



## Acta de la Sesión de la ANM del 20 de mayo del 2015

### **Presentación de trabajo de ingreso:**

*El tratamiento con un vasodilatador restaura el proceso de vascularización en ratones deficientes del gen de la sintasa del óxido nítrico\**. Dr. Bruno Alfonso Escalante Acosta.

El Dr. Escalante relató que el antecedente es un trabajo que publicó hace años en el que hacía la extirpación de la arteria femoral de una de las extremidades del ratón, y después de 12 días se sacrificaba al animal, y encontraba que en la extremidad en la que se había eliminado la arteria se había generado una gran cantidad de vasos sanguíneos colaterales que compensaban la falta de irrigación por la eliminación de la arteria.

Para poder estudiar la cinética del proceso de revascularización, ideó un sistema en la que inyecta un polímero que permite, una vez que se elimina el tejido de la pata, tener un modelo 3D de todos los capilares que existen a distinto tiempo después de la eliminación de la arteria femoral. Con este modelo se llevó a cabo una cinética de revascularización en la que encontró que 10 minutos después de extirpar a la femoral, no hay circulación en la pata correspondiente y que se restablece la circulación por la formación de vasos sanguíneos a los 10 días. Para probar la creación de nuevos vasos se usó un marcador de células. Con este modelo se mostró que al principio no hay formación de nuevos vasos y al día 14, la circulación en la pata sólo se debe a la angiogénesis.

Adicionalmente, el Dr. Escalante presentó el análisis del papel de la vasodilatación en la angiogénesis. Para estudiar si el proceso de vasodilatación era importante al principio de la recesión de la femoral utilizó un ratón knock-out de la sintasa de óxido nítrico (enos-/-) y encontró que este ratón mutante no recupera la movilidad de la pata sin femoral, debido a la falta de circulación. Este resultado sugiere que si no hay dilatación vascular por la ausencia del óxido nítrico, no se lleva a cabo la angiogénesis. Para corroborar esta hipótesis, se trató a los ratones enos-/- con el vasodilatador prazosina durante 14 días, y encontró que se recupera la marcha. La marcha se cuantificó con un modelo que analiza las imágenes del ratón en marcha y permite cuantificar diversos parámetros de ambas patas cuando el ratón se desplaza.

Con base en estos resultados el Dr. Escalante planteó el siguiente modelo:

1. Se presenta un fenómeno de isquemia (en este modelo es causada por la extirpación de la arteria femoral).
2. Se provoca la liberación de vasodilatadores
3. Esto resulta en la vasodilatación inicial,



4. Se realiza el reclutamiento de factores angiogénicos que provocan la formación de nuevos vasos
5. Se restablece el flujo sanguíneo.

**Comentarista**-Dr. Enrique Hong Chong.

El Dr. Hong Chong agradeció que se le haya invitado a hacer el comentario del trabajo de ingreso. Mencionó que el trabajo de ingreso presentado por el Dr. Escalante resalta dos puntos: El primero es que se trata de un modelo nuevo para ver la regeneración vascular y que permite cuantificar el restablecimiento de la circulación al registrar la marcha de los ratones.

El segundo es que muestra que la extracción de un segmento de la femoral puede ser compensada por la angiogénesis de manera más rápida en un ratón knock-out enos-/- cuando se da un vasodilatador a los ratones. Durante los 14 días que dura el experimento, desde la extirpación de la femoral, se registra la marcha del ratón.

En resumen, dijo el Dr. Hong, el trabajo sugiere que el vasodilatador suplementado suple al óxido nítrico, y el trabajo presentado muestra que se pueden realizar experimentos in vivo, lo que permite que los datos obtenidos se puedan extrapolar a la clínica.

Por tanto el Dr. Hong felicitó al Dr. Escalante por su magnífico trabajo.

## **Simposio**

### **La epilepsia: Un problema de salud pública, su abordaje multiinstitucional.**

**Coordinadora.** Dra. Rosalinda Guevara Guzmán.

La Dra. Guevara, inició la introducción a la sesión presentando a los participantes. Comentó que muy recientemente, en el 2014, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE), definió esta enfermedad. La definición es que se considera que un paciente tiene epilepsia si presenta dos convulsiones no provocadas que ocurren en un periodo de 24 horas. La LICE realiza la campaña “Sacando a la epilepsia de las sombras”

La epilepsia es más frecuente en los países en desarrollo, y se considera que existen 50 millones de enfermos con epilepsia a nivel global. Las personas que tienen epilepsia han sido estigmatizadas en México a lo largo de los años, y esto se debe combatir.

En el año 2005 se hizo el Atlas de la Epilepsia a nivel mundial y se puede ver que la región de Latinoamérica es en donde es más frecuente. Comentó que las causas de la



epilepsia más frecuentes son la patología perinatal, la isquemia, la hipoxia, el trauma craneal y la neurocisticercosis.

Para llevar a cabo el diagnóstico las pruebas más frecuentes son la tomografía, la resonancia magnética y el electroencefalograma (esta última prueba es la que más se usa en México).

A pesar de que la epilepsia tiene una alta incidencia, comentó que hay muy pocos médicos que atienden a los pacientes epilépticos, en el país, ya que sólo hay alrededor de 1000 neurólogos, y 868 neurocirujanos.

Para terminar la introducción la Dra. Guevara dijo que en México la atención de la epilepsia está mejor que en otros países en cuanto a legislación y plan de acción, pero que aún se encuentra lejos de la situación que hay en los países desarrollados.

**Evaluación olfatoria en pacientes del lóbulo temporal\***. Dra. Rosalinda Guevara Guzmán.

La Dra. Guevara mencionó que las estructuras del lóbulo temporal son susceptibles de ser afectadas por epilepsia, por lo que en los pacientes que tienen un foco epiléptico en esta estructura cerebral se generan alusiones olfatorias; muchos pacientes relatan que sienten un olor desagradable inmediatamente antes de la crisis.

Por otra parte mencionó que existen publicaciones recientes, en las que se analizan pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y reportan que el olfato se encuentra reducido. Asimismo se ha encontrado que existe una relación del sistema olfatorio y el sistema límbico.

La Dra. Guevara y su equipo de trabajo, realizaron un estudio de 118 individuos controles y 15 pacientes con ELT, en el que realizaron una prueba de umbral olfatorio, probando las dos fosas nasales. Encontraron que en la fosa nasal izquierda tienen menor umbral al olor a café. También probaron la identificación de olores y si no pueden identificarlos, se le da un cartón con dibujos que muestran los objetos que presentan los aromas que se trata de identificar y los pacientes tienen que hacer la relación. Estos estudios muestran que hay una disminución en la capacidad de identificación de olores en los pacientes con ELT de las dos fosas en el caso de aroma de rosas, mientras que en el caso del olor de naranja, sólo se presenta la disminución en la fosa izquierda.

Otra prueba que se realizó es la de discriminación de olores, usando por ejemplo la discriminación entre olor de hierbabuena y el de guayaba, o entre el de nardo y el de jazmín (es más difícil discriminar). En este caso se encontró que los pacientes con ELT tienen una mayor discriminación de aromas. Mientras que en la prueba de la memoria



de los aromas, los pacientes recuerdan menos un olor nuevo (en este caso se usó el jazmín).

Como conclusión, la Dra. Rosalinda Guevara resaltó que:

1. La epilepsia es un problema de salud pública.
2. El tratamiento y estudio de este padecimiento se debe enfocar de manera interdisciplinaria
3. Existe un importante déficit en la capacidad olfatoria de los pacientes con ELT, sobre todo en cuanto a la memoria de los aromas.
4. El olor a rosas se puede usar como un marcador de la disfunción olfatoria de los pacientes con ELT.

### **Evaluación de los receptores en la epilepsia de difícil control: PET vs autorradiografía\*. Dra. Luisa L. Rocha Arrieta.**

La Dra. Rocha comentó que la epilepsia se puede estudiar desde diferentes puntos de vista. En el estudio que se presenta se comentará sobre el análisis de los receptores presentes en pacientes con epilepsia. Asimismo comentó que los receptores pueden ser de dos tipos los ionotrópicos (que son más rápidos), y los metabotrópicos, que están unidos a proteínas G. La activación de los receptores dispara una respuesta.

Para estudiar la unión de los receptores se ha utilizado la tomografía de emisión de positrones (PET), administrando el ligando radioactivo. Mediante el uso de esta técnica se pueden identificar receptores de baja o alta afinidad. Comentó que un ligando exógeno tiene que competir con el ligando endógeno, por lo que usando el PET para estudiar los receptores, se puede concluir que hay más afinidad, pero no se considera la concentración del ligando endógeno. Otra inconveniencia es que no existen ligando exógenos para todos los receptores (por ejemplo GABA para receptores extra sinápticos, solo para receptores a GABA que unen a benzodiazepinas).

La Dra. Rocha, presentó una alternativa al uso del PET que se basa en la utilización de tejido de pacientes con epilepsia que han sufrido cirugía; este tejido se incuba con ligandos marcados radioactivamente y se hace una autorradiografía. Comentó que una de las ventajas de la autorradiografía es que se pueden analizar estructuras muy finas en el cerebro y se evita la presencia de ligandos exógenos. Adicionalmente, se pueden medir las cascadas endógenas que se activan al unir el ligando.

Con esta técnica se evaluó si lo que se ve en el PET refleja lo que pasa en los tejidos y se encontró que los resultados no siempre concuerdan. Por ejemplo, comentó acerca de los receptores que unen opioides. Se creía, con base a los resultados encontrados en el PET, que los opioides endógenos tenían un efecto inhibitorio, lo generó la gran confusión de que se inhibía la propagación del foco epiléptico con opioides.



Cuando se usó el tejido de pacientes con epilepsia, y se midió la unión de opioides y la activación de la proteína G, se encontró más capacidad de unión (resultado similar al obtenido usando el PET), pero la capacidad de activación no era alta, pues los receptores no eran funcionales pues están desacoplados de la cascada de la proteína G. Esto se comprobó comparando con tejido de la misma región del cerebro de autopsias de personas que no eran epilépticos.

Comentó que algo similar ocurre cuando las personas se exponen a heroína o morfina, se desacoplan las cascadas dependientes de proteínas G, aunque haya más unión. También expuso que en el caso de la depresión los receptores D1 y D2 hacen heterodímeros que pueden explicar el trastorno.

Para concluir comentó que el uso de la autorradiografía en el estudio de los receptores es muy prometedor, y que ya ha mostrado buenos resultados, como los que se comentaron, pero que aún falta saber qué pasa en la epilepsia, y hay que correlacionar casos clínicos y estudios básicos.

**Un enfoque multidisciplinario en la epilepsia farmacorresistente pediátrica\*.**  
Dra. Sandra A. Orozco Suárez.

La Dra. Orozco agradeció la invitación, que le permite presentar su trabajo en el que se muestra una interface entre la clínica y la investigación básica. Comentó que ella pertenece a un grupo interdisciplinario para estudiar a niños epilépticos que son refractarios al tratamiento.

Dijo que las crisis convulsivas son más frecuentes en neonatos o infantes, y que se presentan con una frecuencia de 3.8 a 4.7 por mil habitantes. La etiología más frecuente de la epilepsia en niños es la encefalopatía isquémica o hipóxica. Hay dos tipos de epilepsia refractarias y no hay una correlación entre la epilepsia refractaria al tratamiento con una causa única.

Ella trabaja en el IMSS y en esta institución, como se trata de un centro hospitalario de tercer nivel llegan con mucha frecuencia los pacientes con epilepsia refractaria que son referidos por no haber obtenido buenos resultados con el tratamiento convencional en otras instituciones. Al recibir a estos pacientes hay que ver cómo se les puede ayudar, ya que muchos llegan con un mal diagnóstico.

La causa más frecuente de este tipo de epilepsia es la encefalitis de tipo autoinmune, con hasta el 60% de los casos. Entre las cosas que se han medido en este tipo de encefalitis es la citometría de flujo que da un perfil de cada paciente y refleja el nivel de inflamación que hay. Además es importante medir el nivel de albumina en el líquido cefalorraquídeo, ya que no debe de estar presente, y los niveles que se encuentran reflejan el daño en la barrera hematoencefálica, que inclusive puede llegar a romperse.



Además haciendo estos estudios se pueden detectar los pacientes que son candidatos para la cirugía contra la epilepsia. Se toman tejidos y se hace la valoración de que en efecto es encefalitis autoinmune. Es importante diagnosticar y tratar a los pacientes rápidamente, ya que cuando hay mucho tiempo de evolución se hace una cicatriz en la corteza cerebral y se presenta un deterioro cognitivo. En los casos que se pueden diagnosticar tempranamente la barrera hematoencefálica está bien preservada, no así en los de larga evolución. En los pacientes que no se controlaron mediante la cirugía, se puede observar que todavía persisten clonas de células inflamatorias y presentan una respuesta inmune exacerbada.

También hay pacientes que presentan malformaciones del desarrollo cortical. Hay distintas hipótesis sobre los mecanismos de farmacoresistencia.

Para llevar a cabo un diagnóstico genético se estudia:

1. La conformación molecular del paciente.
2. El tiempo de metabolización de los fármacos, ya que las posibles reacciones adversas al fármaco, pueden deberse a diferencias en el tiempo de metabolización del fármaco.
3. Se mide el nivel de los fármacos en la saliva, y se ha encontrado niveles más bajos en los pacientes farmacoresistentes.
4. Los polimorfismos de genes que ya han sido identificados como involucrados en el desarrollo de epilepsia o resistencia a fármacos (como por ejemplo los citocromos). En pacientes que se han estudiado por el grupo de trabajo en el que participa la Dra. Rocha se han identificado cambios que no se habían reportado en la literatura.

Para concluir la Dra. Rocha dijo que la meta más importante es mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el costo del tratamiento.

**¿Qué podemos aprender de la fisiología cerebral con el uso de electrodos intracerebrales en pacientes con epilepsia refractaria?\*** Dra. Ana Luisa Velasco Monroy. Clínica de la Epilepsia del Hospital General de México.

La Dra. Velasco inició agradeciendo la invitación a participar en la sesión.

Comentó que la medicina traslacional ha dado muy buenos resultados, pero hay cosas que sólo se pueden medir en modelos animales. Asimismo dijo que sin embargo en esos modelos no se puede registrar el cambio en las emociones.

Presentó el caso de Hughlind Jackson (1835-1911) que identificó la epilepsia sin crisis convulsivas, y de Penfield (1891-1976) que estimulaba a los pacientes epilépticos durante la cirugía y veía qué efecto tenía en su evolución.

Comentó que se trata de hacer estudios que sean menos invasivos y no poner electrodos, para lo que se usa la resonancia magnética funcional (IRM) con estimulación cerebral directa. También se coloca intracranialmente una malla con



electrodos para estimular directamente las estructuras cerebrales; posteriormente se saca al paciente del quirófano y una vez que se mapea el foco epiléptico se puede intervenir para extirparlo.

Mediante este procedimiento se pueden detectar crisis “chiquitas” (sin convulsiones) y se puede definir en dónde está el foco y hacer una resección más fina. También se han realizado estudios de nominación para determinar cuál es el hemisferio dominante. En estos estudios se ha encontrado que si se les pide a los pacientes nominar objetos vivos lo hacen con el hemisferio izquierdo y usan el derecho para nominar objetos inanimados.

Este sistema de implantación de electrodos permite también estudiar las emociones, haciendo cirugía esterotáxica en la amígdala y el hipocampo (sistema límbico), que permite detectar focos epilépticos que no dan crisis convulsivas. Se estudian las emociones mediante los rostros de Edman en pacientes con electrodos en el sistema límbico. Se detectan oscilaciones ultrarrápidas que bloquean o retrasan el reconocimiento de las emociones; incluso algunos pacientes con este tipo de epilepsia pueden estar incapacitados para las interacciones sociales porque pierden la capacidad de tener empatía.

La Dra. Velasco se preguntó qué podemos decir de la fisiopatología de las crisis epilépticas usando los electrodos intracraneanos

Múltiples clasificaciones.

Hay dos teorías:

1. Las crisis generalizadas se generan en el centro encéfalo.
2. Es un problema en la corteza.

En lugar de eliminar los focos se modulan con electrodos y se ve una mejoría en los pacientes. Esto apoya la teoría centro-encefálica.

Es maravillosa la interacción de la investigación clínica con la básica

**Epilepsia de difícil control: problema de atención y referencia\***. Dr. Mario Alonso Vanegas. INNN

El Dr. Alonso Vanegas inició su presentación comentando que lo más importante para atacar el problema de la epilepsia es contar un enfoque de educación, que conceptualice a esta enfermedad como un problema de salud pública.

Resaltó el alto número de pacientes de difícil control sin alternativas quirúrgicas y que la epilepsia refractaria es un enfermedad distinta a la epilepsia de fácil control. Hay dos 2.1 millones de pacientes epilépticos y de ellos 400,000 son de difícil control, que son los susceptibles a tratamiento quirúrgico. Por tanto las epilepsias refractarias son más costosas para tratarse. La cirugía es una opción para el tratamiento de pacientes epilépticos de difícil control, alrededor del 50% de ellos son candidatos a cirugía, pero sólo se atiende a una pequeña proporción.



Esta situación plantea la disyuntiva de cómo tratar a los pacientes refractarios que requieren cirugía, si sólo una fracción muy pequeña puede acceder al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), y otros centros hospitalarios donde se practican estas cirugías. Adicionalmente comentó que hay una falta de conocimiento sobre la cirugía epilepsia refractaria. En México sólo hay 15 epileptólogos, muy pocos neurofisiólogos, muy pocos cirujanos expertos en este tipo de cirugía, y hay muy pocas unidades de monitoreo de video-EEG que se requiere para llevarlas a cabo.

La epilepsia, no sólo son las crisis convulsivas, tienen otros padecimientos asociados que se agravan si no se atiende oportunamente. Sin embargo, se ha visto a nivel mundial que los pacientes refractarios tardan hasta 25 años en referirse a los centros hospitalarios en los que pueden ser tratados. Comentó que un caso en el que se ha dado un manejo adecuado de esta situación es Brasil, ya que tiene 16 centros para tratar a este tipo de pacientes; es el país latinoamericano más avanzado en el manejo de pacientes epilépticos refractarios.

Adicionalmente comentó que la cirugía da como resultado que 58% de los pacientes operados estén libres de crisis a más de un año de la intervención y sólo se detecta una morbilidad asociada en menos del 5% de los casos que se sometieron a cirugía. Comentó que la toma de decisiones en cirugía de epilepsia es un proceso complejo, y que se trata de un análisis basado en evidencia científica para decidir qué pacientes operar y cómo hacerlo. Incluso se han diseñado algoritmos para turnar a los pacientes a la cirugía.

Es importante tomar en cuenta otros aspectos en la toma de decisiones sobre la cirugía de epilepsia, como puede ser el costo-beneficio que se alcanza. Se preguntó por qué, por ejemplo, se invierte más en la cirugía y tratamiento del glioblastoma multiforme que en la de epilepsia, si es mucho más caro y los resultados de la cirugía de epilepsia son impactantes, más que cualquier tratamiento farmacológico.

Para tener mejores resultados es prioritaria la identificación temprana de candidatos para la cirugía, y se tienen la posibilidad de determinar los pacientes epilépticos que tienen buen pronóstico después de la cirugía.

Como conclusiones mencionó las siguientes:

1. El éxito es un problema de método.
2. Es indispensable aumentar la calidad y difusión de la educación para formar especialistas en el área de la cirugía de la epilepsia.

El Dr. Alonso Vanegas terminó con la siguiente cita: “No hay nada más duro que la suavidad de la indiferencia”

Juan Montalvo



### **Discusión y comentarios.**

El Dr. Francisco Rubio del INNN hizo un comentario respecto a la importancia de la atención a la epilepsia, y como el tratamiento de esta enfermedad es un Programa Prioritario en el Sector Salud desde 1984. Comentó que la epilepsia es la enfermedad neurológica más prevalente en la población mexicana y que generalmente se presenta antes de la adolescencia, por lo que se le presentó la iniciativa al Dr. Guillermo Soberón, siendo Secretario de Salud, la iniciativa de crear este Programa y fue aceptada.

Comentó además que los temas tratados en la sesión con respecto a la epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico, son interesantes, pero que resaltar que sólo el 30% de los casos de epilepsia son refractarios y afectan al lóbulo temporal; el 70% de los casos responden a los fármacos que están en el cuadro básico de medicamentos, por lo que el programa mencionado ha tenido un enorme impacto. El Dr. Rubio dijo, además que es importante el enfoque multidisciplinario de tratamiento de la epilepsia que se lleva a cabo los médicos en México; existen 36 centros que participan en el Programa Prioritario contra la epilepsia, en el que intervienen de una u otra manera alrededor de 26,000 médicos, familiares de los pacientes y pediatras se han apoyado este programa.

Para terminar su intervención el Dr. Rubio se preguntó qué se va a hacer con tantos candidatos para la cirugía (alrededor de 400,000) y tan pocos neurólogos cirujanos. Hubo otra pregunta en el sentido de si no hay un mayor riesgo en que los niños padezcan epilepsia por el abuso en el uso de videojuegos. La respuesta fue en el sentido de que los estímulos por los videojuegos no generan la epilepsia, aunque sí pueden desencadenar una crisis en personas que ya la padecen.

**\*La presentación de diapositivas está disponible en la página de la ANM**