



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VALEASCO SUÁREZ

ARCHIVOS DE NEUROCIENCIAS

México



Parra-Medina, L. E. (2022). *Mente y cerebro: de los egipcios a Cajal y los neuromitos*. *Archivos De Neurociencias*, 27(2), 52–55. <https://doi.org/10.31157/an.v27i2.341>

VOLUMEN 27 • NÚMERO 2 • ABRIL • JUNIO 2022

EDITOR EN JEFE

Jesús Ramírez Bermúdez

CO-EDITOR

Iván Pérez Neri

GESTORA EDITORIAL

Luisa Piedad Manrique Carmona
In memoriam

AUDITORA EDITORIAL

Fabiola E. Serrano Arias



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Directorio

Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora
Director General

Dr. Edgar Nathal Vera
Director Médico

Dr. Camilo de la Fuente Sandoval
Director de Investigación

Dra. Sonia I. Mejía Pérez
Directora de Enseñanza

C.P. Luis Ernesto Castillo Gúzman
Director de Administración



Editor en Jefe

Jesús Ramírez Bermúdez

Co-editor

Iván Pérez Neri

Gestión editorial

Luisa Manrique Carmona ▪ *In memoriam*

Auditora interna

Fabiola Eunice Serrano Arias

Corrección de estilo y traducción

Mariela Elizabeth Pérez Castañeda

Editores eméritos

- ▶ Ángel Antonio Arauz Góngora
- ▶ Julio H. Sotelo Morales
- ▶ Teresa Corona Vázquez

Derechos de autor y derechos conexos

Archivos de Neurociencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Volumen 27, Número 2, año 2022; es una publicación trimestral editada por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, a través de la Dirección de Enseñanza en Avenida Insurgentes Sur número 3877, Colonia La Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México. Sitio web: <https://archivosdeneurociencias.org>; correo electrónico: publicaciones@innn.edu.mx Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2021-113012585600-102, e-ISSN (en trámite), otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. La última actualización de este número a cargo del director de Reserva de Derechos Alberto Arenas Badillo, con domicilio en calle Puebla número 143, Col. Roma, Alcaldía Cuauhtémoc, CP. 06700, Ciudad de México. Editor responsable: Dr. Jesús Ramírez Bermúdez, correo electrónico: publicaciones@innn.edu.mx. Teléfono: (55) 56 06 38 22, extensión 3009. Fecha de la última actualización de este número 30 de noviembre 2021.

Los conceptos, procedencia y exactitud de los datos en los escritos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

2022 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial. | Datos Legales | e-ISSN en trámite

Contenido

	EDITORIAL	Página
1	Appreciation to Reviewers 2021	4
	ARTÍCULO ORIGINAL	
2	Efecto de la Asfixia perinatal e Hipotermia corporal en los potenciales evocados auditivos y el desarrollo en los primeros dos años de vida <i>Soler-Limón Karla María, Romero-Esquiliano Gabriela, Romero-Gutiérrez Pedro Valentín, Orozco-Gutiérrez Alberto, Calderón-Jiménez Claudia Laura, Rivera-González Rolando</i>	5
3	Bioinformatic Analysis of Epigenomic Studies for Major Depressive Disorder <i>Alam Farwah B., González-Giraldo Yeimy, Forero Diego A.</i>	11
	SÍNTESIS DE EVIDENCIA	
4	Impacto del manejo anestésico en Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio: Revisión Narrativa <i>Martínez-de los Santos Cesar Alejandro, Mejía-Arguelles Octavio, Mayorga-Castillo Nélida Guadalupe, Cruz-Cruz Erika Fabiola, Obregón-Corona Alejandro, Burgos-Centeno Jorge, De la Maza-Krzeptowsky Lilia Cristina</i>	19
5	Efectos del entrenamiento de fuerza en personas con Esclerosis Múltiple <i>Cadilla-Acevedo Tecla María, González-González Yoana, Alonso-Calvete Alejandra, Da Cuña-Carrera Iria</i>	31
6	Therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for Parkinson's disease: scoping review protocol <i>Pérez-Neri Iván, Diéguez-Campa Carlos Eduardo, Sandoval Hugo, Chávez Vivian-Aleisha, Castro-Martínez Elvira, Ríos Camilo</i>	39
	REPORTE DE CASO CLÍNICO	
7	Síndrome de Guillain-Barre relacionado con la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV-2 e Influenza estacional. Reporte de un caso <i>López-Hernández Juan Carlos, López-Alderete Jorge, Escamilla-Ramírez Ángel, Rosiles-Abonce Artemio, Violante-Villanueva Arturo, Gutiérrez-Romero Alonso, Vargas-Cañas Steven</i>	47
	HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LAS NEUROCIENCIAS	
8	Mente y cerebro: de los egipcios a Cajal y los neuromitos <i>Parra-Medina Luis Enrique</i>	52
	IMAGENES EDUCATIVAS	
9	Vista ventral del cerebro de la rata <i>Iván Pérez-Neri</i>	56

Appreciation to Reviewers 2021

Peer-review is a critical component of scholarly publications. Some submissions require several review rounds to comply with quality standards. Recommendations from peer-reviewers are very valuable for Editors to make decisions on acceptance or rejection of submitted manuscripts. Archivos de Neurociencias provides recognition to peer-reviewers through Publons, but also offers a public acknowledgement for their important contribution.

Peer-reviewers for Archivos de Neurociencias during 2021:

- Adriana Casallas Vanegas
- Aldo Eguiluz Meléndez
- Alejandra Calderón Vallejo
- Alejandro Arias Cárdenas
- Ana Natalia Seubert Ravelo
- Angela Ramos Salvachúa
- Armando Saúl Ruiz Treviño
- Axel Pedraza Montenegro
- Bárbara Nettel Rueda
- Bayron Alexander Sandoval Bonilla
- Benjamín Pineda Olvera
- Byron Recinos
- Carmen María Chávez Piña
- Daniel Ballesteros Herrera
- Daniel San Juan Orta
- Edgar Carnero Contentti
- Eduardo Homero Ramírez Segura
- Elena Meseguer
- Elma Paredes Aragón
- Elvira Castro
- Emmanuel Sarmiento Hernández
- Enrique Gómez Figueroa
- Enrique Villarreal García
- Erika León
- Esther Gómez Pérez
- Francisco Paz Rodríguez
- Gilberto Isaac Acosta Castillo
- Irene González Olhovich
- Iris E. Martínez Juárez
- Isaías Calata Valle
- Israel Sánchez Villavicencio
- Iván Pérez Neri
- Jesús Ramírez Bermúdez
- José Gerardo Garza Marichalar
- Juan Calleja Castillo
- Juan Carlos López Hernández
- Juan José Ramírez Andrade
- Juan Manuel Hernández Hernández
- Juan Manuel Salgado Camacho
- Karina Carrillo Loza
- Laura Hernández Vanegas
- Lenin Pavón Romero
- Leo Bayliss Amaya
- Lorena Rodríguez Bores
- Luis Murillo Bonilla
- Luisa Manrique Carmona *"In memoriam"*
- Margarita González González
- María Alejandra González Patiño
- María Julia García Fuster
- Marla Gallo
- Máximo León Vázquez
- Miguel Restrepo Martínez
- Mireya Alcaraz Zubeldía
- Nélida Mayorga
- Nicasio Arriada Mendicoa
- Pablo Felipe Amaya González
- Paola Márquez
- Pardeep Kumar
- Patricia Zavaleta Ramírez
- Ramiro Ruíz García
- Ricardo Colín Piana
- Roberto Rodríguez Rivas
- Santiago Núñez Velasco
- Sara Martínez Camarillo
- Vanessa Cano Nigenda
- Víctor Gálvez Zúñiga
- Víctor García Navarro
- Ximena González Grandón
- Yamil Burguete Fourzali
- Yvonne Flores Medina

Thank you!
Editorial Council



"2022 © National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez. Open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. No commercial re-use is allowed."

Efecto de la asfixia perinatal e hipotermia corporal en los potenciales evocados auditivos y el desarrollo en los primeros dos años de vida

Soler-Limón Karla María¹ | Romero-Esquiliano Gabriela² | Romero-Gutiérrez Pedro Valentín²
Orozco-Gutiérrez Alberto³ | Calderón-Jiménez Claudia Laura⁴ | Rivera-González Rolando¹✉

1. Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría.
2. Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco.
3. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.
4. Servicio de Neonatología, Hospital General Ajusco Medio "Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez". Hospital Médica Sur, Universidad La Salle.

Correspondence

Rolando Rivera González
AV. Insurgentes Sur 3700, Insurgentes
Cuicuilco, Coyoacán, 04530, Ciudad
de México.

✉ roladorivera66@gmail.com

Resumen

La asfixia perinatal se asocia con alto riesgo de muerte así como riesgo de deterioro del neurodesarrollo tanto temprano como tardío, además los episodios graves pueden tener un efecto importante sobre la función auditiva, daño coclear y lesiones neuronales retrococleares. Con el uso de la terapia de hipotermia corporal como neuroprotector en las primeras 72hrs, se ha logrado mejorar la supervivencia de los neonatos, así como los resultados en el neurodesarrollo en casos con Encefalopatía Hipoxico-Isquémica (EHI) moderada a grave. **Objetivo.** Describir las características de los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) de lactantes con EHI moderada y severa tratados con hipotermia corporal y su relación con el desarrollo alcanzado al año y dos años de edad. **Material y método.** Se estudiaron 51 niños, a los cuales se les realizaron PEATC a los 3, 6 y/o 12 meses de edad y se evaluó su desarrollo a los 12 y 24 meses de edad con las pruebas Gesell, Bayley II y Bayley III. **Resultados.** Los valores de PEATC fueron similares a los observados en niños sanos y se correlacionaron significativamente con el desarrollo en ambas edades, en especial las ondas I y III. Las categorías Normal/Alterado en los PEATC mostraron diferencias de una desviación estándar en la puntuación del desarrollo. **Conclusiones.** Los PEATC mostraron relación con el desarrollo posterior; la caracterización de normalidad/alteración que proponemos permitió mostrar a los PEATC como indicador de riesgo para el desarrollo, aun antes del daño franco en la vía auditiva.

Palabras clave: Asfixia perinatal, Encefalopatía Hipóxica Isquémica (EHI), hipotermia, desarrollo infantil, PEATC.

Introducción

La asfixia perinatal se asocia con alto riesgo de muerte, en México fue reportada como la segunda causa de mortalidad neonatal entre 2008 y 2012 en un Hospital institucional de tercer nivel.¹ Los sobrevivientes presentan mayor riesgo de alteración del neurodesarrollo tanto temprano como tardío —incluyendo alteración funcional, deterioro cognitivo y parálisis cerebral—, además, los eventos graves pueden tener un efecto importante sobre la función auditiva, daño coclear y lesiones neuronales retrococleares.^{2,3} Con el uso como neuroprotector de la terapia de hipotermia corporal en las primeras 72hrs, se ha logrado mejorar la supervivencia de los neonatos, así como los resultados neurológicos en casos con Encefalopatía Hipóxica-Isquémica (EHI) moderada a grave.⁴

Liu et al., dieron seguimiento durante 7 años a 325 lactantes con EHI tratados con hipotermia, y encontraron que a los 18 meses se habían reducido los riesgos de parálisis cerebral y mejorado las puntuaciones en los índices de desarrollo en la escala de desarrollo infantil II de Bayley (BSID-II) y en el sistema de clasificación de la función motora gruesa.⁵ Sin embargo, aunque en diversos meta-análisis se han buscado las capacidades pronósticas de las pruebas clínicas tempranas respecto a los resultados neurológicos entre los 18 meses y los 3 años, aun no se logra satisfacer la necesidad de marcadores de predicción.^{4,6}

En cuanto a la función auditiva, el tallo cerebral es una región susceptible a daños cuando se presentan eventos que desencadenan EHI, ya que puede comprometer la función



de numerosos núcleos, tractos nerviosos y la formación reticular, observándose un efecto mayor en la región rostral del tallo. Romero et al., determinaron las diferencias en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC), entre lactantes con EHI con tratamiento tradicional y niños sanos, encontrando que en el grupo con EHI todas las ondas mostraron mayores latencias e intervalos, además, con respecto a la edad, presentaron acortamientos de latencias y aumento de amplitudes más rápidos, probablemente por el proceso de reorganización del sistema nervioso.⁷

Mietzsch realizó un estudio piloto en recién nacidos con EHI tratados con hipotermia, y encontró que la función periférica medida por emisiones otoacústicas se vio interrumpida en la primera semana de vida, misma que se normalizó a las 3 semanas de edad; en tanto que los PEATC se prolongaron inicialmente, en especial en las ondas III y V, sin embargo, al paso de las semanas la transmisión central se mostraba intacta, comportamiento comparable al observado en pacientes cardiovasculares sometidos a hipotermia corporal para cirugía.³

En el presente trabajo describimos los PEATC de lactantes con asfixia perinatal clasificados con EHI moderada y severa, que recibieron tratamiento con hipotermia corporal durante las primeras 72 horas de vida extrauterina, y su relación con el desarrollo alcanzado al año y dos años de edad.

Material y método

Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal en el que analizamos los resultados de PEATC y de desarrollo, de lactantes con antecedentes de EHI moderada y severa en el periodo neonatal tratados con hipotermia corporal durante las primeras 72hrs de vida en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Ajusco Medio, y que posterior a su egreso se integraron para seguimiento en el Centro de Investigación del Neurodesarrollo en el Instituto Nacional de Pediatría. Se realizó el estudio de PEATC a los 3, 6 o 12 meses de edad; el desarrollo se evaluó con las pruebas Gesell, Bayley II y Bayley III a los 12 y 24 meses de edad. Se excluyeron 2 niños sin respuesta medible en los PEATC. La muestra final quedó conformada por 51 niños, de quienes se obtuvieron 107 registros de PEATC (45 a los 3 meses, 28 a los 6 meses, y 34 a los 12 meses). En todos los casos los padres aceptaron voluntariamente que sus hijos participaran en el estudio firmando una carta de consentimiento informado (INP 075/2014).

Los PEATC se registraron con un equipo Nicolet EDX-Viking a una tasa de estimulación de 11.5 pulsos por segundo, con un "clic" de polaridad negativa a 80dBHL, se colocaron electrodos de superficie de acuerdo a la técnica 10-20 internacional, con positivo en vértex, negativo en mastoides ipsilateral y tierra en Fpz. La impedancia de electrodos fue menor a 5KΩ, ventana de análisis de 25ms, y filtros de 100-2500Hz. Se utilizó estimulación monoaural, con enmascaramiento contralateral a 40dBHL por debajo del nivel de estimulación, promediando 2000 estímulos en dos ocasiones.

Todos los registros se realizaron durante el sueño, identificándose la latencia de las ondas I, III y V, así como los intervalos interonda I-III, III-V y I-V medidas en milisegundos (ms); la amplitud de las ondas I, III y V en microvolts (μV) y el rango V/I en porcentaje (%); siguiendo el criterio de Pratt se determinaron los casos sospechosos de presentar deterioro central y periférico.⁸ Dado que no hubo diferencias clínicas significativas lado a lado, se promediaron las mediciones de oído derecho e izquierdo, con lo que se obtuvo un valor único por indicador para cada estudio.

Análisis estadístico. Para los PEATC se obtuvieron medidas de tendencia central ($\bar{x}$ y ds) por grupo de edad. A partir de éstas se calculó el score z para homogenizar y categorizar a la población como Normal —hasta $\bar{x} \pm 1DS$ — o Alterada cuando se encontraba fuera de ese rango (latencias e intervalos interonda prolongada $\bar{x} + 1DS$; amplitud disminuida $< \bar{x} - 1DS$; y rango V/I sospechoso central $< \bar{x} - 1DS$ y sospechoso periférico $> \bar{x} + 1DS$). Posteriormente se relacionaron los componentes de los PEATC y las calificaciones de las 3 pruebas de desarrollo (coeficiente para Gesell, índice de desarrollo para Bayley II y puntuación compuesta para Bayley III) por correlación y análisis de varianza (ANOVA), utilizando los parámetros de los PEATC en score z para las correlaciones y la categorización de Normalidad/Alteración para el análisis de varianza. Se utilizó el paquete estadístico JMP V.8.0, el nivel de significancia se fijó en 0.05

Resultados

La muestra se compuso de 51 niños nacidos a término, el 67% de los casos nacieron por vía vaginal, con presencia de meconio en el 61%, 48% femeninos y 52% masculinos, los eventos de riesgo con mayor representación fueron periodo expulsivo prolongado y sufrimiento fetal (41% y 35%, respectivamente), por grado de severidad de la asfixia se distribuyeron: 90.7% moderada y 9.3% severa.

Los PEATC presentaron latencias e intervalos interonda discretamente prolongados en los menores de 3 meses, los cuales mostraron cambios rápidos a valores normales conforme aumentó la edad, especialmente en las porciones más centrales (ondas III y V); del mismo modo, las amplitudes inicialmente pequeñas tendieron a aumentar, normalizándose en los grupos de mayor edad. (Tabla 1)

PEATC y desarrollo (correlación). Al revisar la relación entre los componentes de los PEATC y las áreas de desarrollo de las 3 pruebas al año de edad, encontramos que el intervalo I-III fue el indicador que mostró mayor correlación con todas las áreas de Gesell y Bayley II; las amplitudes I y III mostraron relación con todas las áreas de Gesell, excepto con lenguaje; la amplitud de la onda V sólo se relacionó con motor y adaptativa. Para Bayley III sólo encontramos relaciones del componente motor con las amplitudes III y V. (Tabla 2)

Para el corte de edad de 2 años, los componentes de la onda III fortalecieron su relación con prácticamente todas las áreas de desarrollo pertenecientes a las 3 pruebas, llegando a ser estadísticamente significativas. Además se agregaron relaciones con áreas específicas del desarrollo: para Gesell: lenguaje se relacionó con amplitud I ($p < 0.01$) y, personal social lo hizo con el intervalo III-V ($p < 0.05$). En el caso de Bayley II el área mental se relacionó con la onda I (latencia y amplitud) y rango V/I, en tanto que el área psicomotriz presentó relaciones con la onda V (latencia y amplitud) e intervalo I-V. La prueba Bayley III que en el corte de 1 año sólo mostró relación entre motor y las amplitudes III y V, para los 2 años muestra relaciones significativas en sus 3 áreas con las latencias y amplitudes I y III, los intervalos I-III y III-V, así como con el rango V/I; la onda V no mostró relaciones estadísticamente significativas. (Tabla 2)

Tabla 1. Distribución de los componentes de los PEATC, población total y por grupos de edad

Grupo de edad		Latencias			Intervalo interonda			Amplitud			Rango
		I	III	V	I-III	III-V	I-V	I	III	V	
Total	$\bar{x}$	1.66	4.03	6.22	2.38	2.18	4.55	0.25	0.31	0.26	127.23
(107)	ds	0.13	0.26	0.39	0.24	0.26	0.39	0.11	0.12	0.10	77.07
3 meses	$\bar{x}$	1.68	4.23	6.52	2.54	2.28	4.82	0.22	0.28	0.23	126.42
(n= 45)	ds	0.13	0.21	0.30	0.21	0.25	0.35	0.09	0.11	0.08	81.08
6 meses	$\bar{x}$	1.63	3.96	6.16	2.32	2.20	4.53	0.27	0.32	0.26	116.16
(n=28)	ds	0.12	0.20	0.28	0.17	0.25	0.26	0.11	0.13	0.09	64.86
12 meses	$\bar{x}$	1.64	3.84	5.87	2.20	2.02	4.22	0.27	0.34	0.31	137.41
(n=34)	ds	0.15	0.20	0.23	0.17	0.21	0.25	0.13	0.13	0.11	81.60

Tabla 2. Coeficientes de correlación entre los parámetros estandarizados de los PEATC y las calificaciones por áreas de las pruebas de desarrollo a los 12 y 24 meses de edad

		12 MESES (n=107)										24 MESES (n=95)									
		Latencia			Intervalo			Amplitud			Rel V/I	Latencia			Intervalo			Amplitud			Rel V/I
		I	III	V	I-III	III-V	I-V	I	III	V		I	III	V	I-III	III-V	I-V	I	III	V	
Gesell	CGD	-0.015	-0.234	-0.115	-0.257*	0.0786	-0.104	0.1837	0.1646**	0.0386	-0.126	-0.031	-0.294*	-0.109	-0.314***	0.148	-0.102	0.1732	0.1981+	0.0584	-0.114
	M	-0.077	-0.274	-0.087	-0.262**	0.1595	-0.052	0.2064*	0.101*	0.3096*	-0.122	-0.026	-0.326**	-0.121	-0.347***	0.158	-0.113	0.1383	0.0757	0.0075	-0.101
	A	-0.051	-0.232	-0.13	-0.239	0.0588	-0.102	0.2034*	0.2132**	0.1771+	-0.126	-0.003	-0.228	-0.089	-0.262*	0.1133	-0.087	0.1115	0.158+	0.0669	-0.093
	L	0.1068	-0.127	-0.12	-0.204**	-0.043	-0.154	0.0743	0.1074	-0.055	-0.104	-0.053	-0.253*	-0.144	-0.259**	0.0481	-0.134	0.2039**	0.3643***	0.1691	-0.063
	PS	-0.007	-0.194*	-0.099	-0.217*	0.0614	-0.096	0.1824***	0.2016**	0.0641	-0.119	-0.005	-0.263+	-0.021	-0.288**	0.2471*	-0.03	0.1703	0.1161	-0.042	-0.163
Bayley II	Me	0.0644	-0.142	-0.058	-0.189*	0.0616	-0.061	0.0816	0.2733***	0.0709	-0.042	-0.199+	-0.307*	-0.134	-0.238*	0.1201	-0.071	0.3771***	0.3259**	0.076	-0.222***
	Pm	0.0501	-0.194	-0.069	-0.236**	0.0948	-0.069	0.0331	0.0055	0.056	0.0179	0.0028	-0.343**	-0.216*	-0.377***	0.0235	-0.21*	0.1618	0.1511	0.1724+	-0.063
Bayley III	C	0.0297	0.1334	0.095	0.0466	0.0341	0.1002	-0.077	0.0232	0.013	0.0288	-0.151*	-0.282*	-0.052	-0.237+	0.2245*	-0.011	0.358**	0.2959**	0.0742	-0.247*
	L	0.1138	0.0152	-0.044	-0.05	-0.072	-0.075	0.0587	0.1229	0.1374	-0.004	-0.148	-0.298	-0.054	-0.259*	0.2379+	-0.009	0.4063**	0.4027**	0.0847	-0.189*
	M	-0.068	-0.257	-0.056	-0.187	0.1726	-0.03	0.1847	0.1389**	0.149**	-0.0300	-0.149*	-0.267*	-0.1	-0.217+	0.1284	-0.048	0.1931	0.1519	0.0258	-0.142

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; +p marginal

CGD: coeficiente general de desarrollo; M: motor; A: adaptativo; L: lenguaje; PS: personal social; Me: mental; PM: psicomotriz; C: cognitivo.

Categorización. Los indicadores con menor porcentaje de Normal fueron rango V/I e intervalo interonda III-V (75.7% y 77.6%, respectivamente); en tanto que amplitud III tuvo el porcentaje mayor de Normal (93.5%), el resto de los parámetros tuvieron al menos un 80% de casos normales. Para el rango V/I presentamos 2 categorizaciones: **1)** la propuesta por Pratt(8) a partir de la cual obtuvimos 10.2% con sospecha de deterioro (6.5% central y 3.7% periférico) y, **2)** nuestra propuesta a partir de valores estandarizados, con ésta encontramos un 24.3% de sospechosos (15% periférico y 9.3% central). (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de la población en categorías a partir del criterio de normalidad score z. (n=107)

	Normal		Prolongada			
Latencias	n	%	n	%		
I	88	82.2	19	17.8		
III	88	82.2	19	17.8		
V	88	82.2	19	17.8		
Intervalo interonda	n	%	n	%		
I-III	92	86.0	15	14.0		
III-V	83	77.6	24	22.4		
I-V	86	80.4	21	19.6		
Amplitud	Normal		Disminuida			
	n	%	n	%		
I	89	83.2	18	16.8		
III	100	93.5	7	6.5		
V	89	83.2	18	16.8		
Rango V/I	Normal		Sospecha Deterioro			
			Central		Periférico	
	n	%	n	%	n	%
Pratt	96	89.7	7	6.5	4	3.7
std	81	75.7	10	9.3	16	15.0

Latencia e intervalos: Normal $\leq \bar{x} + 1ds$; Prolongado $> \bar{x} + 1ds$

Amplitud: Normal $\geq \bar{x} - 1ds$; Disminuida $< \bar{x} - 1ds$

Rango V/I: Pratt: Normal 50-300%; Central $< 50\%$; Periférico $> 300\%$

std: Normal $= \bar{x} \pm 1ds$; Central $< \bar{x} - 1ds$; Periférico $> \bar{x} + 1ds$

Al asociar las categorías de PEATC con las áreas de las 3 pruebas de desarrollo, encontramos que existen diferencias entre los grupos de hasta 13.93 puntos entre las medias de desarrollo, presentando puntuaciones de desarrollo menores en los grupos con algún tipo de alteración. El rango V/I, amplitud I, intervalo interonda I-III y, en menor número, latencia III, fueron los indicadores que presentaron diferencias significativas entre los grupos, tanto al año como a los dos años. El resto de los indicadores de PEATC no mostraron diferencias significativas, aunque las puntuaciones permanecieron superiores para aquellos con parámetros normales en los PEATC (Tabla 4). Igualmente, la categorización del rango V/I de Pratt no mostró diferencias significativas.

Discusión

En distintos estudios se ha abordado el papel neuroprotector del tratamiento con hipotermia corporal en la asfixia perinatal^{5,6}; respecto a su valor en la vía auditiva, inicialmente se infirió a partir de observaciones sobre otras poblaciones de pacientes sujetos a hipotermia, en los cuales se ha descrito tempranamente prolongación de los tiempos de conducción, así como la aparición en edades mayores de tiempos de conducción muy rápidos, lo cual ha sido descrito por algunos especialistas como una recuperación compensatoria del patrón madurativo.

Si bien en nuestra población —según los registros de PEATC tomados a los 3 meses—, las latencias e intervalos interonda mostraron valores prolongados respecto al grupo de niños sanos de edad similar descrito por Romero, al compararlos con el grupo con asfixia perinatal sin tratamiento de hipotermia descrito en ese mismo estudio, encontramos que sus medias se mostraron en todo momento menores, e incluso se mantuvieron cercanos a los valores del grupo sano⁷, lo cual apoya el uso de la hipotermia corporal como protector de la vía auditiva.

En cuanto al papel neuroprotector de la hipotermia en el neurodesarrollo posterior, en nuestra población en general las calificaciones de desarrollo para las 3 pruebas al año de edad estuvieron dentro de lo esperado, excepto para lenguaje (Gesell) y psicomotriz (Bayley II); sin embargo, las medias de las calificaciones de desarrollo a los 2 años de edad, tendieron a ser menores para las áreas de Gesell y Bayley II. Las calificaciones de Bayley III se mantuvieron relativamente similares en ambas evaluaciones.

El vínculo entre el desarrollo y los parámetros funcionales mostró mayor importancia en los componentes relacionados a la onda III. Al respecto, cabe señalar que se ha observado que la conducción de la vía auditiva puede ralentizarse en una variedad de trastornos, incluido el daño focal (desmielinización, isquemia, tumores) o lesiones difusas (trastornos degenerativos, daño poshipóxico, etc.) en cualquier parte de la vía auditiva entre los generadores de la onda I (distal VIII nervio) y onda V (protuberancia superior); dentro de estos cambios, el intervalo I-III —que representa la conducción desde la porción coclear del octavo nervio a través del espacio subaracnoideo hacia el núcleo de la protuberancia inferior—, se ha mostrado susceptible a tumores, inflamación (incluyendo inflamación y hemorragia en el espacio subaracnoideo).⁸

Tabla 4. Análisis de varianza de las puntuaciones por área de desarrollo de acuerdo a los componentes de los PEATC a los 12 y 24 meses de edad

		Latencia III					Intervalo interonda I - III					Amplitud I					Relación V / I std				
		Normal		Prolongada		p	Normal		Prolongada		p	Normal		Disminuida		p	Normal		Sospecha		p
Primer año de desarrollo	Gesell	$\bar{x}$	ds	$\bar{x}$	ds		$\bar{x}$	ds	$\bar{x}$	ds		$\bar{x}$	ds	$\bar{x}$	ds		$\bar{x}$	ds	$\bar{x}$	ds	
	CGD	84.0	13.7	76.5	19.6	*	84.2	13.6	73.7	20.8	**	84.4	13.0	74.0	21.4	**	85.4	13.2	74.2	17.7	***
	M	88.5	19.2	77.4	23.3	*	88.3	19.0	75.9	25.6	*	88.9	17.8	74.9	27.7	**	89.9	18.1	76.0	23.5	***
	A	87.4	14.3	81.1	22.6		87.5	13.9	78.9	25.2	*	88.4	13.5	75.8	23.0	**	88.7	14.0	78.8	20.0	**
	L	72.0	13.6	67.2	15.8		72.5	13.5	63.0	15.1	**	72.1	13.4	66.7	16.7		73.9	13.4	62.8	13.0	***
	PS	88.0	14.2	80.7	19.1	+	88.2	14.1	77.6	19.7	**	88.3	13.4	78.4	21.2	**	89.0	13.3	79.3	18.8	**
	Bayley II																				
	Me	81.7	13.4	77.5	14.2		81.6	13.4	76.9	14.0		81.8	13.0	76.6	15.7		82.7	12.5	75.6	15.5	*
	PM	74.1	14.9	71.3	17.5		74.7	14.6	66.8	18.7	+	74.7	15.0	68.2	16.7		75.6	14.4	67.4	16.9	*
	Bayley III																				
	C	99.0	14.0	100.0	18.5		98.9	14.2	100.5	17.4		100.5	12.7	88.4	22.1	*	99.9	13.8	96.4	16.8	
	L	86.7	11.8	80.8	14.1		86.5	12.3	82.7	11.4		86.9	12.1	79.3	11.3	+	87.3	12.4	81.8	10.6	
	M	88.2	12.6	80.7	19.0		88.2	12.6	81.4	18.9		88.3	12.4	80.3	20.2		89.0	12.8	82.0	15.2	+
Segundo año de desarrollo	Gesell																				
	CGD	77.8	12.2	73.1	21.0		78.2	12.1	69.5	22.1	*	78.5	10.9	68.1	24.3	**	78.8	10.8	70.8	20.8	*
	M	84.6	15.9	77.9	25.0		85.2	15.9	73.0	25.2	*	85.4	13.8	72.5	31.0	**	85.8	13.9	76.1	26.1	*
	A	80.5	11.5	76.8	22.5		80.9	11.5	73.1	23.7	+	81.2	10.5	72.1	25.3	*	82.0	10.1	72.8	21.0	**
	L	72.2	17.4	67.0	20.8		72.7	17.0	62.6	22.1	+	73.0	16.7	61.9	22.6	*	73.0	16.5	66.0	21.9	
	PS	73.0	11.0	68.2	18.4		73.3	10.8	65.5	19.6	*	73.5	9.9	64.9	21.6	*	73.7	9.9	67.2	18.3	*
	Bayley II																				
	Me	73.0	15.3	67.3	13.9		72.8	15.2	67.4	14.4		73.5	14.9	63.6	14.4	*	73.5	15.0	67.1	14.8	+
	PM	71.3	10.7	69.2	12.4		72.3	10.3	62.8	11.6	***	72.0	10.3	64.9	12.7	*	72.4	10.4	66.4	11.6	*
	Bayley III																				
	C	93.6	10.7	86.8	15.0	*	93.4	10.6	85.0	17.2	*	93.9	10.3	84.2	15.7	**	94.8	9.7	83.9	14.5	***
	L	86.4	12.1	77.2	15.7	*	86.0	12.6	76.5	14.7	*	86.1	12.5	78.4	15.2	*	86.5	12.4	79.0	14.5	*
	M	89.1	12.4	83.6	18.4		88.9	12.4	82.4	20.5		89.7	12.0	79.5	18.6	**	90.3	11.6	80.2	17.4	***

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; +p marginal

CGD: coeficiente general de desarrollo; M: motor; A: adaptativo; L: lenguaje; PS: personal social; Me: mental; PM: psicomotriz; C: cognitivo.

Nuestra población contó con al menos un estudio de imagen (TAC) durante su estancia en UCIN y, en los casos en que se consideró necesario, se realizó un USG transfontanelar cuando se integraron al programa de seguimiento, encontrándose que poco más de la mitad de los casos habían presentado en algún momento datos de edema e isquemia.

Al no contar con parámetros que nos permitieran la categorización de los indicadores de los PEATC, recurrimos al score z para la categorización de nuestra población —fijando el punto de corte en la primera desviación estándar—, a modo

de lograr un punto de división que nos permitiera identificar la presencia de alteraciones —desde sutiles hasta francas— y utilizar los hallazgos de los PEATC como un indicador de riesgo para el desarrollo infantil posterior. En consecuencia, se observó que aquellos pacientes que habían presentado alguna alteración obtuvieron calificaciones menores en su desarrollo. Pese a esto, no se pueden atribuir completamente dichos resultados a la presencia de alteraciones funcionales en los PEATC, ya que debe considerarse que parte de nuestra población estuvo sujeta a una doble condición de riesgo (biológico y psicosocial) al provenir de estratos socioeconómicos bajo y medio bajo.

Para el rango V/I, inicialmente utilizamos el parámetro propuesto por Pratt⁸ para categorizar a la población; sin embargo, éste sólo nos permitió identificar a los sujetos con alteraciones francas y que anticipábamos podrían mostrar problemas en el desarrollo. Con nuestra categorización a partir del score z ampliamos nuevamente el rango desde alteración sutil hasta franca, que lo muestra como un indicador importante para predecir el retraso del desarrollo posterior.

Fuente de Financiamiento

Este reporte constituye parte de los productos del protocolo de investigación 075/2014 del Instituto Nacional de Pediatría.

8. Pratt H, Aminoff M, Nuwer MR, Starr A. Short-latency auditory evoked potentials. En: Deuschl G, Eisen A, editores. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology. International Federation of Clinical Neurophysiology; 1999, 69-77.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Referencias

1. Pérez Díaz R, Rosas Lozano AL, Islas Ruz FG, Baltazar Merino RN, Mata Miranda MDP. Estudio descriptivo de la mortalidad neonatal en un Hospital Institucional. Acta Pediatr Méx. 2018;39:23-32. <http://dx.doi.org/10.18233/APM39No1pp23-321537>
2. DJiang Z, RongYin, Shao XM, Wilkinson AR. Brain-stem auditory impairment during the neonatal period in term infants after asphyxia: dynamic changes in brain-stem auditory evoked response to clicks of different rates. Clin Neurophysiol. 2004;115:1605-15. doi: 10.1016/j.clinph.2004.02.017
3. Mietzsch U, Parikh NA, Williams AL, Shankaran S, Lasky RE. Effects of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Whole-Body Hypothermia on Neonatal Auditory Function: A Pilot Study. Am J Perinatol. 2008;25:435-41. DOI: 10.1055/s-0028-1083842
4. Liu W, Yang Q, Wei H, Dong W, Fan Y, Hua Z. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00133>
5. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. N Engl J Med. 2014;371:140-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1315788
6. Chorna OD, Guzzetta A, Maitre NL. Vision Assessments and Interventions for Infants 0-2 Years at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. Pediatr Neurol. 2017; 76:3-13. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.011
7. Romero G, Méndez I, Tello A, Torner C. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en niños lactantes de término con antecedente de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. Arch Neurocienc. 2008; 13:222-7. <https://archivosdeneurociencias.org/>

Bioinformatic Analysis of Epigenomic Studies for Major Depressive Disorder

Alam Farwah B. ¹ | González-Giraldo Yeimy ² | Forero Diego A. ^{3,4}✉

1. North South University, Dhaka, Bangladesh

2. Center for Psychosocial Studies for Latin America and the Caribbean, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.

3. Health and Sport Sciences Research Group, School of Health and Sport Sciences, Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá, Colombia.

4. Professional Program in Respiratory Therapy, School of Health and Sport Sciences, Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá, Colombia.

Correspondence

Prof. Dr. Diego Forero, MD, PhD.
Professor and Research Leader, School of Health and Sport Sciences, Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá, Colombia.

✉ dforero41@areandina.edu.co

Abstract

Background: Major depressive disorder (MDD) is a common psychiatric entity, being characterized by alterations in mood and in other clinical dimensions. Several epigenome-wide association studies (EWAS) for MDD have been published. Here, we aimed to identify common genes in EWAS and their convergence with multiple lines of genomic evidence. **Methods:** We carried out a computational analysis using data of EWAS, which included a meta-analysis for brain samples of MDD, a convergence analysis for brain and blood samples, and top results from available genome-wide expression and association data. Functional enrichment and protein-protein interaction network analyses were also performed. **Results:** The meta-analysis for brain samples detected a significant gene, FAM53B. A list of forty-four top differentially methylated (DM) candidate genes was found, including GRM8, NOTCH4 and SEMA6A, in addition to known druggable genes. The binding-sites for brain-expressed transcription factors, CREB and FOXO1, were enriched in the top DM genes. The protein-protein interaction networks showed that DM genes for MDD, such as RPRM and TMEM14B, play a central role. **Conclusion:** In this study, we found integrative evidence for the possible role of novel candidate genes and pathways. These genes are involved in mechanisms of synaptic plasticity, which have been associated with several psychiatric disorders. Analysis of epigenetic factors have a great potential for the identification of the mechanisms involved in the pathogenesis of MDD, taking into account their possible role in the interaction between genetic factors and the environment.

Keywords: Epigenomics, DNA Methylation, Psychiatric Genomics, Bioinformatics, Major depressive disorder.

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a common psychiatric entity, being characterized by alterations in mood and in other clinical dimensions, which lead to functional impairment in patients.¹ MDD has an average 12-month prevalence of around 6%¹ and an estimated heritability of 35–45%.² A secondary analysis of available global data has shown that the number of incident MDD cases increased from 172 to 258 million in the 1990-2017 period, being one of the psychiatric disorders with the largest impact on burden of disease.³

In recent years, several genome-wide analyses have been carried out to identify the molecular risk factors associated with

MDD,² as well as multiple genome-wide association studies (GWAS)⁴ and genome-wide expression studies (GWES).⁵ In this context, epigenetic mechanisms have been of interest in the study of the pathogenesis of MDD, as a possible way of finding the interaction between genetic factors and environmental variables (such as psychological stress).⁶ Among several epigenetic factors, the analysis of DNA methylation levels has been studied for multiple psychiatric disorders, primarily because of the negative correlation that is found between DNA methylation in promoter regions (in CpG islands) and gene expression.⁷

Epigenome-wide association studies (EWAS) have appeared as important strategies for the analysis of DNA methylation



levels across the genome, based on available microarray platforms that include hundreds of thousands of probes.⁶ Several EWAS for MDD and related phenotypes have been published,^{8,9} but there is the need for a bioinformatic analysis of the convergence of results from several available EWAS with other genomic evidence.^{5,10} In this study, we carried out a computational analysis of available genome-wide DNA methylation studies for MDD and their convergence with multiple lines of genomic evidence. In addition, we performed a meta-analysis for detecting differentially methylated genes in brain samples from subjects with MDD, considering the advantage of this approach to increase statistical power and to obtain more precise results through the combination of individual studies.¹¹

Methods

Data processing and convergence analysis of EWAS in brain and blood samples

The NCBI GEO database, an online repository for microarray data,¹² was used to obtain raw data from available epigenome-wide association studies for MDD. Data from five EWAS were extracted from the following published articles: Guintivano, 2013;⁹ Chen, 2014;¹³ Murphy, 2017BA11 and Murphy,

2017BA25 (both from the same article)¹⁴ and Crawford, 2018¹⁵ (Table 1). The genome-wide DNA methylation data obtained were used to generate two groups for comparison (MDD patients and control subjects), which were then analyzed using the GEO2R tool¹² to identify the differentially methylated (DM) probes for each study. The annotation files from the NCBI GEO database were used for the mapping from microarray probes to human gene identifiers. Convergent differentially methylated genes in these studies were revealed using the Venn diagram tool (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>).

Meta-analysis of EWAS in brain samples

Additionally, a meta-analysis was performed using the robust rank aggregation (RRA) method in the R program.¹⁶ In this analysis, four studies that analyzed DNA methylation in brain tissue samples were included (Table 1). The R package “RobustRankAggreg” was employed following the previously described protocol.¹⁷ For the current study, the list of significant DM genes identified by GEO2R was used, which were ranked according to their P values. The RRA method allows to integrate data from different studies and methodologies, and uses a prioritized list of genes.¹⁶ An adjusted P value of <0.05 was considered significant in this analysis.

Table 1. Details of EWAS included

Author, Year	NCBI GEO	Tissue	Sample size	Platform	PMID
Guintivano, 2013	GSE41826	Frontal cortex	49 MDD and 49 controls	Illumina Human Methylation 450K Beadchip (GPL13534)	23426267
Chen, 2014	GSE38873	Cerebellum	17 MDD and 17 controls	Illumina Human Methylation 27K Beadchip (GPL8490)	25243493
Murphy, 2017BA11	GSE88890	Frontal cortex, Brodmann area 11	20 MDD and 20 controls	Illumina Human Methylation 450K Beadchip (GPL13534)	28045465
Murphy, 2017BA25	GSE88890	Frontal cortex, Brodmann area 25	17 MDD and 18 controls	Illumina Human Methylation 450K Beadchip (GPL13534)	28045465
Crawford, 2018	GSE113725	Whole Blood	49 MDD and 48 controls	Illumina Human Methylation 450K Beadchip (GPL13534)	29790996

Abbreviations: PMID: PubMed identifier; NCBI GEO: NCBI GEO database identifier.

Convergence analysis for common genes in EWAS and other genome-wide studies

Records of significant genes from genome-wide expression studies were extracted from a published meta-analysis of GWES for MDD patients and controls (amygdala, anterior cingulate cortex, cerebellum and prefrontal cortex).¹⁸ Lists of significant genes were also extracted from genome-wide association studies for depressive symptoms,¹⁹ personality traits²⁰ and for the case-control design for MDD.²¹ The significant genes obtained from EWAS for MDD, GWAS for depressive symptoms, GWAS for case-control studies of MDD, GWAS for personality traits and meta-analysis of GWES for MDD were analyzed for their convergence, using an online tool (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>). The genes found on convergence were compared with the following available lists: genes known to harbor mutations for neuropsychiatric disorders²² and genes that are highly expressed in human astrocytes and oligodendrocytes.²³

Enrichment analysis for convergent genes in EWAS

A functional enrichment analysis was carried out using the DAVID online tool, version 6.8,²⁴ for the following categories: Transcription Factor Binding Sites (TFBS) and Tissue Expression (GNF U133A). The significant genes (that were convergent in five EWAS) were compared with the rest of the genome by using a Fisher exact p value, including a correction for multiple testing using a False Discovery Rate (FDR) method. In the case of TFBS, the significant genes were analyzed for their convergence with transcription factors expressed in the brain.²⁵

Protein-protein interaction network for convergent genes in EWAS

An examination of the experimentally validated protein-protein interactions (PPI) was conducted using the online database of

the Human Interactome Project²⁶ for the significant genes that were convergent in EWAS included in this work. The program, Cytoscape 3.8.0,²⁷ was used to visualize these interactions, in which a connected subnetwork system, using >2 edges, was employed,²⁸ along with a degree filter (In + Out) of 30-292.

Results

Genome-wide DNA methylation data were extracted from 5 EWAS for MDD, which had samples from different brain regions and whole blood (Table 1). Significant genes from the five EWAS were analyzed; results showed one hundred and seventy-one genes that were differentially methylated in common between the 5 EWAS. Combinations of 4 EWAS identified sixty-five to six hundred and thirty-eight common DM genes (Figure 1, Table S1A). Also, we carried out a meta-analysis for studies performed in brain samples using the robust rank aggregation method. Only one gene, *FAM53B* (family with sequence similarity 53 member B), was identified as significant (Score: 3.3085, P= 0.0160).

A merging of convergent genes from EWAS for MDD with genes available from 1) GWAS for depressive symptoms, 2) GWAS for case-control studies of MDD, 3) GWAS for personality traits and 4) meta-analysis of GWES for MDD, resulted in a list of 44 top candidate genes (Table 2), including *NOTCH4* (Neurogenic locus notch homolog protein 4) and *SEMA6A* (Semaphorin-6A). A number of these 44 genes have been found to harbor mutations for neuropsychiatric disorders (Table S2), such as *COL4A2* (Collagen alpha-2(IV) chain) and *RELN* (Reelin); and to be enriched in astrocytes and oligodendrocytes (Table S2), such as *FAM107B* (Protein Family With Sequence Similarity 107 Member B) and *TNS3* (Tensin-3).

Figure 1. Overview of differentially methylated (DM) genes from five EWAS for MDD.

Guintivano,2013	Chen,2014	Murphy,2017BA11	Murphy,2017BA25	Crawford,2018
171 DM genes				
		638 DM genes		
67 DM genes				
140 DM genes				
65 DM genes				
	232 DM genes			

Table 2. Main top candidate genes. EWAS: EWAS for MDD; GWASD: GWAS for depressive symptoms; GWASM: GWAS for case-control studies of MDD; GWASN: GWAS for neuroticism; GWESM: GWES for MDD.

Gene	Protein Name	Evidence	Gene	Protein Name	Evidence
<i>ASIC2</i>	Acid-sensing ion channel 2	GWASD, GWESM	<i>PIEZO2</i>	Piezo-type mechanosensitive ion channel	GWASM, GWESM
<i>C3orf70</i>	UPF0524 protein C3orf70	GWASM, GWESM	<i>PTDSS2</i>	Phosphatidylserine synthase 2	EWAS, GWESM
<i>CDO1</i>	Cysteine dioxygenase type 1	GWASM, GWESM	<i>RCAN2</i>	Calciopressin-2	GWASN, GWESM
<i>CPLX1</i>	Complexin-1	GWASM, GWESM	<i>RELN</i>	Reelin	GWASM, GWESM
<i>COL4A2</i>	Collagen alpha-2(IV) chain	EWAS, GWASM	<i>RPRM</i>	Protein reprimin	GWASM, GWESM
<i>DAD1</i>	Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein	GWASN, GWESM	<i>RYR2</i>	Ryanodine receptor 2	EWAS, GWASM, GWESM
<i>FAM107B</i>	Protein FAM107B	EWAS, GWESM	<i>SEMA6A</i>	Semaphorin-6A	EWAS, GWASM
<i>FHIT</i>	Bis(5'-adenosyl)-triphosphatase	GWASD, GWASM	<i>SMARCA2</i>	Probable global transcription activator SNF2L2	GWASM, GWESM
<i>GRM8</i>	Metabotropic glutamate receptor 8	GWASM, GWESM	<i>SSB</i>	SPRY domain-containing SOCS box protein 2	EWAS, GWESM
<i>IGSF21</i>	Immunoglobulin superfamily member 21	EWAS, GWESM	<i>STK39</i>	STE20/SPS1-related proline-alanine-rich protein kinase	EWAS, GWESM
<i>IL17RD</i>	Interleukin-17 receptor D	GWASM, GWESM	<i>TM7SF2</i>	Delta(14)-sterol reductase TM7SF2	EWAS, GWESM
<i>LOC102546299</i>	[Uncharacterized]	GWASD, GWASM, GWASN	<i>TMEM14B</i>	Transmembrane protein 14B	GWASM, GWESM
<i>LPCAT1</i>	Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1	GWASM, GWESM	<i>TMEM241</i>	Transmembrane protein 241	GWASM, GWESM
<i>MRAP2</i>	Melanocortin-2 receptor accessory protein 2	GWASM, GWESM	<i>TNS3</i>	Tensin-3	EWAS, GWESM
<i>NCKAP1</i>	Nck-associated protein 1	GWASM, GWESM	<i>TRPM3</i>	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 3	GWASD, GWASM
<i>NELL1</i>	Protein kinase C-binding protein NELL1	GWASM, GWESM	<i>TUSC3</i>	Tumor suppressor candidate 3	GWASM, GWESM
<i>NELL2</i>	Protein kinase C-binding protein NELL2	GWASM, GWESM	<i>UBA3</i>	NEDD8-activating enzyme E1 catalytic subunit	GWASM, GWESM
<i>NOTCH4</i>	Neurogenic locus notch homolog protein 4	EWAS, GWASM	<i>UNC13C</i>	Protein unc-13 homolog C	GWASD, GWASM, GWASN
<i>OFCC1</i>	Orofacial cleft 1 candidate gene 1 protein	GWASD, GWASM	<i>WIF1</i>	Wnt inhibitory factor 1	GWASM, GWESM
<i>PCP4</i>	Calmodulin regulator protein PCP4	GWASM, GWESM	<i>ZCCHC14</i>	Zinc finger CCHC domain-containing protein 14	EWAS, GWASM
<i>PEX5L</i>	PEX5-related protein	GWASD, GWASM	<i>ZCCHC24</i>	Zinc finger CCHC domain-containing protein 24	GWASM, GWESM
<i>PFKP</i>	ATP-dependent 6-phosphofructokinase, platelet	EWAS, GWESM	<i>ZIC2</i>	Zinc finger protein ZIC 2	EWAS, GWESM

A functional enrichment analysis found an enrichment of binding-sites for brain-expressed transcription factors (Table 3), such as CREB (cAMP responsive element binding protein), FOXO1 (forkhead box O1), and ZIC1 (Zinc family member 1). In addition, an analysis of the 44 candidate genes showed an enrichment of tissue expression as

Table 3. Functional enrichment analysis of top DM candidate genes from EWAS for MDD. TFBS: Transcription Factor Binding Sites; GNF_U133A_QUARTILE: Expression in Multiple tissues.

Category	Term	P value	FDR
UCSC_TFBS	LHX3	9.39E-05	0.009014
UCSC_TFBS	FOXO3	2.92E-04	0.014018
UCSC_TFBS	RP58	6.78E-04	0.015651
UCSC_TFBS	ISRE	6.83E-04	0.015651
UCSC_TFBS	AP2REP	8.15E-04	0.015651
UCSC_TFBS	CDPCR3	0.001284	0.01727
UCSC_TFBS	FAC1	0.001571	0.01727
UCSC_TFBS	CART1	0.001609	0.01727
UCSC_TFBS	HNF1	0.001684	0.01727
UCSC_TFBS	P53	0.00194	0.01727
UCSC_TFBS	IRF2	0.002141	0.01727
UCSC_TFBS	SRY	0.002348	0.01727
UCSC_TFBS	TGIF	0.002659	0.01727
UCSC_TFBS	NFE2	0.002698	0.01727
UCSC_TFBS	CREB	0.00319	0.019138
UCSC_TFBS	AP1	0.003655	0.019969
UCSC_TFBS	IK3	0.004006	0.019969
UCSC_TFBS	ZIC1	0.004134	0.019969
UCSC_TFBS	SREBP1	0.004247	0.019969
UCSC_TFBS	HFH1	0.004501	0.019969
UCSC_TFBS	GATA	0.004576	0.019969
UCSC_TFBS	CDC5	0.004903	0.020465
UCSC_TFBS	TAL1BETAITF2	0.005666	0.022002
UCSC_TFBS	CDPCR1	0.00573	0.022002
UCSC_TFBS	FOXO4	0.006855	0.025311
UCSC_TFBS	STAT3	0.007589	0.026549
UCSC_TFBS	BRACH	0.007743	0.026549
UCSC_TFBS	AREB6	0.009089	0.028731
UCSC_TFBS	FOXO1	0.009868	0.028731
GNF_U133A_QUARTILE	Olfactory Bulb	1.24E-04	0.002084
GNF_U133A_QUARTILE	Dorsal root ganglia	6.72E-04	0.007502
GNF_U133A_QUARTILE	Pituitary	0.005969	0.047689

well, such as Pituitary and Olfactory Bulb (Table 3). A PPI network visualization showed that candidate genes for MDD, such as *TMEM14B* (transmembrane protein 14B) and *RPRM* (reprimin, TP53 dependent G2 arrest mediator homolog), play a central role in this network (Figure 2).

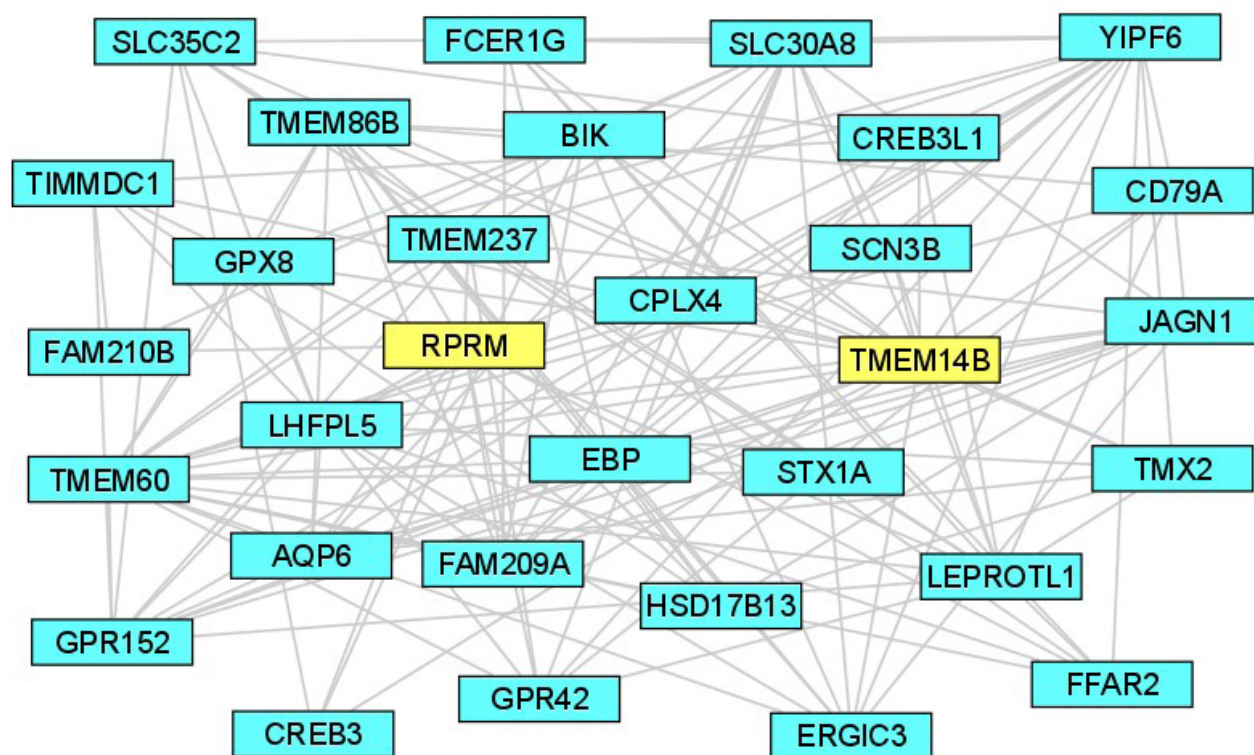
Discussion

Epigenetic factors have been of particular interest in the analysis of the mechanisms involved in the pathogenesis of MDD, considering the possible interaction between genetic factors and the environment.⁶ Multiple epigenome-wide association studies for major depression and related phenotypes have been carried out and published in recent years.⁶ A bioinformatic analysis of the convergence of results from several available EWAS with other genomic evidence^{10,29,30} (D. A. Forero et al., 2017; Niculescu & Le-Niculescu, 2010) can be helpful for the identification of novel genes and pathways for MDD.

In this study, we found integrative evidence for the possible role of novel candidate genes and pathways. Key candidate genes such as *NOTCH4* and *SEMA6A* were found in convergence with those identified in GWAS and GWES. These genes are involved in mechanisms of synaptic plasticity, which have been associated with several psychiatric disorders.^{18,31,32} Among the candidate genes found in this investigation, genes which harbor mutations for neuropsychiatric disorders, such as *COL4A2* and *RELN*, have been identified; as well as genes that are highly expressed in astrocytes and oligodendrocytes, such as *TNS3* and *FAM107B*. Furthermore, binding-sites for brain-expressed transcription factors, such as FOXO1 and CREB, are of particular importance, given the previous evidence of involvement in pathophysiology of depression^{33,34} — with genes such as *TMEM14B* and *RPRM* observed to play a key role in the protein-protein interaction network.

Previously, Uddin et al found a difference in genome-wide DNA methylation patterns between unaffected and depressed individuals. Functional enrichment showed that methylated and unmethylated genes affect brain development, depending on specific pathways.³⁵ A study involving post-mortem frontal cortex samples found similar results for genes such as *CPSF3*, *LASS2* and *PRIMA1* having different methylation profiles.³⁶ Studies with candidate genes have complemented results from EWAS for MDD. A study with MDD patients showed higher levels of methylation at the *BDNF* gene.³⁷ Another case-control study also showed *BDNF*, *FKBP5*, *CRHBP* and *NR3C1* gene promoters to be significantly hypermethylated in MDD.³⁸

Figure 2. Protein-protein interaction network for top candidate genes. Top DM candidate genes from EWAS for MDD were used. A highly connected subnetwork is shown and candidate genes are highlighted in yellow.



It is important for future MDD EWAS to be carried out in other regions of the world (such as Latin America or Africa),¹⁸ that have millions of depression patients.³

Concerning the meta-analysis performed in this study, a DM gene, the *FAM53B*, was identified; which encodes a protein that is necessary to regulate the β -catenin-dependent Wnt signal transduction.³⁹ A GWAS has detected a variant in this gene as a risk for cocaine dependence in African-and European-American subjects.⁴⁰ Additionally, other polymorphisms in *FAM53B* are also associated with MDD and Alzheimer's diseases.⁴¹ Moreover, in a study that analyzed the effects of smoking on DNA methylation, a significant result for 525 genes including *FAM53B* was found.⁴² These findings suggest that this gene could play an important role in the molecular

mechanisms of different brain disorders. Interestingly, *FAM53B* was convergent with the study performed by Crawford, 2018, that analyzed DNA methylation in whole blood samples (Table S1). Despite the existence of additional EWAS performed in whole blood samples for depressive symptoms in middle-aged and elderly persons,⁸ its raw data is unavailable and it was not possible to include their results in our study.

The number of EWASs included is one of the limitations of this study, as several primary EWAS do not have their data publicly available. Comprehensive meta-analyses of available EWAS could be performed if academic journals request for the public availability of such raw data.^{28,43} Development of user-friendly computational tools would also facilitate such meta-analyses of large volumes of epigenomic data.⁴⁴

References

- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16065.
- Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Baksa D, Edes A, Antal P, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther*. 2019;194:22-43.
- Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020;126:134-140.
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GC, Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):497-511.
- Forero DA, Guio-Vega GP, González-Giraldo Y. A comprehensive regional analysis of genome-wide expression profiles for major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017; 218:86-92.
- Nagy C, Vaillancourt K, Turecki G. A role for activity-dependent epigenetics in the development and treatment of major depressive disorder. *Genes Brain Behav*. 2018; 17(3):e12446.
- Januar V, Saffery R, Ryan J. Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions. *Int J Epidemiol*. 2015; 44(4):1364-87.
- Story-Jovanova O, Nedeljkovic I, Spieler D, Walker RM, Liu C, Luciano M, et al. DNA Methylation Signatures of Depressive Symptoms in Middle-aged and Elderly Persons: Meta-analysis of Multiethnic Epigenome-wide Studies. *JAMA psychiatry*. 2018; 75(9):949-59.
- Guintivano J, Aryee MJ, Kaminsky ZA. A cell epigenotype specific model for the correction of brain cellular heterogeneity bias and its application to age, brain region and major depression. *Epigenetics*. 2013; 8(3):290-302.
- Niculescu AB, Le-Niculescu H. Convergent Functional Genomics: what we have learned and can learn about genes, pathways, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1):355-6.
- Ramasamy A, Mondry A, Holmes CC, Altman DG. Key issues in conducting a meta-analysis of gene expression microarray datasets. *PLoS medicine*. 2008; 5(9):e184.
- Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(Database issue):D991-5.
- Chen C, Zhang C, Cheng L, Reilly JL, Bishop JR, Sweeney JA, et al. Correlation between DNA methylation and gene expression in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2014; 16(8):790-9.
- Murphy TM, Crawford B, Dempster EL, Hannon E, Burrage J, Turecki G, et al. Methylomic profiling of cortex samples from completed suicide cases implicates a role for PSORS1C3 in major depression and suicide. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(1):e989.
- Crawford B, Craig Z, Mansell G, White I, Smith A, Spaul S, et al. DNA methylation and inflammation marker profiles associated with a history of depression. *Hum Mol Genet*. 2018; 27(16):2840-50.
- Kolde R, Laur S, Adler P, Vilo J. Robust rank aggregation for gene list integration and meta-analysis. *Bioinformatics*. 2012; 28(4):573-80.
- Võsa U, Kolde R, Vilo J, Metspalu A, Annilo T. Comprehensive Meta-analysis of MicroRNA Expression Using a Robust Rank Aggregation Approach. In: Alvarez ML, Nourbakhsh M, editors. *RNA Mapping: Methods and Protocols*. New York: Springer New York; 2014. 361-73.
- Forero DA, Guio-Vega GP, González-Giraldo Y. A comprehensive regional analysis of genome-wide expression profiles for major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017; 218:86-92.
- Hek K, Demirkan A, Lahti J, Terracciano A, Teumer A, Cornelis MC, et al. A Genome-Wide Association Study of Depressive Symptoms. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(7):667-78.
- Genetics of Personality C. Meta-analysis of Genome-wide Association Studies for Neuroticism, and the Polygenic Association With Major Depressive Disorder. *JAMA psychiatry*. 2015; 72(7):642-50.
- Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(4):497-511.
- Forero DA, Prada CF, Perry G. Functional and Genomic Features of Human Genes Mutated in Neuropsychiatric Disorders. *The Open Neurology Journal*. 2016; 10:143-8.
- Kelley KW, Nakao-Inoue H, Molofsky AV, Oldham MC. Variation among intact tissue samples reveals the core transcriptional features of human CNS cell classes. *Nat Neurosci*. 2018; 21(9):1171-84.
- Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc*. 2009; 4(1):44-57.
- Hawrylycz M, Miller JA, Menon V, Feng D, Dolbeare T, Guillozet-Bongaarts AL, et al. Canonical genetic signatures of the adult human brain. *Nat Neurosci*. 2015; 18(12):1832-44.
- Rolland T, Tasan M, Charleatoux B, Pevzner SJ, Zhong Q, Sahni N, et al. A proteome-scale map of the human interactome network. *Cell*. 2014; 159(5):1212-26.
- Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D,

- et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003; 13(11):2498-504.
28. Forero DA, González-Giraldo Y. Convergent functional genomics of cocaine misuse in humans and animal models. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2020; 46(1):22-30.
 29. Forero DA, Gonzalez-Giraldo Y. Integrative In Silico Analysis of Genome-Wide DNA Methylation Profiles in Schizophrenia. *J Mol Neurosci.* 2020; 70(11):1887-1893.
 30. Ayalew M, Le-Niculescu H, Levey DF, Jain N, Changala B, Patel SD, et al. Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction. *Mol Psychiatry.* 2012; 17(9):887-905.
 31. Hoseth EZ, Krull F, Dieset I, Morch RH, Hope S, Gardsjord ES, et al. Attenuated Notch signaling in schizophrenia and bipolar disorder. *Sci Rep.* 2018; 8(1):5349.
 32. Pasterkamp RJ, Giger RJ. Semaphorin function in neural plasticity and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2009; 19(3):263-74.
 33. Cattaneo A, Cattane N, Malpighi C, Czamara D, Suarez A, Mariani N, et al. FoxO1, A2M, and TGF-beta1: three novel genes predicting depression in gene X environment interactions are identified using cross-species and cross-tissues transcriptomic and miRNomic analyses. *Mol Psychiatry.* 2018; 23(11):2192-208.
 34. Blendy JA. The role of CREB in depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 2006; 59(12):1144-50.
 35. Uddin M, Koenen KC, Aiello AE, Wildman DE, de los Santos R, Galea S. Epigenetic and inflammatory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic sample. *Psychol Med.* 2011; 41(5):997-1007.
 36. Sabunciyar S, Aryee MJ, Irizarry RA, Rongione M, Webster MJ, Kaufman WE, et al. Genome-wide DNA methylation scan in major depressive disorder. *PloS one.* 2012; 7(4):e34451.
 37. Na K-S, Won E, Kang J, Chang HS, Yoon H-K, Tae WS, et al. Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder. *Sci Rep.* 2016; 6(1):21089.
 38. Roy B, Shelton RC, Dwivedi Y. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *J Psychiatr Res.* 2017; 89:115-24.
 39. Kizil C, Kuchler B, Yan JJ, Ozhan G, Moro E, Argenton F, et al. Simplex/Fam53b is required for Wnt signal transduction by regulating beta-catenin nuclear localization. *Development.* 2014; 141(18):3529-39.
 40. Gelernter J, Sherva R, Koesterer R, Almasy L, Zhao H, Kranzler HR, et al. Genome-wide association study of cocaine dependence and related traits: FAM53B identified as a risk gene. *Mol Psychiatry.* 2014; 19(6):717-23.
 41. Ni H, Xu M, Zhan GL, Fan Y, Zhou H, Jiang HY, et al. The GWAS Risk Genes for Depression May Be Actively Involved in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2018; 64(4):1149-61.
 42. Dogan MV, Beach SRH, Philibert RA. Genetically contextual effects of smoking on genome wide DNA methylation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017; 174(6):595-607.
 43. Brazma A, Hingamp P, Quackenbush J, Sherlock G, Spellman P, Stoeckert C, et al. Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data. *Nat Genetics.* 2001; 29(4):365-71.
 44. Forero DA. Available Software for Meta-analyses of Genome-wide Expression Studies. *Curr Genomics.* 2019; 20(5):325-31.

Article without conflict of interest

© Archivos de Neurociencias

Monitoreo neurofisiológico intraoperatorio, lo que el anestesiólogo debe de saber: revisión narrativa

Martínez-de los Santos Cesar Alejandro¹  | Mejía-Arguelles Octavio² | Mayorga-Castillo Nélida Guadalupe³ | Cruz-Cruz Erika Fabiola² | Obregón-Corona Alejandro⁴ | Burgos-Centeno Jorge⁵
De la Maza-Krzepowsky Lilia Cristina⁶

1. Departamento de Investigación, Hospital. Universitario de Saltillo
2. Neuroanestesiología en Medicina Privada.
3. Oncoanestesiología y Neuroanestesiología en Medicina Privada.
4. Departamento de Neuroanestesia. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
5. Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
6. Neurofisiología. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia

Cesar Alejandro Martínez-de los Santos
Departamento de Investigación, Hospital Universitario de Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila. Calzada Francisco I. Madero # 1291. Zona Centro. Saltillo, C.P. 25000.

 cesarmtx.md@gmail.com

Resumen

El monitoreo neurofisiológico intraoperatorio (MNIO) permite vigilar y evaluar la integridad del sistema motor y sensitivo en procedimientos que ponen en riesgo al sistema nervioso (SN) y evitar complicaciones. Para el éxito del MNIO, es de vital importancia comprender las técnicas que existen, cómo funcionan y la influencia de los anestésicos y otras variables sobre los registros. Objetivo: revisión de publicaciones revisadas por pares; identificar y describir las principales técnicas de MNIO y el impacto del manejo anestésico y perioperatorio sobre estas. Metodología: búsqueda y revisión sistemática y narrativa, en idioma inglés y español, en las bases de datos Medline, Scopus y PubMed, utilizando los términos MeSH: "Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio"; "Anestesia"; "Neuroanestesia"; "Manejo perioperatorio"; "Cirugía neurológica"; "Complicaciones"; "Seguridad".

Resultados: las guías clínicas nacionales e internacionales actuales recomiendan el MNIO multimodal en cirugía intracraneal y de columna para evaluar la integridad funcional del SN y disminuir la posibilidad de complicaciones.

Se recomienda anestesia total intravenosa (ATIV) con propofol para un mejor registro de los potenciales evocados motores (PEM) y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). Conclusiones: es fundamental comprender las bases clínicas de las diferentes técnicas del MNIO e interpretar de forma oportuna alertas y criterios de alarma para obtener mejores resultados quirúrgicos y prevenir lesiones neurológicas. El neuroanestesiólogo debe asegurar un adecuado estado de profundidad anestésica, estabilidad fisiológica, hemodinámica y de presión de perfusión cerebromedular, evitando modificaciones que alteren los registros.

Palabras clave: Anestesia, Neuroanestesia, Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio, Cirugía neurológica, Complicaciones, Seguridad.

¿Qué sabemos acerca de este problema y qué aporta este estudio?

A pesar de la amplia divulgación y recomendación del uso del MNIO por guías internacionales, existe poca difusión y comprensión por parte de los anestesiólogos sobre técnicas, objetivos, importancia e impacto del manejo anestésico y perioperatorio sobre el mismo.

Este estudio identifica y describe las principales técnicas de MNIO, así como el impacto de los fármacos, variables hemodinámicas, manejo anestésico y perioperatorio sobre el MNIO, fundamental en el conocimiento de todo anestesiólogo.



©2022 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial."

Introducción

El monitoreo neurofisiológico intraoperatorio (MNIO) permite la identificación de estructuras nerviosas, así como el monitoreo y evaluación en tiempo real de la integridad funcional de corteza cerebral, tronco encefálico, médula espinal (ME), raíces nerviosas y nervios craneales y periféricos, evitando déficits motores y/o sensoriales transitorios o permanentes postoperatorios en procedimientos que ponen en riesgo al sistema nervioso (SN) a través de diversas técnicas neurofisiológicas.¹⁻⁶ Para garantizar un monitoreo adecuado, es recomendable registrar las formas de onda basales o de referencia y de control.¹

Debido a la influencia de la mayoría de los anestésicos sobre las vías inhibitorias,^{3,7} el conocimiento y la comprensión de las principales técnicas de MNIO y el impacto del manejo anestésico y diversas variables fisiológicas sobre los registros es de vital importancia para el éxito de los resultados.

Metodología

Búsqueda y revisión sistemática y narrativa, en idioma inglés y español, en las bases de datos Medline, Scopus y PubMed, utilizando los términos MeSH: "Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio"; "Anestesia"; "Neuroanestesia"; "Manejo perioperatorio"; "Cirugía neurológica"; "Complicaciones"; "Seguridad". Estadística narrativa y recomendaciones basadas en los resultados.

Resultados

El MNIO es una técnica útil para evaluar el estado neurológico del paciente bajo anestesia general.⁸ Con una historia de más de 30 años, ha sido utilizado para detectar y prevenir lesiones en diversas cirugías intracraneales y de columna.^{3, 9, 10} Es efectivo para alertar la posibilidad de lesión de nervios periféricos, predecir riesgo de paraparesia, paraplejía y cuadriplejía (sensibilidad 100%; especificidad 91%); predecir mejoría del nervio facial en cirugía de hemiespasma facial y guiar la resección de áreas epileptogénicas en cirugía de epilepsia.⁵ Asimismo, se utiliza en cirugía endonasal y resección de tumores de base de cráneo, en identificación y disminución del riesgo de lesión de nervios craneales o estructuras neurovasculares críticas;¹¹⁻¹² prevención de complicaciones isquémicas y déficits neurológicos en manejo endovascular¹³ o quirúrgico¹⁴⁻¹⁵ de aneurismas intracraneales; prevención y predicción de déficits neurológicos perioperatorios en cirugía de fosa posterior,¹⁶ aórtica^{1,17} o cirugía de fusión espinal torácica.⁹

Su uso ha sido mas difundido en cirugía de columna, en la cual, a pesar de resultados favorables, elementos nerviosos pueden dañarse por mecanismos directos (compresión, tracción, laceración sección, avulsión) o indirectos (fenómenos isquémicos por elongación o compresión de la vascularización medular) y generar complicaciones secundarias al tratamiento quirúrgico.¹⁸⁻²⁰

El registro de potenciales evocados (PE) representa la técnica electrofisiológica con mayor capacidad para proporcionar medidas cuantitativas, objetivas y oportunas para la vigilancia de la integridad funcional de ME, raíces nerviosas y adecuación del suministro vascular a estos elementos,^{4,9,21} ya que permite el reconocimiento de manera rápida y en tiempo real de cambios funcionales en vías motoras, sensitivas y estructuras nerviosas que las conforman (tractos anteriores y cordones posteriores).^{5, 21-22}

Evidencia médica sólida de clase I respalda su uso —incluido el registro de potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y potenciales evocados motores transcraneales (PEMTc)—, como complemento de diagnóstico confiable, así como método válido para evaluar integridad de ME en entorno perioperatorio de cirugía de columna.²³

El MNIO multimodal es la combinación de diferentes técnicas neurofisiológicas y es el estándar de oro para prevenir y reducir la incidencia de complicaciones neurológicas postoperatorias²⁴⁻²⁶ (Figura 1); la combinación de PESS (Figura 2) y PEM (Figura 3) mediante estimulación sensitiva y de la corteza motora evalúa vías de transmisión con el registro de la respuesta evocada (Figura 4), lo que permite sugerir modificaciones durante el procedimiento, detectando, previniendo y disminuyendo la incidencia de déficit neurológico postoperatorio hasta 60% en cirugía de columna^{22,26} con beneficio comprobado en corrección de escoliosis;^{9,27-29} y como componente de rutina en cirugías por deformidades o tumores intramedulares, reduciendo complicaciones y maximizando una resección adecuada.²³

A pesar del beneficio evidente en la reducción de costos derivados de posibles complicaciones,⁵ el costo-beneficio en cirugía de fusión cervical anterior se considera controvertido,^{8,30} mientras que en el resto de los procedimientos de columna, debidamente justificada, puede ser una herramienta útil, válida y sensible para detectar daño neurológico en condiciones de alto riesgo o con mielopatía preexistente, especialmente con el uso de MNIO multimodal,⁴ siempre que se utilice como herramienta diagnóstica y no terapéutica.²³

Figura 1. Monitoreo multimodal

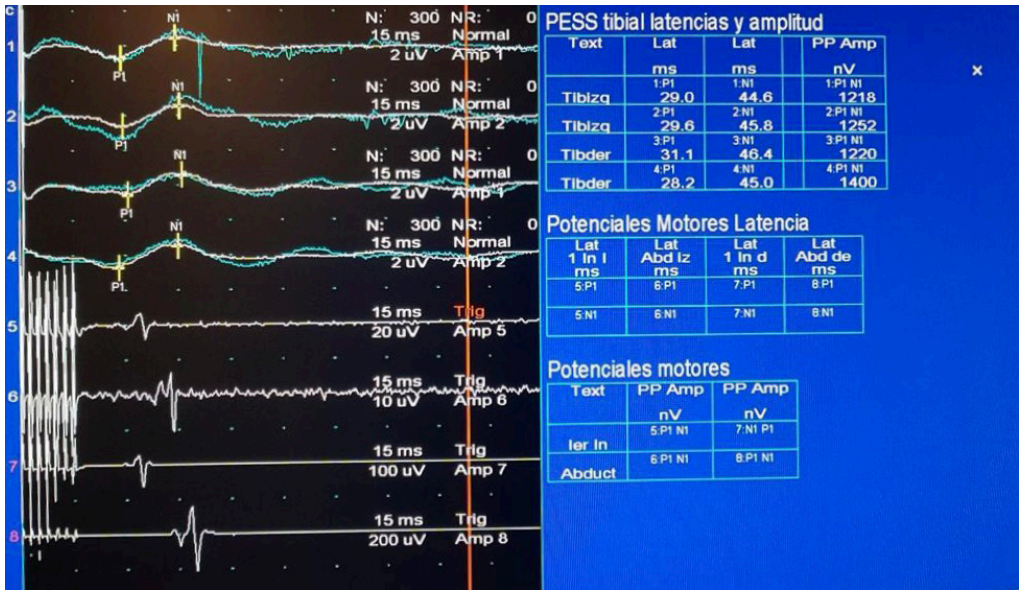


Figura 2. Potenciales Evocados Somatosensitivos

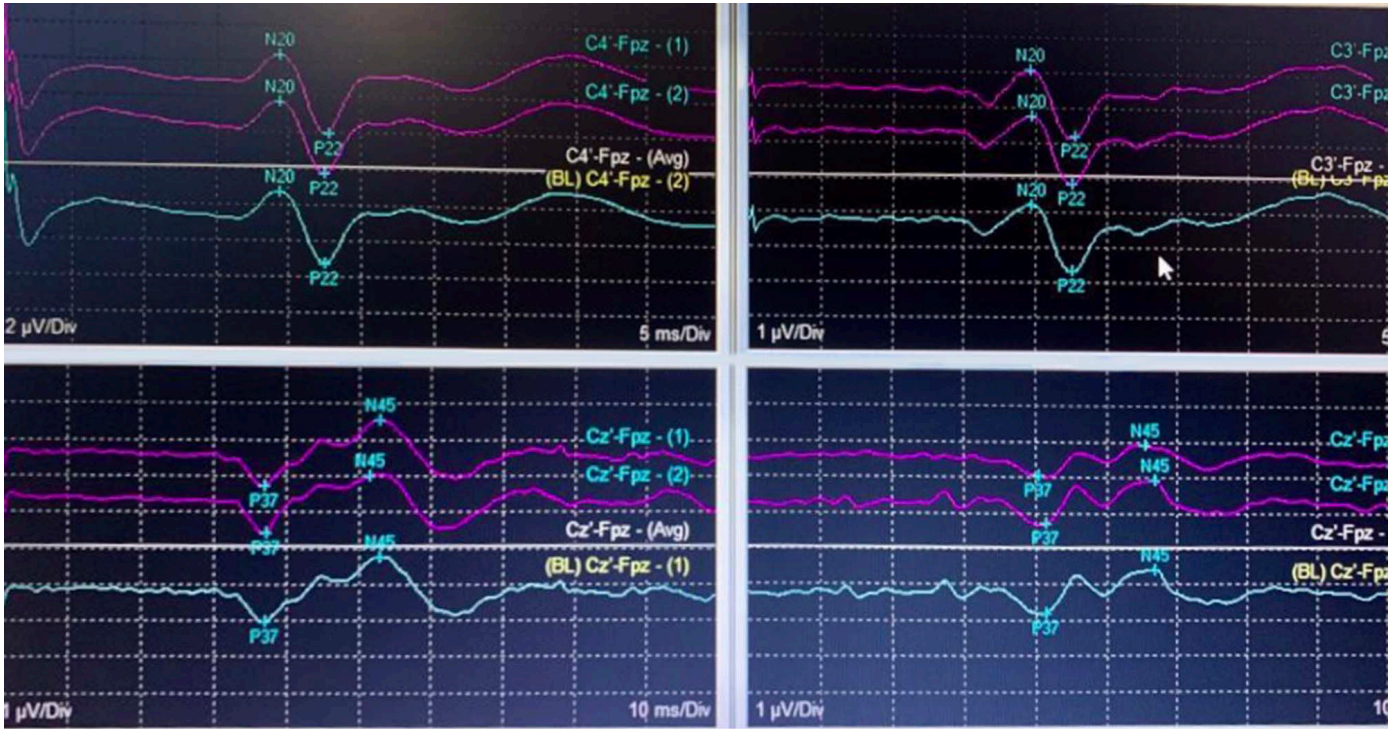
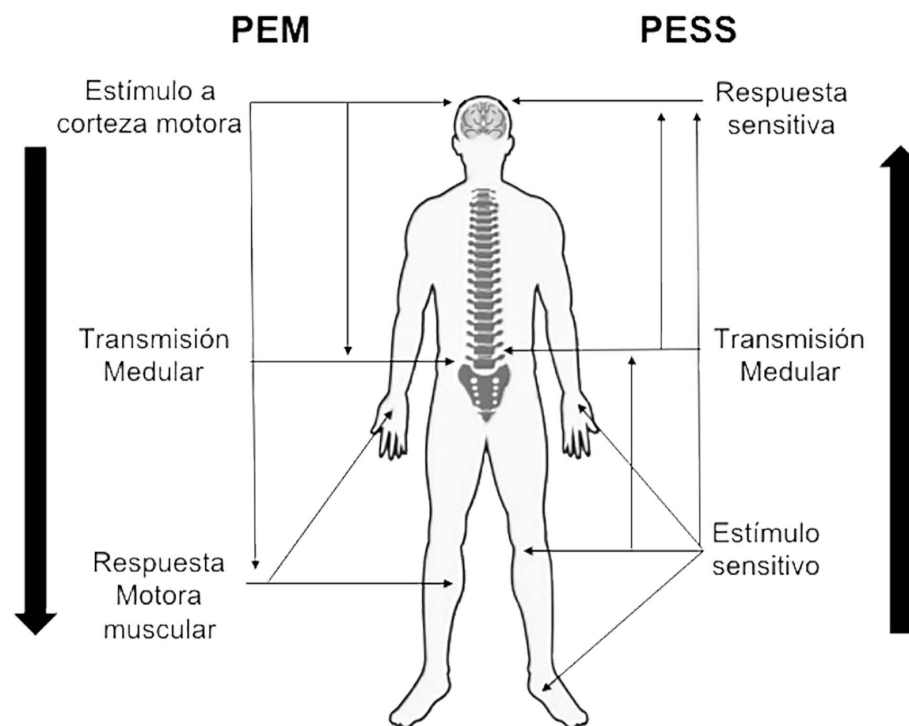


Figura 3. Potenciales Evocados Motores



Figura 4. Dirección de la estimulación de las vías de transmisión motoras y sensitivas en Potenciales Evocados Motores y Sensitivos



Guías clínicas internacionales actuales recomiendan el MNIO multimodal para evaluar la integridad funcional del SN, ME y raíces nerviosas.^{1,23,31-32} En México, la Guía de Práctica Clínica para la Implementación del MNIO, establece los niveles de recomendación y grados de evidencia para su práctica.⁶

Existen al menos ocho métodos para monitorear las funciones de ME y raíces nerviosas espinales durante procedimientos quirúrgicos:³³

1. PEME: Potencial evocado registrado en médula espinal posterior a la estimulación de la misma.
2. PES: Potencial evocado somatosensorial con registro cortical posterior a la estimulación de un nervio periférico.
3. PESS: Potencial evocado somatosensorial con registro en ME posterior a la estimulación de un nervio periférico.
4. PEM medular: Estimulación eléctrica o magnética (pulso único) transcraneal en corteza motora y registro de la respuesta (ondas D e I) en ME con electrodo epidural o subdural.
5. PEM muscular cerebral: Estimulación eléctrica transcraneal (corteza motora) multipulsos (tren de 5-7 estímulos) y registro de respuesta en músculos periféricos.
6. PEM muscular espinal: Estimulación de ME y registro en músculos periféricos.
7. Electromiografía continua: registrando en miotomas rostrales y caudales y músculos inervados por raíces motoras que emergen a nivel del procedimiento.
8. Electromiografía eléctricamente evocada: Identifica estructuras nerviosas, corrobora su integridad, estado de conducción y adecuada colocación de tornillos pediculares. Estimula raíces motoras en el sitio del procedimiento, estructuras óseas circundantes y/o tornillos pediculares.

El monitoreo es específico de acuerdo al área relacionada con el procedimiento, como en el monitoreo del nervio laríngeo recurrente (NLR) en tiroidectomía o cirugías de descompresión/fijación cervical anterior, en las cuales los electrodos de EMG se adhieren al tubo endotraqueal y se colocan al nivel de los músculos vocal y aritenoides para su monitorización.²

La desaparición completa de PESS se asocia a parálisis de miembros y flacidez,²¹ el aumento de latencia >10% y/o disminución de la amplitud >50% en PESS y del 50-100% en PEM comparado con el valor basal constituyen "**criterios de alarma**" indicativos de riesgo de lesiones en la vía sensorial ascendente o motora descendente, respectivamente, que requiere intervención oportuna para evitar daños permanentes.^{14,21,26}

Estos criterios de alarma dependen de una serie de factores como variabilidad de respuesta, tipo de anestesia, posicionamiento y lesión nerviosa,^{26,34} presencia o ausencia de lesión neurológica preexistente y eventos quirúrgicos, metabólicos y fisiológicos en el momento de la disminución o desaparición, como trauma mecánico o compresivo, o cambios por isquemia, hipoxia, hipotensión, hematocrito <15%, hipotermia <32°C, hipertermia > 42° C, PaCO₂ <20 mmHg, o disminución con PIC >25 mmHg o desaparición con PIC >30 mmHg^{17,35}. La pérdida de señales o decrementos reversibles (<30-40 min) pueden predecir ausencia de nuevos déficits postoperatorios, mientras que decrementos prolongados (>40-60 min) pueden indicar un riesgo de lesión permanente.¹⁸⁻¹⁹

En caso de cambios en el MNIO durante la cirugía, se debe compartir la información entre el equipo multidisciplinario y tomar medidas para encontrar y eliminar la causa (NE:1C), ya sea quirúrgica, por falla o desconexión del equipo de neuromonitoreo o anestésica por cambios en variables fisiológicas, por dosis de anestésicos o nivel de hipnosis (NE:1D).¹ Una vez identificada la alteración se recomienda que la decisión de continuar el procedimiento sea tomada en conjunto. La mejoría en las señales es un predictor de resultado neurológico favorable, particularmente para la cirugía de descompresión de ME.²²

Potenciales evocados somatosensoriales (PESS)

Se utilizaron por primera vez en los años 70's para vigilar la función de ME en corrección de escoliosis. Después de la estimulación de los nervios mixtos periféricos se registran respuestas en diversos puntos de la vía somatosensitiva (respuestas periféricas, subcorticales y corticales).^{24,26}

Como respuesta electrofisiológica a un estímulo sensitivo del SN, proporcionan información funcional y de localización sobre el sistema somatosensorial; son la modalidad de monitoreo más utilizada.¹⁶ Están indicados para cualquier cirugía que ponga en riesgo a la vía propioceptiva y complementa el monitoreo de los PEM.³²

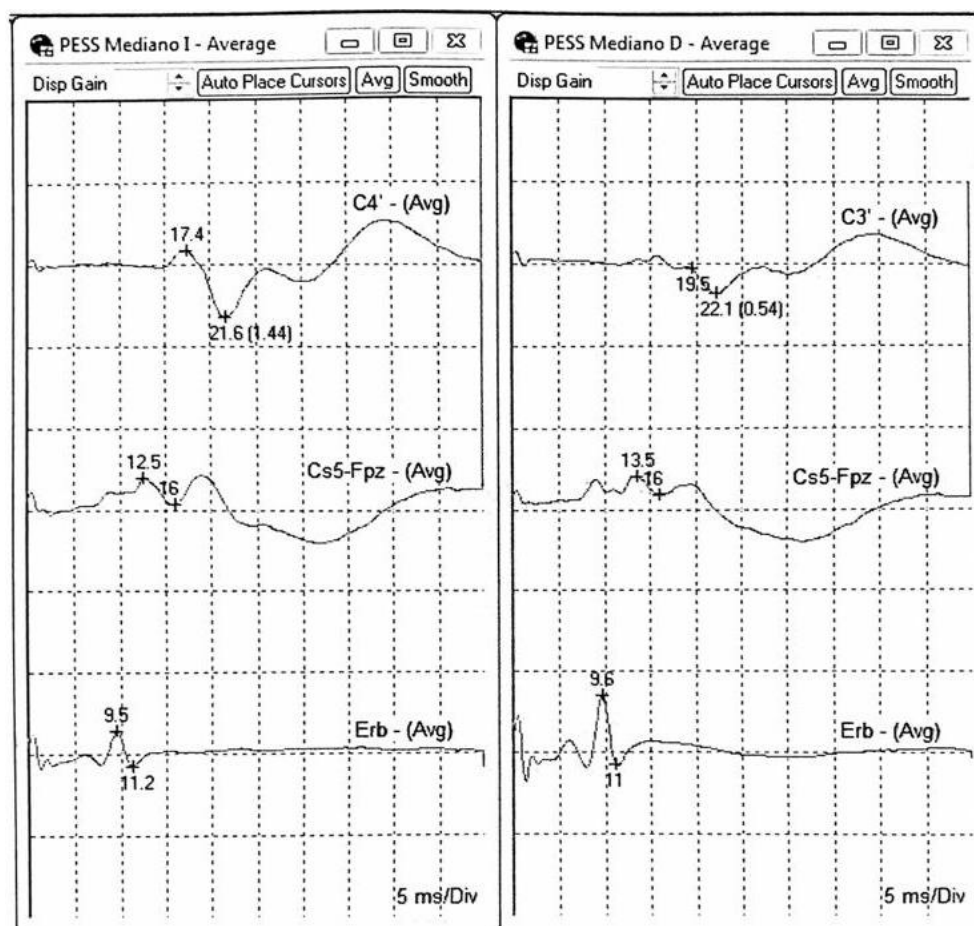
La vía aferente inicia con receptores en piel, músculos y tendones, fibras Ia aferentes gruesas mielinizadas de conducción rápida, y las primeras neuronas (unipolares o pseudomonopolares) situadas en el ganglio de la raíz dorsal. Los axones de neuronas viajan en la columna dorsal ipsilateral hasta la unión cervicomedular. En este sitio hacen sinapsis con las segundas neuronas situadas en los núcleos gracil (medial), para piernas, y cuneiforme (lateral), para los brazos.

Los axones de las segundas neuronas cruzan al lado opuesto y posteriormente viajan como lemnisco medial llegando al núcleo ventral posterolateral del tálamo, en donde hacen sinapsis con la tercera neurona, y axones de estas neuronas alcanzan la corteza sensitiva parietal primaria.³⁶ Se realiza el estímulo en un nervio mixto periférico, mediano o cubital (miembros superiores) y tibial o peroneo (miembros inferiores) y se colocan electrodos en sitios específicos del trayecto de la vía somatosensitiva para registrar respuestas eléctricas.

La vía propioceptiva dorsal transmite el tacto discriminativo, vibración y propiocepción, mientras que la vía exteroceptiva anterolateral lleva dolor, sensación de temperatura y tacto superficial. Esta técnica no evalúa el sistema anterolateral porque los axones son más delgados, con umbrales más altos y conducción más lenta y variable. Los nervios estimulados dependerán de la ubicación del sitio quirúrgico.³²

La nomenclatura para designar los picos y valles de las formas de onda de PESS es mediante una letra que representa su polaridad; una desviación ascendente significa polaridad negativa (N), una descendente es positiva (P); también se asigna un número basado en la latencia (tiempo entre el estímulo y presencia de la respuesta), que se mide en milisegundos (ms);¹⁷ por su parte, la amplitud representa el número de fibras funcionales —estos dos últimos, amplitud y latencia, se utilizan para demostrar cambios en la actividad neuronal. Los picos denominados N20 y P22 resultan de la estimulación del nervio mediano, de origen talámico y cortical, mientras que para el nervio tibial posterior o del nervio peroneo las respuestas corticales son P37 y N4536 (Figura 5). La lesión intraoperatoria causa una alteración neuronal o axonal aguda que reduce principalmente la amplitud de los PESS con menos efecto en la latencia.

Figura 5. PESS de Miembros Superiores



La desmielinización aumenta latencia con menos efecto en amplitud; la amplitud es el principal parámetro a considerar en el monitoreo intraoperatorio.^{32,36}

Las respuestas corticales de PESS del nervio mediano están generados por la corteza somatosensorial primaria irrigada por la arteria cerebral media y son útiles para detectar isquemia asociada al clipaje de aneurisma durante la oclusión temporal de la carótida interna. El nervio tibial se ha utilizado en eventos isquémicos asociados con aneurismas de la arteria cerebral anterior.¹⁵ La amplitud de PESS corticales disminuye con FSC regional <20 ml/min/100 g y se pierde completamente con <15 ml/min/100 g.¹⁷ Una pérdida abrupta de la respuesta cortical de PESS (<1 min después del clipaje)¹⁵ o disminución de amplitud PEM $>50\%$ puede predecir disfunción neurológica posoperatoria.¹⁴

En cirugía de fosa posterior existe alto riesgo de lesión del tronco cerebral; al respecto, los PESS son útiles para monitorizar la integridad de lemnisco medial.¹⁶

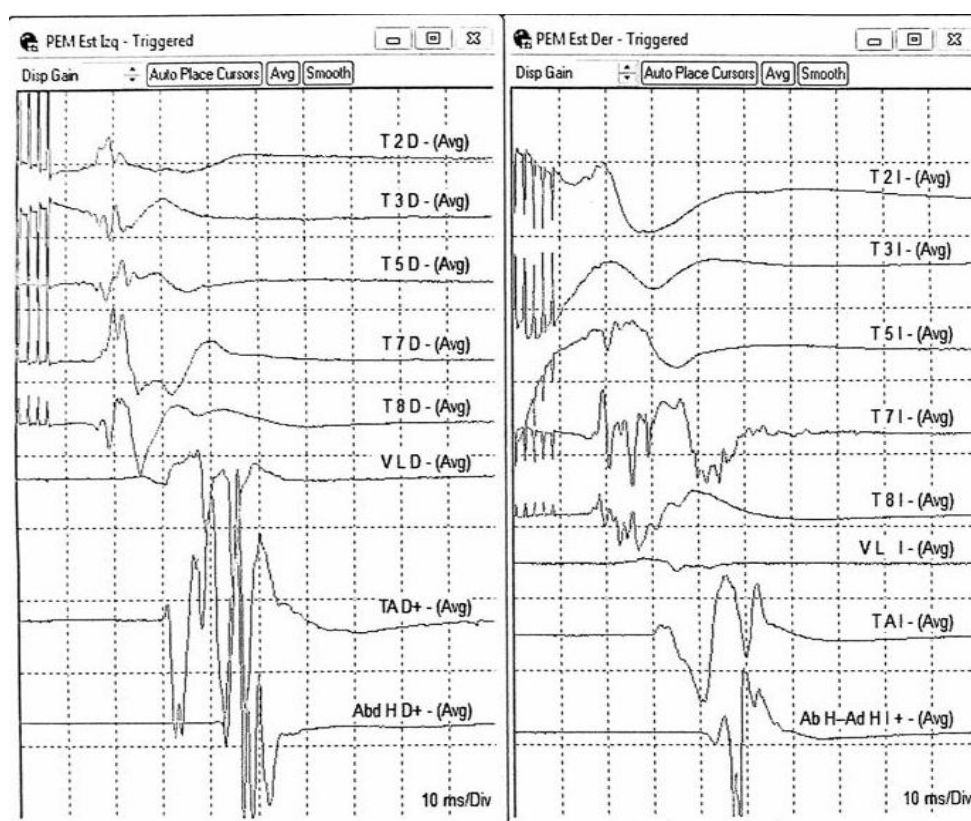
En endarterectomías carotídeas es recomendable el uso de electroencefalograma (EEG), PEM y PESS de nervio mediano y tibial para decisiones de puentes arteriales, neuroprotección cerebral intraoperatoria y disminución del riesgo de isquemia cerebral.⁵

La disminución unilateral de la amplitud en las respuestas de PESS de extremidad superior con o sin deterioro de PEM detecta alteración de conducción del nervio periférico o del plexo braquial en 2 a 3% de las cirugías de escoliosis.²⁷ Procedimientos aórticos descendentes tienen alto riesgo de infarto de ME y paraplejia al interrumpir temporal o permanentemente el flujo sanguíneo; el MNIO detecta isquemia incipiente previo a daño permanente.¹⁷

Potenciales evocados motores (PEM)

Evalúan integridad funcional de la vía motora, mediante estimulación eléctrica transcraneal y despolarización de neuronas corticoespinales; impulsos descendentes se registran en ME y extremidades² (Figura 6).

Figura 6. Potenciales Evocados Motores de extremidad inferior, T2, T3, T5, T7, T8, vasto lateral, tibial anterior, abductor del primer dedo



En 1980, Merton y Morton registraron potenciales de acción musculares posterior a la estimulación de corteza motora en humanos de forma transcraneal, impulsando el desarrollo de monitorización de ME.¹⁰ Posteriormente, en la década de 1990, se introdujeron los Potenciales Evocados Motores Musculares (PEMm) y Epidurales (PEMe u onda D).²⁴

Pueden ser espinales, neurogénicos y musculares, facilitan una evaluación selectiva y específica de la integridad de la vía motora, desde la corteza hasta las fibras nerviosas periféricas y músculos,²⁴ y permiten detectar la integridad funcional de la vía corticoespinal con alta sensibilidad y especificidad.²⁵ La monitorización del sistema motor puede realizarse por estimulación transcraneal de tren corto (5-7 estímulos) o estímulo único con registro en ME.³³ Las lesiones de axones, neuronas o sistemas de apoyo motor, manifiestan un umbral que va desde la reducción de amplitud hasta su desaparición.³²

La desaparición de la respuesta de los PEMm no siempre indica déficit motor permanente; la sensibilidad de monitorización de PEM para detectar disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en cirugía de aneurisma ya ha sido validada,¹⁴ pero su sensibilidad a la agresión isquémica y de compresión medular es alta, por lo que falsos positivos aumentan si el juicio se basa únicamente en este potencial.³³

La disminución >50% en amplitud de PEMe (onda D) se correlaciona con déficit motor posoperatorio; variaciones en amplitud de PEMm y PEMe permiten predecir función motora postoperatoria.²⁴

Potenciales evocados de médula espinal

Desarrollados en Japón en los 70's, consisten en la estimulación de la ME con un electrodo epidural, registrando respuesta proximal o distal, que corresponde a la suma de actividades neuronales originadas en tractos ascendentes y descendentes de neuronas cerca del electrodo de registro.³³

La estimulación también puede realizarse cranealmente y registrarse en sentido caudal o viceversa. Debido a las diferentes propiedades de conducción (velocidades) de las vías de la ME, los potenciales registrados toman la forma de dos ondas distintas. Los potenciales registrados son muy robustos y representan actividad combinada de columnas dorsales (CD), tractos corticoespinales y otras vías de médula espinal. Este método se ha abandonado en gran medida, pero conserva valor en neuropatías preexistentes graves, en investigación, o cuando la determinación del grado de conducción es importante.

Electromiografía

Es el registro gráfico en tiempo real de la actividad eléctrica muscular evaluando la integridad de estructuras nerviosas. En el intraoperatorio se utilizan dos variantes con diferente finalidad: EMG continua y evocada; se colocan dos agujas subdérmicas con 2-3 cm de separación en el músculo inervado por el nervio periférico, nervio craneal o raíz nerviosa involucrados en el procedimiento.

EMG continua: Se registra la actividad miogénica para evidenciar si una estructura nerviosa está siendo dañada (irritación o lesión al nervio). Se basa en la propiedad del nervio motor de responder a la lesión térmica o mecánica con la consecuente activación de los músculos inervados por dicho nervio.

EMG Evocada: Se utiliza estimulación eléctrica directa o indirecta para identificar una estructura nerviosa, demostrar su integridad y/o estimar el grado de lesión; permite corroborar la adecuada colocación de los tornillos pediculares (TP) por medio de estimulación indirecta de una raíz nerviosa. Cuando el TP está mal colocado, medial o lateralmente o hay fisura del pedículo la corriente eléctrica en la cabeza del TP se propaga y estimula la raíz adyacente obteniendo un potencial de acción compuesto muscular a bajo amperaje. Si el TP está bien colocado estará rodeado de hueso resistente al paso de corriente, no estimulará a la raíz adyacente y no habrá respuestas. Los valores de seguridad varían dependiendo del segmento de la columna vertebral en el cual se está trabajando.

Potencial de acción del nervio (PAN)

Es una de las técnicas de mayor utilidad en cirugías de nervio periférico, ya que provee información rápida y confiable del status de nervios periféricos durante la cirugía. Es útil para detectar axones de nervios periféricos en regeneración y determinar la acción quirúrgica correspondiente en un procedimiento.

Puede ser registrado con electrodos de estimulación y registro colocados directamente en el nervio. La estimulación se hace con electrodo tripolar que permite concentrar la corriente minimizando su esparcimiento; el registro se realiza con un electrodo bipolar.

Anestésicos y su influencia en el Monitoreo Neurofisiológico Intraoperatorio

La mayoría de los anestésicos ejercen su acción incrementando la acción de vías inhibitorias, disminuyendo actividad neuronal y atenuando las respuestas del MNIO, en especial

bloqueadores neuromusculares (BNM) y halogenados inhalados;^{1,3,7} para el éxito del MNIO, es de vital importancia comprender la influencia de fármacos y otras variables sobre los registros^{21, 35, 37, 38} (Tabla 1).

Tabla 1. Fármacos anestésicos y sus efectos en Potenciales Evocados Somatosensoriales y Potenciales Evocados Motores

Fármaco	Efecto en PESS	Efecto en PEM
Propofol(*)	Disminución Menor	Disminución Menor
Etomidato	Aumento	Sin efecto
Midazolam	Disminución	Sin efecto
Ketamina	Aumento	Poco efecto – Disminución
Fentanil	Poco efecto – Disminución	Disminución
Remifentanil	Poco efecto – Disminución	Poco efecto – Disminución
Sufentanil	Poco efecto – Disminución	Disminución
Dexmedetomidina	Poco efecto – Disminución	Poco efecto – Disminución
Sevoflurano	Disminución mayor	Disminución mayor
Desflurano	Disminución mayor	Disminución mayor
Rocuronio	Sin efecto	Sin respuesta
Succinilcolina	Sin efecto	Sin respuesta

Los BNM bloquean la transmisión de señales de nervios motores a fibras musculares a nivel de la placa neuromuscular; cuando la vigilancia de la integridad funcional de una estructura nerviosa es por actividad miogénica, es imperativo que el grupo de músculos sea sensible a cambios en el funcionamiento de la raíz, nervio periférico o nervio craneal al ser traccionados o comprimidos, por lo que, con fines de monitoreo, se recomienda no utilizarlos o utilizar BNM de vida media corta y siempre monitorizar su actividad comunicando cualquier decisión con el neurofisiólogo.¹⁴

Las benzodiazepinas a dosis de inducción mayores a 30 mcg/kg causan depresión en PESS corticales, subcorticales y periféricos. También tienen efectos depresores en PEM.⁷ A pesar de no estar contraindicadas, son poco usadas en neurocirugía debido a su impacto en la evaluación postoperatoria.

Los anestésicos halogenados inhalados tienen un impacto significativo en MNIO dosis dependiente,^{1,3} disminuyendo amplitud de PEM e incrementando la

posibilidad de falsos positivos,³⁸ PESS corticales también se ven afectados en menor medida por los inhalados.⁷ El isoflurano causa mayor reducción en amplitud e incremento en latencia dosis-dependiente, seguido de sevoflurano y desflurano. A nivel molecular, causan reducción de la excitabilidad neuronal por efecto en canales de potasio e inhibiendo la activación de motoneuronas inferiores por motoneuronas superiores.^{7,33}

Los opioides causan disminución leve en amplitud y prolongación de latencia de potenciales corticales; su efecto depresor no es comparable con los inhalados, volviéndolos una alternativa útil en MNIO.³⁵

Los coadyuvantes están recomendados para generar singergia, analgesia postanestésica y disminuir dosis de hipnóticos y anestésicos; la lidocaína en perfusión 15-60 mcg/kg/min genera estabilidad hemodinámica, menor necesidad de opioides y analgesia postoperatoria; el sulfato de magnesio 1-5 mg/kg/h es coadyuvante analgésico, brinda estabilidad hemodinámica y menor requerimiento de opioides; la dexmedetomidina tiene poco efecto o disminución de los PE a dosis <0.5 mcg/kg/hr y con adecuada estabilidad en perfusión; se pueden continuar para analgesia en el período postoperatorio en perfusiones continuas solos o asociados por 24-48 horas dependiendo del tipo de cirugía o número de niveles operados. La ketamina incrementa amplitud de PESS y PEM de ME y es una buena alternativa en pacientes con daño neurológico previo³⁵ y se recomienda en cirugía de columna para mejorar el registro de PE, menor uso de opioides, y como analgesia postoperatoria en infusiones de 0.3 mg/kg/hr.

Etomidato y ketamina generan incremento dosis-dependiente en amplitud de PE.⁷ El etomidato en bolos 0.3 mg/kg incrementa amplitud de PESS corticales, sin cambios en respuestas subcorticales y/o periféricas; en la amplitud de los PEM se observa una ligera disminución, sin cambios en latencia.³⁵

La técnica de elección

Además de la selección del protocolo anestésico para el registro basal y de control, las medidas para mantener constante el nivel de hipnosis y relajación muscular son cruciales para detectar de forma inmediata los cambios en las respuestas de los PE durante o después de la manipulación quirúrgica (NE:1C).¹

Tanto el desflurano como el sevofurano disminuyen amplitudes de PESS y PEM y prolongan latencias de

PES dosis dependiente; en caso de utilizarlos, se recomienda $<0.5\text{--}0.6$ CAM^{3,7} y uso de adyuvantes.³⁸ Los bolos de fármacos intravenosos o cambios abruptos en el CAM de halogenados pueden comprometer los registros.

La ATIV con propofol permite mejor registro de los PEM y los PESS (NE:2C);⁶ la recomendación de la dosis es de $3.0\text{--}4.5$ mcg/ml CP basada en la hemodinamia y el monitor de profundidad anestésica con EEG procesado o no procesado del paciente; su efecto en latencia es mínimo, lo cual, aunado al perfil farmacocinético que permite perfusiones a concentraciones constantes y menor efecto depresor que los inhalados, lo hacen el hipnótico de elección.¹ La mayoría de los estudios coinciden en el uso de infusiones o ATIV-TCI con anestésicos intravenosos como propofol como hipnótico, remifentanil TCI sufentanil TCI o ketamina, como anestésico y BNM de acción corta o para intubación, pero no durante la cirugía.^{4,14,22,26,35}

El nivel de hipnosis y relajación muscular debe mantenerse constante; es recomendable el uso de monitores neuromusculares y de profundidad anestésica, idealmente EEG.¹

Variables fisiológicas como temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca, concentración de oxígeno en sangre, presión parcial de dióxido de carbono, se deben mantener sin cambios significativos; el neuroanestesiólogo debe asegurar un adecuado posicionamiento del paciente y mantener objetivos claros de hipnosis y homeostasis metabólica y fisiológica, manteniendo adecuada saturación y oxigenación sistémica, hematocrito, normotensión, normotermia y normocapnia, evitando modificaciones que alteren los registros.¹⁴

La estimulación de la corteza motora puede provocar movimientos involuntarios de mano, mandíbula y otras partes del cuerpo con el riesgo de automordeduras y otras lesiones. En este sentido, es importante prever y prevenir posibles eventos adversos asociados al MNIO. El consentimiento informado debe incluir no solo los objetivos y métodos de monitoreo, sino también el riesgo de eventos adversos asociados.¹

Conclusiones

El MNIO multimodal es un método útil que permite evaluar en tiempo real el estado funcional del sistema motor y sensitivo con el objetivo de prevenir lesiones postoperatorias

en procedimientos que ponen en riesgo al sistema nervioso y plantean importantes desafíos para el neuroanestesiólogo. Es fundamental comprender las bases clínicas de las diferentes técnicas del MNIO e interpretar de forma oportuna alertas y criterios de alarma, esto mediante una estrecha cooperación entre el neurocirujano, neurofisiólogo y neuroanestesiólogo para la toma de decisiones tempranas y la obtención de mejores resultados quirúrgicos.

A su vez, el neuroanestesiólogo debe asegurar un adecuado posicionamiento, estado de profundidad anestésica, estabilidad hemodinámica y de presión de perfusión cerebromedular, evitando modificaciones que alteren los registros.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

Para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales. En este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Kawaguchi M, Iida H, Tanaka S, Fukuoka N, Hayashi H, et al. MEP Monitoring Guideline Working Group of the Safety Committee of the Japanese Society of Anesthesiologists (JSA). A practical guide for anesthetic management during intraoperative motor evoked potential monitoring. *J Anesth*. 2020; 34(1):5-28. doi: 10.1007/s00540-019-02698-2
2. Sanders B, Catania S, Luoma A. Principles of intraoperative neurophysiological monitoring and anaesthetic considerations. *Anaesth & Int Care Med*. 2020; 21(1):39-44. doi: 10.1016/j.mpaic.2019.10.020.
3. Xiang B, Jiao S, Zhang Y. et al. Effects of desflurane and sevoflurane on somatosensory-evoked and motor-evoked potential monitoring during neurosurgery: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021; 21:240. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01463-x>
4. Kim JE, Kim JS, Yang S, Choi J, Hyun SJ, et al. Neurophysiological monitoring during anterior cervical discectomy and fusion for ossification of the posterior longitudinal ligament. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021; 6:56-62. doi: 10.1016/j.cnp.2021.01.001
5. De la Maza-Krzeptowsky LC, Romero-Esquiliano G, Ramírez-Segura EH, De Obieta-Cruz E, Vega-Sosa A, et al. Implementación del monitoreo neurofisiológico intraoperatorio

- en niños y adultos en el segundo y tercer nivel de atención. *Cirugía y Cirujanos*. 2018; 86(2):132-139. doi: 10.24875/CIRU.M18000021
6. Implementación del monitoreo neurofisiológico intraoperatorio en niños y adultos en el segundo y tercer niveles de atención. México: Secretaría de Salud; 2014. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
 7. Rabai F, Sessions R, Seubert CN. Neurophysiological monitoring and spinal cord integrity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016; 30(1):53-68. doi:10.1016/j.bpa.2015.11.006
 8. Wilkinson BG, Chang JT, Glass NA, Igram CM. Intraoperative Spinal Cord Monitoring Does Not Decrease New Postoperative Neurological Deficits in Patients With Cervical Radiculopathy or Spondylotic Myelopathy Undergoing One or Two Level Anterior Cervical Discectomy And Fusion. *Iowa Orthop J*. 2021; 41(1):95-102.
 9. Melachuri SR, Stopera C, Melachuri MK, Anetakis K, Crammond DJ, et al. The efficacy of somatosensory evoked potentials in evaluating new neurological deficits after spinal thoracic fusion and decompression. *J Neurosurg Spine*. 2020; 6:1-6. doi: 10.3171/2019.12.SPINE191157
 10. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980; 285(5762):227. doi: 10.1038/285227a0.
 11. Jahangiri FR, Azam A, Asdi RA, Ahmad I, Basha SI. Intraoperative Neurophysiological Monitoring During Trigeminal Schwannoma Surgery. *Cureus*. 2020; 12(9): e10218. doi:10.7759/cureus.10218
 12. Singh H, Vogel RW, Lober RM, Doan AT, Matsumoto CI, et al. Intraoperative Neurophysiological Monitoring for Endoscopic Endonasal Approaches to the Skull Base: A Technical Guide. *Scientifica (Cairo)*. 2016:1751245. doi: 10.1155/2016/1751245.
 13. Nakagawa I, Park H, Kotsugi M, Motoyama Y, Myochin K, et al. Diagnostic impact of monitoring transcranial motor-evoked potentials to prevent ischemic complications during endovascular treatment for intracranial aneurysms. *Neurosurg Rev*. 2021; 44(3):1493-1501. doi: 10.1007/s10143-020-01338-8.
 14. Guo D, Fan X, You H, Tao X, Qi L, et al. Prediction of postoperative motor deficits using intraoperative motor-evoked potentials in middle cerebral artery aneurysm. *Neurosurg Rev*. 2021; 44(1):495-501. doi: 10.1007/s10143-020-01235-0.
 15. Chung J, Park W, Hong SH, Park JC, Ahn JS, et al. Intraoperative use of transcranial motor/sensory evoked potential monitoring in the clipping of intracranial aneurysms: evaluation of false-positive and false-negative cases. *J Neurosurg*. 2018; 23, 130(3):936-948. doi: 10.3171/2017.8.JNS17791.
 16. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, Fuhr P, Seeck M. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(8):688-696. doi: 10.1136/jnnp-2016-314791.
 17. Nuwer MR, Schrader LM, Coutin-Churchman P. Somatosensory-Evoked Potential Monitoring. En: Kaye AD, Davis SF, editors. *Principles of Neurophysiological Assessment, Mapping, and Monitoring*. Nueva York: Springer; 2014; 95-106. doi:10.1007/978-1-4614-8942-9_6
 18. Reddy RP, Chang R, Rosario BP, Sudadi S, Anetakis KM, et al. What is the predictive value of intraoperative somatosensory evoked potential monitoring for postoperative neurological deficit in cervical spine surgery?-a meta-analysis. *Spine J*. 2021;21(4):555-570. doi: 10.1016/j.spinee.2021.01.010.
 19. Chang R, Reddy RP, Coutinho DV, Chang YF, Anetakis KM, et al. Diagnostic Accuracy of SSEP Changes During Lumbar Spine Surgery for Predicting Postoperative Neurological Deficit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine*. 2021; 46(24):E1343-E1352. doi: 10.1097/BRS.0000000000004099.
 20. Garreau de Loubresse C. Neurological risks in scheduled spinal surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014; 100:S85-90. doi: 10.1016/j.otsr.2013.11.001
 21. Liu Q, Wang Q, Liu H, Wu WKK, Chan MTV. Warning criteria for intraoperative neurophysiologic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(5):557-562. doi: 10.1097/ACO.0000000000000505.
 22. Wi SM, Lee HJ, Kang T, Chang SY, Kim SM, et al. Clinical Significance of Improved Intraoperative Neurophysiological Monitoring Signal during Spine Surgery: A Retrospective Study of a Single-Institution Prospective Cohort. *Asian Spine J*. 2020;14(1):79-87. doi: 10.31616/asj.2019.0025.
 23. Hadley MN, Shank CD, Rozzelle CJ, Walters BC. Guidelines for the use of electrophysiological monitoring for surgery of the human spinal column and spinal cord. *Neurosurgery*. 2017;81:713-732.
 24. Henderson L, Tsirikos AI. Intraoperative neurophysiological monitoring in spinal deformity surgery. *Orthop Trauma*. 2017 Dec;31(6):425-432. doi:10.1016/j.mporth.2017.09.015
 25. Park MK, Lee SJ, Kim SB, Lee KW, Lee HJ, et al. The effect of positive changes during intraoperative monitoring of the functional improvement in patients with cervical compressive myelopathy. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:1211-1218. doi: 10.2147/CIA.S163467.
 26. Gunter A, Ruskin KJ. Intraoperative neurophysiologic monitoring: utility and anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29(5):539-43. doi: 10.1097/ACO.0000000000000374.
 27. Kamel I, Zhao H, Koch SA, Brister N, Barnette RE. The Use of Somatosensory Evoked Potentials to Determine the Relationship Between Intraoperative Arterial Blood Pressure and Intraoperative Upper Extremity Position-Related Neurapraxia in the Prone Surrender Position During Spine Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesth Analg*. 2016; 122(5):1423-33. doi: 10.1213/ANE.0000000000001121.
 28. Wang Y, Li G, Luk KDK, Hu Y. Component analysis of somatosensory evoked potentials for identifying spinal cord

- injury location. *Sci Rep*. 2017; 7(1):2351. doi: [10.1038/s41598-017-02555-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-02555-w).
29. Thirumala PD, Crammond DJ, Loke YK, Cheng HL, Huang , et al. Diagnostic accuracy of motor evoked potentials to detect neurological deficit during idiopathic scoliosis correction: a systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2017; 26(3):374-383. doi: [10.3171/2015.7.SPINE15466](https://doi.org/10.3171/2015.7.SPINE15466).
30. Badhiwala JH, Nassiri F, Witiw CD, Mansouri A, Almenawer SA, et al. Investigating the utility of intraoperative neurophysiological monitoring for anterior cervical discectomy and fusion: analysis of over 140,000 cases from the National (Nationwide) Inpatient Sample data set. *J Neurosurg Spine*. 2019; 31(1):76-86. doi: [10.3171/2019.1.SPINE181110](https://doi.org/10.3171/2019.1.SPINE181110).
31. Macdonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C; American Society of Neurophysiological Monitoring. Intraoperative motor evoked potential monitoring. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124(12):2291-316. doi: [10.1016/j.clinph.2013.07.025](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.025).
32. MacDonald DB, Dong C, Quatralo R, Sala F, Skinner S, et al. Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130(1):161-179. doi: [10.1016/j.clinph.2018.10.008](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.008).
33. Tamaki T, Kubota S. History of the development of intraoperative spinal cord monitoring. *Eur Spine J*. 2007; 16(S2):S140-6. doi: [10.1007/s00586-007-0416-9](https://doi.org/10.1007/s00586-007-0416-9).
34. Ying T, Wang X, Sun H, Tang Y, Yuan Y, et al. Clinical Usefulness of Somatosensory Evoked Potentials for Detection of Peripheral Nerve and Brachial Plexus Injury Secondary to Malpositioning in Microvascular Decompression. *J Clin Neurophysiol*. 2015; 32(6):512-5. doi: [10.1097/WNP.0000000000000212](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000212).
35. Nunes RR, Bersot CDA, Garritano JG. Intraoperative neurophysiological monitoring in neuroanesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31(5):532-538. doi: [10.1097/ACO.0000000000000645](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000645).
36. Macerollo A, Brown MJN, Kilner JM, Chen R. Neurophysiological Changes Measured Using Somatosensory Evoked Potentials. *Trends Neurosci*. 2018; 41(5):294-310. doi: [10.1016/j.tins.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.02.007).
37. Soghomonyan S, Moran KR, Sandhu GS, Bergese SD. Anesthesia and evoked responses in neurosurgery. *Front Pharmacol*. 2014; 14, 5:74. doi: [10.3389/fphar.2014.00074](https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00074).
38. Royan NP, Lu N, Manninen P, Venkatraghavan L. The influence of anaesthesia on intraoperative neuromonitoring changes in high-risk spinal surgery. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*. 2017;4:159-66. doi: [10.4103/jnacc.jnacc_10_17](https://doi.org/10.4103/jnacc.jnacc_10_17).

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Efectos del entrenamiento de fuerza en personas con Esclerosis Múltiple: revisión literaria

Cadilla-Acevedo Tecla María¹ | González-González Yoana¹ | Alonso-Calvete Alejandra^{✉1,2}
Da Cuña-Carrera Iria¹

1. Facultad de Fisioterapia, Universidad de Vigo. Campus A Xunqueira s/n 36005, Pontevedra, España.

2. Grupo de Investigación en Rendimiento, Motricidad, Salvamento y Socorrismo (REMOSS). Facultad de Ciencias de la Educación y del Deporte. Universidad de Vigo. Campus A Xunqueira s/n 36005, Pontevedra, España.

Correspondencia

Alejandra Alonso Calvete.
Facultad de Fisioterapia. Universidad de Vigo. Campus A Xunqueira s/n 36005, Pontevedra, España.

✉ alejalonso@uvigo.es

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la causa de discapacidad neurológica no traumática más frecuente en población joven. Su tratamiento rehabilitador se centra en mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad. Uno de los métodos de rehabilitación estudiados recientemente es el trabajo de la fuerza muscular, simultáneo con ejercicios de equilibrio, mejora de la marcha y coordinación. El objetivo de esta revisión es analizar la aplicación de dichos programas de entrenamiento en sujetos con EM.

Métodos: En febrero de 2020 se consultaron las bases de datos CINAHL y Medline, utilizando los descriptores MeSH "multiple sclerosis" y "resistance training". La búsqueda arrojó 89 resultados, de los cuales se analizaron 17 estudios que se adaptaban al objetivo de revisión.

Resultados: Se analizaron los efectos de programas de entrenamiento aislado de la fuerza mediante protocolos de alta intensidad aeróbicos continuos o interválicos, con incrementos de la carga de trabajo o resistencia progresiva, así como entrenamientos de suspensión (TRX), resistencias con el peso corporal, hatha yoga, y su combinación con ejercicio cardiovascular, actividad física autoguiada, electroestimulación neuromuscular o entrenamientos funcionales de funcionalidad y marcha. Se analizaron las variables de fuerza y función neuromuscular (espasticidad, propiocepción), funcionalidad (movilidad, capacidad motora, equilibrio, fatiga y fatigabilidad), parámetros metabólicos (tolerancia a la glucosa, factor neurotrófico del cerebro (BDNF), esfingosina-1-fosfato (S1P), composición corporal, cortisol y DHEA, mediadores inflamatorios, marcadores inmunomoduladores, capacidad aeróbica), y parámetros como calidad de vida, satisfacción, adherencia y participación.

Conclusiones: Los protocolos de entrenamiento de la fuerza, de uso aislado o combinado con otros métodos, mejoran la fuerza muscular y funcionalidad de la marcha de los sujetos con EM, así como de sus parámetros metabólicos. Sin embargo, no queda demostrada su implicación en la regulación de factores neuroprotectores.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, entrenamiento de fuerza, Fisioterapia, Rehabilitación, Enfermedad Neurológica



Introducción

La esclerosis múltiple (EM) se cataloga como una patología desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria,¹⁻¹² con una evolución no pautada que complica el tratamiento rehabilitador.⁴ Su afectación envuelve directamente a los axones del sistema nervioso central (SNC),^{12,13} lo que conlleva la pérdida de la mielina que lo recubre y la continuidad neuronal,⁵ cubriéndose la zona afectada por un tejido cicatrizal que da lugar a placas escleróticas.¹⁻⁵ Algunos pacientes registran un único brote, sin embargo, este puede ser múltiple y acumulativo, lo cual genera una progresiva discapacidad física^{1-5,7,14-19} que los afecta funcionalmente tanto a nivel motor como sensitivo, y que tiene repercusión en los niveles de fatiga y dolor que influyen en su autonomía.²⁰

La EM se identifica como la causa de discapacidad neurológica no traumática más frecuente en población joven,^{1-5,7,9,21-23} siendo predominante en mujeres, con una proporción que oscila en un ratio entre 2:1 y 3:1.^{1,2,5,7,19,21,22}

La etiología de la EM no es clara,^{9,21} a pesar de ello hay un consenso científico que la relaciona con factores genéticos y ambientales, aunque también se identifican factores de riesgo como el tabaquismo y la carencia de vitamina D,^{1,7,19,24-26} así como causas víricas,^{5,7,24} como el virus de Epstein-Barr.^{1,5,19} Con respecto a los factores ambientales, estos provocan el crecimiento de células T autorreactivas que, tras unas décadas de latencia, se activan por un factor sistémico o local.^{1,2,5,26}

Al tratarse de una patología sin cura, el tratamiento se centra en reducir la frecuencia, gravedad y duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad.^{1,8-13,21,23,27-35} Desde una perspectiva multidisciplinar, la fisioterapia se centra en trabajar la espasticidad y la debilidad muscular^{9,17,33,36} a partir de un entrenamiento que permita el trabajo muscular de ambos¹⁷ mediante ejercicios de equilibrio, marcha, fuerza y habilidad corporal^{8-13,15,16,21,23,27-35,37,38}, ya sea aislados o combinados.^{8,32-34,38} Siguiendo dicho contexto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la aplicación de programas de entrenamiento de la fuerza en sujetos con EM.

Material y métodos

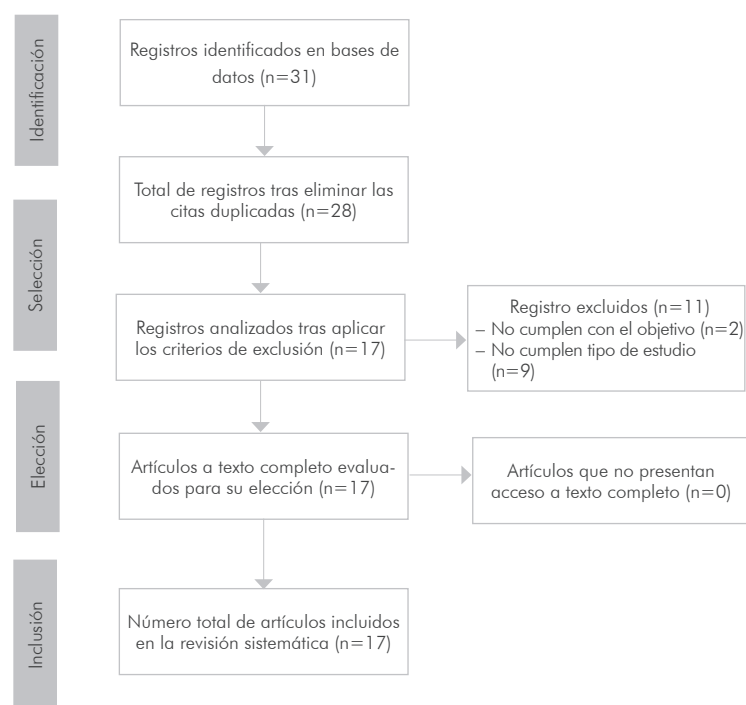
Se realizó una búsqueda bibliográfica en febrero de 2020 de estudios publicados recientemente que examinaran el entrenamiento de fuerza en personas con EM. Se consultaron las bases de datos Medline y CINAHL,

utilizando los términos MeSH “multiple sclerosis” y “resistance training”, así como su modificación en CINAHL “muscle strengthening”.

Como criterios de inclusión, se seleccionaron publicaciones en inglés o español de los últimos 5 años y se excluyeron aquellos estudios que no analizasen cabalmente los efectos de la aplicación de los programas de entrenamiento de la fuerza en sujetos con EM.

Se obtuvieron 89 resultados que, tras la aplicación de los criterios de selección y la omisión de tres resultados repetidos, constituyeron una muestra con un total de 17 estudios. Véase Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo según las normas Prisma (2009)



Resultados

Se analizaron los efectos de programas de entrenamiento aislado de la fuerza mediante protocolos de alta intensidad aeróbicos continuos o interválicos, con incrementos de la carga de trabajo o resistencia progresiva, entrenamientos de suspensión (TRX), resistencias con el peso corporal, hatha yoga, y su combinación con ejercicio cardiovascular, actividad física autoguiada, electroestimulación neuromuscular o entrenamientos funcionales de funcionalidad y marcha.

Se consideraron las variables de fuerza y función neuromuscular (espasticidad, propiocepción), funcionalidad (movilidad, capacidad motora, equilibrio, fatiga), parámetros metabólicos (tolerancia a la glucosa, factor neurotrófico del cerebro (BDNF), esfingosina-1-fosfato (S1P), composición corporal, Cortisol y DHEA, mediadores inflamatorios, marcadores inmunomoduladores, capacidad aeróbica),

y otros parámetros como calidad de vida, satisfacción, adherencia y participación.

Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados de los estudios controlados aleatorizados y de los estudios cuasiexperimentales:

Tabla 1. Resultados de estudios controlados aleatorizados

Autor	Muestra Edad	GExperimental GControl	Duración Frecuencia Tiempo	Variables e instrumentos de medición	Mejoras (↑) Diferencias entre grupos (GE-GC)
Aplicación de entrenamiento de la fuerza de forma aislada					
Hosseini et al. ²¹	26 sujetos 15M/12H 32 años	GFuerza: Pesos (25-30min) GYoga: 60-70 min GC: actividad habitual	8 semanas 3 SxS	-F. extensora MMII (1RM) -Capacidad motora (10MTW) -Equilibrio (ojos abiertos, cerrados y apoyo monopodal)	↑F en GF>GY>GC Capacidad motora ↑ Equilibrio Apoyo monopodal ↑
Aidar et al. ¹³	23 sujetos 15M/8H 43 años	GE: E. F. progresivo GC: sedentario	12 semanas 3 SxS	-Función MMII: TUG -F MMII: T25FWT y T. Sentarse y pararse -Equilibrio y riesgo caídas: BBS	GE-GC en TUG, T25FWT, T sentarse y levantarse y BBS
Wens et al. ³²	41 sujetos 22M/12H 46 años	GE: E.F. progresivo GC: sedentarios GS: sujetos sanos	24 semanas 2-3 SxS	-BDNF -F, tolerancia ejercicio, composición corporal	BDNF: GE: ↑13,9%-8,8% / GC: ↓10,5%-4,1% F, tolerancia ejercicio y composición corporal GC=GE
Jørgensen et al. ¹⁰	30 sujetos 22M/8H 44 años	GE: E Resistencia progresiva alta intensidad GC: actividad habitual	24 semanas 2 SxS	-BDNF y S1P (análisis agudo y crónico) -Función y actividad neuromuscular Flex y Ext rodilla (MCV dinamómetro isocinético y EMG.	BDNF o S1P no cambios GE-GC: actividad neuromuscular y la fuerza muscular mejoró más en GE
Wens et al. ⁸	34 sujetos 15M/8H 45 años	G. AllInterválico G. AlContinuo Aeróbico GC: sedentario	12 semanas 2-3 SxS	-Tolerancia a la glucosa: prueba oral -Músculo esquelético: biopsia vastus lateralis	Glucosa ↑ GAll y GAICA La insulina y GLUT4 ↑ GAll
Brændvik et al. ³¹	26 sujetos 17M/9H 48 años	GE: Tapiz Rodante GC: E F.	12 semanas 3SxS	-Funcionalidad marcha (pasarela GAITRite) -Economía caminar y equilibrio (acelerómetro)	GTapiz Rodante >GEntreno F funcionalidad marcha, economía de caminar y equilibrio
Moghadasi et al. ²⁹	34 sujetos - 36 años	GE: "Suspension Training" enfocado a todo el cuerpo GC: actividad habitual	8 semanas 3 SxS 30 min	-Movilidad (TUG, 2MTW, 10MWT y 5STS) -Propiocepción y F. Flex-Ext rodilla (dinamómetro isocinético)	↑:GE TUG, 2MWM, 10MWM y 5STS GE-GC: Propiocepción MI no dominante GE-GC: ↑ Ext. y reflejos rodilla en ambos MMII
Aplicación de entrenamiento de la fuerza de forma combinada					
Deckx et al. ²³	45 sujetos 26M/19H 48 años	GE: E cardiovascular + E F. resistencia progresivo GC: sujetos sedentarios	12 semanas 2-3 SxS	-Cortisol y DHEA -Mediadores inflamatorios -Marcadores inmunomoduladores: análisis sanguíneo	GE-GC en ↓ mediadores inflamatorios y ↑ marcadores inmunorreguladores
Kjølhede et al. ¹¹	29 sujetos - 43 años	GE: E F resistencia progresiva + actividad física autoguiada GC: actividad habitual	24 semanas 2-3 SxS + 24 sem seguimiento	-Rendimiento marcha (T25FWT, 2MWT, 5STS, prueba ascenso escaleras y MSWS-12) -Función neuromuscular Ext y Flex Rodilla (F isométrica dinamómetro isocinético, EMG y Perímetro Muslo: RMN)	GE-GC: ↑Rendimiento marcha: T25FWT, 2MWT, 5STS, subir escalera y MSWS-12 y Función neuromuscular
Coote et al. ³⁰	25 sujetos 17M/8H 52 años	GE: E Resistencia Progresiva + ESNM GC: E Resistencia progresiva)	12 semanas 2-3 SxS	-F Ext cadera y F rodilla: dinamómetro -Espasticidad (nm VAS) -Función: BBS, TUG, MSWS-12MS, MSIS-29v2, MFIS -Usabilidad dispositivo ENM (cuestionario)	GC-GE: MFIS GE: ↑F cuádriceps, equilibrio, MSIS-29v2 y MFIS dispositivo altamente utilizable

All: alta intensidad interválico, **AICA:** alta intensidad continuo aeróbico, **BBS:** Escala de Berg, **BDNF:** factor neurotrófico derivado del cerebro, **E:** ejercicio, **ECW:** coste energético de la marcha, **EMG:** electromiografía, **ESES:** Exercise Self-Efficacy Scale, **ESNM:** electroestimulación neuromuscular, **Ext:** extensión, **F:** fuerza, **FMSC:** Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function, **Flex:** flexión, **GC:** grupo control, **GE:** grupo experimental, **GLUT4:** transportador de la glucosa tipo 4, **H:** hombre, **M:** mujer, **MI:** miembro inferior, **MMII:** miembros inferiores, **MCV:** máxima contracción voluntaria, **MFIS:** T. impacto fatiga modificada, **MSIS-29v2:** 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale, **MSWS-12MS:** Escala para caminar de 12 elementos de la EM, **RMN:** resonancia magnética, **S1P:** esfingosina-1-fosfato, **T:** test, **TUG:** Time up & go, **T25FWT:** Timed 25 – Foot Walk, **SxS:** sesiones por semana, **1RM:** 1 repetición máxima, **2MWT:** test 2 minutos marcha, **5STS:** 5 Times Sit to Stand, **6MWT:** test 6 minutos marcha, **10MTW:** 10 Metre Walk Test.

Tabla 2. Resultados de estudios cuasiexperimentales

Autor	Muestra Edad	Intervención Entrenamiento	Duración Frecuencia Tiempo	Variables e instrumentos de medición	Mejoras (↑) Diferencias entre grupos (GE-GC)
Patrocínio Oliveira et al. ⁹	52 33M/19H 48 años	GE: F excéntrica GC: F resistencia ↑ carga (según lugar residencia)	12 semanas 2 SxS	-F Ext rodilla: contracción isométrica máxima y 1RM -TUG Y CST	GE Y GC ↑ F, 1RM, TUG Y CST GE-GC: no diferencias
Zaenker et al. ³³	26 19M/7H 44 años	Entreno alta intensidad + Fresistencia con Peso G1 y G2 (EDSS 0-3 y 3,5-5)	12 semanas 2 SxS	-Capacidad aeróbica: consumo MáxO ₂ , potencia máx. tolerada y lactatos -F. isocinética cuádriceps e isquios -Calidad de vida	G1 y G2: consumo MáxO ₂ , potencia máx. tolerada ↑ F. isocinética cuádriceps e isquios ↑ Calidad de vida ↑ Mujeres > ↑ Hombres
Heine et al. ¹²	10 6M/3H 49 años	GC: sujetos sanos GE: sujetos con EM: entreno resistencia + caminata	16 semanas 3 SxS	-Empuje tobillo (dinamómetro) -Pruebas musculares, Cardiopulmonares y autoinformes -Funcionalidad marcha (análisis 3D y 10MWT) -Consumo energético (ECW) -MFIS, FMSC, MSWS-12 y ESES	GE < GC: empuje tobillo, y MSWS-12 en MI más afecto Tras el programa: ↑ distancia de caminata, empuje de tobillo y velocidad en MI menos afecto
Hameau et al. ³⁴	23 13M/10H 39/59 años	Fisioterapia intensiva centrada en marcha y equilibrio, la fuerza y resistencia	4 semanas 4 SxS	-Fatiga y fatigabilidad -Dinamómetro isocinético y MFIS -F Flex y Ext rodilla -Eficiencia neuromuscular (EMG)	MFIS ↓, fatiga ↑ inmediatamente, pero tras reposo = F ↑ en la contracción isométrica como concentrica EMG ↑
Mañago et al. ²⁸	10 9M/1H 54 años	Entrenamiento de fuerza isotónico e isométrico Fortalecimiento de flexores plantares tobillo, abductores cadera y músculos tronco	8 semanas Supervisadas y domiciliarias	-Satisfacción (T.Likert) -Adherencia (asistencia a sesiones) -F Flex plantar, abductorcadera, musc. tronco. T función -Velocidad de marcha (T25FW) -Resistencia marcha(6MWT) -Participación (MSWS-12MS)	Satisfacción: 100% Adherencia: (E. supervisado: 87%; domicilio: 75%) F ↑ en todos los músculos T25FWT ↑ 6MWT ↑ MSWS-12MS ↓
Keytsman et al. ³⁵	CuasiExp 16 7M/9H 52 años	HICT (intervalos de alta intensidad en cicloergómetro con entrenamiento de fuerza)	12 semanas 5 SxS	Composición corporal, -Presión arterial y frec. cardíaca reposo, -Tolerancia oral a la glucosa 2h. -Lípidos en sangre -Proteína C reactiva.	Mejor: ritmo cardíaco reposo (-6%), concentración glucosa (-13%) y sensibilidad a insulina (24%)
Manca et al. ²⁷	CuasiExp 8 6M/2H 39 años	Entreno alta intensidad F dorsiflexores tobillo (lado menos afecto) Sujeto afectación asimétrica	6 semanas 3 SxS	-F dorsiflexores (dinamómetro isocinético) -Funcionalidad marcha -6MWT, TUG, 10MTW, -Calidad Vida EM: MSQoL-54	MMII entrenados (menos afectos) y no entrenados (más afectos) mejoraron de forma similar

All: alta intensidad interválico, **AICA:** alta intensidad continuo aeróbico, **BBS:** Escala de Berg, **BDNF:** factor neurotrófico derivado del cerebro, **CST:** Chair Stand Test, **E:** ejercicio, **ECW:** coste energético de la marcha, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale, **EMG:** electromiografía, **ESES:** Exercise Self-Efficacy Scale, **Ext:** extensión, **F:** fuerza, **FMSC:** Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function, **Flex:** flexión, **GC:** grupo control, **GE:** grupo experimental, **H:** hombre, **M:** mujer, **MI:** miembro inferior, **MMII:** miembros inferiores, **MCV:** máxima contracción voluntaria, **MFIS:** T. impacto fatiga modificada, **MSIS-29v2:** 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale, **MSQoL-54:** Multiple Sclerosis Quality of Life - 54, **MSWS-12MS:** Escala para caminar de 12 elementos de la EM, **RMN:** resonancia magnética, **S1P:** esfingosina-1-fosfato, **T:** test, **TUG:** Time up & go, **T25FWT:** Timed 25 – Foot Walk, **SxS:** sesiones por semana, **1RM:** 1 repetición máxima, **2MWT:** test caminar 2 minutos, **6MWT:** test 6 minutos marcha, **10MTW:** 10 Metre Walk Test.

Discusión

Todos los estudios analizados examinan los efectos de programas de entrenamiento de la fuerza en sujetos con esclerosis múltiple. Teniendo en cuenta el diseño metodológico se distinguen entre estudios controlados aleatorizados (ECAs) y estudios cuasiexperimentales. Las intervenciones se basan en la aplicación de un programa de mejora de la fuerza, ya sea de forma aislada o en combinación con otras técnicas.

ECAs con una intervención de entrenamiento de fuerza aislado

La intervención más utilizada fue la aplicación de un protocolo de entrenamiento de la fuerza muscular mediante incrementos de la carga de trabajo o de trabajo de resistencia progresiva convencional.^{10,13,21,32} En el estudio de

Jørgensen et al.¹⁰ además de la aplicación de un trabajo de resistencia progresiva, se indicaba que éste era de alta intensidad; a su vez, Wens et al.⁸ compararon los efectos de un programa de alta intensidad aeróbico continuo frente a uno interválico. Otras intervenciones se basaron en entrenamientos de suspensión (TRX),²⁹ en la práctica de la marcha en tapiz rodante,³¹ o de hatha yoga.²¹ Todos los programas de trabajo de resistencia progresiva convencional ya mencionados contribuyeron a una mejora significativa de la fuerza,^{10,13,21} de la capacidad motora,²¹ de la actividad neuromuscular,¹⁰ de la función de MMII¹³ y del equilibrio.^{13,21} Mediante estos estudios se demostró que los programas de mejora de la fuerza convencionales producen mayores beneficios que un programa de yoga,²¹ así como el hecho de que los participantes continúen con su actividad habitual^{10,21,29} y no sean sedentarios.^{8,13,32}

Los estudios sobre los programas de alta intensidad, analizaron sus efectos según parámetros metabólicos (estudio agudo y crónico del BDNF y S1P, tolerancia a la glucosa, insulina y GLUT4) y parámetros funcionales (fuerza, función y actividad neuromuscular de flexores y extensores de rodilla, tolerancia al ejercicio y composición corporal). Wens et al.³² observaron un aumento de la BDNF en el grupo de intervención en contraste con su disminución en el grupo sedentario, sin cambios en los parámetros funcionales de fuerza, tolerancia al ejercicio y composición corporal. Por otro lado, la intervención de resistencia progresiva de alta intensidad de Jørgensen et al.¹⁰ demostró mejoras funcionales en la actividad neuromuscular y fuerza de flexores y extensores de rodilla, sin cambios metabólicos de BDNF o S1P.

Los programas de entrenamiento de suspensión mejoraron la movilidad, la propiocepción del MI no dominante y la fuerza de extensión y reflejos rodilla en ambos MMII, comparados con aquellos participantes que continuaron con su actividad habitual.²⁹

El entrenamiento de la marcha mediante tapiz rodante³¹ resultó ser más beneficioso para la funcionalidad de la marcha, la economía al caminar y el equilibrio, comparado con un programa de entrenamiento convencional de la fuerza.

ECAs con una intervención combinada de entrenamiento de fuerza

Los protocolos de incremento de la fuerza combinados con ejercicio cardiovascular,²³ mejoran la concentración de mediadores inflamatorios y marcadores inmunorreguladores, pero no modifican los niveles de cortisol y DHEA. Los que se combinan con actividad física autoguiada¹¹ mejoran el rendimiento de la marcha y la función neuromuscular. La combinación del entrenamiento de fuerza resistencia progresivo con electroestimulación neuromuscular³⁰ aporta mayor beneficio en la fuerza de extensores de cadera y flexores de rodilla y en la funcionalidad de la marcha, en comparación con el entrenamiento de fuerza resistencia sin dicha estimulación.

Cuasiexperimentales con dos grupos de intervención

Los estudios cuasiexperimentales presentan dos tipos de diseño, aquellos que cuentan con dos grupos de intervención y aquellos que solamente incluyen uno. Los que cuentan con dos grupos, asignaron a los participantes en función de su lugar de residencia, el grado de afectación según la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés), o según fueran sujetos sanos o con EM.

El estudio de Patrocinio de Oliveira et al.,⁹ que dividió a sus participantes según el lugar de residencia, aplicó un programa de fuerza excéntrica a un grupo y un programa de fuerza resistencia con aumento de las cargas al otro, obteniendo los mismos resultados tras las dos intervenciones.

El estudio que dividió a sus participantes según el nivel de afectación, en el primer grupo los más afectados, G1:EDSS 0-3, y en el segundo los menos afectados, G2:EDSS 3,5-5, aplicó un programa combinado de entrenamiento de la fuerza de alta intensidad junto con entrenamiento de la fuerza resistencia con peso, obteniendo una mejora del consumo MáxO₂, de la potencia máx. tolerada, de la fuerza isocinética de cuádriceps e isquios y de la calidad de vida, sin diferencias entre los grupos. El estudio de Heine et al.¹² aplicó un programa de entrenamiento de la fuerza combinado con una caminata en un grupo de sujetos sanos y en otro grupo de sujetos con EM. Tras el programa aumentó la distancia de la caminata, el empuje del tobillo y la velocidad en el MI menos afecto.

Cuasiexperimentales con un solo grupo de intervención

Los 4 estudios que contaron con un solo grupo de intervención aplicaron fisioterapia intensiva centrada en la marcha y el equilibrio, así como la fuerza y la resistencia³⁴ y obtuvieron beneficios en la participación, la fatiga, la fuerza isométrica y concéntrica y la función neuromuscular. De modo análogo, fue empleado un programa de entrenamiento de la fuerza isotónico e isométrico de fortalecimiento de flexores plantares tobillo, abductores cadera y músculos tronco,²⁸ consiguiendo mejoras en la satisfacción, la adherencia, la fuerza en todos los músculos analizados y en la funcionalidad de la marcha. Los otros dos estudios aplicaron programas de alta intensidad. El estudio de Keytsman et al.³⁵ aplicó HICT (intervalos de alta intensidad en cicloergómetro con entrenamiento de fuerza) y observó mejor ritmo cardíaco en reposo, disminución de la concentración de la glucosa y mejor sensibilidad a insulina. Manca et al.²⁷ realizó un entrenamiento contralateral de los dorsiflexores de tobillo del lado menos afecto, y obtuvo mejoras similares, tanto en los MMII entrenados (menos afectados) como en los no entrenados (más afectados).

En general, se observa que la mayor parte de los estudios analizados utilizan el método combinado de entrenamiento de la fuerza. Partiendo de la base teórica de que una intervención individual de fuerza tiene mejoras físico-funcionales,^{15,16,37,38} los métodos combinados se fundamentan en una atención de multiperspectiva y de acción múltiple y simultánea de fuerza, marcha, resistencia, equilibrio y propiocepción, con el fin de conseguir una mejora integral.³⁸

Wens et al.^{8,32} asevera que los entrenamientos combinados de fuerza y resistencia mejoran los parámetros físicos, ya que no sólo aumentan la tolerancia de las personas al ejercicio, sino también las características físicas de fuerza y resistencia de los músculos.

Con respecto a los tiempos de intervención, oscilan entre 6 y 24 semanas. El tiempo de intervención más habitual es de 12 semanas de duración,^{8,9,13,23,30,33,35} seguido de los que utilizan un tiempo de 8 semanas^{21,28,29,31} y los de 24 semanas;^{10,11,32} incluyendo a Kjølhede et al.,¹¹ que emplearon un período de seguimiento de 24 semanas adicionales, que se sumaron a las 24 que duró su intervención. Se observa pues que la mayor parte de los estudios se basan en una duración media-larga, con la intencionalidad de que la adherencia al entrenamiento sea mayor, y los efectos de reversibilidad sean menores. Asimismo, Wens et al.^{8,32} afirman que una intervención más prolongada en el tiempo tiene mayores efectos a nivel físico-funcional y fisiológico, mientras que Moghadasi et al.²⁹ señalan la necesidad de incluir la evolución en estudios y protocolos a largo plazo, y lo justifican con las causas enumeradas en líneas anteriores. En contraposición, Hosseini et al.²¹ aseguran que, a pesar de que un entrenamiento de larga duración es más beneficioso, uno de corta duración también permite obtener resultados positivos.

En relación a la musculatura a tratar, la mayoría de los estudios fijan su atención en el miembro superior, inferior y tronco,^{8,10,11,13,21,23,28,29,32,34,35} mientras que el resto de estudios se centran en el miembro inferior.^{9,12,27,30,31,33} Esto se justifica ya que al focalizar todos los esfuerzos en una sola zona se obtienen mayores resultados en ella. No obstante, la limitación que esta patología causa en la marcha es notable y por ello se propone el uso combinado de entrenamiento de fuerza, equilibrio y resistencia. Como aseguran Moghadasi et al.²⁹ la propiocepción permite mejorar el equilibrio durante la marcha. Por otro lado, Mañago et al.²⁸ indican que un tratamiento en miembro inferior permite una mejora significativa en la marcha, que supone la actividad funcional más comprometida de los sujetos con EM.

Haciendo una observación global y específica de los resultados obtenidos, se identifica una estabilidad de las variables en todos los grupos control analizados, mientras que en los grupos de intervención se da la situación opuesta. Aquellos que llevaron a cabo algún tipo de entrenamiento, ya sea de resistencia, de fuerza o combinado, presentan cambios en la puntuación pre/post intervención, en la que destaca la mejora común de la musculatura tanto extensora como flexora de MMII y MMSS,^{9,10,12,13,21,27-30,32-34} pero más frecuentemente

de MMII, por ser la zona del cuerpo más trabajada en las diferentes intervenciones. Este aumento es significativo en casi todos los estudios, aunque en mayor medida en aquellos entrenamientos basados en una combinación de resistencia y fuerza.^{8,12,23,32-34} Estos progresos no parecen deberse solo a la mejora de la tonificación muscular, sino también a mejoras en la disminución de la fatiga en la escala MFIS,³⁴ a la disminución del ritmo cardíaco¹² y otros parámetros cardiorrespiratorios, como la resistencia al ejercicio,^{32,34} la disminución del tiempo de respuesta medio³² y la movilidad.¹² También se observan en estos entrenamientos combinados mejoras metabólicas, como el aumento de la concentración del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC)³² o el incremento del VO₂ pico y el lactato.³³ Por último, en el estudio de Deeks et al.²³, se demostró el incremento de cortisol, la disminución de la secreción de mediadores inflamatorios y el mantenimiento de las concentraciones de DHEA.

Al tratarse de una de las principales funciones comprometidas en la EM, el estudio de la marcha se realizó mediante distintas pruebas funcionales de movilidad.^{12,27-29} En todas ellas se observa una mejora de la marcha gracias al aumento de la función muscular —aunque solo Mañago et al.²⁸ señalan esta vinculación— que, en el caso de Heine et al.¹², también se asocia con el incremento de la máxima contracción voluntaria de los flexores plantares.

En cuanto a la medición de los factores fisiológicos,^{8,10,23,32,35} tanto Wens et al.³² como Jørgensen et al.¹⁰ llevan a cabo una comparación pre/post de la concentración de FNDC, una de las principales células inmunes ante patologías como la EM, por lo cual dirigen su línea de acción hacia el acoplamiento de ejercicio de fuerza y ejercicio combinado con el fin de incrementar la segregación de esta célula. Wens et al.³² identifica un aumento de la concentración de FNDC y lo vincula a las mejoras en fuerza y resistencia que se observaron en su estudio, identificando al ejercicio combinado como una herramienta útil para la segregación de FNDC y, paralelamente, para la mejora de los principales factores de riesgo/sintomatologías de la EM. A su vez, Jørgensen et al.¹⁰ no observa una diferencia significativa en las concentraciones de FNDC, por tanto, no plantea ninguna asociación o vinculación de la misma al resto de mejoras físicas que reportó su estudio.

En lo referente a la adherencia y satisfacción de los programas, sólo dos de ellos, Zaenker et al.³³ y Mañago et al.²⁸ realizaron encuestas, cuyo resultado fue positivo tanto en la adherencia al programa como en el nivel de satisfacción.

En último lugar, sólo Kjølhede et al.¹¹ y Manca et al.²⁷ llevaron a cabo un seguimiento de los resultados después de un año: el primero observó una disminución de la mejoría en fuerza y resistencia reportadas en un primer momento, siendo estas mayoritarias en el miembro no dominante. Manca et al.²⁷ identificó una reversibilidad de todas las medidas observadas en relación a la fuerza, la movilidad y la capacidad funcional, aunque se mantuvieron superiores con respecto al nivel basal. Esta reversibilidad, que es mayor en el segundo caso, podría estar asociada a la duración de la intervención. Cabe señalar que Kjølhede et al.¹¹ presenta una duración de 24 semanas y Manca et al.²⁷ de 6 semanas y, según datos observados, una buena adherencia al entrenamiento y una mayor duración del mismo generan una mayor estabilidad temporal.

Para terminar, este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, la heterogeneidad de los estudios y las variables analizadas hacen que los resultados deban ser comparados con cautela, tomando en cuenta las diferencias entre poblaciones y de sexo que destacan en la esclerosis múltiple. Futuras investigaciones que analicen las mismas variables, incluso mediante la realización de un meta-análisis, podrían contribuir a la obtención de hallazgos más consistentes.

Conclusiones

La mayoría de los estudios analizados realizan una combinación del entrenamiento de fuerza con otros métodos, obteniendo mejoras físico-funcionales como el aumento de la fuerza y de la resistencia, la mejora del equilibrio y de la capacidad funcional, la disminución de la fatiga, la mejora de parámetros cardiocirculatorios y la mejora de la calidad de vida de las personas con EM.

Basándose en los autores examinados, ambos tipos de entrenamiento, ya sea simple o combinado, sirven para que estos pacientes mejoren. Sin embargo, se postula que la combinación de varios métodos es más favorable para la mejora de todos los factores y su persistencia en el tiempo, esto debido a la mejoría de más parámetros funcionales.

No queda demostrada la implicación de un programa de entrenamiento de la fuerza en la regulación de los factores neuroprotectores y la investigación de su influencia sobre otros parámetros metabólicos ha arrojado resultados dispares entre autores, por lo que su análisis mediante futuras investigaciones resulta de interés.

Financiación

No ha existido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Moreno RD, Esponda MM, Echazarreta NLR, Triano RO, Morales JLG. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Rev Fac Med UNAM*. 2012;55:26-35.
2. Carretero-Ares JL, Bowakim-Dib W, Acebes-Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*. 2001;11:30-43.
3. Guarnizo Á, Bermúdez S, Torres Ó, Nassar A, Torres C. Diagnóstico y evaluación de la esclerosis múltiple: lo que el radiólogo debe conocer e informar. *Conceptos actuales*. *Rev Colomb Radiol*. 2016;27:4543-55.
4. Terré-Boliart R, Orient-López F. Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2007;44:426-31.
5. Merino-Ventosa M, Jiménez-Torres M, Gómez-García T, Ivanova-Markova Y, Hidalgo-Vega Á, Morales-Torres E, et al. Impacto clínico, asistencial, económico y social del abordaje ideal de la esclerosis múltiple en comparación con el abordaje actual. Madrid: Fundación Weber; 2018.
6. Mujer y Esclerosis Múltiple: el perfil del 70% de personas con EM es mujer entre 20 y 40 años [Internet]. Barcelona: Fundació Gaem MS Research; marzo, 2018. Disponible en: <https://fundaciongaem.org/mujer-y-esclerosis-multiple/>
7. Arevalo MJ, Vidal Á, Aldevert M, Lordán M, Assens L, Nieves M, et al. Conoce la esclerosis múltiple [Internet]. Barcelona: Fundación Esclerosis Múltiple; 2015. Disponible en: https://www.fem.es/wp-content/uploads/2019/01/guiaEM_CAST
8. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Verboven K, Hansen D, Deckx N, et al. High Intensity Aerobic and Resistance Exercise Can Improve Glucose Tolerance in Persons With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96:161-6.
9. Patrocínio-de Oliveira CE, Moreira OC, Carrión-Yagual ZM, Medina-Pérez C, de Paz JA. Effects of Classic Progressive Resistance Training Versus Eccentric-Enhanced Resistance Training in People With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:819-25.
10. Jørgensen MLK, Kjølhede T, Dalgas U, Hvid LG. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P) are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis-A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:106-11.
11. Kjølhede T, Vissing K, de Place L, Pedersen BG, Ringgaard S, Stenager E, et al. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*.

- 2015;21:599-611.
12. Heine M, Richards R, Geurtz B, Los F, Rietberg M, Harlaar J, et al. Preliminary effectiveness of a sequential exercise intervention on gait function in ambulant patients with multiple sclerosis - A pilot study. *Clin Biomech Bristol Avon*. 2019;62:1-6.
 13. Aidar FJ, Carneiro AL, Costa-Moreira O, Patrocínio-de Oliveira CE, Garrido ND, Machado-Reis V, et al. Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58:1127-34.
 14. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Esclerosis Múltiple - Punto farmacológico N° 139. Madrid: Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 2019.
 15. López-Muñoz P, Gallego-Gómez C, Pacheco-da Costa S. Tratamiento fisioterapéutico en esclerosis múltiple: a propósito de un caso clínico. *Fisioterapia*. 2005;27:30-40.
 16. Castellano-del Castillo MA, Lacasa-Andrade ME, Hijós-Bitrián E, Mambrona-Girón L, Sebastián-Vigatá E, Vázquez-Sasot A. Efectividad de la rehabilitación en la esclerosis múltiple. *Rehabilitación*. 2014;48:46-53.
 17. Macías-Jiménez AI, Cano-de la Cuerda R. Revisión del tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple. *Fisioterapia*. 2007;29:36-43.
 18. Río J, Montalbán X. Current description of multiple sclerosis. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Suppl 3:3-6.
 19. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalbán X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;3:752-9.
 20. Olascoaga Urtaza J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2010;51:279-85.
 21. Hosseini S, Rajabi H, Sahraian M, Moradi M, Mehri K, Abolhasani M. Effects of 8-Week Home-Based Yoga and Resistance Training on Muscle Strength, Functional Capacity and Balance in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Study. *Asian J Sports Med*. 2018; In Press.
 22. Pérez-Belda M-C. Afrontando la Esclerosis Múltiple: Sentimientos y Temores. *Portularia*. 2012;12:117-25.
 23. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Hens N, De Winter BY, Koppen G, et al. 12 Weeks of Combined Endurance and Resistance Training Reduces Innate Markers of Inflammation in a Randomized Controlled Clinical Trial in Patients with Multiple Sclerosis. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016:678-92.
 24. Porras-Betancourt M, Nuñez-Orozco L, Plascencia-Alvarez N, Quiñones-Aguilar S, Suari-Suarez S. Esclerosis Múltiple. *Rev Mex Neuroci*. 2007;1:57-66.
 25. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13:3-9.
 26. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26:27-40.
 27. Manca A, Cabboi MP, Ortu E, Ginatempo F, Dragone D, Zarbo IR, et al. Effect of Contralateral Strength Training on Muscle Weakness in People With Multiple Sclerosis: Proof-of-Concept Case Series. *Phys Ther*. 2016;96:828-38.
 28. Mañago MM, Hebert JR, Kittelson J, Schenkman M. Feasibility of a targeted strengthening program to improve gait in people with multiple sclerosis: a brief report. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. 2018;4:364-7.
 29. Moghadasi A, Ghasemi G, Sadeghi-Demneh E, Etemadifar M. The Effect of Total Body Resistance Exercise on Mobility, Proprioception, and Muscle Strength of the Knee in People With Multiple Sclerosis. *J Sport Rehabil*. 2019;1-8.
 30. Coote S, Hughes L, Rainsford G, Minogue C, Donnelly A. Pilot randomized trial of progressive resistance exercise augmented by neuromuscular electrical stimulation for people with multiple sclerosis who use walking aids. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:197-204.
 31. Braendvik SM, Koret T, Helbostad JL, Lorås H, Bråthen G, Hovdal HO, et al. Treadmill Training or Progressive Strength Training to Improve Walking in People with Multiple Sclerosis? A Randomized Parallel Group Trial. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther*. 2016;21:228-36.
 32. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol*. 2016;23:1028-35.
 33. Zaenker P, Favret F, Lonsdorfer E, Muff G, de Seze J, Isner-Horobeti M-E. High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54:58-67.
 34. Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R. Adaptations of fatigue and fatigability after a short intensive, combined rehabilitation program in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Med*. 2018;50:59-66.
 35. Keytsman C, Hansen D, Wens I, O Eijnde B. Impact of high-intensity concurrent training on cardiovascular risk factors in persons with multiple sclerosis - pilot study. *Disabil Rehabil*. 2019;41:430-5.
 36. García Díez E. Fisioterapia de la espasticidad: técnicas y metodos. *Fisioterapia*. 2004;26:25-35.
 37. Saiz JR. Abordaje fisioterápico de la esclerosis múltiple en atención primaria. *Fisioterapia*. 2001;23:53-9.
 38. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis - an integral component of disease management. *EPMA J*. 2011;3:2-10.
 39. Margarit BP, Monteiro GC, Herán IS, Delgado FR, Izquierdo AY. Esclerosis múltiple. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2019;12:4587-97.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for Parkinson's disease: scoping review protocol

Pérez-Neri Iván ¹✉ | Diéguez-Campa Carlos Eduardo ^{1,2,3} | Sandoval Hugo ⁴ | Chávez Vivian-Aleisha ⁵
Castro-Martínez Elvira ⁶ | Ríos Camilo ¹

1. Department of Neurochemistry. National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Mexico City 14269, Mexico.

2. Institute of Biomedical Sciences. Autonomous University of Ciudad Juárez. Av. Plutarco Elías Calles 1210; Foviste Chamizal, Ciudad Juárez, Chihuahua 32310. Mexico.

3. Internal Medicine Service. General Hospital of zone 1A. Mexican Institute of Social Security (IMSS), 03300 Mexico.

4. General Directorat. National Institute of Rehabilitation Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Calzada Mexico-Xochimilco 289; Arenal de Guadalupe, Ciudad de Mexico 14389, Mexico.

5. Medical School. Meritorious Autonomous University of Puebla (BUAP), Puebla 72410, Mexico.

6. Emergency Department. National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Mexico City 14269, Mexico.

Correspondence

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

✉ ipneri03@gmail.com

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by a progressive loss of nigrostriatal dopaminergic neurons. Its treatment is symptomatic and shows limited efficacy. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a hormone produced in the brain. Several studies have reported beneficial effects of said steroid in experimental models of PD and various human diseases, but its potential for PD is inconclusive. Therefore, it is necessary to evaluate current evidence to determine the therapeutic potential of DHEA administration for PD since it could be an effective and low-cost treatment.

Objectives: This scoping review protocol aims to evaluate the therapeutic potential of dehydroepiandrosterone administration in patients with PD. **Inclusion criteria:** Studies describing patients with PD receiving DHEA, and reporting an outcome --on disease course, severity, or adverse effects-- compared to either placebo, an inactive treatment or a standard treatment will be included. Also, PD experimental models reporting an effect of DHEA treatment on measures of neuroprotection (cell death, motor activity, oxidative stress) will be considered. **Exclusion criteria:** Studies written in languages different than Spanish or English that could not be appropriately translated, or whose full-text files could not be retrieved will be discarded. **Information sources:** Studies will be retrieved from Web of Science, PubMed, Scopus, EBSCOhost, Cochrane Library, Google Scholar, and author's collections. No other sources will be considered. **Data charting:** Data will be extracted by one researcher and verified by another using a pilot-tested predefined format. Non-systematic review articles (narrative, scoping or similar) will only be considered for narrative synthesis. This protocol complies with the PRISMA 2020 statement and its main related extensions (PRISMA-A, PRISMA-P, PRISMA-Scr). It also complies with the Manual for Evidence Synthesis of the Joanna Briggs Institute.

Keywords: Central Nervous System, Dehydroepiandrosterone, Parkinson Disease, Mechanisms, Neuroprotection



Introduction

Parkinson's disease (PD) involves a neurodegenerative process of generally sporadic presentation. James Parkinson initially described it in 1817. PD symptoms include bradykinesia, rigidity, tremor, and postural instability; an asymmetric damage to the extremities is sufficient to suspect its diagnosis.¹ In addition, PD is characterized by marked changes in gait, such as shuffling and short steps, a low-speed walk with a small angular displacement, and alterations in posture and balance.² PD is the most common form of parkinsonism. Its overall incidence varies between 1.5 and 22 patients/100,000 inhabitants/year;³ which increases in patients over 60 years old, being the male sex the most affected, this has been related to exposure to estrogens and their neuroprotective effect.

The characteristic lesion of PD occurs in the substantia nigra pars compacta (SN), which is part of the mesencephalic dopaminergic groups that innervate the basal ganglia. In PD, there is a progressive loss of the dopaminergic neurons of the nigrostriatal system –with depigmentation and gliosis– while Lewy bodies appear in the surviving neurons.

Currently, there is no cure for this disease. The treatments are symptomatic and often show limited efficacy.

Dopaminergic medications are the mainstay of symptomatic therapy for motor symptoms in PD⁴, but may lead to neurological and psychiatric side-effects. Some potential treatments like noninvasive deep brain stimulation, gene therapy, immunotherapy, cell transplantation, and circuit neuromodulation have been proposed. However, as mentioned above, all therapies are symptomatic and do not seem to slow down or reverse the natural course of the disease. Furthermore, about 40% of patients experience ostensible complications after five years despite medication use, so the treatment for this condition remains a challenge for medical sciences.

Several studies have shown a neuroprotective effect of DHEA in PD models, from cell cultures to non-human primates (reviewed in ⁵). Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a hormone produced predominantly at the adrenal glands and, to a lesser extent, at the gonadal level, but it is also produced *de novo* in the brain.

DHEA concentrations are usually higher in the brain than in the bloodstream. DHEA is an essential precursor of androgens and estrogens; in men, 50% of androgens come from DHEA and DHEAS, and, in the case of premenopausal women, 75%.

DHEA and DHEAS progressively decrease with age ^{6,7}, which is associated with chronic and neurodegenerative diseases.

There are studies of DHEA supplementation in older adults demonstrating beneficial effects for lupus erythematosus⁸, depression⁹, ulcerative colitis¹⁰, and reduced ovarian reserve^{11,12}. There is also positive evidence of its use as an adjuvant during immunization against tetanus and influenza¹³, pulmonary hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease.¹⁴

The neuroprotective effects of DHEA follow complex pathways of cellular genomic and nongenomic events through their conversion to testosterone and dihydrotestosterone (DHT). In turn, this effect activates androgen receptors (AR), its conversion into estradiol, and the subsequent activation of estrogen receptors (ER). A study on cortical and hypothalamic astrocytes isolated from neonatal rats showed its capacity to synthesize both testosterone and estrogen from exogenous DHEA. On the other hand, DHEA itself can bind and modulate some receptors.

Injury with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) provides a model of PD that allows studying the neuroprotective effects of hormones. Sex differences in sensitivity to MPTP have been reported, with a more significant neurotoxic effect observed in male rodents than females^{15–17}. Animal studies have shown that DHEA administration is as effective as 17 β -estradiol to produce a neuroprotective effect against MPTP toxicity.¹⁸ This treatment modulates the dopaminergic system at different levels.

Nowadays, PD treatment can be expensive in contrast with other neurological disorders. Moreover, with the epidemiological and demographic transition underway, it can become a public health problem that will put enormous pressure on governmental health systems.

Study rationale

As the disease progresses, the treatment alternatives for PD lose efficacy, which leads to a worse quality of life, primarily due to motor and non-motor complications. This reinforces the necessity to evaluate current evidence and determine the therapeutic potential of DHEA administration in the PD treatment since it could be an effective and low-cost option for patients.

Registration or publication of systematic review protocols is important for several reasons: “planning and documentation of review methods, act as a guard against arbitrary decision

making during review conduct, enable readers to assess for the presence of selective reporting against completed reviews, and, when made publicly available, reduce duplication of efforts and potentially prompt collaboration¹⁹. However, this is not performed in most cases. According to some studies, only 20% of systematic reviews have a registered or published protocol.²⁰

Methods

Research questions

Research questions for this review are described in Table 1. In addition, secondary research question three –related to the financial impact of the treatment– was included as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²¹

Table 1. Research questions for the scoping review protocol

Question type	Framework	Description
Main research question	CoCoPop (Condition, Context, Population) ³⁸	What is the therapeutic potential (Co) of dehydroepiandrosterone administration (Co) in patients with Parkinson's Disease (Pop)?
Secondary research question 1	PICOC (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Context) ³⁹	In Parkinson's disease (P), could dehydroepiandrosterone administration (I), compared to an inactive treatment (C), decrease symptomatology (O) according to clinical and preclinical studies (C)?
Secondary research question 2	CoCoPop (Condition, Context, Population) ³⁸	What are the possible side-effects (Co) of dehydroepiandrosterone administration (Co) in patients with Parkinson's disease (Pop)?
Secondary research question 3	MIP (Methodology, Issues, Participants) (40)	Which could be the financial cost (M) of dehydroepiandrosterone administration (I) in patients with Parkinson disease (P)?
Secondary research question 4	CIMO (Context, Intervention, Mechanisms, Outcomes) ⁴¹	According to published studies (C) regarding dehydroepiandrosterone administration (I), which mechanisms of action (M) may be beneficial for Parkinson disease (O)?
Secondary research question 5	MIP (Methodology, Issues, Participants) ⁴⁰	Does dehydroepiandrosterone administration (M) modify quality-of-life measures (I) in patients with Parkinson disease (P)?

Objectives

The primary objective of this scoping review will be to evaluate the therapeutic potential of DHEA administration in patients with PD. Secondary objectives are as follows:

- To evaluate if DHEA administration, compared to an inactive or standard treatment, could decrease symptomatology in PD according to clinical and preclinical studies.

- To evaluate what are the possible side-effects of DHEA administration in patients with PD.
- To estimate which could be the financial cost of DHEA administration in patients with PD.
- To determine which DHEA's mechanisms of action may be beneficial for PD.
- To estimate if DHEA administration could modify quality-of-life measures in patients with PD.

Protocol development

We determined the appropriate type of review article according our research questions and objectives using an online tool, as previously reported.²² The result was "scoping review" and is available <https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=5413&code=GAKWQRoexv>.

We consulted the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>), the JBI Clinical On-line Network of Evidence for Care and Therapeutics (JBI CONNECT+, <https://connect.jbiconnectplus.org/>), and the Open Science Framework (OSF, <https://osf.io/>), to search ongoing protocols for systematic or scoping reviews related to our research questions. However, no relevant records were retrieved (July 2nd, 2021). Our protocol was drafted by the research team and revised as necessary. Supporting materials [appendix A (see below) and guideline checklists] are available through the Open Science Framework (https://osf.io/np2jr/?view_only=ffe214c3396a4c06b21b60e8a3b9188e), as previously reported²³ (registration date Sept.14th, 2021; last updated Oct. 2nd, 2021).

Our investigation team comprises different profiles: clinical, preclinical, and socio-medical science research specialists. The protocol for this scoping review complies with the JBI Manual for Evidence Synthesis²⁴, complemented with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020²⁵), and the PRISMA extensions for abstracts (PRISMA-A²⁶), protocols (PRISMA-P¹⁹), and scoping reviews (PRISMA-Scr²⁷). We applied these guidelines to the most possible extent for a scoping review protocol.

Search strategy

A trained researcher elaborated our search strategy, which was peer-reviewed by another specialist using the Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS²⁸), – this strategy was not adapted from any previous protocol and is reported according to PRISMA-S.²⁹

Published studies (all publication types) will be retrieved from Web of Science (Clarivate), MEDLINE (PubMed), Scopus, EBSCOhost (Academic Search Ultimate), Cochrane Library, from database inception to the date of the research.

Sources or grey literature will be: the Conference Proceedings Citation Index- Science (Web of Science Core Collection), OpenDissertations (EBSCOhost), and Scopus (which includes conference proceedings). In addition, the first 100 results from Google Scholar (<https://scholar.google.com/>, accessed from Mexico City in incognito mode) sorted by relevance without citations, will be retrieved.²³ Finally, the author's collections will also be consulted. No other sources will be considered.

Search algorithms were elaborated using an online tool and are publicly available (<https://app.2dsearch.com/new-query/6128c7e22bde1000048c6380>). Those algorithms were adjusted, if necessary, according each database during line-by-line analysis. Databases to be consulted, their providers, and coverage dates (if available) are listed in Table 2. Line-by-line evaluation of all search algorithms is described in Appendix A (available at https://osf.io/np2jr/?view_only=ffe214c3396a4c06b21b60e8a3b9188e). No search filters or limits will be applied.

Table 2. Databases to be consulted, along with providers and dates of coverage

Database	Interface
Science Citation Index Expanded (1900-present)	Web of Science
Social Sciences Citation Index (1900-present)	
Arts & Humanities Citation Index (1975-present)	
Conference Proceedings Citation Index- Science (1990-present)	
Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities (1990-present)	
Book Citation Index- Science (2005-present)	
Book Citation Index- Social Sciences & Humanities (2005-present)	
Emerging Sources Citation Index (2015-present)	
Biological Abstracts (1993-present)	
Current Contents Connect (1998-present)	
Derwent Innovations Index (1963-2019)	
KCI - Korean Journal Database (1980-present)	
Russian Science Citation Index (2005-present)	
SciELO Citation Index (2002-present)	
Zoological Record (1976-present)	

Academic Search Ultimate	EBSCOhost
Applied Science & Technology Source Ultimate	
Art & Architecture Source	
Audiobook Collection (EBSCOhost)	
Business Source Ultimate	
CINAHL with Full Text	
Communication & Mass Media Complete	
Dentistry & Oral Sciences Source	
eBook Collection (EBSCOhost)	
EconLit with Full Text	
E-Journals	
Environment Complete	
ERIC	
Family & Society Studies Worldwide	
Food Science Source	
FSTA - Food Science and Technology Abstracts	
Gender Studies Database	
Historical Abstracts with Full Text	
Humanities Source	
Inspec	
Inspec Archive - Science Abstracts 1898-1968	
Left Index	
Library & Information Science Source	
MathSciNet via EBSCOhost	
MedicLatina	
MLA Directory of Periodicals	
MLA International Bibliography	
Newspaper Source Plus	
Newswires	
OpenDissertations	
Philosophers Index with Full Text	
Regional Business News	
Research Starters - Business	
Research Starters - Education	
Research Starters - Sociology	
RILM Abstracts of Music Literature	
Textile Technology Complete	
Web News	
World Textiles	
MEDLINE	Pubmed
Scopus	Scopus
Cochrane Library	Cochrane Library
Google Scholar	Google Scholar
Authors' collections	Authors' collections

Articles written in languages different from English and Spanish will be included if they can adequately translated using Google Translate³⁰ or if English or Spanish translations are available³¹, as previously reported.

We will de-duplicate retrieved references using the default algorithm of Rayyan QCRI.³² Identified duplicates will be manually revised to confirm duplicated publications to be eliminated³². Both reference and study duplicates (i.e., articles published more than once) will be identified through Rayyan, followed by their visual inspection; only the earliest publications will be included.

The screening process (title/abstract stage) will be performed using an online tool (Sysrev³³) and will be pilot-tested with a random sample of 25 studies.²⁴ Two screening stages will be performed: title/abstract and full-text.²⁴ The second screening process will be performed in those studies whose inclusion/exclusion could not be decided by title/abstract screening. Full-text will be retrieved for all studies selected for inclusion or left undecided after the first screening stage. Besides the screening process, further studies could be excluded if their full-text is not available. Eligibility will be assessed by two independent researchers using Sysrev³³ according to predefined criteria. As previously reported, one decision will be considered sufficient for inclusion, while two decisions will be required for exclusion.²³ A third researcher will re-assess all excluded studies, and this decision will be considered final.

Agreement between reviewers will be assessed using Sysrev tools.³³ We will retrieve all studies selected for inclusion using Scite³⁴, in order to identify retracted studies, which will be eliminated. After six months of initial searches, and before the final analysis, we will re-run the search strategy to identify more recent studies for possible inclusion. A PRISMA flow diagram will be used to describe search results.³⁵ Also, the number of included/retrieved references (precision of literature retrieval), will be reported.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

- Studies describing patients with PD (or Parkinsonism) receiving DHEA (or its sulfated ester DHEAS, any treatment regime) independently of their age, race, sex/gender, current treatment, or any other PROGRESS equity characteristic.³⁶
- No specific diagnostic criteria for PD (or Parkinsonism) will be considered if the studies describe their population

as presenting the condition, as previously reported.³⁷ The analysis will not be limited to any clinical setting. All types of quantitative, qualitative, or mixed-method studies will be considered.

- Any experimental model of PD reporting and effect of DHEA (or DHEAS) treatment (any pharmacological regime). Studies will be analyzed separately by type of experimental model (cell cultures, rodents, or non-human primates).
- Any theoretical study discussing the effects, advantages, disadvantages, side-effects, or therapeutic implications of administering DHEA (or DHEAS) to PD (or Parkinsonism) patients.

Exclusion criteria

- Studies written in languages different than Spanish or English that can not be appropriately translated
- Duplicated references or studies
- Studies whose full-text files can not be retrieved

No restrictions regarding follow-up time, year of dissemination, language, or publication status will be considered. These criteria may be adjusted during the screening process, as in previous studies.²³ At least 75% agreement among reviewer team members will be required to introduce changes in these criteria.²⁴ Adjustments will be applied to all studies and reported accordingly.

Data charting

Data will be extracted by one researcher and verified by another using Sysrev³³ and predefined criteria¹⁹. Discrepancies will be solved through discussion. Although we will pilot-test the extraction format with a random sample of 25 studies²⁴, the format may be adjusted as necessary.

Either clinical or preclinical studies will be analyzed separately (for summary tables), even though they might be discussed jointly in the narrative synthesis. The results will be presented in the order established in the research questions.

The main outcomes of interest are the following:

- For clinical studies: clinical scales scores (any) for PD, quality-of-life scales (any), incidence of side-effects (any), interaction with conventional treatments (changing dose regimens, modifying incidence or severity of side-effects for conventional treatments).
- For preclinical studies: brain dopamine content (either in specific brain regions or the whole brain), motor activity (measured in an activity chamber), biochemical/histological/histochemical evidence of neuronal death

(caspase activity or expression, markers of necrosis/apoptosis/autophagy, markers of free radicals/oxidative stress/antioxidant mechanisms).

Additional variables to be extracted include sample size (per treatment group), type of study (clinical/preclinical, randomized/quasi-randomized/non-randomized, trial/observational), clinical setting, treatment comparator (placebo/inactive treatment, active treatment), concomitant conventional treatments, age (years for humans, or months/bodyweight for experimental animals), sex/gender (male, female, other), animal species, DHEA dose (mg, mg/day, or mg/kg), administration route, duration of treatment if more than a single administration (hours or days).

Data synthesis

Data summaries from original studies and systematic intervention reviews will be presented in graphs, figures, tables, and narrative synthesis. Other types of review articles (scoping, narrative) will only be considered for narrative synthesis. Results will be presented as originally reported, no conversions will be applied if different units are involved.

Conclusions

This protocol has some strengths and limitations, it is intended to provide an integrative perspective of the therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for PD based on both clinical and preclinical studies. Also, possible side-effects of this treatment are considered to suggest an objective recommendation of its use. Finally, the costs of current treatment for this disease are included to estimate the generalizability of its application.

In contrast to other protocols²³, our research questions comply with systematic frameworks supporting our search strategy, which was peer-reviewed. Efforts will be made to include articles written in any language. The multidisciplinary research group provides complementary perspectives from several profiles.

This protocol complies to the most possible extent with several guidelines, including several for systematic reviews (PRISMA 2020, PRISMA-A, PRISMA-P, PRISMA-S, PRESS) besides those for scoping reviews (PRISMA-Scr, JBI Manual for Evidence Synthesis).

Only a narrative analysis of the evidence will be presented. No risk-of-bias analysis or certainty of evidence assessment will be applied. We consider the heterogeneity of the included

studies to be an asset, since it allows an exhaustive analysis of the research topic. However, it is also a limitation, considering it precluded us from performing a systematic review of intervention or meta-analysis.

Funding

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

Authors' contributions

- I.P.N. provided methodological expertise, topic expertise, original idea; and contributed developing the protocol's methodology (including search strategy), coordinating co-author's participation and activities; drafting, correcting, and approving the protocol; documenting and implementing protocol amendments, and is the guarantor of the review.
- C.E.D.C. provided topic expertise, original idea; contributed with the drafting, correcting, and approval the protocol.
- H.S. provided methodological expertise; contributed to the protocol's methodology; drafted the manuscript; revised, corrected, and approved the protocol, and participated in the peer-reviewing of the search strategy.
- V.A.C.P. contributed with the protocol's methodology, and the drafting, revising, and approval the protocol.
- E.C.M. provided topic expertise, and contributed to revising, correcting, and approving the protocol.
- C.R. provided topic expertise; contributed by supervising the reviewer team, and revising, correcting, and approving the protocol.

References

1. Baltasar-Rodríguez LM, Millán-Guerrero RO, Aceves-Themsel R, Isais-Millán S, Delgado-Enciso I. Longitudinal study of three families with familial Parkinson's disease. *Gac Med Mex*. 2006;142(5):387-91.
2. Choe MA, An GJ, Koo BS, Jeon S. Effect of DHEA on recovery of muscle atrophy induced by Parkinson's disease. *J Korean Acad Nurs*. 2011;41(6):834-42.
3. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26 Suppl 1:S1-58.
4. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and

- treatment of Parkinson disease. *CMAJ*. 2016;188(16):1157-65.
5. Yilmaz C, Karali K, Fodelianaki G, Gravanis A, Chavakis T, Charalampopoulos I, et al. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100788.
 6. Carlström K, Brody S, Lunell NO, Lagrelus A, Möllerström G, Pousette A, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas*. 1988;10(4):297-306.
 7. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(3):551-5.
 8. Van Vollenhoven RF, McGuire JL. Studies of dehydroepiandrosterone (DHEA) as a therapeutic agent in systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996;147(4):290-6.
 9. Pérez-Neri I, Ríos C. The role of DHEA in mental disorders. In: Watson R, editor. *DHEA in Human Health and Aging*. Boca Raton: CRC Press; 2011. p. 239-52.
 10. Andus T, Klebl F, Rogler G, Bregenzer N, Schölmerich J, Straub RH. Patients with refractory Crohn's disease or ulcerative colitis respond to dehydroepiandrosterone: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):409-14.
 11. Fouany MR, Sharara FI. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(9):1239-44.
 12. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009749.
 13. Evans TG, Judd ME, Dowell T, Poe S, Daynes RA, Araneo BA. The use of oral dehydroepiandrosterone sulfate as an adjuvant in tetanus and influenza vaccination of the elderly. *Vaccine*. 1996;14(16):1531-37.
 14. Debonneuil EH, Quillard J, Baulieu EE. Hypoxia and dehydroepiandrosterone in old age: a mouse survival study. *Respir Res*. 2006;7:144.
 15. Dluzen DE, McDermott JL, Liu B. Estrogen as a neuroprotectant against MPTP-induced neurotoxicity in C57/B1 mice. *Neurotoxicol Teratol*. 1996;18(5):603-6.
 16. Miller DB, Ali SF, O'Callaghan JP, Laws SC. The Impact of Gender and Estrogen on Striatal Dopaminergic Neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;844(1):153-65.
 17. Murray HE, Pillai AV, McArthur SR, Razvi N, Datla KP, Dexter DT, et al. Dose- and sex-dependent effects of the neurotoxin 6-hydroxydopamine on the nigrostriatal dopaminergic pathway of adult rats: differential actions of estrogen in males and females. *Neuroscience*. 2003;116(1):213-22.
 18. D'Astous M, Morissette M, Tanguay B, Callier S, Di Paolo T. Dehydroepiandrosterone (DHEA) such as 17beta-estradiol prevents MPTP-induced dopamine depletion in mice. *Synapse*. 2003;47(1):10-14.
 19. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.
 20. Esam H, Kanukula R, Dhurjati R, Aerram R, Chevireddy S, Bhaumik S, et al. Systematic reviews of antihypertensive drugs: A review of publication trends, characteristics, and quality. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):915-22.
 21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.
 22. Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's Disease in Romania: A Scoping Review Protocol. *Brain Sci*. 2021;11(2):251.
 23. Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, Buttery SC, Chynkiamis N, et al. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(7):e038704.
 24. Aromataris E, Munn Z, editors. *JB1 Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2020.
 25. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.
 26. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419.
 27. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.
 28. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-6.
 29. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):39.
 30. Willcox MDP, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID -19. *Clin Exp Optom*. 2020;103(4):418-24.
 31. Pérez-Neri I, González-Aguilar A, Sandoval H, Pineda C, Ríos C. Therapeutic Potential of Ultrasound Neuromodulation in Decreasing Neuropathic Pain: Clinical and Experimental

- Evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(3):334-48.
32. McKeown S, Mir ZM. Considerations for conducting systematic reviews: evaluating the performance of different methods for de-duplicating references. *Syst Rev*. 2021;10(1):38.
 33. Bozada T, Borden J, Workman J, Del Cid M, Malinowski J, Luechtefeld T. Sysrev: A FAIR Platform for Data Curation and Systematic Evidence Review. *Front Artif Intell*. 2021;4:685298.
 34. Khamsi R. Coronavirus in context: Scite.ai tracks positive and negative citations for COVID-19 literature. *Nature*. 2020.
 35. Haddaway NR, McGuinness LA. PRISMA 2020: R package and ShinyApp for producing PRISMA 2020 compliant flow diagrams (Version 0.0.2). *medRxiv*. 2021:21260492.
 36. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(1):56-64.
 37. Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: a scoping review protocol. *JB1 Evidence Synthesis*. 2020;18(4):832-40.
 38. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):147-53.
 39. Petticrew M, Roberts H. *Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2006.
 40. Strech D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. *J Med Ethics*. 2008;34(6):472-77.
 41. Tanila T, Tenhunen H, Hirvonen P. Value Mechanisms in the Implementation of Intelligent Patient Flow Management System - A Multiple Case Study. *Stud Health Technol Inform*. 2020;270:708-12.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Síndrome de Guillain-Barre en tiempos de vacunación contra SARS-CoV-2 e Influenza estacional. Reporte de caso

López-Hernández Juan Carlos^{✉1,2} | López-Alderete Jorge³ | Escamilla-Ramírez Ángel³ | Rosiles-Abonce Artemio³ | Violante-Villanueva Arturo¹ | Gutiérrez-Romero Alonso⁴ | Vargas-Cañas Steven²

1. Departamento de Urgencias. Neurológicas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
2. Clínica de Enfermedades Neuromusculares. Neurológicas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
3. Departamento de Neurología. Neurológicas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Correspondencia

Juan Carlos López Hernández
Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México, México.

✉ juanca9684@hotmail.com

Resumen

El Síndrome de Guillain Barre (SGB) es la principal causa de parálisis flácida aguda en el mundo. Durante las campañas de vacunación masiva en la población, implementadas en décadas anteriores por el virus de la influenza y en la actualidad por el virus del SARS-CoV-2, se ha reportado aumento de casos de SGB durante cada una de las campañas. Recientemente ambas vacunas contra estos virus se han implementado en la población.

Objetivo: reportar un caso de SGB con antecedente de aplicación de vacunas contra virus de la influenza estacional y SARS-CoV-2 en un periodo corto de tiempo. **Resultado:** una mujer de 53 años sin cuadro infeccioso previo, quien posterior a la aplicación de la vacuna contra la influenza estacional trivalente de virus inactivados [Virus A (A/Victoria/2570/2019(H1N1pm09)), Virus A (A/Cambodia/e0826360/2020(H3N2)), Virus B (B/Washington/02/2019(línea B/Victoria))] y la vacuna contra el virus SARS-CoV-2 (Oxford/AstraZeneca, ChAdOx1-S) con 22 días de diferencia, inicia con cuadro progresivo de debilidad de predominio en extremidades inferiores, de manera ascendente con arreflexia. En los exámenes paraclínicos: punción lumbar con disociación albumino citológica, estudio de neuroconducción que cumple criterios para variante AIDP, clasificando para SGB con nivel de certeza 1 por criterios de Brighton.

Conclusión: debido a la pandemia por el virus SARS -CoV-2 se implementaron esquemas de vacunación masiva contra este virus, coincidiendo con la vacunación contra el virus de la influenza estacional en temporada de invierno actualmente. Casos de SGB con antecedente de aplicación reciente de ambas vacunas pueden presentarse e la población.

Palabras clave: SARS-CoV-2, influenza, síndrome de Guillain Barré, vacunación, AIDP.

Introducción

El Síndrome de Guillain Barre (SGB) es la principal causa de parálisis flácida aguda en el mundo. El mecanismo de daño a nervio periférico se debe a una respuesta inmunológica aberrante posterior a infección en el 70% de los casos. Por otra parte, se han relacionado casos posteriores a la aplicación de vacunas, como: contra influenza estacional, virus de la hepatitis B y hepatitis A, por mencionar algunas.¹ A pesar de que los pacientes son diagnosticados y tratados

oportunamente (inmunoglobulina G humana o recambios plasmáticos), 20-40% presenta discapacidad severa (marcha no independiente) a corto plazo.^{1,2} Las principales variantes electrofisiológicas son la poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) y la neuropatía axonal motora aguda (AMAN). La variante AIDP es más frecuente en países europeos y en EUA, y está relacionada a infecciones virales (ejemplo, *citomegalovirus*) y posvacunación.



“2022 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”

La variante AMAN es la más frecuente en algunos países de Latinoamérica, como México, y asiáticos; esta variante se relaciona a infección gastrointestinal por el agente *Campilobacter jejuni*.^{1,2} En el 2011 se publicaron los criterios de Brighton por un grupo de expertos en SGB, ofreciendo recomendaciones para definir los casos de SGB relacionados a vacunación, así como para clasificar los pacientes con SGB en niveles de certeza diagnóstica.³

En la actualidad, debido a la pandemia por virus del SARS-CoV-2, los sistemas de salud de todos los países han implementado la vacunación masiva contra este virus. A nivel mundial se han reportado reacciones secundarias a las vacunas contra el virus del SARS-CoV-2, desde síntomas leves como fiebre, mialgias y síntomas gripales, hasta casos de SGB.⁴ Sin embargo, cabe resaltar que son pocos los casos de SGB relacionados a vacunación contra el virus del SARS-CoV-2.⁵ Lo anterior se suma a que —en épocas de invierno y de acuerdo con las recomendaciones de la OMS— países como México implementan en población adulta la vacunación contra influenza estacional con vacuna trivalente de virus inactivados.⁶

A nuestro conocimiento, existe poca información sobre casos de SGB con antecedente de aplicación de dos vacunas relacionadas contra virus respiratorios. En este trabajo reportamos el caso de una paciente que presentó SGB posterior a recibir las vacunas contra la influenza estacional y el virus del SARS-CoV-2 en un corto periodo de tiempo.

Presentación de Caso clínico

Se trata de una mujer de 53 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, desde hace un año en tratamiento con losartán 50 mg cada 12 h y metformina 500 mg cada 12 h con adecuado control. Negó cuadro infeccioso gastrointestinal o respiratorio en las últimas 4 semanas. Fue vacunada contra la influenza estacional con vacuna trivalente de virus inactivados [Virus A (A/Victoria/2570/2019 (H1N1pm09)), Virus A (A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)), Virus B (B/Washington/02/2019 (línea B/Victoria))]. 22 días más tarde se le aplicó la tercera vacuna contra el virus SARS-CoV2 (Oxford/AstraZeneca, vacuna ChAdOx1-S [recombinante]). Ese mismo día, 8 horas más tarde, la paciente presentó parestesias distales en extremidades superiores, agregándose en los siguientes días debilidad progresiva de las cuatro extremidades de predominio en extremidades inferiores, hasta requerir

silla de ruedas para trasladarse. La paciente ingresó al servicio de urgencias 14 días posterior al inicio de los síntomas. En la exploración física general, los signos vitales se encontraron en parámetros normales, sin fiebre, sin hallazgos patológicos en campos pulmonares. En la exploración neurológica, no tenía alteraciones en los nervios de cráneo. Con respecto al sistema motor, la fuerza muscular —cuantificada con la escala MRC score— se encontraba en 4/5 en extremidades superiores (músculos deltoides, bíceps y extensor de la mano), 1/5 en extremidades inferiores (músculo iliopsoas, cuádriceps y tibial anterior), con puntuación de 4 en la escala de Hughes. Los reflejos de estiramiento muscular se hallaron abolidos de manera generalizada. No tenía alteraciones en la sensibilidad. Los exámenes generales (citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, niveles de CPK, TSH) estaban en rangos de normalidad; serologías para VIH, VHC y VHB negativas; proteína C reactiva 1.1 mg/L; TAC de tórax sin datos de infiltrados intersticiales pulmonares. Se realizó punción lumbar, la cual se reportó con 243 mg/dL de proteínas, 0 células, 80 mg/dL de glucosa. El estudio de neuroconducción de 4 extremidades reveló variante AIDP, utilizando los criterios de Hadden⁷ (Figura 1 y Tabla 1). Aplicando los criterios de Brighton clasificó para SGB con nivel de certeza 1; tratamiento con inmunoglobulina G humana a esquema de 2 g/kg, dividida en 5 días. Permaneció hospitalizada 6 días, sin presentar complicaciones intrahospitalarias ni disautonomías y con mejoría en la recuperación de la funcionalidad, egresando a su domicilio con puntuación de 3 en la escala de Hughes.

Revisión

Tanto la vacuna contra el virus de la influenza como para el virus SARS-CoV-2, han sido relacionadas con el incremento de casos de SGB en diferentes décadas, lo cual ha sido controversial. Recientemente, se agregó la vacuna contra el virus SARS-CoV-2 a los esquemas de vacunación ya implementados en la población, así la aplicación de la vacuna contra la influenza estacional en periodo de invierno.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la causa más común de parálisis flácida aguda en el mudo, con incidencia de 0.81 al 1.91 casos por 100,000 habitantes.¹ EL SGB es una enfermedad autoinmune posinfecciosa, en dos tercios de los casos infecciones respiratorias o gastrointestinales sintomáticas preceden al inicio de los síntomas; otros factores desencadenantes descritos son las vacunas.¹ La variante electrofisiológica AIDP es la más frecuente en algunas poblaciones, la cual se relaciona con infecciones

Figura 1. Gráficas de registros de neuroconducción de los nervios motores: A) nervio mediano izquierdo, presenta latencia distal prolongada (flecha); B) nervio tibial (izquierdo y derecho), en ambos nervios presenta prolongación de las latencias distales (flechas).

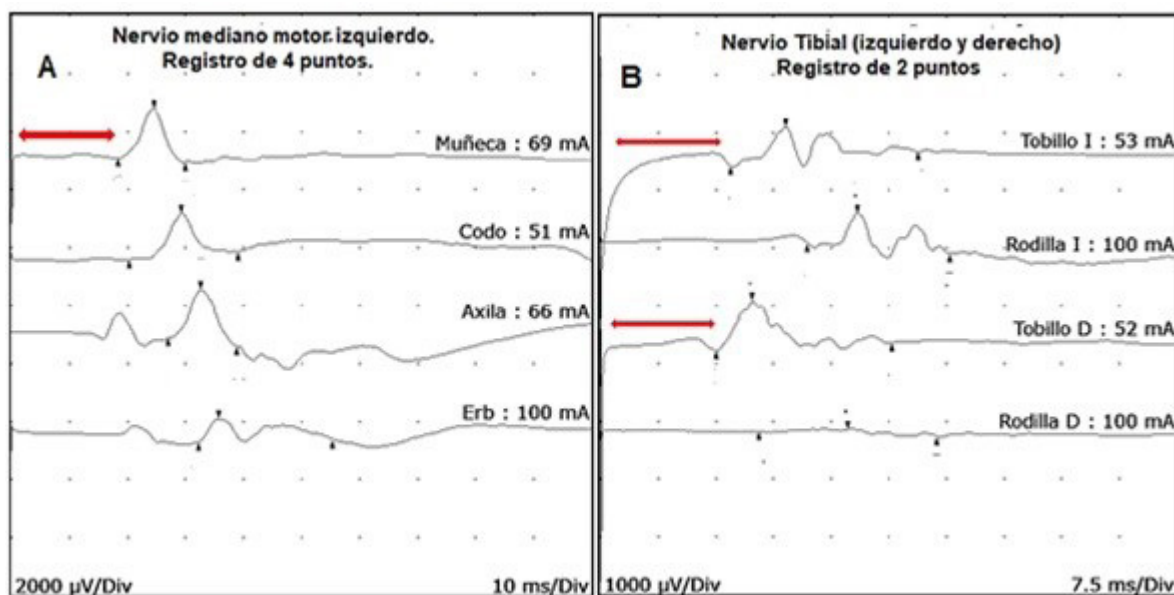


Tabla 1. Registros de neuroconducción de nervios motores

	Latencia distal (ms)	Velocidad de conducción (m/s)	PAMC distal (mV)
Nervios motores			
Mediano	18.4	33	0.9
Cubital	4.6	34	2.9
Tibial	15	59	0.7
Peroneo	11.1	40	0.4
Nervios sensitivos			PANS (µV)
Mediano	NR	NR	NR
Sural	3.4	41	11.8

PAMC: potencial de acción muscular compuesto; PANS: potencial de acción de nervio sensitivo; NR: no registro; mV: milivoltios; µV: microvoltios

sintomáticas por ciertos virus, por ejemplo: citomegalovirus, Epstein-Bar, virus de la Influenza A, Hepatitis B. Una debilidad de nuestro reporte es que no contamos con estudio serológico para estos virus en nuestra paciente.¹

Desde el año 1976 se ha reportado un aumento de casos de síndrome del Guillain Barre relacionados a la vacunación contra el virus de la influenza estacional. Durante las campañas de vacunación se han reportado casos de SGB que alcanzaron incidencias altas, de 1 por cada 100000 vacunados.⁸

Debido a la pandemia por el virus del SARS-CoV-2, se establecieron sistemas de vacunación masiva en la población. Actualmente, varios casos de SGB se han reportado, relacionados con la vacunación contra SARS-CoV-2, particularmente con las vacunas diseñadas con vectores de adenovirus,⁹ por lo que se han investigado los mecanismos de asociación, sin encontrar evidencia contundente.⁹ Durante el año de 2021 un estudio reportó un total de 833 casos de SGB vacunados con AstraZeneca en todo el mundo, de un total de 592 millones de vacunados.⁷ En población mexicana, un estudio reportó 8 casos de SGB posterior a vacunación contra SARS-CoV-2, 2 de los cuales fueron vacunados con AztraZeneca.⁴

Dentro de las diferentes series de casos publicadas sobre la asociación de SGB con vacunación contra SARS-CoV-2, al igual con la vacuna contra la influenza estacional, se menciona que la mayoría de los casos presenta la variante clínica clásica sensitivo-motora de SGB y la variante electrofisiológica de AIDP, como es el caso de nuestro paciente.^{4,10}

A pesar de que estudios previos indican problemas sobre la seguridad de las vacunas, no existe aún evidencia contundente sobre la asociación entre las vacunas de SARS-CoV-2 y SGB. El riesgo de presentar SGB posterior a la vacunación es bajo en comparación con otras vacunas, como contra la influenza, sugiriendo que las vacunas contra SARS-CoV-2 son seguras. Por otra parte, el beneficio de aplicarlas supera el riesgo de contraer la infección.^{5,11}

Analizando el caso de la vacuna contra la influenza, durante la pandemia de influenza porcina en 1976, se llevó a cabo el programa de vacunación masiva en Estados Unidos de América, reportándose un incremento en el riesgo de presentar SGB después de recibir la vacuna.¹² Desde entonces, estudios en los que se valora el riesgo de SGB posterior a la vacuna, encontrando un incremento del riesgo relativo hasta 1.7 (95% IC, 1.0 - 2.8).¹³

Sin embargo, y con el pasar del tiempo, en la literatura se documentó que es mayor el riesgo de presentar SGB posterior a infección por el virus de la influenza en comparación a la aplicación de la vacuna.¹⁴

Los criterios de Brighton —creados por un panel de expertos para clasificar a los pacientes con SGB en niveles de certeza—, nuestro paciente clasificó para el nivel de certeza 1. Además, estos criterios establecen la temporalidad de 6 semanas para relacionar un caso de SGB con antecedente de vacunación.³ En el caso de nuestro paciente ambas vacunas se aplicaron en un periodo de 22 días.

Debido a la actual pandemia por el virus de SARS-CoV-2, se implementó la vacunación masiva de la población contra este virus utilizando diferentes tipos de vacunas, juntándose con la vacunación contra el virus de la influenza estacional en temporada invernal. Estas modificaciones en los esquemas de vacunación ocasionan que las características de la población cambien, por lo que será más común que en modelos de enfermedad autoinmune monofásicos como SGB se presenten pacientes con antecedente de aplicación de ambas vacunas, inclusive con relación temporal de hasta 6 semanas desde la aplicación de la vacuna e inicio de síntomas, sin implicar una asociación. Además, como se menciona en párrafos anteriores, existe mayor riesgo de SGB en población no vacunada contra la influenza estacional. En el caso de la vacuna contra SARS-CoV-2, faltan estudios epidemiológicos de grandes poblaciones para establecer relación con aumento del número de casos de SGB.¹⁴

Conclusión

Actualmente la población está siendo vacunada para enfrentar la pandemia del virus SARS-CoV-2, de igual modo, se están reforzando los esquemas de vacunación contra el virus de la influenza estacional en temporada invernal, lo cual ocasiona que la población tenga este antecedente clínico. Reportamos el caso de un paciente con SGB variante AIDP, con antecedente de aplicación de vacuna para el virus del SARS-CoV-2 y para influenza estacional.

Fuentes de financiación

No recibimos financiación para realizar el estudio.

Referencias

1. van den Berg B, Walgaard C, Drenth J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:469–82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>.
2. López-Hernández JC, Colunga-Lozano LE, García-Trejo S, Gómez-Figueroa E, Delgado-García G, Bazán-Rodríguez L, et al. Electrophysiological subtypes and associated prognosis factors of Mexican adults diagnosed with Guillain-Barré syndrome, a single center experience. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2020;80:292–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.059>.
3. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29:599–612. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.003>.
4. López-Hernández J, Lisette B-R, Adib J de S, Eunice M-J, Elizabeth L-M, Erika G-L, et al. Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 vaccination: Is there a real association? *Neuroimmunol Reports*. 2022;2:100050. <https://doi.org/10.1016/j.nerep.2021.100050>.
5. García-Grimshaw M, Michel-Chávez A, Vera-Zertuche JM, Galnares-Olalde JA, Hernández-Vanegas LE, Figueroa-Cucurachi M, et al. Guillain-Barré syndrome is infrequent among recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Immunol*. 2021;230:108818. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108818>.
6. Asia C, Asia W. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018–2019 northern hemisphere influenza season. *Relev Epidemiol Hebd*. 2018;93:133–41.
7. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka K V, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. 1998;44:780–8. <https://doi.org/10.1002/ana.410440512>.
8. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110:105–23. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112795>.
9. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol*. 2021;90:315–8. <https://doi.org/10.1002/ana.26144>.
10. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268:1133–70. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
11. Lahoz-Fernandez PE, Miranda-Pereira J, Fonseca-Risso I, Baleeiro Rodrigues-Silva P, Freitas-Barboza IC, Vieira-Silveira CG, et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A scoping review. *Acta Neurol Scand*. 2021. <https://doi.org/10.1111/ane.13575>.
12. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol*. 1984;119:841–79. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113809>.
13. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2006;166:2217–21. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.20.2217>.
14. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:769–76. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70104-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70104-X).

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Mente y cerebro: de los egipcios a Cajal y los neuromitos

Parra-Medina Luis Enrique¹ 

1. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 12 Lic. Benito Juárez. Mérida, Yucatán, México

Correspondencia

Luis Enrique Parra-Medina
Departamento de Medicina Interna,
Hospital General Regional 12 Lic.
Benito Juárez. Avenida Miguel Hidalgo
No. 216 Colonia García Ginerés,
97070 Mérida, Yucatán, México.

 leparamed@gmail.com

Desde que el padre de la filosofía Sócrates y su discípulo Platón especularon sobre la naturaleza de la mente humana en el siglo V a.c., numerosos pensadores como Descartes (1596–1650), Willis (1621–1675), Locke (1632–1704), Kant (1724–1804), y Freud (1856–1939) han buscado comprender el comportamiento humano a través de sus observaciones.^{1–3} Para René Descartes, la glándula pineal, una estructura impar en el cerebro, era el asiento físico desde el cual la mente podía ejercer control sobre el cuerpo; el filósofo del “pienso luego existo” inauguró así en el siglo XVII el dilema contemporáneo mente-cuerpo, siendo pionero de un tema que concierne tanto a la fisiología como a la psicología.^{2,4} El anatomista inglés del siglo XVII, Thomas Willis, consideraba que el cuerpo calloso era el sitio en donde se generaban las ideas.³ Willis creía que era necesario que el alma racional fuera accesible a la observación y abordó este objetivo mediante la anatomía comparada de humanos y animales, encontrando que existen muchas similitudes entre los cerebros del hombre y los mamíferos.⁵ Tiempo después, ya entrado el siglo XX, la psicología cognitiva y las neurociencias se fusionaron para dar lugar a la ciencia biológica de la mente, la neurociencia cognitiva, la cual fue llamada así por George Miller y Michael Gazzaniga; el primero es el psicólogo cognitivo que describió la capacidad limitada de la memoria de trabajo humana en 7 ± 2 unidades de información, el segundo es el neurocientífico que estudió la lateralización funcional del cerebro mediante la sección quirúrgica del cuerpo calloso de pacientes con epilepsia refractaria.^{1,6,7} De tal forma, mediante técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional, fue posible por primera vez hacer realidad el sueño de tantos filósofos de antaño, el de poder observar la actividad mental y así descubrir qué hay en el interior del cerebro humano.

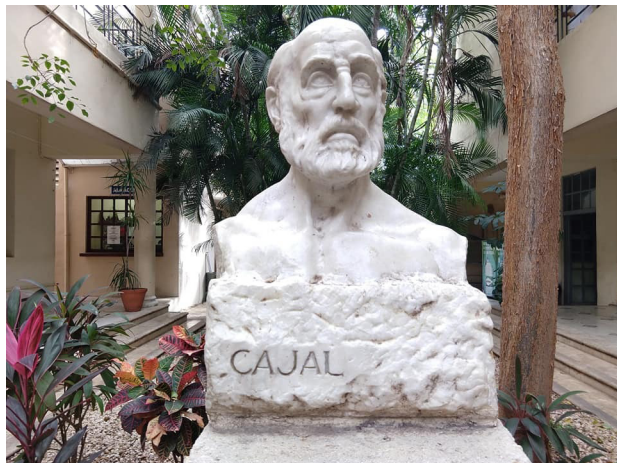
Los egipcios daban gran valor a la preservación del cuerpo humano después de la muerte; creían que el mismo cuerpo los acompañaría en el más allá.⁸ Además, consideraban que el asiento de las emociones, el alma y la inteligencia no estaba en el cerebro sino en el corazón, de modo que, al embalsamar a sus muertos para la momificación, el cerebro se extraía a través de las fosas nasales y se desechaba, mientras que otros órganos, como el corazón, eran preservados.^{8,9} Los embalsamadores no intentaban preservar el cerebro porque creían que sería reemplazado por uno nuevo en el más allá.⁸ *El Libro de los Muertos* del antiguo Egipto describe como el faraón fallecido sería asistido por Osiris, dios de la resurrección, para reemplazar su cabeza con la cabeza del dios Atum, dios creador del universo, misma que sería ocupada por un nuevo cerebro.^{8,10} Hasta donde se sabe los egipcios no tenían una concepción real de la función cerebral, sin embargo, en su cultura existen descripciones compatibles con enfermedades neurológicas como la epilepsia, la demencia y el infarto cerebral.⁹



“2022 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”

El funcionamiento y estructura de las células del cerebro fueron descritos por Santiago Ramón y Cajal; el médico español fue el primero en describir que el cerebro está compuesto por células que casi nunca se tocan y no por una red contigua, como lo describían sus antecesores (Figura 1).¹¹ Cajal, quien tuvo por primera vocación la pintura antes que la medicina, perfeccionó técnicas de tinción existentes y a través de un microscopio convencional observó y dibujó los “paisajes neuronales” por primera vez, describiendo principios cuya validez perdura hasta el momento: la neurona como célula independiente, sus prolongaciones llamadas dendritas que reciben impulsos, y la estructura distal llamada axón que transmite esos impulsos a otras neuronas para comunicarse. Las descripciones del Dr. Cajal, que constituyen la Doctrina de la neurona, sentaron las bases para describir más a fondo el funcionamiento del cerebro.¹¹

Figura 1. Busto del Dr. Santiago Ramón y Cajal. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán en Mérida



Ahora bien, el cerebro del águila real y el del hombre han funcionado con estos mismos principios fisiológicos básicos, pero, ¿dónde está la mente en todo esto? La mente es la entidad virtual del funcionamiento del cerebro, de modo análogo a como el software es una manifestación virtual del computador. El funcionamiento de la mente se ve reflejado en los impulsos eléctricos, neurotransmisores y hormonas que emplean las neuronas para comunicarse entre sí a pequeñas o grandes distancias. Por lo tanto, la mente no puede localizarse en partes concretas de nuestro cerebro, sin embargo, se reconoce que la corteza cerebral y las neuronas de materia

gris del interior del cerebro son elementos necesarios, aunque no suficientes, para la constitución de nuestra mente.

El cerebro humano pesa en promedio 1,500 gramos y contiene 100,000 millones de neuronas, siendo estas más numerosas que las estrellas de nuestra galaxia.¹² Este sistema complejo se compone de múltiples partes interconectadas, de modo que cuando estas se autoorganizan en un sistema único, se manifiestan una o más propiedades emergentes sorprendentemente diferentes de cualquiera de las propiedades de los componentes individuales.⁶ Las propiedades emergentes son un fenómeno común aceptado por muchos campos del conocimiento, como la física, biología, química, y la sociología.⁶ En neurociencia, un claro ejemplo es la consciencia, que de alguna manera surge de la actividad colectiva de un gran número de neuronas,¹³ por lo que concentrarse en el disparo individual de una neurona a nivel celular puede que no nos diga todo lo que necesitamos saber para comprender la mente.⁶

Pensadores distinguidos como Eric Kandel, premio nobel de medicina, coinciden en que el siglo XXI estará marcado por los descubrimientos en la biología de la mente, así como el siglo XX lo estuvo por la biología del gen de Watson y Crick.¹⁴ El descubrimiento de la hélice de ADN sentó las bases para la comprensión de cómo la información hereditaria se transmitía y se combinaba entre los individuos; el hito que coronó la investigación del código genético fue el Proyecto del Genoma Humano que consistió en identificar y localizar los genes de la especie humana analizando el ADN de cientos de personas.¹⁵ En el año 2003 se logró identificar que los seres humanos tenemos entre 20,000 y 22,500 genes distintos.^{15,16} De manera análoga, la Doctrina de la neurona de Santiago Ramón y Cajal sentó los principios básicos del Proyecto Internacional del Conectoma Humano que pretende identificar las conexiones estructurales y funcionales de las neuronas por medio de métodos, como la resonancia magnética funcional y el electroencefalograma; resulta evidente que el estudio del Conectoma Humano es más complejo y lento que el Proyecto del Genoma Humano.¹⁷ Aunque el cerebro es el producto de nuestros genes y todos los seres humanos compartimos el 99% de nuestro ADN idéntico, las experiencias particulares de cada individuo influyen en las variaciones de las redes del cerebro; esto se confirma en los gemelos idénticos que, aunque comparten el 100% del material genético no tienen cerebros exactamente iguales.^{17,18}

La divulgación de las neurociencias al público en general tiene sus riesgos y puede llevar a malentendidos, ya que a menudo es difícil explicar y transmitir todas las sutilezas de los descubrimientos científicos. Cuando se vincula la ciencia del cerebro con otras áreas como la educación pueden surgir conceptos erróneos llamados “neuromitos”.^{19,20} El neuromito más difundido en el mundo, entre los docentes, la población general y personas altamente expuestas a las neurociencias, es el mito de los “estilos de aprendizaje”, el cual dice que las personas aprenden mejor cuando reciben información en su estilo de aprendizaje preferido sea este: auditivo, visual o kinestésico.^{19,21} A pesar de que existen áreas en el cerebro específicas para el procesamiento de información auditiva, visual y motora, todas están interconectadas: los estudios han demostrado que no existe un mejor aprendizaje con las técnicas enfocadas a un estilo particular, sino que, al contrario, se limita el aprendizaje.^{19,20} Cuando se trabaja simultáneamente con estos tres “estilos” el aprendizaje es más significativo, es decir, está asociado a más recuerdos. Este es sólo un ejemplo de neuromito, esto es, una falsa creencia científica sobre la neurociencia aplicada al aprendizaje, sin embargo, existen muchos neuromitos más y todos tienen a menudo una huella de origen científico que fue mal interpretada.^{19,20} Otro neuromito popular es el que sostiene que la dominancia cerebral hemisférica izquierda o derecha ayuda a explicar las diferencias entre los estudiantes, estableciendo que unos son más creativos y otros más analíticos.^{19,22} Esta teoría plantea que en los individuos la personalidad, comportamiento y habilidades están regidas por un hemisferio cerebral.^{19,22} Si bien es cierto que los hemisferios se especializan en tareas diferentes (lateralización), su conexión por el cuerpo calloso hace que funcionen de manera conjunta, asimismo, los datos de neuroimagen no han proporcionado evidencia clara de que existan diferencias fenotípicas en la fuerza de las redes dominantes izquierda o derecha.²²

En esos 1,500 gramos de materia encefálica está todo lo que somos, porque sin memoria no seríamos nosotros mismos: en el cerebro está todo lo que amamos, todos los que conocemos están ahí, nuestra alegría y tristeza, la ciencia y el arte, todo nuestro aprendizaje. Desde la antigüedad, cada filósofo, cada cazador y cada recolector, cada rey y cada plebeyo que existió han visto al mundo y al universo por medio de su cerebro. Nada humano nos es totalmente indiferente a través de las neurociencias.

Financiamiento

El autor no reporta fuente financiera para artículo.

Bibliografía

1. Kandel E. The new science of mind and the future of knowledge. *Neuron*. 2013; 80(3): 546-60. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.039
2. Pandya SK. Understanding brain, mind and soul: contributions from neurology and neurosurgery. *Mens Sana Monogr*. 2011; 9(1): 129-49. doi: 10.4103/0973-1229.77431
3. Santoro G, Wood MD, Merlo L, Anastasi GP, Tomasello F, Germanò A. The anatomic location of the soul from the heart, through the brain, to the whole body, and beyond: a journey through Western history, science, and philosophy. *Neurosurgery*. 2009; 65(4): 633-43. doi: 10.1227/01.NEU.0000349750.22332.6A
4. López-Muñoz F, Rubio G, Molina J, Alamo C. The pineal gland as physical tool of the soul faculties: a persistent historical connection. *Neurología*. 2012; 27: 161-68. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.018
5. Wragge-Morley A. Imagining the soul: Thomas Willis (1621-1675) on the anatomy of the brain and nerves. *Prog Brain Res*. 2018;243: 55-73. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.10.009
6. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive neuroscience: The biology of the mind. 4th ed. New York: W.W. Norton & Company; 2019.
7. Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Observations on visual perception after disconnection of the cerebral hemispheres in man. *Brain*. 1965 Jun;88(2): 221-36. doi: 10.1093/brain/88.2.221
8. Elhadi AM, Kalb S, Perez-Orribo L, Little AS, Spetzler RF, Preul MC. The journey of discovering skull base anatomy in ancient Egypt and the special influence of Alexandria. *Neurosurg Focus*. 2012 ;33(2): E2. doi: 10.3171/2012.6.FOCUS12128
9. York GK 3rd, Steinberg DA. Chapter 3: neurology in ancient Egypt. *Handb Clin Neurol*. 2010;95: 29-36. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02103-9
10. Saleh MKM, Masoud MA, Ibrahim HS, Elmahdy EM. The Seats of the Deities in the Tombs of the Valley of the Kings. *Journal of the Faculty of Tourism and Hotels-University of Sadat City*. 2018 Jun;2(1): 112-26. doi: 10.21608/MFTH.2018.26254
11. Escobar A. Santiago Ramón y Cajal, premio Nobel 1906. *Rev Mex Neuroci*. 2006;7: 414-17.

12. Vincent JD. El cerebro explicado a mi nieto. 1a ed. Barcelona: Paidós; 2017.
13. Harris AR, McGivern P, Ooi L. Modeling Emergent Properties in the Brain Using Tissue Models to Investigate Neurodegenerative Disease. *Neuroscientist*. 2020; 26(3): 224-30. doi: [10.1177/1073858419870446](https://doi.org/10.1177/1073858419870446)
14. Kandel ER. En busca de la memoria: El nacimiento de una nueva ciencia de la mente. 1a ed. Buenos Aires: Katz Editores; 2007.
15. Lichtman JW, Sanes JR. Ome sweet ome: what can the genome tell us about the connectome? *Curr Opin Neurobiol*. 2008 Jun;18(3): 346-53. doi: [10.1016/j.conb.2008.08.010](https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.010)
16. Pertea M, Salzberg SL. Between a chicken and a grape: estimating the number of human genes. *Genome Biol*. 2010;11(5): 206. doi: [10.1186/gb-2010-11-5-206](https://doi.org/10.1186/gb-2010-11-5-206)
17. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K, et al. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage*. 2013 Oct;80: 62-79. doi: [10.1016/j.neuroimage.2013.05.041](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041)
18. Collins FS, Mansoura MK. The Human Genome Project. Revealing the shared inheritance of all humankind. *Cancer*. 2001; 91: 221-5. doi: [10.1002/1097-0142](https://doi.org/10.1002/1097-0142).
19. Macdonald K, Germine L, Anderson A, Christodoulou J, McGrath LM. Dispelling the Myth: Training in Education or Neuroscience Decreases but Does Not Eliminate Beliefs in Neuromyths. *Front Psychol*. 2017; 8: 1314. doi: [10.3389/fpsyg.2017.01314](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01314).
20. Howard-Jones PA. Neuroscience and education: myths and messages. *Nat Rev Neurosci*. 2014; 15(12): 817-24. doi: [10.1038/nrn3817](https://doi.org/10.1038/nrn3817).
21. Varas-Genestier P, Ferreira RA. Neuromitos de los profesores chilenos: orígenes y predictores. *Estud pedagóg Valdivia*. 2017;43(3): 341-60.
22. Nielsen JA, Zielinski BA, Ferguson MA, Lainhart JE, Anderson JS. An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2013; 8(8): e71275. doi: [10.1371/journal.pone.0071275](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071275).

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias

Vista ventral del cerebro de la rata

Iván Pérez-Neri ¹✉ 

1. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877. La Fama, Tlalpan. Ciudad de México 14269. México.

Correspondencia

Iván Pérez-Neri, PhD. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan. C.P. 14269, Ciudad de México. México.

✉ ipneri03@gmail.com

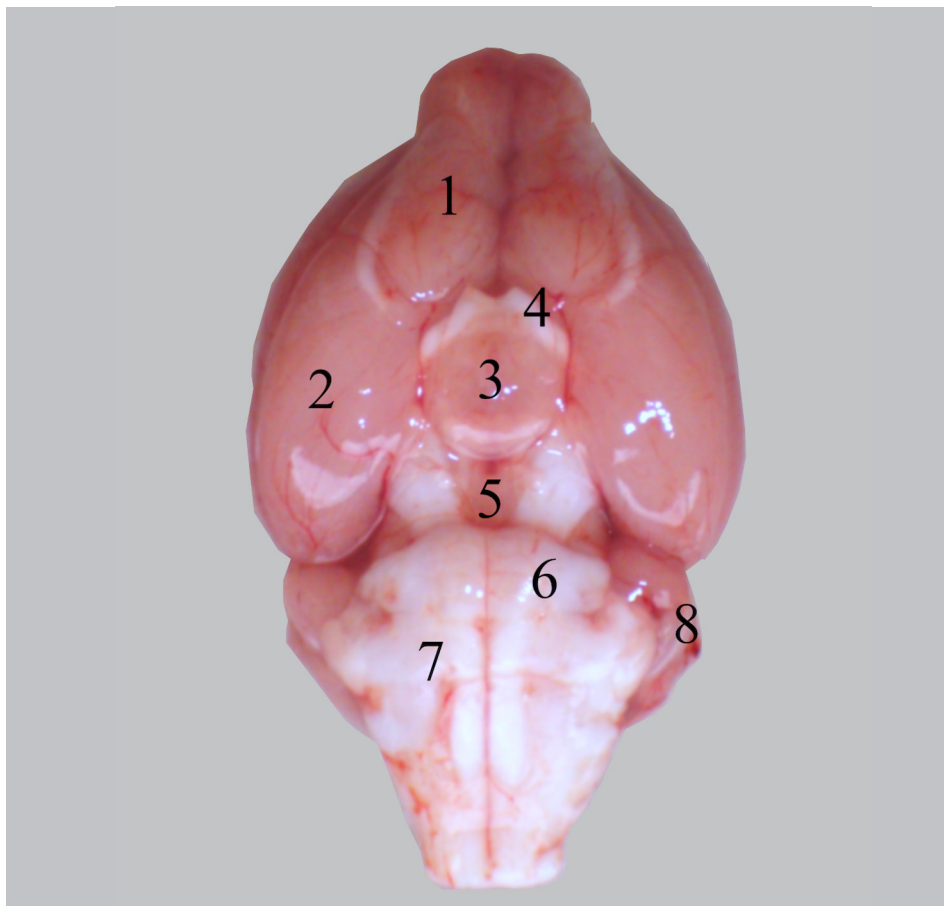
🐦 @IvanPerezNeri

Conflictos de intereses: Ninguno

Financiamiento: Ninguno

Contribuciones de los autores

I.P.N. aportó la idea original, la obtención de la imagen, la ejecución del procedimiento, así como la preparación de la imagen y el manuscrito para su publicación.



La imagen muestra el cerebro de una rata Wistar macho adulta (250-300 g) visto desde su base. La rata fue sacrificada por decapitación durante la ejecución de un procedimiento experimental. Se seccionaron tanto los huesos del cráneo como las meninges para permitir la visualización del cerebro y facilitar su extracción. Los nervios oftálmicos fueron seccionados durante el procedimiento. Se puede identificar algunas estructuras anatómicas, como son: 1) bulbo olfatorio, 2) lóbulo temporal, 3) hipotálamo, 4) quiasma óptico, 5) tálamo, 6) puente, 7) medulla oblongata, 8) cerebelo. Puede notarse el tamaño prominente de los bulbos olfatorios, el cual se relaciona con la sensibilidad del sentido del olfato en estos roedores.

Palabras clave: Neuroanatomía, Roedores, Ciencia básica



“2022 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”