el 100% de los pacientes incluidos en segunda línea en el modelo, se le administrara solamente uno de los medicamentos. Este análisis se realizó para cada una de las alternativas terapéuticas de segunda línea, incluidas en el modelo.
- Precio de alemtuzumab. Se calculó el impacto presupuestario con un precio un 30% menor y 30% mayor al precio de alemtuzumab reportado.
- Exclusión de costos de eventos adversos.
- Exclusión de costos de manejo de la enfermedad.

Tabla III. Costos Unitarios (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)

	Unidades	Costo
Medicamentos del estudio		
Alemtuzumab, 10mg/mL, 1.2mL vial	Vial	\$12,605.00
Fingolimod (Gilenya), 0.5 mg por cápsula, 28 cápsula	Cápsula	\$ 81.94
IFN β -1b sc (Betaferon), 250 μ g/mL 15viales + 15 jeringas pregargadas	Vial	\$ 103.46
Natalizumab (Tysabri), 20mg/mL, 15mL vial	Vial	\$ 3,200.00
Administración medicamentos del estudio		
Alemtuzumab		
Aciclovir 400mg x 30 días (antiviral)	Administración	\$ 1.20
Metilprednisolona 1gr IV (premedicación) x 3 días por ciclo	Administración	\$ 29.88
Sala de Observación en Emergencias x 6 horas	Administración	\$ 288.27
Natalizumab		
Sala de Observación en Emergencias x 2 horas	Administración	\$ 176.85
Fingolimod		
Electrocardiograma	Por procedimiento	\$ 73.47
Sala de Observación en Emergencias x 6 horas	Administración	\$ 288.27
Manejo de la enfermedad & plan de minimización de riesgos		
Visitas		
Consulta Especializada (Neurólogo, Oftalmología, Psicología, Cardiología)	Por consulta	\$ 58.21
Exámenes de Gabinete		
Anti Receptor TSH	Por procedimiento	\$ 12.66
Diagnóstico diferencial por Hepatitis	Por procedimiento	\$ 116.93
Diagnóstico diferencial por Varicela	Por procedimiento	\$ 10.63
Diagnóstico diferencial por VIH	Por procedimiento	\$ 141.45
Diagnóstico diferencial por Virus Papiloma Humano	Por procedimiento	\$ 177.50
Electrocardiograma	Por procedimiento	\$ 73.47
Exámen General de Orina	Por procedimiento	\$ 7.41
Función Hepática	Por procedimiento	\$ 90.71
Función Renal	Por procedimiento	\$ 49.99
Función Tiroidea	Por procedimiento	\$ 23.70
Hemograma	Por procedimiento	\$ 4.09
Prueba de embarazo (Sub U Beta HCG)	Por procedimiento	\$ 16.96
Prueba subcutánea para inmunización de la BCG	Por procedimiento	\$ 26.65
Resonancia Magnética	Por procedimiento	\$ 209.15
Determinación del virus JC	Por procedimiento	\$ 365.00
Cuantificación del virus JC	Por procedimiento	\$ 425.00
Transaminasas (SGOT/AST & SGPT/ALT)	Por procedimiento	\$ 53.29

Tabla IV. Costos Unitarios (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)

	Unidades	Costo
Eventos Adversos		
Visitas		
Consulta General de Urgencias	Por consulta	\$ 28.96
Estancia Hospitalaria		
Internamiento en Unidad	Por día	\$ 26.91
Exámenes de Gabinete		
Biopsia de diagnóstico	Por procedimiento	\$ 399.16
Hemograma	Por procedimiento	\$ 4.01
Resonancia Magnética	Por procedimiento	\$ 205.04
Tratamientos		
Acetaminofen 500mg (analgésico)	Por día	\$ 0.03
Aciclovir 400mg (antiviral)	Por día	\$ 0.08
Amoxicilina 500mg (antibiótico)	Por día	\$ 0.13
Ciprofloxacina 500mg (antibiótico)	Por día	\$ 0.08
Fexofenadina 120mg (antihistamínico)	Por día	\$ 0.01
Ibuprofeno 400mg (anti-inflamatorio)	Por día	\$ 0.05
Levotiroxina 0.1mg (Hormona Tiroidea)	Por día	\$ 0.04
Loperamida 2mg (antidiarreico)	Por día	\$ 0.03
Metilprednisolona 500mg IV (Corticoesteroide)	Por día	\$ 9.96
Prednisolona 5mg (Corticoesteroide)	Por día	\$ 0.03
Manejo de Brotes		
Visitas		
Consulta Especializada (Neurólogo)	Por consulta	\$ 57.07
Consulta no Médica (Técnico Terapia Física, Técnico Campos Visuales, Técnico Urología)	Por consulta	\$ 7.92
Interconsulta (Oftalmología, Urología, Fisiatría)	Por consulta	\$ 44.94
Estancia Hospitalaria		
Servicio de Emergencias	Por día	\$ 345.17
Internamiento en Unidad	Por día	\$ 26.91
Unidad de Cuidados Intensivos	Por día	\$ 1,488.52
Exámenes de Gabinete		
Campimetría	Por procedimiento	\$ 19.04
Exámen General de Orina	Por procedimiento	\$ 49.99
Hemograma	Por procedimiento	\$ 209.15
Radiografía de Toráx Convencional	Por procedimiento	\$ 18.34
Resonancia Magnética	Por procedimiento	\$ 26.65
Urocultivo	Por procedimiento	\$ 35.62
Medicamentos		
Inmunoglobulina 6g (Biológicos)	Por día	\$ 41.65
Metilprednisolona 500mg IV (Corticoesteroide)	Por día	\$ 0.03
Plasmaféresis (Recambio de Plasma)	Por día	\$ 549.91

Tabla V. Costos unitarios de los recursos utilizados para el Plan de Minimización de Riesgos y Monitorización de las terapias modificadoras de la enfermedad, objeto de este estudio, en pacientes con EMRR Activa. (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)

Medicamentos Inmunomoduladores	Recursos	Periodo	Costo
Alemtuzumab	Hemograma	Primer Año	52.13
	Diagnóstico diferencial por Hepatitis	Primer Año	114.64
	Diagnóstico diferencial por Virus Varicela Zoster	Primer Año	141.45
	Diagnóstico diferencial por Tuberculosis	Primer Año	26.12
	Diagnóstico diferencial por VIH	Primer Año	141.45
	Diagnóstico diferencial por Virus del Papiloma	Primer Año	174.02
	Consulta con Neurología	Primer Año	741.92
	Función Hepática	Primer Año	90.71
	Función Tiroidea	Primer Año	116.19
	Función Renal	Primer Año	49.01
	Exámen General de Orina	Primer Año	94.48
	Resonancia Magnética	Primer Año	205.04
	Hemograma	Segundo Año	48.12
	Consulta con Neurología	Segundo Año	684.84
	Función Hepática	Segundo Año	90.71
	Función Tiroidea	Segundo Año	92.95
	Exámen General de Orina	Segundo Año	87.21
Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04	
Natalizumab	Hemograma	Primer Año	12.03
	Detección del Virus JC	Primer Año	730.00
	Titulos del Virus JC	Primer Año	425.00
	Consulta Neurología	Primer Año	513.63
	Consulta Psicología	Primer Año	57.07
	Transaminasas	Primer Año	156.74
	Resonancia Magnética	Primer Año	205.04
	Hemograma	Segundo Año	8.02
	Detección del Virus JC	Segundo Año	730.00
	Titulos del Virus JC	Segundo Año	425.00
	Consulta Neurología	Segundo Año	456.56
	Consulta Psicología	Segundo Año	57.07
	Transaminasas	Segundo Año	104.49
	Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04
Fingolimod	Hemograma	Primer Año	12.03
	Diagnóstico Diferencial del Virus de Varicela Zóster	Primer Año	114.64
	Prueba de Embarazo	Primer Año	16.62
	Consulta Neurología	Primer Año	456.56
	Consulta otros especialistas (oftalmología, cardiología, psicología)	Primer Año	285.35
	Función Hepática	Primer Año	272.14
	Electrocardiograma	Primer Año	72.03
	Resonancia Magnética	Primer Año	205.04
	Hemograma	Segundo Año	8.02
	Consulta Neurología	Segundo Año	399.49
	Consulta otros especialistas (Psicología, oftalmología, cardiología)	Segundo Año	228.28
	Función Hepática	Segundo Año	181.43
	Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04
	Interferón Beta 1b	Hemograma	Primer Año
Consulta Neurología		Primer Año	228.28
Consulta Psicología		Primer Año	57.07
Función Hepática		Primer Año	90.71
TSH		Primer Año	12.42
Resonancia Magnética		Primer Año	205.04
Hemograma		Segundo Año	4.01
Consulta Neurología		Segundo Año	171.21
Consulta Psicología		Segundo Año	57.07
Función Hepática		Segundo Año	90.71
TSH		Segundo Año	12.42
Resonancia Magnética	Segundo Año	205.04	

Consulta a Genzyme Republica Dominicana
 Guia Nacional
 Panel Delphi

Tabla VI. Costos unitarios de los recursos utilizados para el manejo de los eventos adversos, de las terapias modificadoras de la enfermedad, objeto de este estudio, en pacientes con EMRR Activa (Dólares americanos, tipo de cambio al 2 de agosto 2016)

Eventos Adversos	Recursos	Unidad	Costo
Reacción Asociada a la Infusión	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
	Fexofenadina 120mg 1 d x 1 sem (antihistamínico)	Por episodio	0.09
	Ibuprofeno 400mg 3d x 1 sem (anti-inflamatorio)	Por episodio	0.37
Infección por Herpes	Aciclovir 400mg 1d x 1 mes (antiviral)	Por episodio	1.22
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
Infección del Tracto Urinario	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	1.20
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	57.92
Relacionado con la Tiroiditis Autoinmune			
	Hipotiroidismo		
	Hipertiroidismo		
Hipotiroidismo	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
	Hemograma	Por episodio	4.01
	Levotiroxina 1d	Anual	4.66
Hipertiroidismo	Consulta General de Urgencias	Por episodio	4.01
	Hemograma	Por episodio	4.01
	Propiltiouracilo 50mg (150mg tib 3 meses; 100mg tib 9 meses)	Anual	52.25
Enfermedad de Basedow	Consulta General de Urgencias	Por episodio	4.01
	Hemograma	Por episodio	4.01
	Propiltiouracilo 50mg (150mg tib 3 meses; 100mg tib 9 meses)	Anual	52.25
Reacción Alérgica			
	Prednisolona 5mg 3d x 1sem	Por episodio	0.23
	Loratadina 10mg 1d x 1 mes	Por episodio	0.40
Artralgia			
	Metilprednisolona 1g x 3d IV	Por episodio	29.88
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
Bronquitis			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
	Amoxicilina 500mg 3 d x 5 d	Por episodio	0.90
Diarrea			
	Loperamida 3d x 1 sem	Por episodio	0.66
Reacción asociada al sitio inyección			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	28.96
	Fexofenadina 120mg 1 d x 1 sem (antihistamínico)	Por episodio	0.09
	Ibuprofeno 400mg 3d x 1 sem (anti-inflamatorio)	Por episodio	0.37
NABs			
	Levotiroxina	Por episodio	0.73
	Hemograma	Por episodio	4.01
Leucoencefalopatía multifocal progresivo			
	Hemograma	Por episodio	4.01
	Resonancia Magnética	Por episodio	205.04
	Biopsia Lumbar	Por episodio	399.16
Infección Severa			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	115.85
	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	868.85
	Aciclovir 400mg 1d x 1 mes (antiviral)	Por episodio	1.22
Infección del Tracto Urinario			
	Consulta General de Urgencias	Por episodio	57.92
	Ciprofloxacina 500mg 1d x 1 mes (antibiótico)	Por episodio	202.73

ProspectoRx. <<https://www.prospectorx.com>>

Medicaid. US Physician Fee Schedule 2012. <<http://www.azahcccs.gov/commercial/ProviderBilling/rates/Physicianrates/2012February/2012PhysicianRates.aspx>>

Historico de Compras

Excluyeron los costos de hospitalización al no indicar el tiempo promedio de estancia hospitalaria y las incapacidades por ser un costo indirecto

Tabla VII. Costos unitarios de los recursos utilizados en el manejo de los brotes de EMRR Activa. (Dólares americanos del 2 agosto 2016)

		Costo		
Leve	Visitas al Médico	Neurología	114.14	
		Fisiatra (Interconsulta)	44.94	
		Oftalmología (Interconsulta)	44.94	
		Técnico en Terapia Física	7.92	
	Estancia Hospitalaria	Servicio de Emergencias x 8 horas (días)	326.77	
		Internamiento en Unidad	26.91	
	Exámenes de Gabinete	Hemograma Completo	4.01	
		Examen General de Orina	7.27	
		Urocultivo	35.62	
		Radiografía de Toráx Convencional	18.34	
	Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día) x 3 días	29.88	
	Moderado	Visitas al Médico	Fisiatra (Interconsulta)	89.87
			Oftalmología (Interconsulta)	44.94
Neurología (Consulta)			171.21	
Técnico Campos Visuales			7.92	
Técnico Urología			7.92	
Técnico en Terapia Física			39.62	
Urología(Interconsulta)			44.94	
Estancia Hospitalaria		Servicio de Emergencias (días) x 8hrs	980.30	
		Internamiento en Unidad	80.73	
Exámenes de Gabinete		Hemograma Completo	4.01	
		Exámen General de Orina	7.27	
		Urocultivo	35.62	
		Radiografía de Toráx	18.34	
		Campimetría	19.04	
		MRI	205.04	
Medicamentos para tratar los síntomas		Metilprednisolona IV 1g (día) x 5 días	49.80	
		Gammaglobulina x 5 días	4,165.20	
Severo	Visitas al Médico	Fisiatría (Interconsulta)	134.81	
		Neurología (Consulta)	228.28	
		Oftalmología (Interconsulta)	44.94	
		Técnico de Campos Visuales	7.92	
		Técnico de Urología	7.92	
		Técnico en Terapia Física	63.39	
		Urología (Interconsulta)	44.94	
	Estancia Hospitalaria	Servicio de Emergencias (días) x 8hrs	653.53	
		Internamiento en Unidad	134.56	
		UCI (días)	11,908.16	
			0.00	
	Exámenes de Gabinete	Hemograma Completo	8.02	
		Exámen General de Orina	7.27	
		Urocultivo	35.62	
		Radiografía de Toráx	18.34	
		Campimetría	19.04	
		MRI	205.04	
Medicamentos para tratar los síntomas	Metilprednisolona IV 1g (día)	49.80		
	Gammaglobulina x 5 días	4,165.20		
	Plasmaféresis	2,749.56		

**Panel Delphi
Modelo Tarifario**

Resultados:

En el caso base, se consideró, con base en información de la C.C.S.S., la utilización proyectada de Fingolimod y Natalizumab en una proporción del 70% y 30%, para los nuevos pacientes, respectivamente, los cuales son incorporados en su totalidad en el primer año. En el escenario con Alemtuzumab se consideró una distribución de 25% de los nuevos pacientes con este producto, 52,5% para Fingolimod y 22,5% para Natalizumab. En la tabla VIII se detalla el impacto económico total, y desglosado en costos farmacológicos, de administración y de monitoreo. El impacto presupuestario para la cohorte de pacientes con EMRR activa en tratamiento en Costa Rica, en el caso base, supone una inversión de US\$20.167.456,00 y de US\$19.644.090,00 en el escenario con alemtuzumab. El escenario que incluye un 25% de pacientes nuevos con alemtuzumab,

disminuye el impacto presupuestario en un 2,59% a los cinco años, que representan un monto promedio de US\$4.183,00 por paciente en cinco años. La figura 2 muestra el impacto presupuestario por año y se observa una tendencia decreciente anual en el impacto presupuestario en el escenario con alemtuzumab, con un impacto decreciente, siendo el primer año de US\$358.076,00 más que en el caso base hasta US\$330.099,00 menos que el caso base, para el año 5. La figura 3 muestra el delta entre ambos escenarios, con un claro impacto a favor del escenario con alemtuzumab a partir del año 3. La figura 4 muestra el costo promedio mensual promedio, según año, por paciente, observándose un costo menor en el escenario con alemtuzumab, a partir del año 3 del horizonte temporal. Finalmente Los costos farmacológicos suponen la mayor parte del costo global (82%), seguidos por los costos de manejo de recaídas, según se observa en la figura 5.

Tabla VIII. Resultados del Impacto Presupuestario

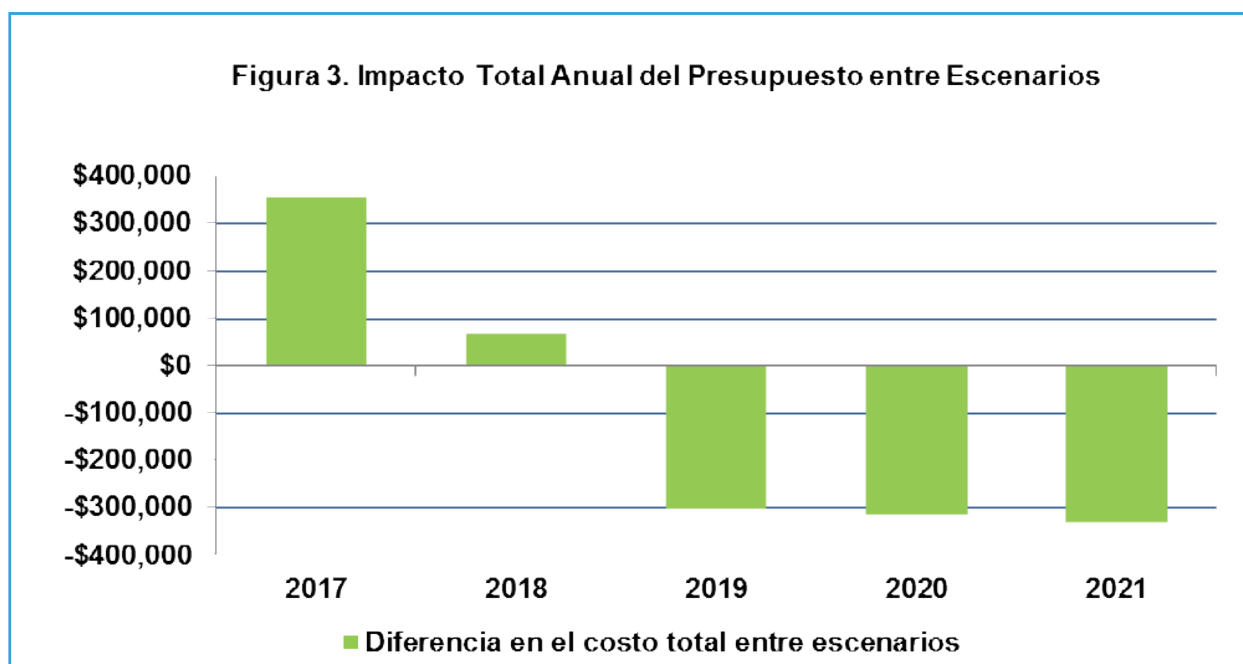
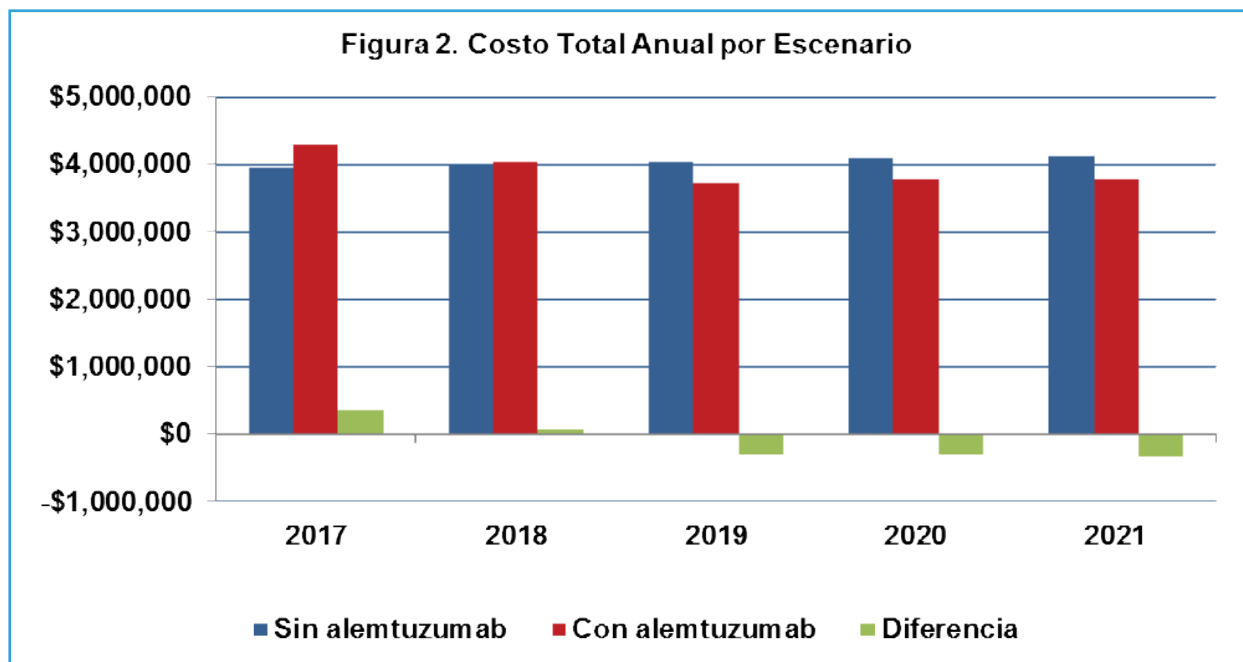
Costo total por año por cada escenario	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$3,946,430	\$3,991,029	\$4,034,586	\$4,077,046	\$4,118,365	\$20,167,456
Con alemtuzumab	\$4,304,506	\$4,056,464	\$3,730,892	\$3,763,962	\$3,788,266	\$19,644,092
Diferencia	\$358,076	\$65,435	-\$303,694	-\$313,084	-\$330,099	-\$523,365

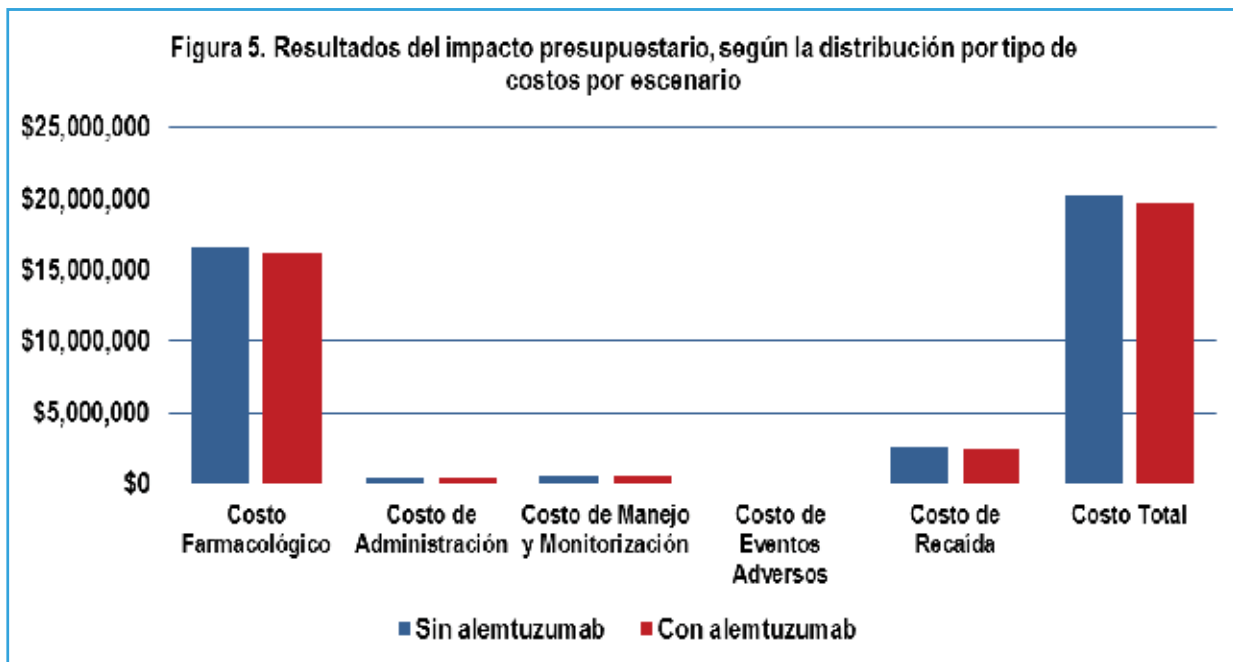
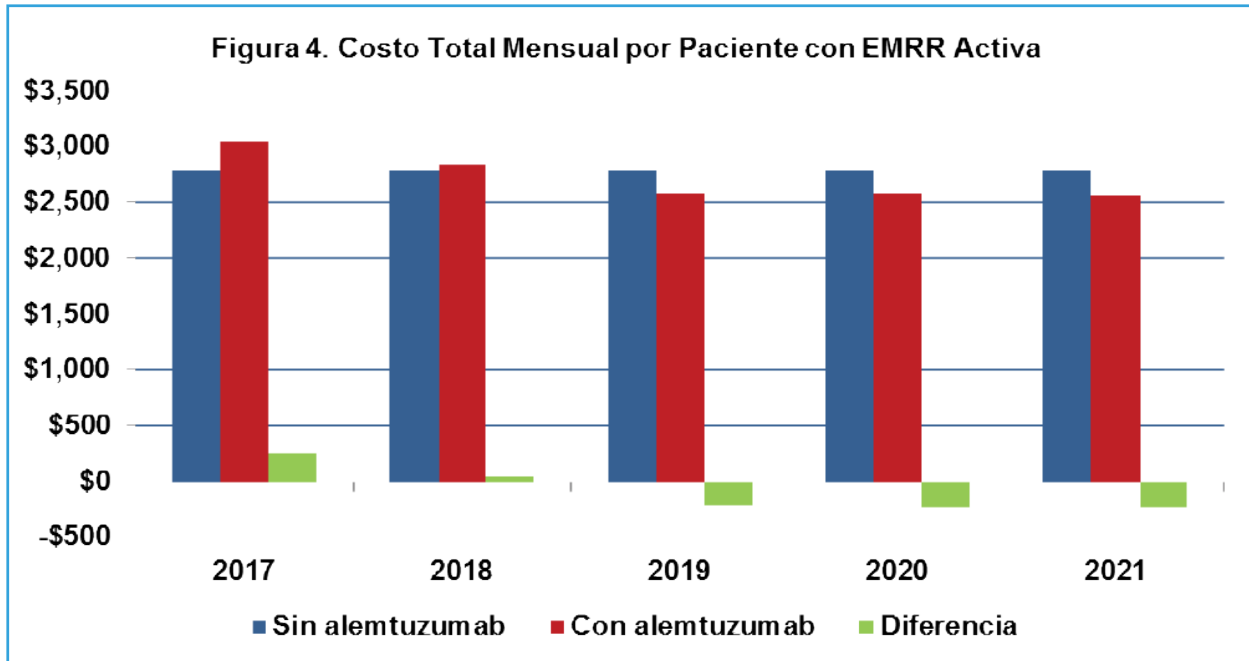
Desglose de costos por año según escenario						
Costo Farmacológico	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$3,252,893	\$3,289,654	\$3,325,556	\$3,360,555	\$3,394,612	\$16,623,269
Con alemtuzumab	\$3,610,669	\$3,375,355	\$3,073,618	\$3,100,906	\$3,122,154	\$16,282,702
Diferencia	\$357,777	\$85,701	-\$251,938	-\$259,649	-\$272,458	-\$340,567
Costo de Administración	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$78,560	\$79,448	\$80,315	\$81,160	\$81,983	\$401,467
Con alemtuzumab	\$88,999	\$83,009	\$75,337	\$76,002	\$76,514	\$399,860
Diferencia	\$10,438	\$3,561	-\$4,978	-\$5,159	-\$5,469	-\$1,607
Costo de Manejo y Monitorización	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$113,031	\$114,309	\$115,556	\$116,772	\$117,956	\$577,624
Con alemtuzumab	\$127,364	\$115,823	\$108,451	\$109,207	\$109,014	\$569,859
Diferencia	\$14,332	\$1,515	-\$7,105	-\$7,565	-\$8,941	-\$7,765
Costo de Eventos Adversos	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$908	\$918	\$928	\$938	\$948	\$4,640
Con alemtuzumab	\$1,119	\$1,123	\$925	\$926	\$903	\$4,996
Diferencia	\$211	\$204	-\$3	-\$13	-\$44	\$356
Costo de Recaída	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$501,038	\$506,700	\$512,230	\$517,621	\$522,867	\$2,560,456
Con alemtuzumab	\$476,356	\$481,154	\$472,561	\$476,923	\$479,680	\$2,386,674
Diferencia	\$24,682	\$25,546	\$39,669	\$40,698	\$43,186	\$173,782

Desglose anualizado de costos médicos y farmacológicos, por paciente según escenario						
Costos médicos	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$693,537	\$701,375	\$709,030	\$716,492	\$723,753	\$3,544,187
Con alemtuzumab	\$693,837	\$681,109	\$657,274	\$663,057	\$666,112	\$3,361,389
Diferencia	\$300	-\$20,266	-\$51,756	-\$53,435	-\$57,641	-\$182,798
Costo farmacológico	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$3,252,893	\$3,289,654	\$3,325,556	\$3,360,555	\$3,394,612	\$16,623,269
Con alemtuzumab	\$3,610,669	\$3,375,355	\$3,073,618	\$3,100,906	\$3,122,154	\$16,282,702
Diferencia	\$357,777	\$85,701	-\$251,938	-\$259,649	-\$272,458	-\$340,567

Costo total por paciente por mes	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$2,787	\$2,787	\$2,787	\$2,787	\$2,787	\$13,935
Con alemtuzumab	\$3,040	\$2,833	\$2,577	\$2,573	\$2,564	\$13,587
Diferencia	\$253	\$46	-\$210	-\$214	-\$223	-\$349

Costo total por paciente por año	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Sin alemtuzumab	\$33,444	\$33,444	\$33,444	\$33,444	\$33,444	\$167,222
Con alemtuzumab	\$36,479	\$33,993	\$30,927	\$30,876	\$30,764	\$163,038
Diferencia	\$3,035	\$548	-\$2,517	-\$2,568	-\$2,681	-\$4,183

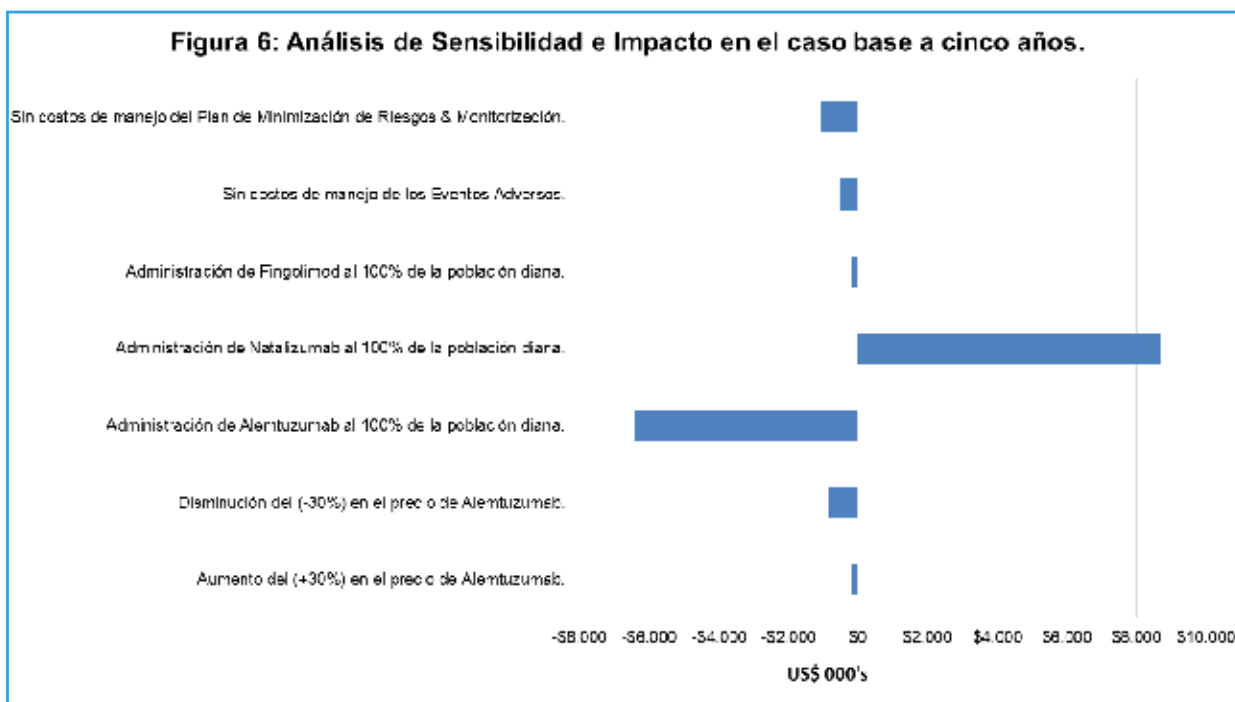




Análisis de Sensibilidad:

La figura 6 muestra el impacto presupuestario en cinco años, en caso de modificaciones univariantes de parámetros. Se observa que según el parámetro modificado el impacto presupuestario está dentro de un rango que incrementa US\$8.710.300,00 el caso base, en el supuesto de que todos los pacientes utilicen natalizumab desde el año 1, y disminuiría US\$6.416.900 en el supuesto de que todos los pacientes utilicen alemtuzumab desde el año 1. Si se excluyen solamente los costos de los eventos adversos,

el impacto presupuestario disminuye US\$528.400, y si se excluyen únicamente los costos de manejo y monitorización, el impacto presupuestario disminuye en US\$1.093.200,00. Otro de los parámetros modificados para efectos de análisis de sensibilidad, fue el costo farmacológico de alemtuzumab, con un $\pm 30\%$ y se observa que, dentro de este rango, el impacto sigue siendo inferior al caso base. Con un precio 30% mayor, el impacto es de US\$207.800 menos que el caso base, y si el precio es 30% menor, el impacto es de US\$838.900.



Discusión:

El análisis del impacto económico de la introducción de los nuevos medicamentos en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple podría contribuir a optimizar los presupuestos existentes⁽²⁴⁾. Se dispone, sin embargo, de información limitada en Costa Rica, para la realización de evaluaciones económicas en esta materia.

El presente trabajo, a través de un modelo económico parcial, según la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, aporta datos sobre el impacto

presupuestario en Costa Rica, a nivel nacional, del tratamiento de la EMRR activa. Se establecen dos tipos de escenario, el de referencia o caso base, en el que se incluyen un tratamiento de primera línea, Betaferon beta 1-b SC y dos medicamentos de segunda línea, Fingolimod y Natalizumab, en forma conjunta. La inclusión de Alemtuzumab supondría un ahorro del 2,59% en comparación con el presupuesto del caso base, a lo largo de cinco años.

El análisis de sensibilidad realizado demuestra que el

parámetro con mayor influencia sobre los resultados es el costo farmacológico, lo que debe animar a discusiones adicionales sobre este tema concreto.

Este modelo considera tan solo los costos directos para el Sistema, y no considera el impacto social de la esclerosis múltiple y el impacto económico de la progresión de la enfermedad, en el largo plazo. Por otro lado, la falta de información nacional, y la imprecisión de la existente, obliga a asumir que los resultados de los ensayos clínicos son extrapolables en Costa Rica, en especial lo relativo a las tasas de incidencia de eventos adversos. Otra limitación es que el modelo tampoco incluye el impacto de los estados de salud (EDSS), en virtud de que, según los expertos consultados, ellos registran el dato en los expedientes clínicos de los pacientes, pero no existe ninguna información consolidada que se haya publicado, de la distribución en cada estado, según número de pacientes. Tampoco se incluyen las terapias concomitantes, por lo que el costo de la enfermedad es parcial, y podría ser completado en estudios posteriores. Por otra parte, aunque la recolección de los costos unitarios fue precisa, considerando que proviene de datos reales de la C.C.S.S., algunos pocos costos unitarios no pudieron ser determinados. El acceso a la información fue complejo, por reticencia a la metodología de la evaluación económica, lo que hizo que la consulta a expertos realizada a través del sistema RAND/UCLA no fuese suficientemente representativa, ya que solamente se recibieron respuestas de cinco neurólogos a nivel nacional, de los 12 a quienes se les envió el cuestionario. En todo caso, la variabilidad en las respuestas obtenidas con respecto al manejo de los eventos adversos determinó que, para este parámetro específico, solamente se utilizara el costo de los medicamentos utilizados para tratarlos. Debe tenerse presente que esta es la primera vez que se realiza un Análisis de Impacto Presupuestario de Tecnologías Sanitarias en Costa Rica.

CONCLUSIÓN:

Bajo los supuestos presentados en este trabajo se puede concluir que, desde la perspectiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, la introducción de alemtuzumab representa un ahorro presupuestario significativo a lo largo de los próximos cinco años. Mayores beneficios en la reducción de recaídas y un régimen de dosificación muy manejable de corto plazo en la mayoría de los pacientes, permite recomendar, tanto clínica como económicamente, el uso racional y progresivo del producto en este contexto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tipo de cambio de venta para las operaciones con el sector público no bancario, autorizado por el Banco Central de Costa Rica al 2 de agosto del 2016 (550,94 colones por dólar). <http://indicadoreseconomicos.bccr.fi.cr/indicadoreseconomicos/Cuadros/frmVerCatCuadro.aspx?idioma=1&CodCuadro=%20743> [02.08.16]
2. Caja Costarricense de Seguro Social. Dirección Financiero Contable. Área Contabilidad de Costos. Sub-área Contabilidad de Costos Hospitalarios. Modelo Tarifario Seguro de Salud vigente a partir del 1 de enero del 2016.
3. Grupo Costarricense de Consenso Nacional para el Manejo de la Esclerosis Múltiple. (Diciembre 2015). Guías Nacionales para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Neuroeje, 28, 68-120.
4. Ugalde-Bravo R, Pastor-Quirós L. Cuestionario para identificar los recursos utilizados en el manejo de los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Activa previamente tratados con Interferón Beta 1b por medio de la metodología RAND/UCLA. Julio 2016. (Publicación pendiente).
5. (("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "2006/04/30"[PDat] : "2016/04/26"[PDat])

- AND (((“budgets”[MeSH Terms] OR “budgets”[All Fields] OR “budget”[All Fields]) AND impact[All Fields] AND (“analysis”[Subheading] OR “analysis”[All Fields])) AND “2006/04/30”[PDat] : “2016/04/26”[PDat]) AND (“2006/04/30”[PDat] : “2016/04/26”[PDat])
6. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47. PubMed PMID: 17888098.
 7. FAGUY K. Multiple Sclerosis: An Update. *Radiol Technol*. 2016 May;87(5):529-50. PMID: 27146176.
 8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
 9. AMATO MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease modifying agents. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:2115-2126.
 10. BENITO-LEÓN J, BERMEJO-PAREJA F. ¿Está cambiando la epidemiología de la esclerosis múltiple?. *Rev Neurol* 2010; 51:385-386.
 11. C.C.S.S.. Información proporcionada por la C.C.S.S. el 14 de julio del 2016.
 12. Sáenz MR, Acosta M, Muiser J, Bermúdez JL. Sistema de salud de Costa Rica. *Salud Pública Mex* 2011;53 supl 2:S156-S167.
 13. República de Costa Rica. Constitución Política de Costa Rica. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 1949. Art. 177.
 14. República de Costa Rica. Reglamento del Seguro de Salud. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 2006.
 15. República de Costa Rica. Ley General de Salud. Ley 5395. Art. 3. San José, Costa Rica: Asamblea Legislativa, 1973.
 16. Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.). Lista Oficial de Medicamentos y Normativa 2014. Disponible en <http://www.C.C.S.S..sa.cr/lom> [01.04.16]
 17. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.
 18. Instituto Nacional de Estadística y Censo (Inec). <http://www.inec.go.cr/Web/Home/GeneradorPagina.aspx> [02.08.16]
 19. PRISMS Study Group. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 352(9139): 1498-1504.
 20. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahike F. et al. (2001) Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 57(11): 1969-1975.
 21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ et al. CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1. Epub 2012 Nov 1. PubMed PMID: 23122650.
 22. Biogen Idec. (2006) Natalizumab (Tysabri) for the treatment of adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis: Single technology appraisal (STA) submission to the national institute for health and clinical excellence.

23. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. et al. (2008) Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 26(7): 617-627.
24. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D. et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 354(9): 899-910.
25. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P. et al. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 362(5): 387-401.
26. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. (2011) Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Adults: NICE Single Technology Appraisal.
27. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47. PubMed PMID: 17888098.
28. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 33(11): 1444-1452.
29. Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M y Servei Català de la Salut (CatSalut). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut: Barcelona, 2014. Pag. 44.
30. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438.
31. Sánchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado MA. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España. *Rev Neurol* 2011; 53: 129-38.
32. Caja Costarricense de Seguro Social, Gerencia de Logística, Área de Aprovisionamiento de Bienes y Servicios. Sistema de Información y Gestión de Suministros (SIGES).
33. Medicaid.US Physician Fee Schedule 2012. <http://www.azahcccs.gov/commercial/ProviderBilling/rates/Physicianrates/2012February/2012PhysicianRates.aspx> [02.08.16]
34. ProspectoRx. <https://prospectorx.com> [02.08.16]

Caso de oclusión de la arteria de Percherón criptogénica

*Dra Celina Vargas Arguedas¹
Dr. Mario Gutiérrez Sáenz²
Dr. Manuel Hernández Gaitan³*

Resumen.

Femenina de 41 años, sin antecedentes personales patológicos, quien presenta alteración súbita del sensorio, asociada a trastorno oculomotor y trastorno cognitivo. En la TAC y en la RMN de SNC se documentó un infarto bitalámico paramediano, compatible con el síndrome de la arteria de Percherón. No se logró documentar ningún factor de riesgo para enfermedad aterotrombótica o de otro origen en esta paciente.

La oclusión de la arteria de Percherón, un tronco único que sale del primer segmento de una de las arterias perforantes posteriores y que se encarga de irrigar el territorio talámico paramedial de forma bilateral, es infrecuente. La presencia de una disminución del nivel de conciencia súbita asociada a alteraciones oculomotoras complejas debe llevarnos a esta sospecha diagnóstica. La clínica puede ser muy heterogénea, y las secuelas se asocian a la localización anatómofuncional del infarto en el tálamo respecto a la corteza cerebral.

Abstract.

We describe the case of a healthy 41-year-old female with a history of a sudden loss of consciousness, oculo-motor alterations, and cognitive behavioral deficits. The cerebral CT and MRI showed bilateral paramedian thalamic infarctions compatible with stroke of the artery of Percheron. The absence of any risk factors for atherothrombotic, cardioembolic or thrombophilic disease make this case unique.

The artery of Percheron is an uncommon anatomic variant in which a solitary trunk originates from the first segment of either posterior cerebral artery and provides arterial supply to the bilateral paramedian thalami. We should clinically suspect this entity if a patient associates disorder of the level consciousness with oculomotor alterations. The consequences are related to the anatomic functional localization of the thalamic ischemic lesion and its connections with the cerebral cortex.

Palabras clave: *arteria de Percherón, infarto bitálmico paramedial, alteración oculomotora*

1 Residente del Posgrado en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de Costa Rica. celina.vargas@gmail.com

2 Neurólogo, Centro Nacional de Rehabilitación. Profesor del Posgrado en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de Costa Rica.

3 Neuroradiólogo, Centro Nacional de Resonancia Magnética Nuclear y Hospital México, San José, Costa Rica

Introducción.

La irrigación del tálamo en humanos depende de una distribución arterial compleja, que presenta múltiples variantes. Una de esas variantes es la arteria de Percherón, un tronco único encargado de irrigar el territorio talámico paramedial de forma bilateral. Esta arteria se origina del primer segmento de una de las arterias cerebrales posteriores y su oclusión lleva a un infarto bitalámico y, hasta en un 60% de los casos, a un infarto tálamomesencefálico¹. A continuación se describe el caso clínico que ilustra la complejidad del cuadro clínico, el rol de la resonancia magnética en el diagnóstico definitivo y la correlación anatómofuncional del tálamo con los hallazgos clínicos del caso en particular, enfatizando en las secuelas neurocognitivas.

Resumen del caso

El caso clínico corresponde a una paciente femenina 41 años, conocida sana, quien ingresó a un hospital de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) luego de presentar una alteración súbita del estado de conciencia en presencia de sus familiares, sin antecedente de consumo de sustancias tóxicas ni de trauma craneoencefálico. Al examen físico presentó signos vitales estables, no tuvo respuesta verbal o apertura ocular al llamado ni a la estimulación, pupilas isocóricas normorreactivas, sin otras alteraciones en el examen físico excepto por limitación de la mirada conjugada horizontal. Requirió ventilación mecánica asistida y colocación de un tubo endotraqueal debido a la alteración del estado de conciencia inicial (Glasgow inicial de 7). Los laboratorios de ingreso estaban dentro de límites normales.

La tomografía axial computarizada (TAC) de sistema nervioso central sin medio de contraste inicial y el TAC contrastado en fase venosa posterior no evidenciaron lesiones. La TAC control a las 24 horas muestra una lesión isquémica en ambos tálamos de predominio izquierdo. En las citas control se le realiza una angioresonancia magnética para confirmar el diagnóstico, en la cual se observan lesiones compatibles con isquemia bitalámica crónica, si bien no logra evidenciarse la presencia de una arteria

talámica paramedial única ni su oclusión (figura 1). Se determina que la causa es una lesión arterial isquémica.

Clínicamente la paciente tuvo una mejoría progresiva de su déficit motor (pasó de presentar una hemiparesia derecha a tener una fuerza muscular normal en hemicuerpo derecho) pero persistió con diplopía por parálisis del III y IV par craneal derechos y las pruebas neuropsicológicas demostraron un deterioro cognitivo severo (se le aplicó un Neuropsi) que generó alteraciones significativas en el razonamiento, en la atención, en la memoria y en las competencias ligadas a las funciones ejecutivas, lo cual podría manifestarse en secuelas de tipo frontal que afecten la autoconciencia y la conducta.

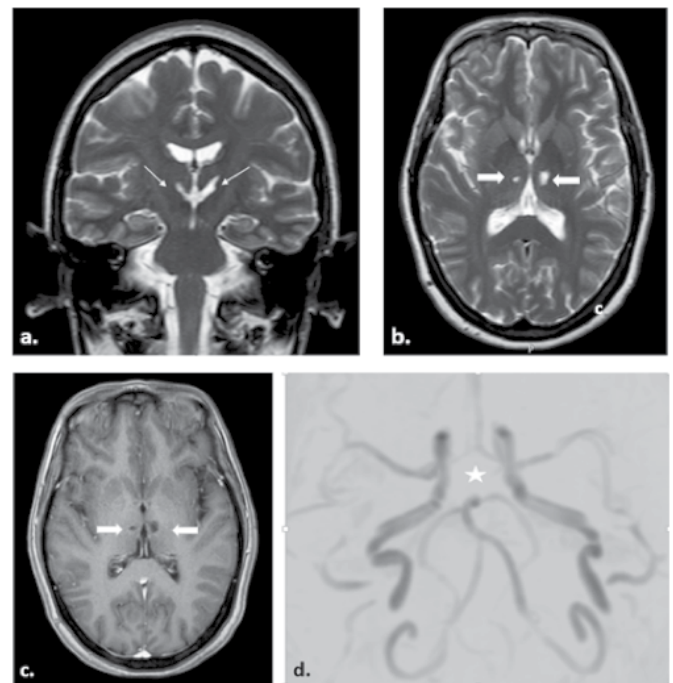


Figura 1. Angioresonancia de sistema nervioso central. Se observan lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR (flechas blancas en figuras a. y b.) e hipointensas en T1 (flechas blancas en figura c.) que comprometen el tercio medio de ambos tálamos y se extienden medialmente e inferior hacia la región subtalámica y porción intermedia de mesencéfalo. La lesión izquierda mide aproximadamente 6 x 5 mm, la derecha 3 x 2 mm. No refuerzan tras la administración de Gadolinio, correspondiendo a infartos crónicos talámicos bilaterales. En la angioresonancia -fase arterial- los vasos que conforman el polígono de Willis se presentan con adecuada morfología, diámetros y trayectos. No hay zonas de estenosis significativas, aneurismas ni malformaciones arterio venosas (estrella blanca, figura d).

Discusión

La isquemia talámica bilateral paramedial representa el 0,1-0,2% de los ictus isquémicos y un 27% de los infartos talámicos. Son más frecuentes en hombres, y la edad promedio de presentación es de 60 años. La etiología más común es la cardioembólica².

En el caso de nuestra paciente, no se lograron dilucidar los factores de riesgo que pudieron provocar el evento. Se iniciaron los estudios para determinar la etiología del ictus isquémico A-S-C-O (A: aterotrombótico, S: «small vessel» pequeño vaso, C: cardioembólico, O: otras causas), sin embargo, estos resultaron incompletos debido a limitaciones institucionales³. Por ejemplo, no se realizó un ecocardiograma transesofágico, aunque el estudio transtorácico estuviera dentro de límites normales, porque la clínica y los hallazgos radiológicos no se asocian a un evento cardioembólico⁴. Además, todos los estudios por trombofilias resultaron negativos. Los niveles de vitamina B12 en sangre estaban en el límite inferior, pero la paciente no presentó otros datos sugerentes de deficiencia de esta vitamina, ni alteración de los niveles de homocisteína.

Respecto a la anatomofisiopatología del infarto bitalámico, la irrigación del tálamo depende del sistema vertebrobasilar. El territorio paramediano está perfundido por la arteria paramediana, que nace en la porción proximal P1 de la arteria cerebral posterior. Existen numerosas variantes anatómicas de la perfusión del tálamo, las cuales fueron descritas por Percherón en tres tipos: la tipo I en la que las arterias paramediales nacen cada una de la porción P1 de las arterias cerebrales posteriores, la tipo IIa donde todas salen una porción de la P1 y la tipo IIb donde nacen de un tronco común llamado arteria de Percherón, que se encarga de irrigar la parte paramediana de ambos tálamos. En algunas ocasiones la isquemia puede afectar el territorio mesencefálico y dar signos clínicos pedunculares⁵.

En el caso de nuestra paciente debutó con coma súbito, reportado en la literatura como el síntoma inicial hasta en un 47% de los casos⁶. La disminución del estado de conciencia se da por la afectación del sistema reticular, así como la disrupción de las

conexiones entre el tálamo y la corteza cerebral².

Otro de los hallazgos iniciales fue la parálisis del III par craneal derecho (reportado hasta en 61% de los casos) y del IV par craneal derecho. Esto se debe a que el núcleo intersticial de Cajal, el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial y sus respectivas conexiones corticales sufren una disrupción².

Respecto la afección neurocognitiva, se han reportado secuelas hasta en 42% de los casos, asociando trastornos de la atención, de la memoria, del comportamiento y de las funciones ejecutivas, tal y como se observa en el caso de la paciente. Esto puede explicarse por la alteración de la irrigación del territorio tuberotalámico, que depende de la arteria paramediana. En este caso se afecta el tracto mamilotalámico, lo cual lleva a una disrupción entre el núcleo talámico anterior y el hipocampo y se traduce en un problema mnésico. A su vez, los trastornos del comportamiento asociados a un síndrome frontal se explican por la interrupción del lazo tálamo-fronto-límbico al alterarse la irrigación previamente nombrada⁶.

Los déficit motores pueden ser otra manifestación de la patología en cuestión, sin embargo, en nuestra paciente la hemiparesia resolvió con el tiempo. Los trastornos en la función motora se deben a la afectación del tracto corticoespinal en su nivel mesencefálico.

Debido a la diversidad de la presentación que puede tener la oclusión de la arteria de Percheron, los datos clínicos y paraclínicos pueden llevar a un error diagnóstico que retrase el manejo terapéutico con trombolíticos. Por ello los estudios de imagen, en particular la RMN, permiten establecer una causa definitiva de forma precoz. Es importante notar que la arteria de Percherón es de pequeño calibre y muy variable, por lo que la ausencia de esta en los estudios de imagen no son indicadores de su oclusión necesariamente.

Los signos y síntomas encontrados en un paciente con una oclusión de la arteria de Percheron pueden ser similares a aquellos generados por otras condiciones, especialmente por una trombosis de senos venosos, pues el drenaje talámico depende de estas venas. Sin embargo, las áreas isquémicas en este último caso se extienden generalmente más allá del territorio

arterial, abarcando así núcleo caudado y tejidos adyacentes⁷.

Otras entidades que pueden ocasionar cuadros similares son causas metabólicas como una encefalopatía de Wernicke por carencia de vitamina B1 que puede llevar a un síndrome de Korsakoff si no se trata precozmente, una mielinolisis pontina secundaria a una corrección acelerada de la hiponatremia, una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob o la presencia de gliomas bitalámicos⁶.

En nuestro caso, por distintas limitaciones institucionales en equipo, tiempo de espera y capacidad de estudios complementarios, el diagnóstico se realizó por descarte, gracias al TAC de SNC que mostró la isquemia talámica bilateral con una fase venosa negativa.

Sobre las secuelas del infarto bitalámico en nuestra paciente, las que más afectan su funcionalidad son las secuelas neurocognitivas, por lo que se le debe dar un seguimiento en el tiempo para descartar que el síndrome disejecutivo pueda progresar a un trastorno conductual por demencia secundaria⁸. La demencia talámica es una entidad clínica común en pacientes con este tipo de lesiones, y se debe a la afectación del tracto mamilotalámico, de la lámina interna y del núcleo dorsomedial del tálamo⁹, el cual se conecta funcionalmente al lóbulo prefrontal¹⁰. Hay evidencia de que la demencia talámica es más frecuente cuando el tálamo izquierdo se afecta, como es el caso de nuestra paciente.

Conclusiones

La pérdida súbita de conciencia asociada a alteraciones oculomotoras debe hacernos sospechar de una oclusión de la arteria de Percherón, generalmente por enfermedad de pequeño vaso o por una fuente embólica. La angiografía magnética debe de ser realizada de forma oportuna para establecer un diagnóstico definitivo y así revertir el coma rápidamente y las consecuencias a largo plazo, entre ellas la demencia talámica.

Bibliografía

1. Lazzaro N, Wright B, Castillo M. Artery of percheron infarction: imaging patterns and clinical spectrum. *Am J Neuroradiol.* 2010; 1283-1289.
2. Hawkes M, Arena J, Rollán C, et al. Bilateral Paramedian Thalamic Infarction. *The Neurologist.* 2015; 89-92.
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan L, et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovascular disease* 2009; 502-508.
4. O'Carroll C, Barrett K. Cardioembolic Stroke. *Continuum J.* 2017; 111-132.
5. Quatre A, Roland G, Benabdelmoumene N, et al. Une cause rare d'accident vasculaire cérébral. *Rev Med Interne.* 2014; 212-213.
6. Lamboley J, Le Moigne F, Have L et al. Occlusion de l'artère de Percheron: difficultés du diagnostic clinique et place de L'IRM. A propos de six cas. *J Radiol.* 2011; 1113.1121.
7. Luen H, Ahmad A, Yeo L, et al. Bilateral thalamic infarctions due to occlusion of artery of Percheron. *J Neurol Sci.* 2010; 110-111.
8. Bravo F, Bello C, Gonzáles-Hernández J. Infarto talámico bilateral y deterioro cognitivo progresivo: discusión. *Rev Memoriza.* 2009; 41-48.
9. Koutsouraki E, Xiromerisiou G, Costa V, et al. Acute bilateral thalamic infarction as a cause of acute dementia and hypophonia after occlusion of the artery of Percheron. *J Neurol Sci.* 2009; 175-177.
10. Ji G, Zhang Z, Xu Q, et al. Identifying Corticothalamic Network Epicenters in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. *Am J Neuroradiol.* 2015; 36:1494-1500.

Información para autores

Neuroeje es la publicación oficial de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas (ACCN). La revista tiene como principal objetivo la difusión del conocimiento de las diversas áreas básicas y clínicas de las neurociencias (neurología, neurocirugía, neuroimágenes, neuropatología, psiquiatría, neurociencias básicas y disciplinas afines) a través de artículos científicos. Pretende mantener una información actualizada y de interés para todos los profesionales en neurociencias y en ciencias médicas en general, tanto a nivel nacional como regional centroamericano.

Neuroeje tiene una periodicidad semestral, la cual puede ser modificable de acuerdo con la producción científica de sus autores. Sus números aparecerán a partir de 2012 en forma regular en los meses de mayo y noviembre.

Neuroeje somete a consideración para publicación artículos originales inéditos, preferiblemente de tipo experimental con diseño adecuado, como investigaciones en neurociencias básicas y clínicas, lineamientos de práctica clínica nacionales, revisiones bibliográficas y estados del arte en temas específicos. También se aceptan artículos de opinión, cartas al Comité Editorial (CE), revisiones biográficas o culturales relacionadas, reseñas de libros, informaciones de congresos y temas concordantes.

Los artículos enviados al CE de Neuroeje deben corresponder al trabajo original de los autores señalados, no se deben haber publicado previamente en otro medio ni deben estar bajo consideración para ser publicados por otras revistas médicas o material impreso. Además los artículos remitidos deben apearse a las normas de formato especificadas por el CE de Neuroeje, cualquier documento enviado que no se ajuste a esta normativa será devuelto a su autor sin ser sometido a revisión.

La estructuración de los artículos enviados a Neuroeje se deben ajustar a las normas descritas en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", desarrolladas por el Comité Internacional para Editores de Revistas Biomédicas, o ICMJE por sus siglas en inglés, actualizados en 2010 (http://www.icmje.org/urm_full.pdf). Neuroeje sigue el código de conducta para editores del Comité de Ética en Publicación, o COPE por sus siglas en inglés (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). Para reportar estudios clínicos se recomienda seguir las guías de revisión y flujograma para estudios clínicos del CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org/>).

Los artículos se deben enviar únicamente vía electrónica a la dirección de Neuroeje: neuroeje.journal@gmail.com. El formato en que se recibirán los documentos debe ser *.doc o *.docx de Word para Windows®. Debe solicitarse claramente en el correo electrónico por parte del autor o autores/autoras la revisión del artículo enviado para publicación por parte del CE, e intitular el archivo adjunto con un nombre corto que describa el contenido del artículo.

El CE hará un acuse de recibido del artículo en el momento en que aparezca en la bandeja de entrada del correo señalado, al mismo tiempo que le será enviado al autor un archivo

adjunto con los formatos de cartas para Cesión de Derechos a Neuroeje por Material Publicado, Liberación de Responsabilidades por Opiniones Individuales, Responsabilidad de Participación en el Artículo, Declaración de Financiamiento y Conflictos de Interés. Estos documentos deben ser firmados por el o los autores, adjuntados y enviados al CE de la revista en el plazo de tres días hábiles después del acuse de recibido del artículo original. En caso de un Artículo de Investigación que involucre seres vivos, se debe adjuntar además una copia de la Aprobación del Estudio por parte del Comité de Bioética correspondiente. En el futuro, estos formatos estarán disponibles en la página web de la revista, para ser descargados por los autores, firmados y agregados al correo junto con el artículo original.

Por su parte, la revista se compromete a manejar la información de fondo de manera tal, que no se altere el sentido original del trabajo, aunque se deban hacer en ocasiones modificaciones de forma o extensión para ajustar el artículo a la edición impresa. Si no se publica el trabajo, se libera automáticamente el derecho del autor o autores sobre el material enviado.

Las opiniones personales manifestadas por los autores en editoriales, cartas al editor, artículos y otras secciones de Neuroeje no necesariamente representan el pensamiento del CE o de la ACCN.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de Neuroeje con fines comerciales sin permiso del CE y la ACCN. Sólo se acepta la reproducción de copias de artículos para uso personal y educativo. Tampoco se permite la modificación del material publicado sin permiso de la revista.

A los artículos sometidos para revisión por parte del CE se les hace un acuse de recibido al encontrar el correo electrónico con la solicitud de aprobación en la bandeja de entrada del correo de la Neuroeje.

La primera evaluación hecha por el CE es para revisar si se cumplen con los requisitos temáticos y de forma que exige Neuroeje. De no ser así, se avisa de inmediato al autor la falta de cumplimiento de estos requisitos y se detiene el proceso de revisión para publicación. Esta revisión debe tardar máximo dos semanas.

Los artículos que cumplen las normas preestablecidas son derivados para arbitraje por pares externos (peer review), que son expertos de la misma área que el autor, con al menos igual rango que éste, para evaluar la calidad y pertinencia técnica y científica del trabajo propuesto. Los revisores son independientes al Comité Editorial de Neuroeje y a la Junta Directiva de la ACCN. Los artículos son revisados en doble ciego (los autores desconocen a sus revisores y estos no conocen la autoría del trabajo que revisan). El proceso de arbitraje se realiza por tres revisores y tiene una duración máxima de 3 semanas, para dictaminar si el trabajo es aceptable o rechazable. La guía usada por los revisores para la evaluación de los artículos está a disposición del autor, de así desearlo, solicitándola al correo electrónico de Neuroeje.

Si se considera por parte de los árbitros que el trabajo tiene la calidad requerida, entonces pasa a una revisión secundaria por parte del CE, para analizar la necesidad de correcciones de forma, estilo, extensión, filológica y de presentación. El trabajo con las correcciones es enviado al autor para que se ejecuten las mismas. Para esto el autor tiene dos semanas de tiempo. Una vez corregido el trabajo, se vuelve a enviar al CE con las modificaciones resaltadas en amarillo para corroborar su ejecución. El proceso de corrección y revisión se puede repetir en un artículo las veces que sea necesario para asegurar la alta calidad científica del mismo. Una vez satisfechos autor y CE, se envía a diagramación y publicación. En este punto se le notifica al autor. El artículo final es incluido en el siguiente número de *Neuroeje* y ubicado en la sección correspondiente a su temática.

Las cartas al CE, los editoriales y los artículos de opinión, al ser puntos de vista personalizados sobre un tema específico, solamente recibirán revisiones de forma y estilo, eximiéndose *Neuroeje* por la responsabilidad de la opinión individualizada. Se reservará eso sí, la potestad de rechazar la publicación de una opinión que vaya en contra de los principios éticos profesionales, la dignidad del ser humano y el respeto hacia personas físicas, jurídicas e instituciones, sin limitar por supuesto la libertad de expresión practicada en Costa Rica.

Aspecto General

Texto: Redactar con letra Times New Roman tamaño 12, separando las oraciones con un espacio simple después de cada punto y seguido. El espaciado entre líneas debe ser 1.5 y se deja doble espacio entre los párrafos. Usar justificado a ambos lados y no colocar tabulaciones al inicio de cada párrafo. Los subtítulos tampoco se deben subrayar o colocar en negrilla. Evitar viñetas, encabezados o notas de pie. Se puede enumerar las páginas.

Medidas: Usar en todas las medidas el sistema métrico decimal y el Sistema Internacional de Unidades. Para los decimales usar punto y no coma, ej: 25.4 y no 25,4. Separar con un espacio las cifras en cada orden de 3 dígitos, ej: 123 000 y no 123000. Los promedios deben acompañarse por desviación estándar (SD) y se debe usar el valor p en forma exacta.

Tablas, figuras y gráficos: Con título centrado, explicativo y conciso en la porción superior. Usar Times New Roman tamaño 10 para los encabezados de filas o columnas (en negrilla) y tamaño 8 para el contenido. El formato de la tabla debe ser sencillo. Indicar la numeración consecutiva respectiva en números arábigos. Colocar cualquier nota explicativa o las abreviaturas como nota inferior a la figura.

Los gráficos deben tener numeración consecutiva, con formato sencillo, deben ser autoexplicativos, con un título en el mismo formato que las tablas, los encabezados de los ejes deben ser claros y tener unidades de medida definido en paréntesis. Al pie del gráfico puede colocarse alguna explicación breve o nota sobre abreviaturas, sólo si es necesario.

Las figuras también se numeran en forma consecutiva, con un título de presentación con el mismo formato que las tablas o los gráficos. Deben comprenderse sin necesidad de recurrir al texto. Las fotografías e imágenes deben tener un mínimo de resolución de 300 dpi y un ancho mínimo de 107 mm.

Composición del Artículo

Artículos de Investigación: Tener más de 3000 palabras y al menos 30 referencias.

Título: Conciso pero explicativo. Usar mayúsculas solamente de acuerdo con las normas de la Real Academia de la Lengua, si está escrito en español. Traducir el título al inglés y colocarlo debajo del título original. No debe incluir abreviaturas. Si hay intervención en animales debe indicarse el nombre científico de la especie utilizada.

Autores: Indicar primer nombre y apellidos de cada autor separados por una coma. Señalar el grado académico preferido (sólo uno). El orden de aparición de los autores se determina de acuerdo con el aporte de cada uno en la investigación, siendo el primero el que realizó la mayor parte del trabajo y así sucesivamente. Colocar un índice supernumerario al final del nombre de cada autor, y declarar la filiación institucional de cada uno debajo de la lista de autores, de acuerdo con la numeración.

Indicar el autor al que se le puede contactar como correspondencia: nombre, institución y forma como autoriza el contacto (apdo. postal, e-mail, teléfono o fax).

Resumen: Incluir un resumen en español y en inglés. Cada resumen no debe superar 250 palabras y debe estructurarse en 5 párrafos cortos que incluyan: Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Financiamiento. No usar abreviaturas.

Palabras clave: Usar de 3 a 5 palabras. Definir las palabras clave de acuerdo con el tesoro MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/video/>). Traducir el concepto equivalente en español.

Contenido general: Si se utilizan abreviaturas deben definirse con el término completo en la primera vez que aparecen en el texto y colocar la abreviatura entre paréntesis.

Sólo utilizar medidas del Sistema Internacional de Unidades, evitar el sistema anglosajón.

Utilizar el nombre genérico de medicamentos o equipos, no el nombre comercial o de marca. Revisar que las presentaciones, posologías, frecuencias y rutas de administración sean claramente indicadas.

En la Introducción plantear la situación actual del tema, la importancia de la investigación presentada y el objetivo de ésta.

En la Metodología se debe describir detalladamente el diseño del estudio y cómo se realizó el trabajo de investigación, de manera que pueda ser reproducible por otros investigadores. Se usan flujogramas en reclutamiento de pacientes, se describen instrumentos de recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, laboratorios y procedimientos realizados. Se describe el protocolo de investigación aprobado por comités de bioética, la forma de recolección de información y el método estadístico usado en el análisis de los datos recolectados.

En los Resultados se presentan de forma lógica los hallazgos del estudio, sin repetir datos presentados en forma de texto, cuadros, paneles o gráficos, ni se comentan dichos resultados.

En la Discusión de Resultados se discute el aporte nuevo del estudio con respecto a la situación previa a su realización. Es importante comparar y contrastar los hallazgos (sin repetir información descrita previamente) con información bibliográfica existente. Sólo se pueden declarar conclusiones de acuerdo con los datos obtenidos y que tengan lógica con el objetivo propuesto en el estudio. Se señalan además fuentes de error, limitaciones, repercusiones de la investigación y terrenos para futuros estudios.

Se puede rendir agradecimiento a colaboradores del estudio o de la revisión bibliográfica, así como a quienes dan apoyo económico (con previo consentimiento de ellos). También es recomendable en esta sección declarar los conflictos de interés, o si no los hay.

Referencias

Utilizar el estilo Vancouver, ampliamente aplicado en publicaciones médicas. Se mencionan las referencias de acuerdo con su orden de aparición en el texto, como un superíndice con orden secuencial y colocado después de los signos de puntuación. Ejemplo:

.... como es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁸

Si hay dos referencias al respecto de un párrafo, se separan por una coma. Tres o más referencias se separan por un guión.

.... es lo recomendable de acuerdo con las guías de práctica clínica actual.^{20,21}

.... lo anterior ha sido desarrollado ya previamente en estudios y revisiones ampliamente conocidas.¹²⁻¹⁷

Las referencias en tablas, figuras o paneles también se mencionan en forma secuencial de acuerdo con la aparición del ítem en el texto.

En la bibliografía el número de la referencia se separa por un punto y espacio de tabulación para iniciar con el nombre de los autores.

Los nombres de los autores se indican con el formato:

Apellido1(-Apellido2) Inicial, siguiente autor

Smith J, Clarke M

Pérez-Sánchez M, Vargas-Fernández J

Se mencionan hasta tres autores. Si hay cuatro o más autores se indican los tres primeros seguido por “et al”.

Para referencias de revistas, después de los autores se coloca el título completo del artículo incluyendo subpartes. Luego el nombre de la revista de acuerdo con su abreviatura aprobada en Index Medicus y en letra itálica, se deja un espacio y se coloca el año de la publicación. Inmediatamente después se coloca punto y coma, espacio, volumen en negrilla(número):, espacio y páginas separadas por un guión. Ejemplo:

• Dolenc VV, Skrap M, Sustersic J et al. A transcavernous-transellar approach to the basilar tip aneurysms. *Br J Neurosurg* 1987; 1: 251-259.

Para citar un libro se indica además el editorial, la ciudad de publicación y el año de la edición. Para un capítulo o sección de un libro se debe indicar los autores, el título de la sección, el libro, y el número de páginas.

Se puede citar material en línea, indicando el URL y la fecha en que se acceso esa dirección. Asimismo, se puede citar un artículo de una revista en línea si se coloca el DOI (direct

object identifier) u otro identificador de la cita.

• Artículos de Revisión: Los artículos de revisión deben ser de dos tipos: una actualización en un campo específico y delimitado de las neurociencias, o una revisión general del estado del arte de un tema principal en una de las disciplinas de las neurociencias.

Debe declararse la fuente de recolección de información y bibliografía bajo el subtítulo “Estrategia de Búsqueda y Criterios de Selección”, señalando las bases de datos usadas, las palabras clave seleccionadas, la forma de seleccionar los artículos, los idiomas elegidos y el período determinado.

Deben tener una extensión promedio de 3000 a 5000 palabras, con un máximo de 100 referencias (escogidas por relevancia en el tema revisado y facilidad de acceso al artículo citado).

Los artículos de revisión deben tener un resumen de un solo párrafo, que no supere las 200 palabras. Debe tener su traducción al inglés inmediatamente después.

Se recomienda además incluir en un artículo de revisión unas 5 imágenes ilustrativas (tablas, esquemas, fotos, paneles, gráficos o diagramas) que ayuden al lector a comprender mejor su contenido.

• Comentarios: Los comentarios enviados a Neuroeje pueden discutir artículos de esta revista o publicadas en otro medio. La mayoría de estos serán solicitados a expertos en cada campo, sin embargo los comentarios espontáneos son más que bienvenidos, aunque son susceptibles de revisiones de forma y estilo. Deben ser concisos y no superar las 600 palabras.

• Editoriales: Los editoriales propios son la voz de la ACCN y la revista y se firman “Neuroeje”. Los editoriales provenientes de individuos externos al CE de Neuroeje deben invitar a la discusión sobre temas relativos a las neurociencias, su impacto en el área de la investigación, de la clínica o su efecto en la realidad nacional. Deben ofrecer un punto de vista original y analítico de la situación o el tema específico. Pueden recibir revisión de forma y estilo. Las opiniones e ideas expresadas en los editoriales externos no necesariamente corresponderán a las de Neuroeje y así se explicará en una nota al pie. Estos editoriales se firman por su autor y no deben superar las 600 palabras.

• Cartas al Editor, reportes breves, biografías o culturales: Deben ser informaciones o correspondencia breves que no superen las 500 palabras, idealmente originadas como reacción a algún artículo o temática publicada en Neuroeje o con el quehacer cotidiano de las neurociencias.

• Reportes de caso clínico y neuroimágenes: Los reportes clínicos y las neuroimágenes deben ilustrar casos de alta relevancia académica y científica, sea por sus hallazgos clínicos o paraclínicos excepcionales o típicos, por ser patognomónicos en su presentación, por ser diagnósticos o demostrar respuesta terapéutica, y por facilitar el aprendizaje y el enriquecimiento clínico, fisiopatológico y terapéutico en el área de las neurociencias. Se recomienda no superar las cinco páginas ni más de cinco cuadros de imágenes, cuya calidad, definición y tamaño debe ajustarse a la recomendación previamente señalada en “Formatos”.

Neuroeje

Volumen 30(1) Enero - Junio 2017 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

ISSN-1011-5684

Volumen 30(1) Enero - Junio 2017 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.

