

N.º 2 SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2024

REVISTA MÉDICA

Ruber Internacional | HOSPITAL
Grupo Quirónsalud



Retrato de Santiago Ramón y Cajal (1906), Joaquín Sorolla. © Museo de Zaragoza

Artículos

Oncología radioterápica

Referencia en radioterapia del sistema nervioso central

Radiocirugía Gamma

Radiocirugía con Gamma Knife: avances y aplicaciones en la irradiación del sistema nervioso central

Neurología

Salud cerebral. Realidades y mitos

Psiquiatría

Presente y futuro de la depresión resistente. Una revisión

Neurocirugía

Cirugía de primera línea para el prolactinoma, indicaciones y potencial para una remisión endocrinológica

Actualización en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino

Unidad de patología vertebral

Cirugía robótica de columna vertebral

Casos clínicos

Radiodiagnóstico

Astrocitoma con mutación de IDH y CDKN2A: diagnóstico y seguimiento con RM

Neurología

Epilepsia refractaria: diagnóstico diferencial y tratamiento con cirugía mínimamente invasiva, a propósito de un caso con resonancia magnética cerebral normal

Neurocirugía

Tratamiento de tumores cerebrales con láser. Nueva técnica mínimamente invasiva

Unidad de patología vertebral

Mielopatía cervical espondilótica Ruber 2024

Comentario de portada

Retrato de Santiago Ramón y Cajal,
Joaquín Sorolla.
Museo de Zaragoza
Paloma Torres Valcárcel

Comité editorial

N.º 2 SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2024

Director médico

Mercedes Cuesta Nuín

Adjunto a Gerencia

Marta Sánchez Menán

Coordinador científico

Juan Carlos Percovich
Antonio Gil-Nagel Rein

Secretaría Técnica

Nieves Martín González
Concepción López Chies

Director de Comunicación

Miguel Fernández-Vega

Responsable de Divulgación Científica

Francisco Carrera Sorensen

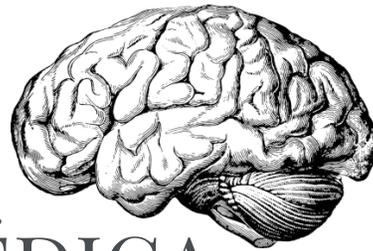
Edición y corrección

Javier Morales
María José Pérez

Ruber Internacional | HOSPITAL
Quirónsalud

Calle La Masó, 38
28034 Madrid
Tel.: 913 87 50 00
www.ruberinternacional.es

REVISTA MÉDICA
D. L.: M-7954-2024
ISSN: ISSN 5020-7118 (versión impresa), ISSN 5020-7126 (versión en línea).
Impresa en España



REVISTA MÉDICA

Ruber Internacional | HOSPITAL
del Grupo Quirónsalud

Editorial

- 4_ El siglo de la neurología
 Dr. Jesús Porta Etessam

Oncología Radioterápica

ARTÍCULOS

- 6_ Referencia en radioterapia del sistema nervioso central
 Aurora Rodríguez Pérez, Rafael García García y Francisco Fayos Ferrer

Radiocirugía Gamma

ARTÍCULOS

- 12_ Radiocirugía con Gamma Knife: avances y aplicaciones en la irradiación del sistema nervioso central
 Nuria Martínez Moreno

Radiodiagnóstico

CASOS CLÍNICOS

- 18_ Astrocitoma con mutación de IDH y CDKN2A: diagnóstico y seguimiento con RM
 Juan Álvarez-Linera Prado

Neurología

ARTÍCULOS

- 24_ Salud cerebral. Realidades y mitos
 Oriol Franch Ubía
- 30_ Epilepsia refractaria: diagnóstico diferencial y tratamiento con cirugía mínimamente invasiva, a propósito de un caso con resonancia magnética cerebral normal
 Antonio Gil-Nagel Rein

Psiquiatría

ARTÍCULOS

- 35_ Presente y futuro de la depresión resistente. Una revisión
 Jaime Adán Manes

Neurocirugía

ARTÍCULOS

- 40_ Cirugía de primera línea para el prolactinoma, indicaciones y potencial para una remisión endocrinológica
 Fernando Ruiz Juretschke

- 46_ Actualización en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino
 Fernando Ruiz Juretschke

CASOS CLÍNICOS

- 54_ Tratamiento de tumores cerebrales con láser. Nueva técnica mínimamente invasiva
 Marcelo Budke Neukamp

Unidad de patología vertebral

ARTÍCULOS

- 59_ Cirugía robótica de columna vertebral
 Carlos Rodríguez Moro

CASOS CLÍNICOS

- 64_ Mielopatía cervical espondilótica
 Rafael García Cañas
- 68_ Comentario de portada
 Paloma Torres Valcárcel



Editorial

El siglo de la neurología

Dr. Jesús Porta Etessam¹

Estamos viviendo un momento único en el avance del conocimiento y tratamiento de las enfermedades neurológicas. El descubrimiento de nuevas vías etiopatogénicas y de la fisiopatología de las enfermedades ha permitido la descripción de nuevas entidades autoinmunes o conocer la vía genética independiente de algunas de ellas, que implica mecanismos lesionales diferentes, permitiendo, por lo tanto, aplicar los tratamientos más específicos a un grupo seleccionado. Además, los avances en genética, inmunología y de las inmunoterapias están permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos que mejoran claramente la calidad de vida de las personas y, en muchos casos, cambian la evolución natural de la enfermedad. Personas que padecen ataxia de Friedreich, neuropatía amiloideótica familiar o niños con AMS (atrofia multisistémica), entre otras patologías, experimentan los beneficios del tratamiento. También hemos visto cómo se ha modificado la evolución de una enfermedad tan incapacitante como la esclerosis múltiple y mejorado la calidad de vida de pacientes con migraña, enfermedad de Parkinson, epilepsia...; cómo aparecen nuevos tratamientos para la miastenia *gravis* y el Alzheimer. Tenemos ensayos clínicos para las alfa-sinucleinopatías, Huntington, ELA, PSP, lesiones medulares... Se ha instaurado la necesidad de las unidades de ictus, que ha cambiado realmente la evolución de la primera causa de discapacidad y fallecimiento en las mujeres.

Con el avance de la tecnología disponemos de técnicas menos invasivas, como el HIFU, que nos permite tratar a nuestros pacientes con temblor esencial y Parkinson. La mejora en la cirugía funcional neurológica con nuevos electrodos permite que la DBS (deep brain stimulation) sea más eficaz y obtenga

mejores resultados, y que pueda aplicarse, además, a pacientes con distonías generalizadas y en otras indicaciones. El intervencionismo vascular forma parte habitual de los tratamientos de los pacientes con malformaciones vasculares.

El desarrollo tecnológico también está revolucionando el campo de la neurorrehabilitación y de la recuperación funcional. Esto ha permitido una clara individualización y potenciado aspectos propios de cada persona. Así, somos capaces de valorar trastornos patológicos como los trastornos funcionales o ayudar a pacientes con problemas neurooftalmológicos. Por otro lado, las nuevas interfaces o las neuroprótesis permiten a pacientes volver a integrarse en una vida normal, y, en un futuro, muy posiblemente para las personas que presentan trastornos de los sentidos o mejorar la movilidad de pacientes con lesiones medulares.

En los últimos años, se ha descrito el impacto de llevar una vida sana y la dimensión socioeconómica como factor de riesgo para padecer enfermedades neurológicas. Gracias a ello ha desaparecido el nihilismo reinante y se ha establecido la necesidad de cuidar el cerebro con el uso más global del concepto de *brain health* que, inicialmente, solo hacía referencia a la demencia. Dentro de la idea de "salud cerebral" se engloba también la salud mental y la prevención vascular, dando una dimensión mayor al concepto y siendo una iniciativa promovida por todas las instituciones médicas internacionales.

Si el siglo XX fue el siglo del cerebro, sin duda el siglo XXI es el siglo de la neurología, algo que nos va a permitir prevenir y ayudar a las personas que padecen estas enfermedades tan discapacitantes.

¹ Presidente de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

Editorial

The century of neurology

Dr. Jesús Porta Etessam¹

We are living through a unique moment in the advancement of knowledge and treatment of neurological diseases. The discovery of new pathogenic pathways and of the pathophysiology of diseases has allowed the description of new autoimmune entities or the discovery of independent genetic pathways in some cases, involving different lesional mechanisms and therefore enabling the most specific possible treatments for certain groups. In addition, advances in genetics, immunology, and immunotherapies are allowing the development of new drugs that clearly improve the quality of life of people and, in many cases, change the natural evolution of the disease. People with Friedreich's ataxia, familial amyloidotic neuropathy, or children with multiple system atrophy (MSA), among other pathologies, are experiencing the benefits of treatment. We have also seen how the evolution of disabling diseases such as multiple sclerosis has been modified and the improvement of the quality of life of patients with migraines, Parkinson's disease, and epilepsy, and how new treatments are appearing for myasthenia *gravis* and Alzheimer's disease. We have clinical trials for synucleinopathies, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), progressive supranuclear palsy (PSP), and spinal cord injuries. The need for stroke units has been established, which has changed the evolution of the leading cause of disability and death in women.

With the advance of technology we have less invasive techniques, such as high-intensity focused ultrasound (HIFU), which allows us to treat our patients with essential tremor and Parkinson's disease. The improvement in functional neurological surgery with new

electrodes allows DBS (deep brain stimulation) to be more effective and obtain better results and can also be applied to patients with generalized dystonia and in other indications. Vascular intervention is common in treatment of patients with vascular malformations.

Technological developments are also revolutionizing the field of neurorehabilitation and functional recovery. This has allowed a clear individualization and enhanced aspects specific to each person. Thus, we may assess pathological disorders such as functional disorders or help patients with neuro-ophthalmological problems. On the other hand, new interfaces and neuroprostheses allow certain patients to return to a normal life, and, in the future, possibly also for people with sensory disorders will help improve mobility for patients with spinal cord injuries.

In recent years, the impact of a healthy lifestyle and the socioeconomic dimension as a risk factor for neurological diseases has been described. As a result, the prevailing nihilism has disappeared and the need to care for the brain has been established, with more widespread use of the concept of *brain health*, which initially referred only to dementia. Now international medical institutions promote a more multidimensional idea of "brain health" that includes mental health and vascular preventive care.

If the 20th century was the century of the brain, the 21st century is undoubtedly the century of neurology, something that will allow us to prevent some disabling brain diseases and help people suffering from others.



Oncología Radioterápica

Referencia en radioterapia del sistema nervioso central.

Autores

Aurora Rodríguez Pérez¹, Rafael García García² y Francisco Fayos Ferrer³.

Revisión

Amalia Sotoca Ruiz⁴

Palabras clave

técnicas avanzadas, radiocirugía, SBRT, radioterapia de excelencia, tumores primarios y metastásicos, patología vascular y funcional del SNC.

cexradioterapia.rbi@ruberinternacional.es

¹ Médico especialista, jefa del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Ruber Internacional.

² Médico especialista, adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Ruber Internacional.

³ Radiofísico hospitalario, jefe del Servicio de Física Médica del Hospital Ruber Internacional.

⁴ Médico especialista, adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Ruber Internacional.

Resumen

Los Servicios de Oncología Radioterápica y Física Médica del Hospital Ruber Internacional son centros de referencia para tratamientos radioterápicos de alta precisión en patología neurooncológica.

Tecnología de última generación, conocimiento y experiencia profesional permiten realizar con gran exactitud y seguridad las técnicas más avanzadas de radioterapia, no solo de tumores metastásicos, y tumores primarios benignos y malignos, sino también para patología vascular y funcional de cerebro y médula espinal.

En la planificación personalizada de un tratamiento radioterápico participan un gran número de profesionales que elegirán la mejor técnica y tecnología para diseñarlo de forma individualizada (radiocirugía vs. radioterapia).

Un seguimiento médico y de enfermería acompañarán al paciente en todo el proceso y, una vez finalizado el mismo, ofreciendo un soporte y atención integral de excelencia.

Abstract

The Radiation Oncology and Medical Physics services of the Ruber International Hospital are reference centers for high-precision radiotherapy treatments in neuro-oncological pathology.

State-of-the-art technology, knowledge and professional experience allow us to perform the most advanced radiotherapy techniques with great accuracy and safety, not only for metastatic tumors and benign and malignant primary tumors, but also for vascular and functional pathology of the brain and spinal cord.

Planning personalized radiotherapy treatment involves many professionals who will choose the best technique and technology to choose the correct radiosurgery or radiotherapy.

¹ President of the Spanish Society of Neurology (SEN).

Introducción

El Hospital Ruber Internacional es centro de referencia para la atención integral del paciente neurooncológico. Dispone de todas las especialidades, tecnología de última generación para diagnóstico y tratamiento, y, lo más importante, profesionales sanitarios con formación, experiencia y dedicación primordial a esta patología.

Desde su creación hace más de 30 años, los Servicios de Oncología Radioterápica y Física Médica del Hospital Ruber Internacional, dirigidos en la última década por la Dra. Aurora Rodríguez y D. Francisco Fayos, respectivamente, han aunado conocimiento y experiencia profesional con equipamientos de vanguardia para ofrecer una asistencia sanitaria de excelencia.

Disponer de la última tecnología, con unidades de tratamiento exclusivas en oncología radioterápica, ha permitido a nuestro servicio ser pionero en la realización de técnicas de IMRT (radioterapia de intensidad modulada) con la unidad Varian 600, a principios de los años 2000, de técnicas de VMAT (intensidad volumétrica o arcoterapia) con la incorporación en

2010 del acelerador lineal Varian iX 2300 y las más avanzadas de radiocirugía (SRS) y radioterapia estereotáxica cerebral y extracraneal (SBRT o SABR), con la adquisición del primer CyberKnife (G4) en nuestro país en el año 2006.

En el momento actual, en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Ruber Internacional, un acelerador lineal Varian® de última generación y el modelo M6 de radiocirugía robótica CyberKnife® conforman el equipamiento de alta tecnología. Ambas unidades permiten realizar tratamientos con las técnicas de radioterapia más avanzadas; la elección de una u otra dependerá del tipo de tumor y siempre la que sea mejor para cada paciente.

Patología neurooncológica y radioterapia

Bajo el término de *tumores del sistema nervioso central (SNC)* se incluyen más de 120 tipos diferentes, localizados en cerebro o en médula espinal.

Cada año se diagnostican en España más de 5000 nuevos casos y, este aumento en la incidencia, se debe al avance en técnicas de imagen, que permiten un

mejor diagnóstico, y al progresivo envejecimiento de la población. Aparecen sobre todo en la edad pediátrica, pero también en torno a la 6.^a-7.^a década de la vida. En España, alrededor de 20 000 personas padecen algún tipo de tumor cerebral, que puede ser primario (benigno o maligno) o metastásico maligno (diseminado al cerebro desde otra localización tumoral).

Aunque suponen únicamente el 2% del total de tumores en el adulto (y el 15% en niños), los síntomas asociados tienen un alto impacto en la vida de quien los padece.

La oncología radioterápica es una especialidad esencial en el tratamiento de la patología neurooncológica. El uso de la radioterapia (incluyendo la técnica de radiocirugía), sola o en combinación con otras terapias, está indicada no solo para tratar tumores, sino también para otras enfermedades no tumorales, vasculares (como las malformaciones arteriovenosas o los cavernomas) y funcionales (neuralgia del trigémino, entre otras), localizadas a nivel del SNC. Entre los tumores, destacamos por su frecuencia e indicación de radioterapia los primarios malignos (glioblastoma multiforme, astrocitomas, oligodendrogliomas...), tumores primarios benignos (como meningiomas, neurinomas o adenomas hipofisarios...) y tumores secundarios o metastásicos.

Ante sospecha o confirmación de patología neurooncológica, el paciente es presentado de forma personalizada en el comité multidisciplinar y cada especialista en

esta área establece la mejor indicación y la secuencia en la que cada experto intervendrá, acompañando al paciente en todo su proceso.

Así pues, el manejo integral exige la participación de múltiples especialidades, con el objetivo de conseguir el control de la enfermedad. Los diagnósticos por imagen, histológico y molecular sentarán la indicación quirúrgica o la posibilidad de coordinar de forma precoz y en tiempo pertinente tanto los tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia como las nuevas indicaciones en el seno de ensayos clínicos.

Etapas en la planificación del tratamiento radioterápico

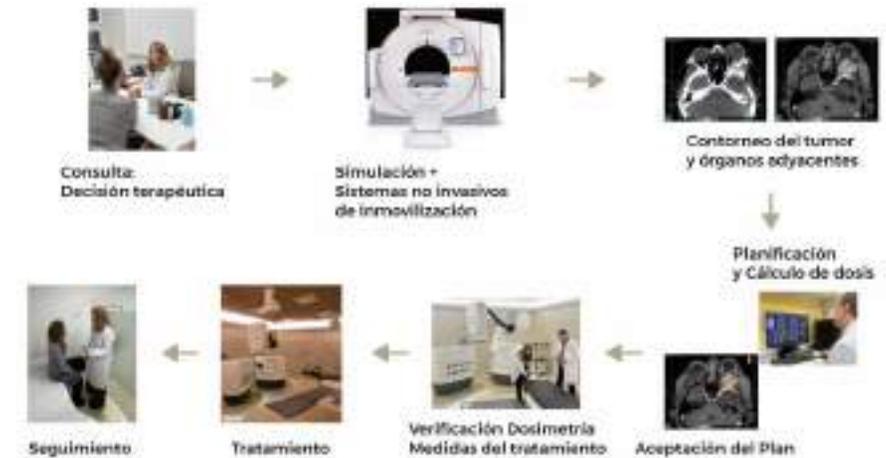
El objetivo de la radioterapia ha sido siempre y será administrar la dosis de radiación necesaria sobre la zona que queremos tratar (tumor, lecho quirúrgico, malformación arteriovenosa, etc.), con la mínima dosis en los tejidos sanos de alrededor. Los avances tecnológicos en el campo del diagnóstico por imagen y en el de oncología radioterápica y física médica nos permiten alcanzar este objetivo.

Para iniciar un tratamiento con radioterapia, previamente habrá que pasar por una serie de etapas consecutivas, en las que participa un equipo humano, integrado por oncólogos radioterápicos, radiofísicos, técnicos superiores en radioterapia/dosimetría y enfermería que, junto con el personal no sanitario, son indispensables para conseguirlo (figura 1).

Tabla 1. Patología neurooncológica tratada en oncología radioterápica HRI

Sistema de tratamiento	Indicaciones
VMAT- Arcoterapia	<ul style="list-style-type: none"> Glioblastoma multiforme Astrocitoma GI-III Oligodendroglioma Ependimoma Holocráneo profiláctico con protección de hipocampo Metástasis cerebrales
CyberKnife	<ul style="list-style-type: none"> Tumores malignos <ul style="list-style-type: none"> Metástasis cerebrales Reirradiación glioma Cordoma Ependimoma Tumores benignos <ul style="list-style-type: none"> Meningioma Neurinoma Adenoma de hipófisis Neurofibroma Melanocitoma Hemangioblastoma Hemangioma Patología Vascular <ul style="list-style-type: none"> Malformaciones arteriovenosas (MAV) Cavernomas Patología funcional <ul style="list-style-type: none"> Neuralgia del trigémino Patología del canal de la médula espinal Metástasis Meningioma Neurinoma Hemangioblastoma Ependimoma Neurofibroma Tumor desmoplásico Tumor fibroso solitario Cordoma MAV

Figura 1. Etapas en la planificación de un tratamiento de radioterapia externa



1. Consulta con el especialista de oncología radioterápica. Evaluación clínica y decisión terapéutica.

Consulta de enfermería. Se darán las pautas de preparación previa a la realización de la imagen en la zona de interés, así como el tratamiento de soporte y cuidados específicos.

2. Adquisición de imagen de tomografía computarizada (TC) con sistema específico de inmovilización. La posición en la que se realice será la misma en cada sesión de radioterapia. Utilizar sistemas no invasivos de inmovilización mediante máscaras termoplásticas, personalizadas y repositionables facilitará la comodidad del paciente y la reproducibilidad diaria.

3. Contorneo del tumor y órganos adyacentes. Delimitación de volúmenes de irradiación: Además de la imagen TC adquirida, la fusión con imágenes de resonancia (RM) funcional y PET/TC (tomografía de emisión de positrones) de última generación, disponibles en el Hospital Ruber Internacional, nos servirá para delimitar los tejidos que queremos tratar y los que debemos

proteger. Se prescribirá la dosis total y el número de sesiones a administrar.

4. Planificación del tratamiento y cálculo de dosis bajo la supervisión y aprobación de un radiofísico.

5. Evaluación y aceptación del plan por parte del oncólogo radioterápico. Verificación de la dosimetría clínica. Medidas del tratamiento. Además del control de calidad específico de paciente, el equipo de física médica realiza un control de calidad exhaustivo de todos los parámetros de las dos unidades de tratamiento del Servicio. De este modo, se podrán administrar los tratamientos de radioterapia a pacientes de forma segura y fiable.

Todos los pasos anteriores, necesarios para llegar al siguiente punto, configuran un tiempo de preparación que impide que el tratamiento se inicie al salir de la primera consulta. La dedicación de todos los que integramos los Servicios de Oncología Radioterápica y Física Médica del Hospital Ruber Internacional contribuye a que esa espera para el paciente sea la mínima posible.

Figura 2. Fila superior: 4 lesiones cerebrales en paciente con cáncer de mama. Fila inferior: Resultado a los 9 meses de tratamiento con radiocirugía con sistema CyberKnife

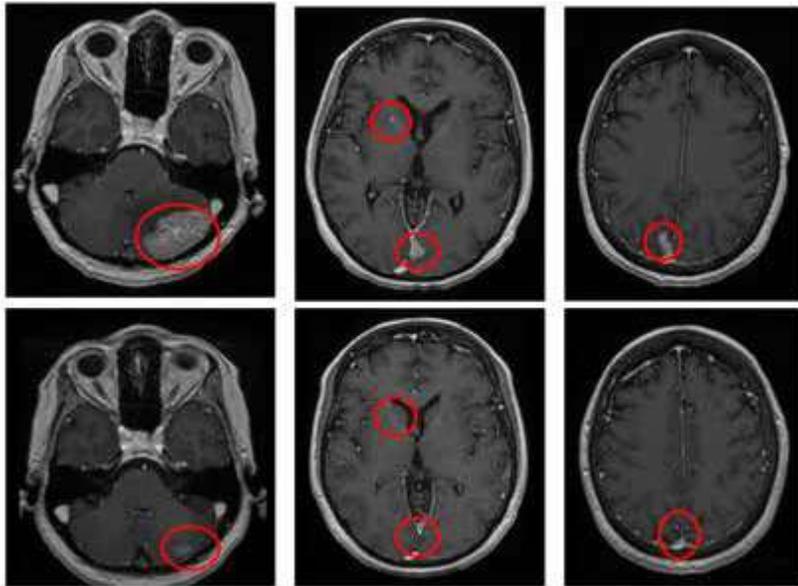
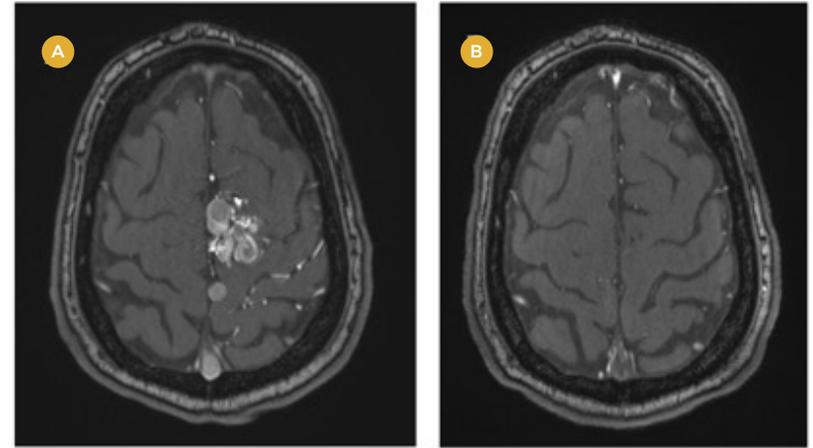


Figura 3. A) Malformación arteriovenosa (MAV). Se administraron 21Cy en 1 fracción. B) Respuesta de la MAV a los 36 meses



6. Inicio o puesta en tratamiento. Elegir la técnica y la unidad de tratamiento (acelerador lineal vs. CyberKnife) dependerá del tipo de tumor.

a. Acelerador lineal de última generación. En el tratamiento de muchos de estos tumores, la mejor técnica disponible es la arcoterapia o VMAT (*volumetric modulated arc therapy*), una forma avanzada de intensidad modulada, con la que se pueden administrar tratamientos muy precisos. La IGRT o radioterapia guiada por imagen (image guided radiotherapy) puede, además de verificar el posicionamiento o identificar cambios anatómicos del paciente, detectar cambios en los volúmenes irradiados que puedan afectar a la administración de la radioterapia. La combinación de ambas aumenta la precisión y exactitud de nuestros tratamientos.

b. CyberKnife, sistema de radiocirugía robotizada. Consta de un acelerador lineal montado sobre un brazo robótico, lo que permite más de 2000 posiciones diferentes de administrar el tratamiento. Específica para tratamientos avanzados de radiocirugía y radioterapia estereotáxica (SBRT) tanto cerebral como extracranial, permite hacer tratamientos de máxima precisión (milimétrica) en un número reducido de días, generalmente entre 1 y 5. El *tracking* o seguimiento del tumor en **tiempo real** permite detectar y corregir desplazamientos durante la sesión, es exclusivo de este sistema y, dada la

precisión, exactitud y seguridad que aporta, es de elección para numerosos tumores primarios benignos y malignos, lesiones metastásicas cerebrales y espinales de cualquier tumor primario, además de patología vascular y funcional. Para aquellos pacientes que ya han recibido radioterapia y que precisen un segundo tratamiento en la misma localización, el CyberKnife proporciona seguridad y buenos resultados en casos seleccionados.

7. Durante el tratamiento, las consultas médicas y de enfermería son esenciales para ver la evolución y para atender las necesidades específicas y de soporte del paciente y de sus familiares.

Este seguimiento continuará una vez finalizada la radioterapia, siendo fundamental para la valoración de la respuesta al tratamiento y la tolerancia del paciente (figuras 2 y 3).

Actividad asistencial

Disponer de esta tecnología avanzada en oncología radioterápica:

1. Ha convertido nuestro centro en referente para la realización de tratamientos de alta precisión, al incrementar en los últimos años su porcentaje respecto al total, como indicador de calidad y excelencia (49% del total de tratamientos del Servicio se realizan con técnicas de SRS/SBRT).

2. Se ha traducido en un mayor número de re-irradiaciones y retratamientos, muy superior al 25 % descrito en la literatura. Poder tratar de nuevo una zona que previamente ha recibido radioterapia es complicado si no se dispone de esta tecnología puntera.

3. Desde 2018, la radioterapia en localizaciones metastásicas es tan frecuente en nuestro servicio como lo son los tratamientos radioterápicos de tumores primarios, como el cáncer de mama, de pulmón y de próstata. La mitad de esas metástasis lo son en un contexto de oligometástasis (bajo número, reflejo de excelentes pruebas de diagnóstico) y en las que el tratamiento se realiza con técnicas de SRS/SBRT, transformando indicaciones paliativas clásicas en tratamientos con intención radical o curativa.

4. El manejo de estas técnicas ha permitido reducir los tratamientos holocraneales clásicos ante el diagnóstico de enfermedad metastásica cerebral y ser pioneros en la radiocirugía de lesiones cerebrales, no solo por número, sino también por volumen de tejido que permita realizar tratamientos seguros.

5. Como centro de referencia, en los últimos años se han incrementado las consultas de segunda opinión, que han establecido no solo la indicación o no de tratamiento, sino la mejor técnica adaptada a cada paciente.

6. Los tratamientos radioterápicos localizados en SNC representan entre el 18-20 % del total de tratamientos. En el primer semestre de este año, los tratamientos de SRS/SBRT son del 48 % del total, un porcentaje muy elevado en la actividad asistencial de nuestra especialidad. Todo ello redundando en mejores resultados oncológicos y en una mayor calidad de vida (tabla 1).

Investigación y docencia

Como miembros activos de los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica

(SEOR), NEURONCOR para tumores cerebrales y el grupo de SBRT y Radiocirugía, del que es coordinador el Dr. Rafael García, participamos en la definición de protocolos y estudios clínicos, impartiendo ponencias y moderando mesas de discusión en los congresos nacionales e internacionales tanto de nuestra especialidad como de aquellas con las que interaccionamos.

Un ejemplo de ensayos en los que participamos es el ensayo PREMER, cuya publicación en 2021 ha cambiado la práctica clínica, al demostrar que la irradiación craneal profiláctica (PCI) en cáncer de pulmón de células pequeñas, con protección del hipocampo, mantiene la función cognitiva.

Recibimos en el Servicio rotantes de la especialidad para formarse en estas técnicas avanzadas, y como profesor del Máster de Radiocirugía en SNC, el Dr. García ha colaborado en la formación teórica y práctica de 40 alumnos en los últimos 5 años.

El paciente en el centro de nuestra atención

Conscientes de la evolución de esta especialidad, que requiere una visión global y la participación de todos los implicados en el tratamiento del cáncer, desde la SEOR se ha creado la plataforma interdisciplinar de pacientes coordinada por la Dra. Aurora Rodríguez, que tiene como objetivo el de la propia sociedad, esto es, la atención centrada en el paciente. Facilitar, así, su participación, conocer sus inquietudes y cuáles son sus necesidades son los primeros pasos para saber en qué podemos ayudarles a ellos, a sus familias y cuidadores. Queremos dar visibilidad, formar e informar sobre nuestra especialidad, esa radioterapia del siglo XXI, moderna, accesible y de excelencia, que tantos avances ha experimentado en los últimos años y, todo ello, en los distintos foros en los que los pacientes participen.

Por tanto, es muy importante en nuestra práctica la humanización de la oncología radioterápica, y aquellos pacientes que valoran su experiencia con nosotros, NPS (*net promoter score*) de 95,77, nos reafirman que el camino de la excelencia es el paciente en el centro de nuestra atención.



Radiocirugía Gamma Radiocirugía con Gamma Knife: avances y aplicaciones en la irradiación del sistema nervioso central

El Hospital Ruber Internacional cuenta con una muy larga experiencia en el uso de la radiocirugía con Gamma Knife (RCGK) para el tratamiento de patología en el sistema nervioso central: tumores cerebrales benignos y malignos, patología vascular e indicaciones funcionales. Los resultados clínicos son excelentes, destacando también la baja toxicidad de la técnica.

Autora

Nuria Esther Martínez Moreno¹

Revisión

Roberto Martínez Álvarez²

Palabras clave

radiocirugía, gamma knife, sistema nervioso central, tumor cerebral, patología funcional.

neurogamma.rbi@ruberinternacional.es
neurocirugiasec.rbi@ruberinternacional.es

¹Médico especialista, adjunto de la Unidad de Radiología Gamma y Neurocirugía Funcional.

²Médico especialista, jefe de la Unidad de Neurocirugía Funcional y Radiocirugía del Hospital Ruber Internacional.

Resumen

La radiocirugía con Gamma Knife (RCGK) es una técnica de tratamiento no invasiva que utiliza radiación con un sistema de localización estereotáctico para garantizar la alta precisión y exactitud, y con muy baja dosis periférica para garantizar los mínimos efectos secundarios. El Hospital Ruber Internacional fue pionero en España en el uso de esta técnica, y desde 1993 se han tratado 8500 casos.

Abordamos en este artículo las distintas patologías, no solo oncológicas, tratadas en nuestra unidad mediante radiocirugía exclusiva o combinada con cirugía u otras opciones terapéuticas: tumores cerebrales benignos y malignos, especialmente metástasis, patología vascular como malformaciones arteriovenosas y trastornos funcionales que incluyen casos de movimientos anormales, dolor, epilepsia y problemas psiquiátricos seleccionados.

La RCGK cuenta con la trayectoria más larga en radiocirugía cerebral y con el mayor número de publicaciones científicas al respecto. Tras una experiencia de más de 30 años, los excelentes resultados de los pacientes tratados en el Hospital Ruber Internacional se corresponden con los reportados a nivel internacional.

Abstract

Gamma Knife radiosurgery is a non-invasive treatment technique that uses radiation with a stereotactic localization system to guarantee high precision and accuracy and with a very low peripheral dose to guarantee minimum side effects. The Ruber International Hospital was a pioneer in Spain in the use of this technique, and has treated 8500 cases since 1993.

In this article we address the different pathologies, not limited to oncological pathologies, our unit has treated by radiosurgery or in combination with surgery or other therapeutic options: benign and malignant brain tumors, especially metastases, vascular pathology such as arteriovenous malformations and functional disorders including cases of abnormal movements, pain, epilepsy and selected psychiatric problems.

GKRS has the longest track record in brain radiosurgery and the largest number of scientific publications. After more than 30 years of experience, the excellent results of the patients treated at Ruber International Hospital are on par with any reported internationally.

Introducción

La radiocirugía estereotáctica es un concepto propuesto por el Dr. Lars Leksell, quien desarrolló el sistema Gamma Knife en 1968. Es una técnica no invasiva que utiliza un sistema de localización estereotáctica para garantizar la alta precisión y exactitud de la irradiación en el sistema nervioso con muy baja dosis periférica, lo que nos asegura unos mínimos efectos secundarios. Se utiliza para enfermedades del sistema nervioso central (SNC): tumores cerebrales benignos y malignos, especialmente metástasis, patología vascular como malformaciones arteriovenosas y trastornos funcionales que incluyen casos de movimientos anormales, dolor, epilepsia y psiquiátricos. En el Hospital Ruber Internacional se empezó a utilizar en 1993. Ha sido un centro pionero y el único en España que utilizaba este sistema hasta hace 2 años. Hasta el momento se han tratado 8500 pacientes, con excelentes resultados, lo que corrobora la experiencia internacional (tabla 1).

Esta técnica representa un avance en neurocirugía y oncología, y minimiza los riesgos en comparación con la cirugía tradicional y la radioterapia convencional.

Sistema de irradiación

El sistema Gamma Knife Icon® de radiocirugía es un dispositivo que utiliza de cientos a miles de haces de radiación gamma procedentes de fuentes de Co60. Estos haces convergen en un objetivo cerebral para frenar su crecimiento, reducir su tamaño o controlar diversos síntomas. Permite una alta dosis en el objetivo y dosis mínimas en los tejidos circundantes, limitando los riesgos en tejido sano, incluyendo la aparición de tumores radioinducidos (1). Se realiza en un día, usando un marco estereotáctico o una máscara termoplástica. Pero también se puede fraccionar, aunque pocos pacientes requieren varios días de tratamiento (figura 1).

La localización del objetivo se basa en la estereotaxia (coordenadas tridimensionales para localizar estructuras en el cerebro), utilizando las técnicas de imagen avanzadas necesarias: resonancia magnética, tomografía computarizada, arteriografía cerebral o PET. El marco estereotáctico, fijado con anestesia local, garantiza la inmovilización durante el procedimiento. El desarrollo informático y los potentes softwares utilizados permiten realizar la planificación en un tiempo de 30-90 minutos. El equipo de trabajo es multidisciplinar (neurocirujanos, oncólogos radioterápicos y físicos médicos, con el apoyo de otros especialistas cuando se requiera). Al ser una técnica no invasiva y realizarse en un día, tiene un impacto mínimo en la actividad diaria del paciente.

La RCGK tiene también una dosis mínima de irradiación al resto del cuerpo, lo que se ha demostrado importante al valorar el riesgo de tumores radioinducidos, que es casi nulo en esta técnica, 0,33 %, lo que reduce los

Figura 1. Sistema Gamma Knife Icon® del Hospital Ruber Internacional: arriba, tratamiento con marco estereotáctico y bajo anestesia general en un niño; abajo a la derecha, tratamiento fraccionado con máscara termoplástica; abajo a la izquierda, tratamiento en sesión única mediante marco estereotáctico



valores de riesgo estimado respecto a otras técnicas hasta en un 50 % (2).

Aplicaciones clínicas

La RCGK tiene un gran número de indicaciones, cada vez más amplia (figura 2).

1. Tumores cerebrales benignos

Destacan por frecuencia los meningiomas. Son los tumores intracraniales primarios más frecuentes en adultos. La mayoría son benignos, aunque un 3 % son grado 2-3 de la OMS, atípicos y anaplásicos. Al crecer en las meninges, pueden encontrarse en cualquier localización cerebral y producen síntomas muy variados. El tratamiento clásico incluye cirugía, radiocirugía o una combinación de ambas. Este enfoque combinado que usa la radiocirugía para tratar el tumor residual es cada vez más frecuente, como en otras patologías. Se debe tener en cuenta esta opción antes de planificar la intervención de lesiones grandes en regiones complicadas donde una resección completa puede dejar importantes secuelas. Los resultados de la RCGK dependen del tamaño y grado de las lesiones. Para meningiomas grado 1, el control mediante radiocirugía es similar al de las cirugías más completas (83-92 % a los 10 años de seguimiento). La posibilidad de afectación de estructuras vecinas con RCGK son muy bajas, un 3-10 % (3). La preservación de la

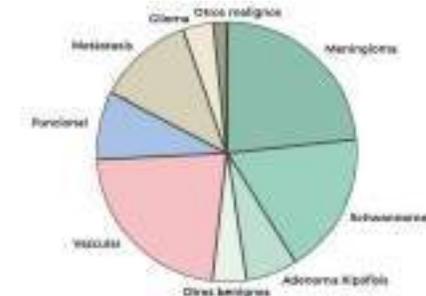
función neurológica, sobre todo en meningiomas de base de cráneo donde se implican los pares craneales e importantes estructuras vasculares que dificultan la cirugía, es >90 % y mejoran los síntomas previos y, por tanto, la calidad de vida, en un 40 % de pacientes. Recientes trabajos recogen en los casos de diagnóstico casual de meningioma, asintomáticos, mejor evolución si se tratan antes de aparecer clínica asociada en lugar de realizar vigilancia (4).

Los segundos tumores benignos más tratados con radiocirugía son los schwannomas, tumores de las células que rodean a los nervios craneales y que suelen debutar con neuropatía del nervio afecto (figura 3). Los más frecuentes son los del nervio estatoacústico o el foramen yugular que afectan a pares bajos. La cirugía implica importantes toxicidades, aunque la morbilidad con la microcirugía disminuye. Pero la RCGK es una alternativa con gran control en schwannomas vestibulares a largo plazo, con tasas de control superiores al 95 % a más de 15 años de seguimiento y mantiene la audición en el 50 % de los casos. La preservación del nervio facial requiere la capacidad de la RCGK de irradiar muy poco los tejidos vecinos, y logra reducir la afectación facial a menos de <1 %. Similares resultados se obtienen para schwannomas de otras localizaciones (5).

Otros tumores benignos son los adenomas de hipófisis (figura 3). Pueden ser no funcionantes y, si son grandes, comprimir la cercana vía óptica. En ese caso el tratamiento, si es posible, es la resección para descomprimir esta estructura. La radiocirugía como complemento para los restos de difícil extirpación, o para casos de tumores pequeños o donde la cirugía no es de elección, ofrece un control de estas lesiones superior a un 95 % con un 30 % de nuevos déficits hormonales y 1-2 % de neuropatía (6). En el caso de adenomas secretores, el problema es que producen en exceso alguna hormona, con serias repercusiones clínicas a medio y largo plazo. Si el control de esta sobreproducción no se alcanza con la cirugía o con fármacos, o estos no se toleran, la radiocirugía es la opción, pero requiere dosis de radiación más elevadas de lo habitual. Por ello es especialmente importante una técnica precisa y que preserve estructuras periféricas. El control hormonal con RCGK es 55-65 % a 10 años en el hipercortisolismo (enfermedad de Cushing), acromegalia por exceso de GH e hiperprolactinemia (7).

Otros tumores benignos son: paragangliomas, craneofaringiomas, hemangiomas, quistes de Rathke... (8). Y se podrían incluir los astrocitomas pilocíticos con supervivencia de más del 90 % a 10 años.

Figura 2. Distribución de los tratamientos realizados en el Hospital Ruber Internacional desde el año 1993 hasta la actualidad



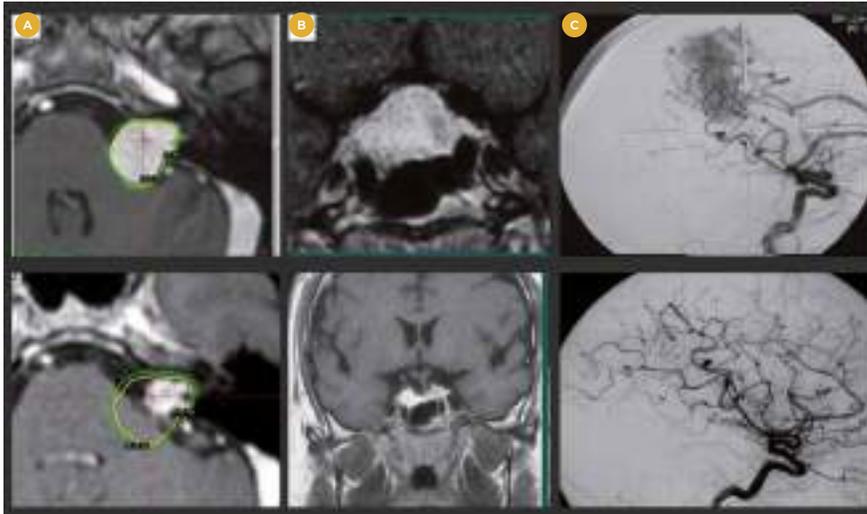
2. Tumores malignos

La mayor parte son metástasis. Las metástasis cerebrales suponían un pronóstico fatal a corto plazo hasta unas décadas. Su tratamiento se limitaba a radioterapia holocraneal: irradiar toda la cabeza con una dosis baja que tolerara el SNC y que solo retrasaba la evolución un tiempo. Con la radiocirugía surgió la opción de tratar estas lesiones de forma radical, con una dosis adecuada, además de poder tratar múltiples lesiones. Importante, dado que, con los avances en diagnóstico por imagen, la mitad de los pacientes tenía más lesiones cerebrales de las inicialmente diagnosticadas. Este paso, junto con las mejoras en la cirugía, fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica y tratamientos de soporte, ha cambiado ese fatal pronóstico dando la oportunidad de largas supervivencias a muchos de estos pacientes.

La técnica Gamma Knife es el tratamiento de referencia para la radiocirugía de las metástasis cerebrales. La tasa de control local es de 85-95 %. La preservación del parénquima cerebral sano es prioritaria, no solo para evitar problemas neurológicos, sino para poder reirradiar en caso de recurrencia. Se utiliza también como parte de protocolos combinados con cirugía, tanto sobre el lecho quirúrgico como previa a la extirpación para mejorar la supervivencia y prevenir la diseminación (9).

En el resto de tumores malignos, como los gliomas de alto grado, el tratamiento primario incluye la cirugía, la radioterapia fraccionada y la quimioterapia. La radiocirugía se reserva para recidivas, cuando se requiere volver a radiar con dosis altas, pero hay que preservar integridad del tejido periférico.

Figura 3. Ejemplos de tratamientos con el sistema Gamma Knife Icon® del Hospital Ruber Internacional: en la fila superior, imagen del tratamiento; en la fila inferior, imagen del seguimiento. A. Schwannoma del VIII par craneal. B. Adenoma de hipófisis. C. Malformación arteriovenosa



3. Patología vascular

Las malformaciones arteriovenosas (MAV), anomalías en la vascularización cerebral, pueden causar síntomas por irritación cerebral o por isquemia al atraer el flujo hacia ellas (figura 3). Pero el mayor problema es el riesgo de ruptura de las mismas y hemorragia, que va incrementándose cada año. El tratamiento incluye cirugía, embolización y/o radiocirugía, en función de múltiples parámetros, y sin unas claras indicaciones que llevan a individualizar cada decisión. Los resultados dependen mucho de la experiencia de los equipos médicos. Las MAV grandes o de alto riesgo de sangrado, si es posible, suelen embolizarse. Si no es posible o queda un resto, se realiza la radiocirugía. En MAV pequeñas, de bajo riesgo de sangrado, que no requieren un tratamiento urgente, aunque se puedan embolizar, se recomienda la RCGK por sus menores efectos adversos y excelentes resultados. La radiocirugía induce el cierre gradual de las MAV disminuyendo el riesgo de sangrado en un 60-80 % de casos. De no conseguir el cierre completo, se puede reirradiar el resto, pues con RCGK la periferia no ha recibido una dosis de radiación que suponga mayor toxicidad. La aparición de síntomas neurológicos o empeoramiento de los previos por la RCGK varía del 3-20 %, siendo

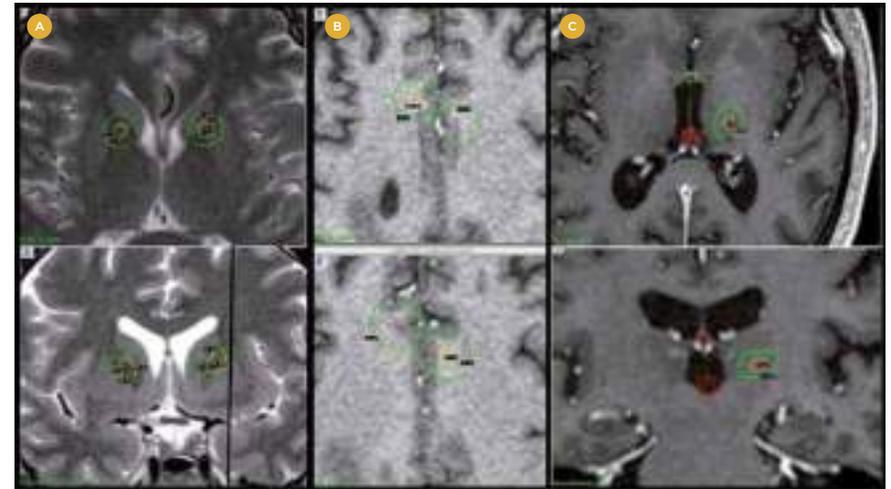
en nuestra serie del 3,8 %, incluyendo las reirradiaciones (10).

La RCGK se utiliza también para las fistulas, carótido-cavernosas o durales, y para los cavernomas. Para estos últimos se requiere una dosis menor, lo que junto con la gran caída de dosis que proporciona la Gamma Knife permite tratar lesiones en zonas críticas, como el tronco cerebral o los ganglios basales con disminución de las posibilidades de sangrado hasta un 0,19 anual y una tasa de complicaciones transitorias del 3 % (11).

4. Patología funcional

La más tratada es la neuralgia del trigémino: crisis de dolor facial paroxístico en el territorio del nervio trigémino. A veces responde inicialmente a la medicación, pero con el tiempo en una gran parte de pacientes se complica la evolución del cuadro, con mala respuesta a la medicación, no siempre bien tolerada, y su vida cotidiana se ve notablemente afectada. Las opciones quirúrgicas no están exentas de riesgos y de altas tasas de recidivas. La irradiación del nervio mejora el dolor llegando a permanecer sin crisis hasta en más del 80 % de casos con seguimiento de más de 7 años en nuestra serie, la mayoría sin medicación (12).

Figura 4. Ejemplos de tratamientos funcionales: A. Capsulotomía. B. Cingulotomía. C. Talamotomía a nivel del núcleo ventral intermedio (VIM) del tálamo para el temblor



Puede aparecer hipoestesia facial en el 20-30 % de pacientes, bien tolerada. Con el sistema Gamma Knife es muy poco probable, <1 %, la aparición de anestesia dolorosa. Esta es una temida complicación, pues se trata de un dolor paradójico severo en el área de pérdida marcada o total de sensibilidad. Este tipo de dolor es hasta veinte veces más frecuente en pacientes con esclerosis múltiple, donde se puede aplicar la RCGK con la seguridad de proteger adecuadamente el tronco cerebral que suele presentar desmielinización.

La neuralgia del nervio glossofaríngeo, algunas cefaleas en racimos, las cefaleas tipo SUNCT y dolores faciales atípicos pueden tratarse también mediante RCGK (13).

En el dolor intratable, de origen central, el objetivo es un núcleo en el tálamo y la dosis requerida hasta diez veces mayor que la utilizada en patología benigna. Se debe utilizar un sistema como la RCGK para evitar la irradiación del resto del tálamo, lo que tendría consecuencias graves. La mejora del dolor es del 50 % y la posibilidad de edema periférico <1 %, generalmente transitorio. Lo mismo ocurre con el temblor, donde el objetivo es también el tálamo y con esta técnica la toxicidad es mínima, importante al tratarse de pacientes mayores, y se controla esta invalidante clínica en un 80 % de pacientes (14) (figura 4).

Dentro de la patología funcional, cuando fracasa el tratamiento farmacológico, se tratan también trastornos como la epilepsia, incluyendo los hamartomas hipotalámicos, que generan también déficit cognitivo y agresividad en niños.

En patología funcional la radiocirugía precisa de un tiempo variable, pueden ser varios meses, para ejercer su acción.

5. Trastornos psiquiátricos

Hay un grupo de pacientes con patologías tratadas en el ámbito de la psiquiatría que acaban sufriendo importantes limitaciones en su vida, con repercusión familiar y profesional. Su tratamiento médico y conductual no siempre obtiene resultados. La cirugía y la radiocirugía ofrecen una alternativa efectiva y segura.

La RCGK utiliza altas dosis de radiación y, desde hace tiempo, se postula que, más que un efecto destructivo del tejido, con esta técnica se produce una modulación de la función de determinados núcleos y tractos nerviosos para modificar circuitos neuronales que dan lugar a anomalías en el comportamiento. Se utiliza en los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC), donde un 70 % presentan una respuesta completa de sus síntomas (16). También en la depresión, la ansiedad nerviosa y la agresividad presente en diferentes

trastornos, como autismo o esquizofrenia, donde los pacientes tratados mejoran en este aspecto, incrementándose su bienestar físico y relación con el medio, lo que facilita a familias y cuidadores la convivencia con este problema (15).

El tratamiento de estos pacientes requiere condiciones estrictas, como indicación de tratamiento por dos psiquiatras independientes, cronicidad en los síntomas y fracaso de las terapias previas indicadas. Se requieren especialistas en psicocirugía para la determinación de los objetivos anatómicos del tratamiento (el cíngulo, la amígdala o la cápsula interna) y una técnica como la RCGK que proteja estas estructuras de la excesiva irradiación periférica (figura 4).

Conclusión

Desde hace unas décadas, la radiocirugía ha modificado las líneas de actuación clásicamente quirúrgicas en el tratamiento de patología en el SNC. La RCGK sigue

siendo la técnica más precisa y exacta para la realización de radiocirugía cerebral. Supone en muchos casos una alternativa a la cirugía convencional, con menos riesgo y menor tiempo de recuperación. En otros casos es la primera opción de tratamiento por indicación o por la imposibilidad de realizar una cirugía. La caída de dosis en los tejidos periféricos y sanos en RCGK es la mayor de los sistemas de radiocirugía actuales, lo que implica una mayor seguridad y bajos efectos secundarios, esenciales en tratamientos del SNC, ya que permiten aplicar altas dosis en el objetivo del tratamiento sin dañar al resto de estructuras y aumentar las tasas de éxito del procedimiento.

A medida que la tecnología continúa avanzando, la RCGK sigue mejorando en términos de precisión y eficacia, acompañada del desarrollo en las técnicas de imagen y los sistemas de planificación. Esto permite ampliar significativamente el alcance de esta tecnología, ofreciendo nuevas indicaciones terapéuticas y esperanza a quienes padecen enfermedades cerebrales complejas.

Bibliografía

- Wolf A, Naylor K, Tam M, Habibi A, Novotny J, Liščák R, et al. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):159-64.
- Padrick I, Cameron A, Dimitriadis A. Extracranial dose and the risk of radiation-induced malignancy after intracranial stereotactic radiosurgery: is it time to establish a therapeutic reference level? *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163(4):971-79.
- Santacrocce A, Waller M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C, et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery.* 2012;70(1):32-9.
- Mantzziaris G, Pikiš S, Samanci V, Peker S, Nabeel AM, Reda WA, et al. Stereotactic radiosurgery versus active surveillance for asymptomatic, skull-based meningiomas: an international, multicenter matched cohort study. *J Neurooncol.* 2022;156(3):509-18.
- Kano H, Meola A, Yang HC, Guo WY, Martínez-Alvarez R, Martínez-Moreno N, et al. Stereotactic radiosurgery for jugular foramen schwannomas: an international multicenter study. *J Neurosurg.* 2018;129(4):928-36.
- Cordeiro D, Xu Z, Mehta GU, Ding D, Vance ML, Kano H, et al. Hypopituitarism after Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas: a multicenter, international study. *J Neurosurg.* 2018;131(4):1188-96.
- Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, Kano H, Sisteron N, Su YH, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4284-91.
- Gandia-González ML, Kusak ME, Moreno NM, Sarraga JC, Rey G, Álvarez RM. Jugulotympanic paragangliomas treated with Gamma Knife radiosurgery: a single-center review of 58 cases. *J Neurosurg.* 2014 Nov;121(5):158-65.
- Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1040-48.
- Pauli L, Casasco A, Kusak ME, Martínez N, Rey G, Martínez R. Results for a series of 697 arteriovenous malformations treated by gamma knife: influence of angiographic features on the obliteration rate. *Neurosurgery.* 2014;75(5):568-85; discussion 582-3.
- López-Serrano R, Martínez NE, Kusak ME, Quirós A, Martínez R. Significant Hemorrhage Rate Reduction after Gamma Knife Radiosurgery in Symptomatic Cavernous Malformations: Long-Term Outcome in 95 Case Series and Literature Review. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(6):369-78.
- Martínez Moreno NE, Gutiérrez-Sarraga J, Rey-Portolés G, Jiménez-Huete A, Martínez Álvarez R. Long-Term Outcomes in the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia by Gamma Knife Radiosurgery: A Retrospective Study in Patients With Minimum 2-Year Follow-up. *Neurosurg.* 2016;79(6):879-88.
- Lara-Almunia M, Moreno NEM, Sarraga JC, Álvarez RM. Gamma Knife radiosurgery and refractory glossopharyngeal neuralgia: a single-center series with long-term follow-up. *Neurosurg Rev.* 2022;45(1):525-31.
- Martínez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg.* 2018 Feb 23;130(2):589-600.
- Torres CV, Martínez N, Ríos-Lago M, Lara M, Álvarez-Linera J, Cabanyes J, et al. Surgery and Radiosurgery in Autism: A Retrospective Study in 10 Patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2021;99(6):474-83.
- Spatola C, Martínez-Alvarez R, Martínez-Moreno N, Rey G, Linera J, Ríos-Lago M, et al. Results of Gamma Knife anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: results in a series of 10 consecutive patients. *J Neurosurg.* 2018;131(2):376-83.



Radiodiagnóstico Astrocitoma con mutación de IDH y CDKN2A: diagnóstico y seguimiento con RM

Autor

Juan Álvarez-Linera Prado¹

Revisión

Juan Carlos Percovich Hualpa²

Palabras clave

glioma, perfusión, difusión, espectroscopia, FLAIR mismatch.

jalinera@ruberinternaciona.es

¹Médico especialista, jefe de Equipo del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Ruber Internacional.

²Médico especialista, jefe de Equipo del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Ruber Internacional.

Resumen

La resonancia magnética (RM) es una herramienta fundamental en la evaluación de los tumores cerebrales, ya que permite no solo determinar la localización y tamaño del tumor, sino también valorar su interacción con estructuras cerebrales adyacentes. Esto es particularmente importante en los gliomas, debido a su carácter infiltrativo que puede comprometer áreas funcionales críticas. A través de secuencias específicas de imagen, como la resonancia magnética potenciada en difusión y la RM de perfusión, es posible identificar características esenciales del tumor, incluyendo la presencia de necrosis, el grado de celularidad, la vascularización y la extensión del tumor hacia tejidos circundantes. Además, la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) proporciona información sobre el perfil bioquímico de los tumores. La resonancia magnética funcional (fMRI) y la tractografía también desempeñan un papel crucial, ya que permiten visualizar las áreas del cerebro que controlan funciones motoras y cognitivas, lo que es fundamental para la planificación de intervenciones quirúrgicas y para prever posibles déficits postoperatorios.

El diagnóstico de gliomas ha mejorado considerablemente gracias a la integración de técnicas histológicas, moleculares y genéticas que complementan la evaluación clínica y por imagen. Las técnicas moleculares, como la inmunohistoquímica, facilitan la identificación de proteínas en las células tumorales, lo que contribuye a su subclasificación y proporciona información sobre su origen. Por otro lado, las herramientas genéticas, que incluyen análisis de mutaciones y alteraciones cromosómicas, permiten identificar perfiles moleculares específicos. La combinación de estas técnicas, junto con la RM y otras modalidades de imagen, ha elevado la precisión diagnóstica y ha optimizado el enfoque terapéutico en gliomas, favoreciendo intervenciones más efectivas y mejorando los resultados clínicos para los pacientes.

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is a fundamental tool in the evaluation of brain tumors, as it allows not only the determination of the location and size of the tumor, but also the assessment of its interaction with adjacent brain structures. This is particularly important in gliomas, due to their infiltrative nature that can compromise critical functional areas. Certain imaging methods, such as diffusion-enhanced MRI and perfusion MRI, make it possible to identify essential features of the tumor, including the presence of necrosis, the degree of cellularity, vascularization and tumor extension into surrounding tissues. In addition, magnetic resonance spectroscopy (MRS) provides information on the biochemical profile of tumors. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and tractography also play a crucial role, as they allow visualization of the areas of the brain that control motor and cognitive functions, which is essential for planning surgeries and for anticipating possible postoperative deficits.

The diagnosis of gliomas has improved considerably thanks to the integration of histological, molecular, and genetic techniques that complement clinical and imaging evaluation. Molecular techniques, such as immunohistochemistry, help identify proteins in tumor cells, which contributes to their precise classification and provides information on their origin. On the other hand, genetic tools, which include analysis of mutations and chromosomal alterations, allow the identification of specific molecular profiles. The combination of these techniques, together with MRI and other imaging methods, has increased diagnostic accuracy and optimized therapies for gliomas, favoring more effective interventions and improving clinical outcomes for patients.

Introducción

La resonancia magnética (RM) se ha consolidado como una herramienta esencial en la investigación y el manejo clínico de los gliomas, un tipo de tumor cerebral que se origina en las células gliales, las cuales tienen un papel crucial en el soporte y la protección de las neuronas. Los gliomas se caracterizan por su comportamiento agresivo y su capacidad de infiltrarse en el tejido cerebral circundante, lo que los convierte en una de las formas más desafiantes de tumores cerebrales tanto en términos de diagnóstico como de tratamiento.

La RM es fundamental para la detección temprana de los tumores cerebrales, la evaluación de su tamaño y localización, y la valoración de su interacción con las estructuras cerebrales adyacentes (1). Esto es particularmente importante, ya que muchos gliomas crecen de forma infiltrativa y pueden afectar áreas críticas del cerebro que controlan funciones motoras, cognitivas y sensoriales.

Una de las principales ventajas de la RM es su capacidad para diferenciar entre diversos tipos de tejido cerebral, lo que ayuda a caracterizar los tumores cerebrales. Además, mediante el uso de secuencias específicas de imágenes, como la RM potenciada en difusión y la RM de perfusión, se pueden identificar características clave del tumor, como la presencia de necrosis, el grado de celularidad y vascularización, y la extensión en los tejidos cercanos (2). Otro avance significativo es el uso de la espectroscopia por resonancia magnética, que permite analizar el perfil bioquímico de los tumores. Esta técnica puede ayudar a distinguir entre gliomas de diferentes grados de malignidad al identificar metabolitos específicos asociados con el crecimiento tumoral y el comportamiento invasivo (3). La resonancia magnética funcional (RMf) y la tractografía también juegan un papel importante al permitir la visualización de las áreas cerebrales responsables de funciones cognitivas y motoras y sus conexiones, lo que ayuda a planificar intervenciones quirúrgicas y a predecir posibles déficits postoperatorios (4).

El diagnóstico de los gliomas ha avanzado significativamente en los últimos años gracias al uso de técnicas histológicas, moleculares y genéticas, que complementan la evaluación clínica y de imagen. La histología, que examina las características microscópicas de los tejidos tumorales, permite clasificar los gliomas según su morfología y grado de malignidad, proporcionando información esencial sobre el comportamiento tumoral. Por otro lado, las técnicas moleculares, como la inmunohistoquímica, permiten identificar proteínas específicas en las células tumorales, lo que ayuda a subclasificar los gliomas y a obtener datos sobre su origen y agresividad (5). Además, las herramientas genéticas, como el análisis de mutaciones y alteraciones cromosómicas, permiten identificar perfiles

moleculares característicos de los gliomas, lo que facilita no solo el diagnóstico preciso, sino también la predicción del pronóstico y la personalización de los tratamientos (6). Estas técnicas, en conjunto con la resonancia magnética y otras modalidades de imagen, han mejorado la precisión diagnóstica y el enfoque terapéutico en pacientes con gliomas, permitiendo un manejo más eficaz y dirigido.

Caso clínico

Mujer de 34 años que acude por cefalea con signos de alarma. Se realiza RM que muestra un proceso expansivo en región temporosilviana derecha de bordes mal definidos con señal homogénea discretamente hipointensa en las secuencias T1 e hiperintensa en T2 y FLAIR. En la secuencia FLAIR se observa señal más hiperintensa en el borde de la lesión que en el centro, mientras que en la secuencia T2 la señal es homogéneamente hiperintensa. Esta discrepancia entre la señal en FLAIR y T2 se conoce como "signo del *mismatch* en FLAIR". Se realiza estudio postcontraste que no evidencia realce significativo. No hay signos de edema vasogénico ni realce postcontraste. En las secuencias de difusión, no se observan áreas de restricción significativa, tanto en la región central como en la periferia del tumor. Las secuencias de perfusión muestran un volumen sanguíneo regional tumoral similar al de la sustancia blanca normal. En la espectroscopia, se observa discreta disminución del pico de NAA y discreto aumento de los picos de Cho y ml, sin picos prominentes en las frecuencias de lípidos libres y lactato.

En cuanto a la interpretación de las secuencias estructurales, la ausencia de realce postcontraste y edema vasogénico, así como de microhemorragias y realce postcontraste, se consideran signos clásicos que sugieren baja agresividad, aunque la especificidad es baja, ya que, por ejemplo, hasta el 30 % de las lesiones de bajo grado pueden presentar algún grado de realce postcontraste y no todos los gliomas de alto grado lo presentan. Sin embargo, el signo del *mismatch* en FLAIR se ha descrito recientemente en relación con la mutación de IDH, que constituye un indicador mayor para la clasificación de los gliomas: los gliomas sin mutación de IDH (IDH *wild type*) se clasifican siempre como grado 4. La especificidad de este signo para detección de mutación de IDH se ha reportado como mayor del 90 % (7,8).

La restricción de la difusión (disminución del coeficiente de difusión o ADC) está relacionada con la densidad celular, que es mayor en gliomas de alto grado, aunque puede haber otros factores que aumenten o disminuyan el ADC, como la necrosis, el sangrado o el edema vasogénico (9). A pesar de la variabilidad, en tumores de señal homogénea la existencia de restricción de la difusión es un signo de sospecha de agresividad (10).

Figura 1. Cortes axiales, sagitales y coronales con secuencias T1 (a), T2 (e), FLAIR (b, d) y T1 postcontraste (c, f). Se observa masa en el lóbulo temporal derecho con discreta extensión a región silviana, área de ganglios basales y región frontobasal. No hay edema vasogénico ni realce postcontraste. En la secuencia T2 el tumor presenta señal hiperintensa y homogénea, mientras que en la secuencia FLAIR la señal es isointensa en el centro e hiperintensa en la periferia; esta discrepancia entre la señal en T2 y FLAIR se conoce como signo del *mismatch* en FLAIR.

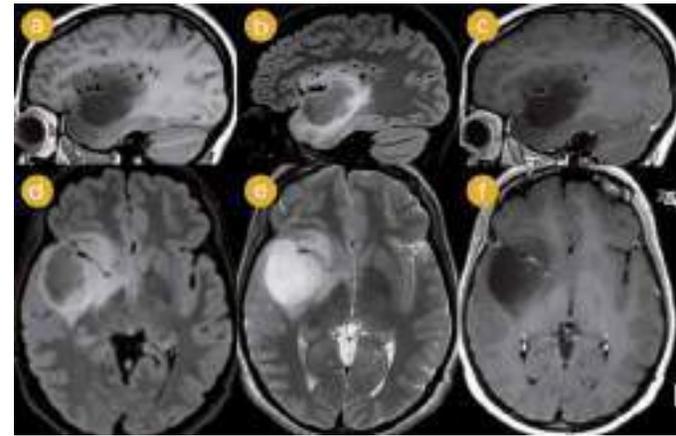


Figura 2. Estudio de difusión (a, imagen potenciada en difusión [DWI]; b, imagen de coeficiente de difusión [ADC]), perfusión (c, d) y espectroscopia (e). Se observa disminución de señal en la imagen de DWI y aumento del ADC que indica que no hay áreas de restricción de difusión. Las imágenes de perfusión muestran un flujo sanguíneo regional (FSR) similar al de la sustancia blanca normal, que indican que no hay zonas de aumento significativo del FSR en el tumor. En la espectroscopia se observa disminución moderada del pico de NAA y discreto aumento de los picos de Cho y ml, así como un pequeño pico de lactato.

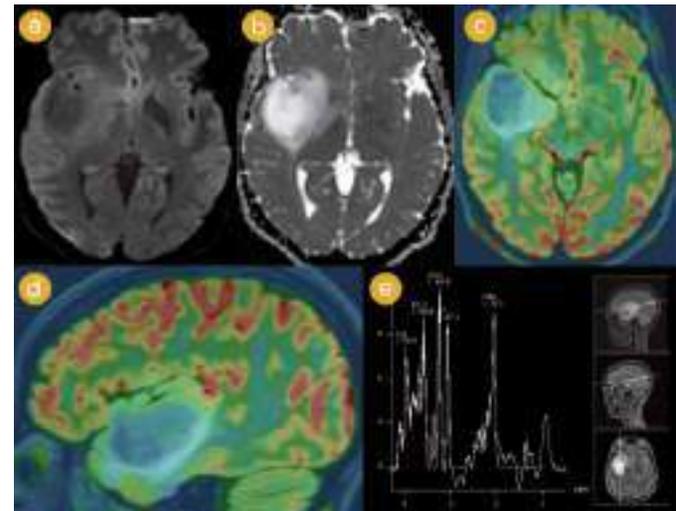
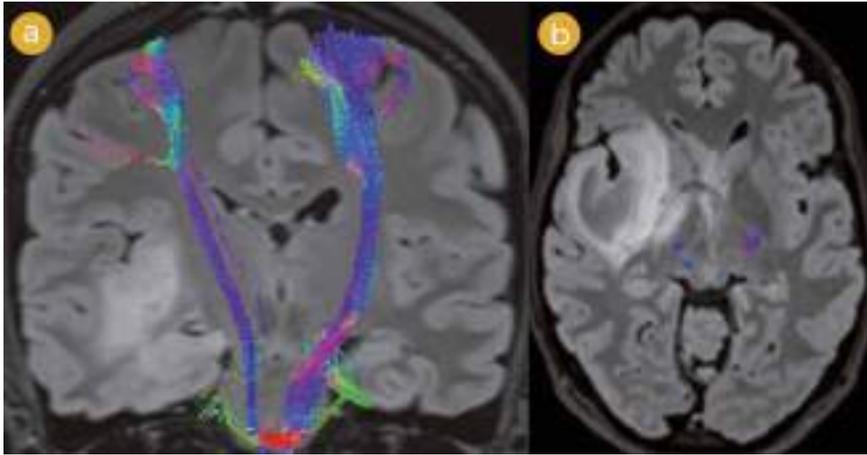


Figura 3. Tractografía corticoespinal bilateral fusionada sobre secuencia FLAIR. Se observa discreto desplazamiento del tracto corticoespinal derecho debido al efecto expansivo del tumor, sin alteración de los tractos ni contacto con el tumor, lo que indica bajo riesgo de secuela motora postquirúrgica



En cuanto a la perfusión, que mide el volumen de sangre en el tumor, existe una relación directa entre el grado de vascularización y la agresividad de los gliomas (11). En general, un volumen de sangre bajo (similar al de la sustancia blanca normal), tal como se observa en este caso, está relacionado con menor agresividad en los gliomas, así como con un mejor pronóstico.

En la espectroscopia, el pico de colina (Cho) aumenta con el recambio de membranas celulares, por lo que los tumores con mayor replicación celular presentan un pico de Cho más prominente. El aumento del pico de mioinositol (ml) se ha relacionado con tumores con células más maduras y, por tanto, se observa más aumentado en gliomas de bajo grado, especialmente en oligodendrogliomas. Por otro lado, los picos de lípidos libres aparecen cuando hay necrosis y el pico de lactato cuando hay metabolismo anaerobio, ambos presentes en los gliomas más agresivos (12).

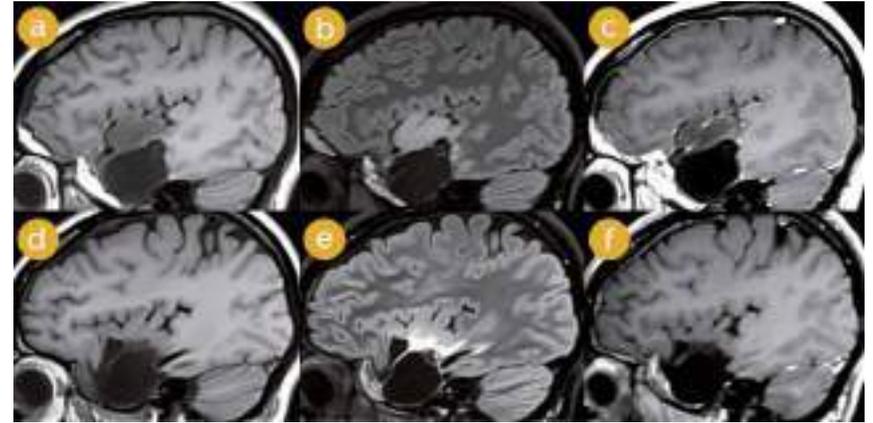
Los hallazgos de las diferentes secuencias son todos coherentes y sugieren un glioma de bajo grado, y el signo del *mismatch* en FLAIR además sugiere que se trata de un glioma con mutación de IDH.

Se realizó un estudio prequirúrgico con RMf y tractografía. La RMf confirma que el hemisferio dominante para el lenguaje es el izquierdo, por lo que hay bajo riesgo de disfasia postquirúrgica. En la tractografía, el tracto relevante cercano al tumor es el tracto

corticoespinal (TCE), pero la distancia entre el borde del tumor y el TCE es mayor de 1 cm, por lo que el riesgo de secuela motora es bajo.

Se realiza una intervención con intención de resección máxima y en el estudio postquirúrgico se comprueba una resección superior al 90 %, lo cual es un indicador de buen pronóstico. El resultado de la AP confirma que se trata de un glioma con mutación de IDH y ATRX, y sin delección 1p19q, es decir, un astrocitoma. En el estudio histológico no se observaron mitosis frecuentes, necrosis ni proliferación microvascular; es decir, no se observan criterios histológicos de agresividad. Sin embargo, una mutación que debe considerarse además es la relacionada con CDKN2a/b, y en este caso la mutación estaba presente. La mutación en el gen CDKN2A es una alteración genética que se ha asociado con un pronóstico desfavorable en varios tipos de cáncer, incluidos los gliomas (13). El CDKN2A codifica proteínas clave, como p16INK4a, que actúan como supresores de tumores al inhibir la progresión del ciclo celular. Cuando hay una mutación o pérdida de la función de este gen, se interrumpe este control, lo que favorece el crecimiento descontrolado de las células tumorales. Según la clasificación de la OMS del 2021, la existencia de mutación CDKN2a/b implica necesariamente la tipificación como glioma grado 4 (14,15). Por tanto, después de evaluar el caso en el Comité de Neurooncología, se decidió completar el tratamiento quirúrgico con una pauta Stupp, es decir, quimioterapia (ciclos de temozolomida) y radioterapia con intensidad modulada.

Figura 4. Estudios de seguimiento. En la fila superior, cortes sagitales con secuencias T1 (a), FLAIR (b) y T1 postcontraste (c) realizados inmediatamente después de la intervención quirúrgica y los mismos en la fila inferior (d, e, f) realizados 3 años después. Se observa la cavidad quirúrgica en el lóbulo temporal derecho, con un pequeño resto tumoral en la insula y discreto realce postcontraste en el borde quirúrgico y en la dura adyacente. En los controles sucesivos (no mostrados) se observa paulatina disminución del resto tumoral. En el control a los 3 años se observan pequeñas zonas de alteración de señal en el borde quirúrgico y en el centro semioval en relación con cambios postratamiento, que permanecen estables. No hay realce postcontraste ni cambios en los estudios de difusión, perfusión y espectroscopia



Los controles evolutivos muestran que el pequeño resto tumoral ha disminuido de tamaño y la espectroscopia muestra menor pico de Cho que en el control postquirúrgico. El control a los 3 años muestra únicamente pequeñas alteraciones de señal adyacentes al borde quirúrgico y en sustancia blanca profunda, sin realce postcontraste ni cambios en las secuencias de difusión y perfusión, lo que sugiere cambios en relación con el tratamiento, sin signos de progresión tumoral. Se trata de una evolución muy favorable tratándose de un glioma de alto grado.

Conclusiones:

La resonancia magnética es crucial no solo para el diagnóstico inicial de los gliomas, sino también para la planificación del tratamiento. En el ámbito quirúrgico, la RM guiada por imágenes permite a los neurocirujanos localizar con precisión el tumor y maximizar la resección, minimizando el daño a las áreas cerebrales funcionalmente importantes. Asimismo, en el seguimiento de pacientes con gliomas, la RM se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento, detectar recidivas tempranas y ajustar las estrategias terapéuticas, como la radioterapia y la quimioterapia.

La resonancia magnética ha transformado la forma en que se diagnostican, tratan y monitorizan los gliomas. Gracias a sus avanzadas técnicas de imagen, proporciona información muy importante para la toma de decisiones clínicas y contribuye a mejorar los resultados para los pacientes. Su rol en la evaluación de la heterogeneidad tumoral, la planificación quirúrgica y el seguimiento de la progresión tumoral es un pilar fundamental en el manejo de los gliomas.

No obstante, el manejo de los gliomas requiere la intervención de un equipo multidisciplinar en el que la anatomía patológica tiene un papel fundamental. La información que se obtiene del análisis del tejido, no solo desde el punto de vista histológico, sino gracias al análisis molecular y genético, es determinante para clasificar correctamente los gliomas, lo que es imprescindible para tomar decisiones terapéuticas adecuadas en cada paciente. El manejo personalizado, mediante equipos multidisciplinarios, permite mejorar los resultados en tumores de muy difícil manejo como son los gliomas cerebrales.



Neurología

Salud cerebral. Realidades y mitos

Las enfermedades neurológicas (enfermedad cerebrovascular, demencia, migraña) son actualmente la causa principal de mala salud y discapacidad a nivel mundial. Debemos aplicar la prevención y promocionar la salud del cerebro a lo largo de toda la vida. En relación con la salud cerebral existen mitos que se deben conocer.

Autor

Oriol Franch Ubía¹

Revisión

Susana Gómara López²

Palabras clave

salud cerebral, factor de riesgo, demencia, ictus, realidades, mitos.

ofranch@neurologiaclinica.es

¹ Médico especialista, jefe del Servicio de Neurología del Hospital Ruber Internacional.

² Médico especialista, adjunto del Servicio de Neurología del Hospital Ruber Internacional.

Bibliografía

- Chourmouzi D, Papadopoulou E, Marias K, Drevelegas A. Imaging of brain tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. octubre de 2014;23(4):629-84.
- Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology*. junio de 2006;239(3):652-49.
- Morita N, Harada M, Otsuka H, Melhem ER, Nishitani H. Clinical Application of MR Spectroscopy and Imaging of Brain Tumor. *Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med*. 2010;9(4):167-75.
- Cupta A, Shah A, Young RJ, Holodny AI. Imaging of brain tumors: functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. agosto de 2010;20(3):379-400.
- Chakrabarti I, Mazumder S. What Changed in CNS5? A Mini-Review on General Changes and Adult Diffuse Gliomas. *Ann Afr Med*. 1 de julio de 2024;23(3):255-61.
- Singh C, Singh A, Bae J, Manjila S, Spektor V, Prasanna P, et al. -New frontiers in domain-inspired radiomics and radiogenomics: increasing role of molecular diagnostics in CNS tumor classification and grading following WHO CNS-5 updates. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 7 de octubre de 2024;24(1):133.
- Nadeem M, Shahzad UB, Tahir N, Areej A. Enhancing glioma care with advanced imaging: T2-FLAIR mismatch as a predictive biomarker in IDH-mutant astrocytoma. *Neurosurg Rev*. 30 de agosto de 2024;47(1):512.
- Han Z, Chen Q, Zhang L, Mo X, You J, Chen L, et al. Radiogenomic association between the T2-FLAIR mismatch sign and IDH mutation status in adult patients with lower-grade gliomas: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. agosto de 2022;32(8):5339-52.
- Svolos P, Koussis E, Kapsalaki E, Theodorou K, Fezoulidis I, Kappas C, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 29 de abril de 2014;14(1):20.
- Benzakoun J, Robert C, Legrand L, Pallud J, Meder JF, Oppenheim C, et al. Anatomical and functional MR imaging to define tumoral boundaries and characterize lesions in neuro-oncology. *Cancer Radiother J Soc Française Radiother Oncol*. agosto de 2020;24(5):453-62.
- Boxerman JL, Shiroishi MS, Ellingson BM, Pope WB. Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging in Glioma: Review of Current Clinical Practice. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. noviembre de 2016;24(4):649-70.
- Brandão LA, Shiroishi MS, Law M. Brain tumors: a multimodality approach with diffusion-weighted imaging, diffusion tensor imaging, magnetic resonance spectroscopy, dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. mayo de 2013;21(2):199-239.
- Yuille A, Satgunaseelan L, Wei JQ, Rodriguez M, Back M, Paviakis N, et al. CDKN2A/B Homozygous Deletions in Astrocytomas: A Literature Review. *Curr Issues Mol Biol*. 22 de junio de 2023;45(7):5276-92.
- McNamara C, Mankad K, Thust S, Dixon L, Limback-Stanic C, D'Arco F, et al. 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. *Neuroradiology*. octubre de 2022;64(10):1919-50.
- Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, Ota Y, Pinarbasi E, Camelo-Piragua S, et al. Major Changes in 2021 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2022;42(5):1474-93.

Resumen

Las enfermedades neurológicas son actualmente la causa principal de mala salud y discapacidad a nivel mundial. La evidencia de que existen factores de riesgo conocidos para las más prevalentes (enfermedad cerebrovascular, demencia, migraña) nos obliga a enfocar la prevención y la promoción de la salud del cerebro como objetivos fundamentales. La prevención de los factores de riesgo y la promoción de la salud cerebral debe empezar tempranamente (embarazo, infancia) y mantenerse a lo largo de la vida. En la aplicación de los cuidados de la salud cerebral existen muchos mitos arraigados, incluso dentro de la clase médica, que conviene revertir.

Abstract

Neurological diseases are currently the leading cause of ill health and disability worldwide. (Evidence of known risk factors for the most prevalent neurological diseases, cerebrovascular disease, dementia and migraines) compels us to focus on risk prevention and brain health promotion. We should start during pregnancy and childhood and maintain them throughout life. There are many myths, even in the medical profession, about brain health care, and it is fundamental that we dispel them.

Introducción

La salud cerebral puede definirse como el desarrollo y mantenimiento óptimos de las capacidades del cerebro de acuerdo con la edad. Es un estado que nos permite las mejores condiciones para la cognición, el estado de ánimo, la actividad profesional, las actividades de la vida diaria y las relaciones sociales.

Actualmente, las enfermedades neurológicas son la principal causa de mala salud y discapacidad a nivel mundial. En 2021, los diez trastornos neurológicos que más contribuyeron a una mala salud fueron las enfermedades cerebrovasculares, la encefalopatía neonatal, la migraña, la demencia, la neuropatía diabética, la meningitis, la epilepsia, las complicaciones neurológicas relacionadas con el parto prematuro, el trastorno del espectro autista y los tumores del sistema nervioso central (1).

La enfermedad neurodegenerativa más prevalente es la enfermedad de Alzheimer (EA).

La actualización de 2024 de la Comisión Lancet sobre demencia proporciona una evidencia actualizada esperanzadora sobre la prevención, la intervención y el cuidado de la demencia. Las posibilidades de prevención son altas y casi la mitad de las demencias podrían prevenirse eliminando 14 factores de riesgo (2) (tabla 1). También se señalan los factores de prevención del ictus isquémico con posibilidad de reducirlo hasta en el 80 % de los casos (3) (tabla 2).

Tabla 1. Recomendaciones para reducir el riesgo de demencia a lo largo de la vida (Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al.) (2)

Recomendaciones para reducir el riesgo de demencia a lo largo de la vida	
1	Garantizar una educación de buena calidad y fomentar actividades cognitivamente estimulantes en la mediana edad
2	Detección precoz y accesibilidad de audífonos en las personas con pérdida de audición, y disminuir la exposición al ruido perjudicial para reducir la pérdida de audición
3	Tratar la depresión eficazmente
4	Utilizar cascos en deportes de contacto y en bicicleta
5	Fomentar el ejercicio físico
6	Reducción del tabaquismo
7	Prevenir y reducir hipertensión arterial
8	Detectar y tratar la diabetes mellitus
9	Detectar y tratar el LDL-colesterol elevado, a partir de la mediana edad
10	Mantener un peso saludable y tratar la obesidad lo antes posible
11	Reducir el consumo elevado de alcohol
12	Desarrollo de viviendas comunitarias para personas mayores que faciliten la relación social y eviten el aislamiento
13	Detección y tratamiento de la pérdida de visión accesible para todos
14	Reducir la exposición al aire contaminado

La prevención de los factores de riesgo y la promoción de la salud cerebral deben empezar tempranamente (cuanto antes, mejor) y mantener estos factores bajos el resto de la vida (cuanto más tiempo, mejor). Es necesario que en la universidad, en la escuela secundaria e incluso en la escuela primaria se eduque en relación con la salud cerebral.

Existen hoy en día mitos en cuanto al cuidado del cerebro. Algunos de ellos arraigados entre los médicos en nuestro país. Estos mitos deben ser revertidos y sustituidos por el conocimiento científico disponible en la actualidad.

Realidades

Educación, nivel educativo y actividad cognitiva

El nivel educativo parece ser un factor protector para la cognición y la demencia futuras. La estimulación cognitiva elevada se ha asociado con la reserva cognitiva. La estimulación cognitiva en el trabajo reduce el riesgo de demencia y es más duradera que las actividades de entrenamiento cognitivo o las aficiones cognitivamente estimulantes.

Hipertensión arterial (HTA)

La HTA es un factor de riesgo de ictus isquémico e ictus hemorrágico (1). La HTA en edad media de la vida aumenta el riesgo de demencia de varios tipos. El tratamiento antihipertensivo parece disminuir el riesgo de demencia (4).

Tabla 2. Recomendaciones para la prevención primaria del ictus isquémico (Meschia FJ, Bushnell C, Boden-Albala B, et al.) (3)

Recomendaciones para la prevención primaria del ictus isquémico	
1	Actividad física
2	Detectar y tratar el LDL-colesterol elevado
3	Dieta mediterránea suplementada con nueces y baja en sal
4	Detectar y tratar la hipertensión arterial
5	Peso saludable y tratar la obesidad
6	Detectar y tratar la diabetes mellitus
7	No fumar
8	Detección de la fibrilación auricular e indicación de tratamiento
9	Detección y tratamiento de la estenosis carotídea
10	Reducir el consumo elevado de alcohol
11	Detección y tratamiento de la apnea de sueño
12	Detección y tratamiento de factores psicosociales (estrés, depresión)

Diabetes mellitus (DM)

La DM es un factor de riesgo para la EA y otras demencias (1). La larga duración de la enfermedad y la diabetes mal controlada aumentan el riesgo de demencia.

LDL-colesterol

Los niveles de LDL-colesterol elevados se asocian con demencia de diferentes tipos. Existe evidencia de que el LDL-colesterol elevado en la mediana edad es un factor de riesgo para la demencia. El uso de estatinas se ha asociado con una disminución del riesgo de demencia.

Audición

Existe una asociación significativa entre la pérdida auditiva y el deterioro cognitivo (5). El tratamiento de la pérdida de audición disminuye el riesgo de demencia. La utilización de audífonos parece ser especialmente eficaz en personas con pérdida de audición y factores adicionales de riesgo de demencia (2).

Depresión

La depresión se asocia con demencia (6). El tratamiento de la depresión mejora la calidad de vida y puede reducir el riesgo de demencia.

Tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo de ictus isquémico, EA y otras demencias (1). El abandono del hábito de fumar puede reducir el riesgo de ictus isquémico, EA y demencia.

Traumatismo craneoencefálico (TCE)

El TCE, a cualquier edad y de cualquier causa, es un factor de riesgo de demencia (7). Hay evidencia de que

algunos deportes (ej., *rugby*, fútbol americano, fútbol, boxeo y *hockey* sobre hielo) que implican contacto frecuente con la cabeza conllevan un mayor riesgo de TCE repetido. Deben adoptarse medidas de protección (ej., casco), y evitar cabezazos y colisiones de alto impacto.

Dieta

La dieta mediterránea con suplemento de nueces y aceite de oliva virgen extra reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares. La dieta DASH también se ha mostrado eficaz en la prevención de los accidentes cerebrovasculares. La dieta DASH es rica en frutas, verduras y productos lácteos desnatados, y es reducida en grasas saturadas y totales.

Obesidad

La obesidad en la edad media de la vida es un factor de riesgo de demencia. Los comportamientos saludables pueden tener un efecto beneficioso, incluso si la pérdida de peso no es suficiente para modificar el estado de obesidad.

Café

El consumo moderado de café (1-3 tazas al día) puede proteger contra el desarrollo tanto de la EA como de EP.

Té

El consumo diario de té verde se asocia con disminución del riesgo de deterioro cognitivo en los adultos mayores.

Actividad física, ejercicio y forma física

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa a la inactividad física como el cuarto factor de enfermedad

y muerte en el mundo. La actividad física se asocia a un menor riesgo de demencia y EA, independientemente de la edad de inicio (8). La actividad física intensa también puede disminuir el riesgo de EP. En las tablas 3 y 4 se señalan las recomendaciones de la OMS en relación con la actividad física.

Sueño

La National Sleep Foundation recomienda dormir 14-17 horas para los menores de 3 meses, 12-15 horas para los menores de 11 meses, 11-14 horas para los menores de 2 años, 10-13 horas para los menores de 5 años, 9-11 horas para los menores de 13 años, 8-10 horas para los adolescentes y 7-9 horas para los adultos. Para los mayores de 65 años se recomienda una duración de sueño diaria de 7-8 horas (9). Comenzar a sufrir trastornos del sueño en la mediana edad o a medida que se envejece se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

Polución atmosférica

La contaminación puede causar ictus isquémico en personas susceptibles (exposición a corto plazo) y aumentar el riesgo de ictus isquémico en el futuro (exposición promedio a largo plazo) (10). La disminución de la contaminación del aire se asocia con un mejor estado cognitivo, disminución del riesgo de demencia y disminución del riesgo de ictus.

Ruido ambiental

La exposición prolongada al ruido, principalmente de fuentes de tráfico, aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares (11). También puede aumentar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la edad avanzada.

Proyecto de vida

Es el concepto japonés conocido como *ikigai*. Se puede definir como "la razón de vivir". En la tabla 5 se señalan los diferentes apartados que pueden conformar el proyecto de vida.

Relaciones sociales

El aislamiento social (vivir solo, ver a familiares o amigos menos de una vez al mes y no participar en actividades de grupo semanales) se relaciona con un mayor riesgo de demencia. Es importante cuidar las relaciones sociales que se han ido estableciendo a lo largo de la vida. El fomentar y participar en actividades de grupo es beneficioso, así como establecer buenas relaciones en el trabajo.

Alcohol

Un consumo de alcohol elevado (>100 gr/semana) se asocia con un aumento de la mortalidad relacionada con ictus, enfermedad coronaria (excluyendo infarto cardiaco), aneurisma aórtico, enfermedad hipertensiva, y demencia (12). Los adultos jóvenes que consumen más de 105 gr de alcohol por semana tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, especialmente

ictus hemorrágico. Las bebidas alcohólicas son un factor precipitante frecuente de dolor de cabeza en las personas con migraña, siendo el vino tinto el desencadenante más común.

Mitos

Ginkgo biloba

No hay evidencia convincente de eficacia en la prevención de demencia o de retrasar el deterioro intelectual en personas mayores normales o con deterioro cognitivo leve. Puede causar efectos secundarios por interacción con otros fármacos.

Ginseng

Son necesarios estudios randomizados controlados más grandes para demostrar posibles beneficios. El uso acumulativo de *ginseng* durante más de cinco años puede ser beneficioso para la función cognitiva en etapas avanzadas de la vida.

Vitaminas B6 (piridoxina), B9 (ácido fólico) y B12 (cianocobalamina)

No se han demostrado beneficios del tratamiento con suplementos de vitaminas B ni en la prevención del deterioro cognitivo ni en la EA. Sin embargo, el déficit de vitamina B12 o ácido fólico están relacionados con patología neurológica.

Vitamina E (tocoferol)

No hay evidencia de la eficacia de la vitamina E para la prevención o tratamiento de personas con EA o deterioro cognitivo leve.

Vitaminas A (retinol) y C (ácido ascórbico)

La evidencia de efectos de protección de deterioro cognitivo es inconsistente e insuficiente. Se han descrito efectos secundarios diversos.

Vitamina D (calciferol)

Se ha encontrado asociación entre déficit de vitamina D y rendimiento cognitivo bajo. Son necesarios estudios randomizados controlados más grandes para demostrar posibles beneficios.

Fosfolípidos (fosfatidilserina y fosfatidilcolina)

Los ensayos efectuados son con pocos participantes, duración corta y dosis heterogéneas. Son necesarios estudios randomizados controlados más grandes para demostrar posibles beneficios.

Ácidos grasos

Aumentar la ingesta de ácidos grasos omega-3 mediante suplementos, en personas que no lo necesitan, tiene poco o ningún efecto beneficioso. Es recomendable comer pescado, especialmente pescado azul (ej., sardina, boquerón, jurel, caballa y salmón, entre otros), al menos dos veces por semana. Los ácidos grasos omega-3 también se encuentran en las nueces, la linaza y el aceite de colza.

Tabla 3. Recomendaciones sobre la actividad física en adultos (18 a 64 años). OMS (2021)

Recomendaciones sobre la actividad física en adultos (18 a 64 años)
Todos los adultos deben realizar actividades físicas con regularidad.
Los adultos deben acumular a lo largo de la semana un mínimo de entre 150 y 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o bien un mínimo de entre 75 y 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o bien una combinación equivalente de actividades de intensidad moderada y vigorosa, con el fin de obtener beneficios notables para la salud.
Los adultos también deben realizar actividades de fortalecimiento muscular de intensidad moderada o más elevada para trabajar todos los grandes grupos musculares dos o más días a la semana, ya que ello reporta beneficios adicionales para la salud.

Tabla 4. Recomendaciones sobre la actividad física en personas mayores (a partir de 65 años). OMS (2021)

Recomendaciones sobre la actividad física en personas mayores (a partir de 65 años)
Todas las personas mayores deben realizar actividades físicas con regularidad.
Las personas mayores deben acumular a lo largo de la semana un mínimo de entre 150 y 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o bien un mínimo de entre 75 y 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o bien una combinación equivalente de actividades de intensidad moderada y vigorosa, con el fin de obtener beneficios notables para la salud.
Las personas mayores también deben realizar actividades de fortalecimiento muscular de intensidad moderada o más elevada para trabajar todos los grandes grupos musculares dos o más días a la semana, ya que ello reporta beneficios adicionales para la salud.
Dentro de su actividad física semanal, las personas mayores deben realizar actividades físicas multicomponente variadas que den prioridad al equilibrio funcional y a un entrenamiento de fuerza de intensidad moderada o más elevada tres o más días a la semana para mejorar su capacidad funcional y evitar caídas.

Tabla 5. Proyecto de vida

Proyecto de vida
Objetivos realmente significativos
Actitud positiva y coherente
Conocer las habilidades propias
Aceptar las limitaciones propias
Capacidad de adaptación
Buscar satisfacción independiente del reconocimiento
Reajuste con la jubilación
Seguridad económica

Conclusión

En la actualidad se conocen numerosos factores de riesgo que detectándolos y tratándolos adecuadamente, de forma continuada, permiten una disminución considerable de las posibilidades de enfermedad cerebrovascular y de demencia. Además, también conocemos factores (actividad intelectual, dieta, ejercicio físico, sueño, proyecto de vida y relación social) que su promoción y mantenimiento nos

permiten una mejor salud cerebral. Por otro lado, se deben revertir las creencias o mitos no avalados por los conocimientos actuales. No se han demostrado beneficios con el consumo de suplementos nutricionales en las personas con una dieta adecuada (mediterránea, DAHS).

"La salud (aquí entendida como ausencia de enfermedad) no lo es todo, pero sin ella lo demás no es nada" (Arthur Schopenhauer).



Neurología

Epilepsia refractaria: diagnóstico diferencial y tratamiento con cirugía mínimamente invasiva, a propósito de un caso con resonancia magnética cerebral normal

Las enfermedades neurológicas (enfermedad cerebrovascular, demencia, migraña) son actualmente la causa principal de mala salud y discapacidad a nivel mundial. Debemos aplicar la prevención y promocionar la salud del cerebro a lo largo de toda la vida. En relación con la salud cerebral existen mitos que se deben conocer.

Autor

Antonio Gil-Nagel Rein¹

Revisión

Beatriz Parejo Carbonell²

Palabras clave

cirugía de epilepsia, estereó EEG, terapia láser intersticial, resonancia magnética.

agnagel@neurologiaclinica.es

¹ Jefe de Servicio Asociado de Neurología y director de la Unidad de Epilepsia del Hospital Ruber Internacional de Madrid.
² Médico especialista, adjunto del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos.

Bibliografía

1. CBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024;23:344-381.
2. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024;404:572-628.
3. Meschia FJ, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke* 2014;45:1-79.
4. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020;19:61-70.
5. Yu RC, Proctor D, Soni J, et al. Adult-onset hearing loss and incident cognitive impairment and dementia—a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ageing Res Rev* 2024;98:102346.
6. Stafford J, Chung WT, Sommerlad A, Kirkbride JB, Howard R. Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2022;32:1-22.
7. Gu D, Ou S, Liu C. Traumatic brain injury and risk of dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2022;56:4-16.
8. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksima E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med* 2022;56:701-709.
9. Hirshkowitz M, Whitton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations. *Sleep Health*. 2015;1:40-43.
10. Kulick ER, Kaufman JD, Sack C. Ambient Air Pollution and Stroke. *Stroke* 2023; 54:882-893.
11. Fu X, Wang L, Yuan L, Hu H, Li T, Zhang J, et al. Long-Term Exposure to Traffic Noise and Risk of Incident Cardiovascular Diseases: a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Urban Health* 2023;100(4):788-801.
12. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzwinger M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimer's Res Ther*. 2019;11:1. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0453-0>

Caso clínico

Se trata de una mujer de 21 años, remitida a la consulta de Epilepsia del Hospital Ruber Internacional en marzo de 2022. Sus crisis epilépticas habían debutado en diciembre de 2018, a la edad de 18 años. Inicialmente se trataba de episodios sutiles en los que notaba parestesia en la mano derecha y a continuación un leve movimiento de esta. Ocurrían cuando estaba escribiendo; no se le caía el bolígrafo o lápiz, pero tenía que dejar de escribir al notar torpeza en la mano. Asimismo era capaz de reanudar la escritura dos o tres minutos después. También aparecían con otras tareas, pero sobre todo lo notaba cuando llevaba más de 15 minutos escribiendo a mano, no con teclado. Cada episodio tenía una duración de 10 a 20 segundos y ocurrían infrecuentemente, no más de una vez cada dos meses. Con el tiempo estos episodios se hicieron más habituales y se acompañaron de rigidez y movimientos clónicos en la mano, que se extendieron al brazo y la pierna derechos a partir de agosto de 2019. Hasta entonces había sido diagnosticada por diversos especialistas de distonía de la escritura. A partir de este episodio, en el cual las contracciones se extendieron al hemicuerpo derecho, fue evaluada de nuevo en su hospital de zona y se le diagnosticó una epilepsia focal, con crisis focales sensitivo-motoras y progresión jacksoniana. Inició tratamiento con levetiracetam 500 mg dos veces al día. Por presentar irritabilidad (efecto adverso del levetiracetam), este medicamento

fue suspendido y sustituido por perampanel 4 mg al día. Permaneció sin crisis durante 12 meses, hasta que reaparecieron en enero de 2021, sin haberse realizado cambios en la medicación que lo explicasen.

A partir de esta fecha sus crisis fueron de más duración (entre un minuto y minuto y medio), más frecuentes (2 a 6 cada semana), sin y con relación con la escritura, habitualmente extendiéndose por todo el brazo derecho y en el 60 % también a la pierna del mismo lado. Como consecuencia de sus crisis epilépticas estaba sufriendo caídas y traumatismos frecuentes. Con el tiempo estas crisis se asociaron con sensación de opresión laríngea y ahogo, precedidas además por taquicardia, parestesias intensas en la mano derecha, presión o malestar cefálico y premonición de que la crisis estaba comenzando (aura). Aproximadamente el 20 % de los episodios se acompañaban de desconexión de su entorno y amnesia, seguido por confusión y somnolencia. En tres ocasiones sus crisis evolucionaron a actividad tónico-clónica generalizada. Estas aparecieron también durante el sueño y, aunque eran más leves, lo interrumpían y le impedían descansar adecuadamente. Debido a las crisis más fuertes y las caídas, había tenido que acudir a urgencias en cuatro ocasiones durante los 12 meses previos a nuestra evaluación.

Durante el seguimiento por su neurólogo/a se fueron pautando diferentes tratamientos con fármacos

anticrisis epilépticas (FACE) en monoterapia y en biterapia, incrementando las dosis hasta la dosis máxima tolerada. Además de levetiracetam y perampán (hasta 8 mg al día), se probaron brivaracetam, cenobamato, clobazam, eslicarbazepina, lacosamida y lamotrigina. Las mejores respuestas se obtuvieron con cenobamato (dosis máxima 350 mg/día) y lacosamida (450 mg/día), fármacos que dieron lugar a una reducción del 50 % en la frecuencia de crisis, pero sin evitar por completo los episodios más agudos ni las caídas, motivo por el cual la paciente había desarrollado un cuadro depresivo, sufría una gran merma en su calidad de vida, no podía conducir, había limitado su interacción social y veía peligrar su desarrollo profesional.

En su centro médico se realizaron RM cerebral, que fue normal, y tres EEG, que fueron normales o mostraron lentificación focal en lóbulo temporal izquierdo.

No refería antecedentes médicos relevantes para su epilepsia: su madre había presentado preeclampsia durante el embarazo, y el parto, eutócico, con 9/10 en el test de Apgar. Su desarrollo psicomotor había sido normal y había obtenido buenas calificaciones en el colegio y en sus estudios de Administración y Dirección de Empresas. Había sido intervenida por estrabismo en ojo derecho y presentaba hipercolesterolemia familiar, controlada con dieta (colesterol total 202 mg/dl). No había presentado trastornos que incrementaran el riesgo de padecer epilepsia, como convulsiones febriles, meningoencefalitis o traumatismo craneal significativo. Un hermano de la madre presentó epilepsia a partir de los 22 años y recibía tratamiento con carbamazepina con buen control. No existían otros antecedentes familiares de epilepsia ni de otras enfermedades neurológicas.

Debido a la medicación anticrisis la paciente refería astenia, somnolencia, mareo, diplopía e inestabilidad al caminar. Su exploración general y neurológica fueron normales, excepto por leve foria en ojo derecho y nistagmo horizontal-rotatorio bilateral, en relación con el estrabismo congénito leve, y efectos adversos de la medicación anticrisis epilépticas.

La paciente fue remitida a nuestro centro, con el fin de valorar si su epilepsia era subsidiaria de tratamiento quirúrgico. Para ello se realizó una revisión de la anamnesis, la semiología de las crisis (ampliándose hasta la descripción narrada anteriormente), y se procedió a realizar una evaluación prequirúrgica no invasiva, consistente en imagen cerebral de alta resolución, registro de vídeo-electroencefalografía (VEEG) de 5 días de duración, y análisis de imagen de señal electroencefalográfica (*electric source imaging*, ESI) con >70 electrodos de superficie. La resonancia magnética (RM) cerebral de 3 teslas fue normal, pero en el análisis detallado dirigido por la semiología de sus crisis se observaba el giro postcentral izquierdo con morfología diferente a lo habitual (dudosa disgiria). Un PET-TAC cerebral con 18F-fluorodeoxiglucosa tampoco mostró alteraciones definitivas, pero, de nuevo, el análisis dirigido por la semiología mostraba hipometabolismo focal central parietal lateral izquierdo (figura 1). La monitorización vídeo-EEG prolongada mostró lentificación focal frontal temporal izquierda y actividad epileptiforme focal temporal anterior inferior izquierda moderadamente persistente en sueño (figura 2). Se registraron crisis con aura sensorial en glotis y semiología motora en extremidades derechas. El EEG ictal mostró cambios iniciales en región central parietal parasagital izquierda y evolución hacia regiones anteriores ipsilaterales. Cuando se realizó un análisis de señal en el registro de 73 electrodos, mediante técnicas de ESI (p. ej., *beamformer*), se localizó la

Figura 1. PET-TAC con 18F-fluorodeoxiglucosa, que muestra una zona de hipometabolismo postcentral izquierda

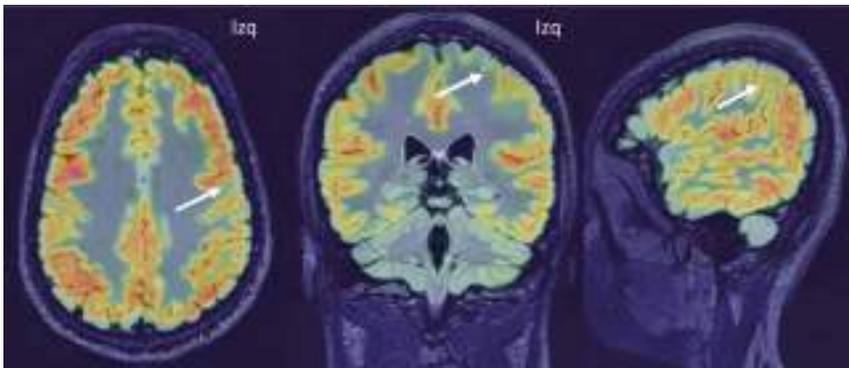


Figura 2. a) EEG con sistema de electrodos 10/20 (27 electrodos): localización de puntas en región temporal izquierda. b) EEG de alta resolución (72 electrodos): localización en región parietal izquierda, congruente con los síntomas



Figura 3. Imagen de fuentes de electroencefalografía (*electric source imaging*, ESI) con método *beamformer*. a) Selección, suma y promediación de actividad epileptiforme para su análisis mediante ESI. b) Resultados de ESI: localización precisa de la zona epileptógena sobre una región pequeña en lóbulo parietal izquierdo (rojo), posterior a la zona sensitiva del hemisferio derecho en circunvolución postcentral (azul), en córtex de asociación, sin función primaria, y por lo tanto subsidiario de tratamiento con termoablación. La seguridad del procedimiento está confirmada por la localización anatómica, la estimulación eléctrica y la resonancia magnética funcional

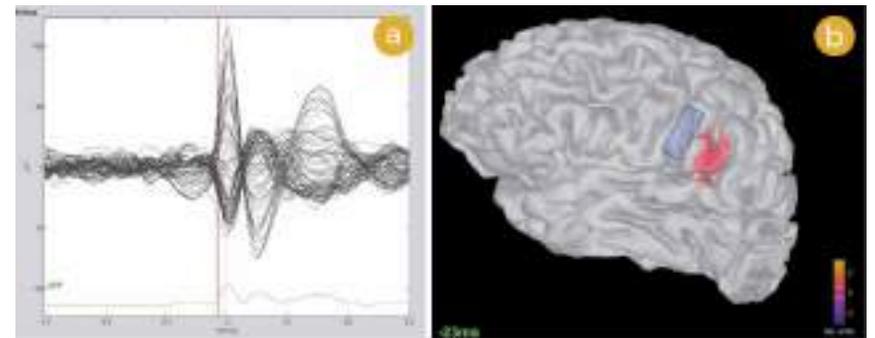


Figura 4. a) Reconstrucción de la implantación de 11 electrodos profundos mediante técnica de neuronavegación. b) Identificación de crisis epiléptica habitual de la paciente, que muestra origen en electrodos en región postcentral (electrodos G y H, flechas), en la zona identificado mediante ESI. La estimulación eléctrica de estos electrodos no dio lugar a ningún déficit funcional, indicando que su termocoagulación es segura

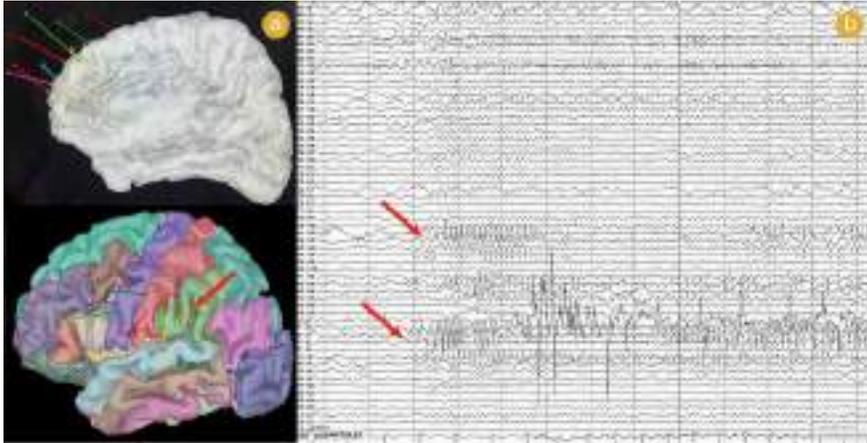
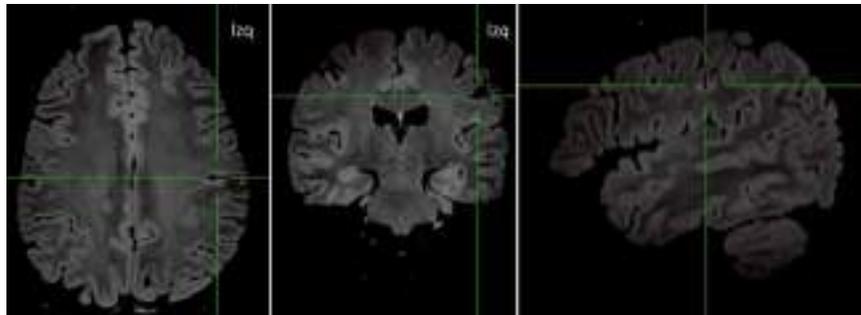


Figura 5. Lesión realizada mediante termocoagulación en la zona epileptógena, que respeta zonas funcionales de sensibilidad y movilidad de la mano derecha. Dimensiones: 1 x 0,5 x 0,5 cm



primera anomalía bioeléctrica en la región postcentral del hemisferio izquierdo, en una zona pequeña, coincidente con los hallazgos sutiles de la RM, el PET-TAC y la semiología inicial de sus crisis epilépticas (figura 3). Se realizó una RM funcional de lenguaje, sensibilidad y motricidad, que reveló una distribución habitual de lenguaje en hemisferio izquierdo y funcionalidad normal de áreas sensitiva y motora, anterior a la señal electroencefalográfica identificada en la ESI. La localización de la zona epileptógena mediante ESI, posterior a la circunvolución postcentral izquierda, permitía un abordaje con electrodos profundos y termocoagulación.

En julio de 2022 se realizó una implantación de 11 electrodos profundos en el quirófano con anestesia general, cubriendo la región sospechosa identificada mediante ESI y los hallazgos sutiles de la imagen cerebral (figura 4). Previamente, se planificaron las trayectorias de los 6 electrodos implantados, dirigiéndolos a la región sospechosa lateral central del hemisferio izquierdo y evitando trayectorias que pudiesen dar lugar a lesiones vasculares.

Los registros estéreo-electroencefalográficos (SEEG) demostraron una zona epileptógena posterior al

área sensitiva de la mano derecha. La estimulación eléctrica en estos electrodos no dio lugar a ninguna sintomatología, pero sí la estimulación de los electrodos anteriores, que al estar cercanos al área sensitiva y motora se asociaron con parestesias, hipoestesia y movimientos involuntarios de la mano derecha. Basado en esta información se concluyó que era seguro realizar una termocoagulación sobre el tejido neuronal localizado alrededor de los electrodos posteriores, pero no sobre los anteriores. La termocoagulación fue realizada sin complicaciones y la lesión pudo ser confirmada en la RM de control (figura 5). Tras la intervención la paciente presentó leve déficit en articulación del lenguaje que se resolvió en dos meses, y en el cálculo matemático, al cabo de seis, recuperando su situación basal. Desde la intervención la paciente no ha vuelto a presentar crisis epilépticas (28 meses libre de crisis). Además, lentamente fue posible reducir su medicación antiepileptica hasta quedarse en monoterapia con cenobamato 200 mg. Mejoró su velocidad de procesamiento, nivel de alerta y estado de ánimo. La paciente ha reanudado sus estudios, trabaja a tiempo parcial y es apta para conducir.

Discusión

Este caso permite revisar varios conceptos que están cambiando en el manejo de la epilepsia. En primer lugar, por la normalidad de su RM y EEG, la presencia de síntomas limitados a una mano y su relación con la escritura, el diagnóstico inicial se dirigió a un trastorno del movimiento denominado "calambre de la escritura" y no a crisis epilépticas focales, que sería el diagnóstico adecuado. Esta dificultad diagnóstica tiene relación con el pobre conocimiento de las crisis epilépticas reflejas, desencadenadas por la activación de una zona de la corteza cerebral a partir de alguna tarea específica (1). Estas epilepsias deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de

síntomas neurológicos provocados por actividades mentales y físicas, y estímulos externos. La mayoría de las personas con epilepsia acuden al médico con el inicio de los síntomas; si lo hacen posteriormente, los médicos no pueden identificar el origen epiléptico de sus síntomas. En este sentido un estudio clásico de Hauser demostró que el 60 % de los pacientes que consultaron por considerar que había presentado la primera crisis, ya había presentado crisis sutiles previamente (2). Si bien la demora en el diagnóstico no se ha considerado relevante durante muchos años, los estudios modernos, mejor diseñados, han mostrado que el inicio de tratamiento precoz con fármacos anticrisis incrementa la probabilidad de controlar las crisis epilépticas a largo plazo (3). Por otra parte, la cirugía de epilepsia suele ser considerada tarde y con frecuencia se excluyen a personas, como nuestra paciente, cuya lesión no se identifica en la resonancia magnética cerebral. Esta actitud ante la cirugía de epilepsia es cuestionada por numerosos expertos, quienes, en base a los resultados actuales, aconsejan valorar a los pacientes pronto, incluso cuando las pruebas de imagen cerebral no son concluyentes (4). Hoy en día muchos de estos pacientes se benefician de estudios que combinan imagen cerebral de alta definición con técnicas de imagen de señal electroencefalográfica (ESI) y, en este sentido, nuestro centro ha sido pionero en Europa en la implementación de estas técnicas, obteniendo resultados favorables (5); técnicas que además han experimentado un gran avance en su recisión gracias a los métodos de ESI como el aplicado en esta paciente (6). En estos casos la causa más frecuente son las displasias corticales pequeñas (7), que por su reducido tamaño y señal paramagnética similar al tejido cerebral normal a veces son imposibles de identificar con RM cerebral de alta resolución, pero se identifican por su señal electroencefalográfica y patrón de actividad en el SEEG (8).

Bibliografía

- Okudan ZV, Özkara C. Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jan 18;14:327-37. doi: 10.2147/NDT.S107669.
- Hauser W, Allen, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure Recurrence after a First Unprovoked Seizure. *NEJM*. 1982;307(9):522-28. doi: 10.1056/NEJM198208263070903.
- Ménétré E, De Stefano P, Megevand P, Sarasin FP, Vargas MI, Kleinschmidt A, et al. Antiepileptic medication 48 hours portends better prognosis in new-onset epilepsy. *Eur J Neurol*. 2024 Feb;31(2):e16107. doi: 10.1111/ene.16107.
- Jehi L, Jette N, Kwon CS, Josephson CB, Burneo JC, Cendes F, et al. Timing of referral to epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022 Oct;63(10):2491-2506. doi: 10.1111/epi.17350.
- Toledano R, Martínez-Alvarez R, Jiménez-Huete A, García-Morales I, Aledo-Serrano Á, Cabrera W, et al. Stereoelectroencephalography in the preoperative assessment of patients with refractory focal epilepsy: experience at an epilepsy centre. *Neurology (Engl Ed)*. 2022 Jun;37(5):334-45. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.05.006.
- Westner BU, Dalal SS, Gramfort A, Litvak V, Moshier JC, Oostenveld R, et al. A unified view on beamformers for M/EEG source reconstruction. *Neuroimage*. 2022 Feb 1;246. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118789.
- Urbach H, Kellner E, Kremers N, Blümcke I, Demerath T. MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. 2022 Mar;64(3):443-52. doi: 10.1007/s00234-021-02865-x.
- Tanaka H, Khoo HM, Dubeau F, Gotman J. Association between scalp and intracerebral electroencephalographic seizure-onset patterns: A study in different lesional pathological substrates. *Epilepsia*. 2018 Feb;59(2):420-30. doi: 10.1111/epi.13979.

Psiquiatría

Presente y futuro de la depresión resistente. Una revisión



La depresión resistente representa un considerable reto terapéutico en el campo de la psiquiatría. En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias terapéuticas que permiten mejorar la calidad de vida y funcionalidad de quienes padecen este trastorno. Este artículo ofrece una revisión de las alternativas terapéuticas disponibles y menciona algunas de estas, que pronto estarán dentro de nuestro arsenal terapéutico.

Autor

Jaime Adán Manes¹

Revisión

Julián Gómez Peñalver²

Palabras clave

depresión, depresión resistente, tratamiento, estimulación magnética transcraneal, neuromodulación no invasiva.

consulta@doctoradan.com

¹ Médico especialista, jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Ruber Internacional.
² Psiquiatra del CSM Chamartín, Hospital de la Princesa, Madrid.

Resumen

Este texto presenta una revisión sobre la depresión resistente, una forma de depresión mayor que no responde adecuadamente a, al menos, dos tratamientos antidepresivos. Este trastorno afecta a un porcentaje significativo de pacientes con depresión (aproximadamente el 20-30 % de quienes la padecen) y provoca un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y un coste socioeconómico.

Las causas de la depresión resistente son multifactoriales: un diagnóstico erróneo, una baja adherencia terapéutica, comorbilidades médicas y psiquiátricas, así como la presencia de diferentes variantes genéticas. Ante la falta de respuesta, las estrategias habituales de tratamiento abarcan desde ajustes en la medicación antidepresiva hasta la potenciación con otros fármacos y la integración con psicoterapia.

Otras alternativas, como la terapia electroconvulsiva (TEC), siguen siendo efectivas en casos graves. No obstante, en los últimos años han surgido nuevas opciones para el manejo de la depresión resistente, como el empleo de ketamina/esketamina, con efectos más rápidos que los antidepresivos convencionales, y otras técnicas de neuromodulación no invasiva más precisas, como la estimulación magnética transcraneal (EMT) guiada por neuroimagen funcional, la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) y, en casos extremos, la estimulación cerebral profunda o la neurocirugía ablativa.

Si bien la depresión resistente sigue representando un desafío clínico relevante, el futuro se abre a nuevas alternativas gracias a la diversificación de opciones terapéuticas y el desarrollo de abordajes más personalizados, eficaces y con menos efectos secundarios.

Abstract

This text presents a review of treatment-resistant depression, a form of major depression that does not respond appropriately to at least two antidepressant treatments. This disorder affects a significant percentage of patients with depression (approximately 20-30 % of those with depression) and causes a significant impact on patient quality of life and has a high socioeconomic cost.

The causes of treatment-resistant depression are multifactorial: misdiagnosis, poor therapeutic adherence, medical and psychiatric comorbidities, as well as different genetic profiles. In the absence of response, common treatment strategies range from adjustments in antidepressant medication to treatment with other drugs and the integration of psychotherapy.

Other alternatives, such as electroconvulsive therapy (ECT), remain effective in severe cases. However, in recent years new options for the management of treatment-resistant depression have emerged, such as the use of ketamine/esketamine, with more rapid effects than conventional antidepressants, and

other more precise non-invasive neuromodulation techniques, such as transcranial magnetic stimulation (TMS) guided by functional neuroimaging, transcranial direct current stimulation (tDCS) and, in extreme cases, deep brain stimulation or ablative neurosurgery.

Although treatment-resistant depression remains a major clinical challenge, the future is opening to new alternatives thanks to the diversification of therapeutic options and the development of more personalized, effective approaches with fewer side effects.

Introducción

La depresión es uno de los trastornos mentales más prevalentes a nivel mundial y, pese a décadas de investigación y avances terapéuticos, representa todavía un reto terapéutico. Para muchas personas, los tratamientos convencionales como la psicoterapia y la medicación antidepresiva pueden ofrecer una solución satisfactoria. Sin embargo, un grupo de pacientes no alcanza la mejoría deseable con este tipo de intervenciones. A estos casos se les suele clasificar bajo el término de depresión resistente.

Este artículo pretende ofrecer una revisión accesible de las principales características de la depresión resistente, sus causas más frecuentes, los tratamientos habituales y las estrategias terapéuticas más innovadoras que están perfilando el futuro en este campo.

¿Qué es la depresión?

Dado que el término depresión está actualmente en boca de todos, su sentido parece haberse trivializado hasta el punto de no representar más que un estado emocional negativo caracterizado por la tristeza o apatía. Sin embargo, no debemos olvidar que nuestro mundo emocional representa un sentido más, como el gusto, el tacto, el olfato o el oído. No obstante, en lugar de mantenernos en contacto con nuestras circunstancias físicas, nuestro estado emocional nos mantiene conectados a nuestras circunstancias existenciales. De la misma manera que el dolor físico es una señal de alarma que nos lleva a prevenir un daño corporal, un estado emocional negativo nos alerta de aspectos negativos en nuestra vida (entendida como el espacio existencial que habitamos).

En la era del hedonismo y de la satisfacción inmediata en la que nos encontramos, cualquier emoción negativa parece interpretarse como un estado patológico que ha de ser técnicamente modificado hasta su eventual resolución. Así, la depresión ha llegado a confundirse con un estado de tristeza, apatía, desgana y desmotivación más o menos transitorio y reactivo que, sin embargo, puede considerarse perfectamente legítimo en determinadas circunstancias existenciales.

Sin embargo, la depresión se caracteriza clínicamente por un estado más o menos prolongado de desvitalización (mínimo 2 semanas). Se trata de una pérdida de fuerza e impulso vital. Metafóricamente hablando, sería como si todosuviésemos una caldera en nuestro interior y esta se apagase, de forma que los tibios rescoldos se mostrarían incapaces de impulsar nuestra maquinaria vital. Así, hasta la actividad más trivial y liviana puede convertirse en una pesada carga imposible de afrontar.

La depresión resistente

Si bien hay una cierta disparidad de criterios en la literatura científica, en términos generales se entiende la depresión resistente como una forma de depresión mayor que no responde satisfactoriamente a un mínimo de dos tratamientos antidepresivos administrados en dosis terapéutica durante suficiente tiempo (mínimo 4-6 semanas) (1).

La prevalencia exacta es difícil de precisar, pues depende de la definición utilizada. Sin embargo, se estima que alrededor del 20-30 % de los casos de depresión cumplen los criterios de resistencia anteriormente mencionados. Se estima que la prevalencia de la depresión en España se sitúa en torno al 5 % de la población. Esto implica que actualmente más de dos millones de personas sufren de depresión en nuestro país, de las cuales unas 400 000 podrían cumplir con criterios de resistencia. Esta patología representa una carga significativa tanto para la persona afectada como para el sistema de salud y la sociedad en general, debido a la merma en la calidad de vida, el aumento del riesgo de suicidio y el coste económico asociado (pérdida de productividad, bajas laborales, gasto sanitario, etc.).

Causas de la depresión resistente

La depresión resistente es un trastorno de origen multifactorial. Se considera que las principales causas de este trastorno son el diagnóstico erróneo (por ejemplo, en el caso de patologías orgánicas subyacentes no identificadas) y la falta de adherencia terapéutica secundaria a los efectos secundarios propios de los antidepresivos (aumento de peso, disminución de la libido, problemas gastrointestinales, etc.). Debemos partir de la base de que hay estados emocionales negativos que implican tristeza, rabia, pena, frustración, desesperanza, etc., que resultan perfectamente comprensibles y legítimos. En estos casos, la falta de respuesta a una medicación antidepresiva no implica la existencia de una depresión resistente, pues no se trata en primera instancia de una depresión.

Otras causas habituales de resistencia a tratamiento antidepresivo incluyen:

- Depresión bipolar. En caso de que un cuadro depresivo franco no responda a un tratamiento

farmacológico, debemos valorar la posibilidad de que el paciente padezca una depresión bipolar. En el contexto del trastorno bipolar, los fármacos antidepresivos no suelen resultar útiles en el tratamiento de la depresión (además del riesgo que suponen de cara a un posible viraje). En estos casos las guías clínicas recomiendan el uso de lo siguiente:

- ◆ Combinación de fluoxetina y olanzapina
- ◆ Quetiapina de liberación prolongada (antipsicótico atípico)
- ◆ Lurasidona (antipsicótico atípico)

b. Comorbilidades médicas y psiquiátricas. Trastornos de la personalidad, abuso de sustancias (especialmente el consumo de alcohol), enfermedades inflamatorias o neurodegenerativas, patología oncológica, déficits nutricionales, anemia y otras condiciones médicas crónicas pueden contribuir a una peor respuesta a un tratamiento antidepresivo.

c. Variabilidad genética. Variaciones genéticas pueden modular el metabolismo farmacológico y alterar la respuesta del sistema nervioso a los antidepresivos. Asimismo, el predominio de determinadas variantes de enzimas como la MAO o la COMT puede influir en la respuesta antidepresiva.

Debemos tener en cuenta que estos factores interactúan entre sí, dando lugar a un cuadro sumamente complejo que convierte a la depresión resistente en un verdadero reto clínico.

Abordajes habituales de la depresión resistente

Estrategias farmacológicas

Cuando la depresión no responde a los tratamientos habituales (típicamente un inhibidor de la recaptación de serotonina), podemos recurrir a estrategias de optimización farmacológica. Entre ellas se incluyen:

- ◆ Ajuste de dosis o cambio de antidepresivo. Incluyen el ajuste de dosis hasta niveles máximos o el cambio a otra familia de antidepresivos:
 - ◇ Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (reboxetina)
 - ◇ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine)
 - ◇ Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina (bupropión)

- ◇ Antidepresivos tricíclicos (clomipramina, amitriptilina, etc.)
- ◇ Inhibidores de la monoaminoxidasa (fenelzina, moclobemida, tranilcipromina, etc.)
- ◇ Otros antidepresivos (mirtazapina, agomelatina, vortioxetina, etc.)

◆ Combinación de antidepresivos. En ocasiones resulta efectivo añadir un segundo antidepresivo con un mecanismo de acción diferente. De entre estas alternativas, destaca la combinación de venlafaxina con mirtazapina, conocida en Estados Unidos como *California rocket fuel*.

◆ Estrategias de potenciación. Consiste en añadir otro fármaco no antidepresivo, como litio (generalmente empleado en dosis más bajas que en el trastorno bipolar), antipsicóticos atípicos (quetiapina o aripiprazol), estimulantes como el metilfenidato u hormonas tiroideas.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Se trata de la modalidad de neuromodulación no invasiva más antigua y con mayor respaldo científico. Está basada en la inducción a una convulsión controlada mediante corrientes eléctricas administradas en el cuero cabelludo. Si bien su empleo ha estado rodeado de un considerable e inmerecido estigma, la TEC sigue siendo uno de los tratamientos más efectivos para la depresión grave resistente, con tasas de respuesta superiores al 50%. Su mecanismo de acción se basa en la modulación de la neuroplasticidad y neurogénesis mediante la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la normalización de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, la modulación de la actividad de redes neuronales, la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo, y el restablecimiento de ritmos circadianos (2).

Habitualmente se administra una media de 9 sesiones (3 a la semana durante 3 semanas). La respuesta clínica se observa, generalmente, a partir de la cuarta sesión. Se trata de una técnica de alta efectividad en el tratamiento de la depresión psicótica, la depresión catatónica y la depresión con elevado riesgo suicida. Dada la mayor complejidad de la intervención y la gravedad de los cuadros habitualmente tratados mediante esta técnica, suele reservarse para pacientes en régimen de ingreso. Sus limitaciones incluyen la necesidad de anestesia, efectos secundarios cognitivos transitorios (minimizadas con técnicas de estimulación unilateral sobre hemisferio no dominante) y un componente logístico complejo.

Intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales

La combinación de medicación con psicoterapia representa un pilar fundamental en el manejo de la

depresión resistente. Las diferentes aproximaciones psicoterapéuticas, como la terapia cognitivo-conductual, la terapia interpersonal, la terapia sistémica-familiar, el análisis existencial, el psicoanálisis o la terapia basada en *mindfulness*, pueden ofrecer herramientas valiosas para comprender y modificar patrones cognitivos y comportamentales que contribuyen al mantenimiento de la clínica depresiva.

Nuevos enfoques en el manejo de la depresión resistente

Nuevas alternativas farmacológicas. Ketamina/esketamina

La ketamina surge en la última década como una opción terapéutica rápida y efectiva para la depresión mayor, especialmente en casos resistentes al tratamiento convencional. La evidencia sugiere que su administración, generalmente por vía intravenosa en dosis subanestésicas (0,5 mg/kg en infusión durante 40 minutos), induce mejoras significativas en la sintomatología depresiva. En comparación a los fármacos antidepresivos clásicos, que suelen tardar unas 2 semanas en ejercer su efecto clínico, la ketamina actúa en pocas horas o días. Estos efectos, sin embargo, suelen ser transitorios, lo que a menudo requiere dosis repetidas para mantener la respuesta. La esketamina, enantiómero S de la ketamina de administración intranasal, fue desarrollada para optimizar el perfil farmacológico y reducir sus posibles efectos secundarios.

El mecanismo de acción de ambos fármacos se basa en el antagonismo del receptor NMDA, que modula la neurotransmisión glutamatérgica, induciendo la liberación de BDNF y favoreciendo procesos de neuroplasticidad que podrían subyacer a la rápida mejoría sintomática (3).

Desde un punto de vista clínico, la ketamina y la esketamina han demostrado utilidad para reducir ideación suicida aguda y mejorar síntomas depresivos resistentes a otros tratamientos, incluyendo casos con múltiples fracasos terapéuticos previos. El perfil de seguridad de ambos compuestos requiere de supervisión estricta durante y después de la administración, por lo que deben administrarse siempre en entornos clínicos debido a sus posibles efectos secundarios. De entre estos, cabe destacar el incremento transitorio de la presión arterial, disociación, mareos, náuseas y, en el caso de un uso prolongado o inadecuado, riesgo de abuso o dependencia. No obstante, el empleo de dosis subanestésicas y los protocolos controlados en entornos clínicos reducen estos riesgos.

Nuevas alternativas farmacológicas. Psilocibina

El futuro del tratamiento de la depresión resistente pasa por la exploración de nuevas moléculas y paradigmas

terapéuticos. Si bien su uso no ha sido todavía aprobado por las autoridades sanitarias, en los últimos años ha aumentado el interés por el potencial terapéutico de sustancias tradicionalmente asociadas con experiencias psicodélicas, como la psilocibina, presente en los conocidos como hongos alucinógenos. Estudios preliminares controlados sugieren que la psilocibina, administrada en un contexto terapéutico controlado y acompañado por profesionales especializados, puede producir mejoras duraderas en pacientes con depresión resistente.

Su mecanismo de acción se basa en el antagonismo de receptores 5HT_{2A}, la modulación de la actividad de diferentes neurotransmisores y el acceso a experiencias místicas y trascendentales. Además, la psilocibina facilita la "flexibilidad cognitiva" y promueve una mayor plasticidad cerebral, ayudando a romper patrones desadaptativos de pensamiento arraigados.

A diferencia de los antidepresivos clásicos, que deben tomarse diariamente y durante largos períodos, la psilocibina podría ofrecer beneficios con una o pocas sesiones.

Nuevas estrategias de neuromodulación no invasiva. Estimulación magnética transcranial (EMT)

La EMT utiliza pulsos electromagnéticos localizados para estimular de forma repetida áreas específicas del cerebro involucradas en la regulación del estado de ánimo, principalmente la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. A diferencia de la TEC, la EMT no requiere anestesia y suele tener menos efectos secundarios cognitivos. Los protocolos clásicos implican sesiones diarias de alrededor de 20-30 minutos durante varias semanas, aunque innovaciones recientes han permitido el desarrollo de protocolos acelerados, donde múltiples sesiones se administran en un solo día.

La EMT logra modular la actividad cerebral, potenciando o mitigando la actividad de determinados circuitos en función del punto de estimulación y del protocolo empleado. Los estudios publicados hasta la fecha apuntan hacia una mejoría significativa en el 60% de casos diagnosticados de depresión resistente, con una tasa de remisión clínica del 30% (4). Además de su uso en la depresión resistente, el empleo de la EMT se ha aprobado tanto en Europa como en EE. UU. para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno por uso de sustancias y la ansiedad asociada a depresión.

Nuevas estrategias de neuromodulación no invasiva. Estimulación magnética transcranial guiada por neuroimagen funcional

La mayoría de los protocolos de EMT para depresión proponen la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, un área cerebral relativamente extensa. La forma de localizar esta área se basa habitualmente en el cálculo de medidas craneométricas

con apoyo de un sistema informático (Beam F3). Los pulsos electromagnéticos tienden a aplicarse, por tanto, de forma un tanto dispersa sobre un área relativamente amplia. Sin embargo, diferentes estudios a lo largo de los últimos años han demostrado que la EMT es más efectiva cuando se aplica sobre el área de la corteza prefrontal dorsolateral más anticorrelacionada con la corteza cingulada subgenual anterior. En un estudio preliminar recientemente publicado, en el que se aplicaban 10 sesiones diarias durante 5 días en pacientes diagnosticados de depresión resistente, se alcanzó una tasa de remisión del 90 % (5).

Las principales limitaciones de esta técnica se basan en la necesidad de realizar una resonancia magnética funcional, en la dependencia de un neuronavegador y, especialmente, en el postproceso destinado a la identificación del punto de máxima anticorrelación entre la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada subgenual anterior.

En cualquier caso, esta técnica representa un importante avance en el tratamiento de la depresión resistente y supone el primer paso en dirección al tratamiento personalizado de este tipo de trastornos.

Nuevas estrategias de neuromodulación no invasiva. Estimulación transcraneal por corriente directa

La estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) es otra alternativa de neuromodulación no invasiva (aproximadamente 2mA), más asequible y portátil, que aplica una corriente eléctrica de bajo voltaje sobre el cuero cabelludo. En el caso de la depresión resistente se suele aplicar sobre la corteza prefrontal dorsolateral. Aunque la evidencia es más modesta que con la EMT y el tamaño del efecto parece ser menor, esta técnica podría ser una opción coadyuvante, especialmente en entornos menos equipados o como parte de un abordaje combinado. También se ha propuesto su empleo como estrategia de mantenimiento en casos que han respondido satisfactoriamente a EMT.

Estimulación cerebral profunda y otras alternativas neuroquirúrgicas

En casos de depresión refractaria, resistentes incluso a TEC y EMT, se han explorado técnicas más invasivas,

como la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés). Esta técnica consiste en la implantación quirúrgica de electrodos en áreas cerebrales específicas (como el cíngulo subgenual o el núcleo *accumbens*), que favorecen una regulación del estado de ánimo, de la motivación y de la respuesta emocional.

Junto a la DBS, otras intervenciones neuroquirúrgicas como la neurocirugía ablativa (lesiones cerebrales controladas en regiones específicas) con Gamma Knife se han empleado para el tratamiento de la depresión grave. Estas técnicas, de uso muy limitado, se emplean únicamente en casos de especial gravedad y en centros altamente especializados.

Conclusiones

La depresión resistente sigue siendo un reto clínico importante. Sus causas complejas, que abarcan factores biológicos, psicológicos y sociales, hacen que no exista una solución única o sencilla. Durante décadas, el enfoque ha sido el ajuste y la combinación de fármacos, junto con psicoterapia, electroconvulsivoterapia u otras técnicas de neuromodulación. Aunque estas intervenciones han ofrecido soluciones a muchos pacientes, todavía queda un porcentaje significativo que no experimenta una mejoría suficiente.

El panorama actual y futuro, sin embargo, es esperanzador. La llegada de técnicas de estimulación cerebral no invasiva, más precisas y personalizadas gracias al uso de la neuroimagen, abre la puerta a tratamientos más rápidos, eficaces y con menos efectos secundarios. La aparición de terapias emergentes, como las basadas en la psilocibina, podría cambiar radicalmente la forma en que entendemos y abordamos la depresión resistente, y ofrecer resultados más profundos y duraderos con un menor desgaste para el paciente.

A medida que avanza la investigación, es probable que el arsenal terapéutico frente a la depresión resistente se diversifique y refine. La meta será siempre la misma: mejorar la calidad de vida de quienes se ven atrapados en el sufrimiento de la depresión que no cede, devolviéndoles la esperanza y la posibilidad de una vida plena.



Neurocirugía

Cirugía de primera línea para el prolactinoma, indicaciones y potencial para una remisión endocrinológica

El prolactinoma es el adenoma secretor más frecuente y se manifiesta con un cuadro de amenorrea, galactorrea e hipogonadismo.

La secreción de PRL se inhibe por la dopamina a nivel hipotalámico, por lo que los fármacos agonistas dopaminérgicos como la cabergolina son eficaces en la normalización de niveles de PRL y la reducción del volumen tumoral en prolactinomas.

Aunque las guías actuales mantienen a los agonistas dopaminérgicos como tratamiento de primera línea del prolactinoma, hay evidencia reciente que respalda la cirugía endoscópica transesfenoidal como una alternativa eficaz y segura.

Autores

Fernando Ruiz Juretschke¹,
Juan Carlos Gómez Angulo²,
José Manuel del Pozo García³.

Revisión

Juan Carlos Percovich Hualpa⁴

Palabras clave

adenoma de hipófisis, prolactina, prolactinoma, cirugía endoscópica transesfenoidal.

fernando.ruiz.co@ruberinternacional.es
frujizneurocirugia@gmail.com

¹ Médico especialista, adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Ruber Internacional.

² Médico especialista, adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Ruber Internacional.

³ Médico especialista, jefe de Equipo del Servicio de Neurocirugía del Hospital Ruber Internacional.

⁴ Médico especialista, jefe de Equipo del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Ruber Internacional.

Resumen

Los prolactinomas constituyen el 50 % de los adenomas hipofisarios y son la principal causa de hiperprolactinemia, que se manifiesta como amenorrea, galactorrea e hipogonadismo hipogonadotropo. El diagnóstico se basa en niveles elevados de PRL e identificación del adenoma en resonancia magnética. Desde hace décadas el tratamiento de primera línea del prolactinoma son los agonistas dopaminérgicos, que normalizan la PRL y reducen el tamaño tumoral en la mayoría de los casos. Sin embargo, obligan a un tratamiento crónico y la tasa de curación a largo plazo con posibilidad de suspender la medicación no supera el 50 %. La evidencia más reciente respalda el papel de la cirugía endoscópica transesfenoidal como alternativa en el tratamiento de primera línea de estos tumores, en especial del microprolactinoma y de macroprolactinomas con afectación limitada del seno cavernoso.

Abstract

Prolactinomas constitute 50% of pituitary adenomas and are the main cause of hyperprolactinemia manifesting as amenorrhea, galactorrhea and hypogonadotropic hypogonadism. Diagnosis is based on elevated PRL levels and identification of the adenoma on MRI. For decades the first-line therapy for prolactinoma have been dopaminergic agonists, which normalize PRL and reduce tumor size in most cases. However, they require chronic treatment and the long-term cure rate enabling discontinuation of medication does not exceed 50%. The most recent evidence supports the role of transsphenoidal endoscopic surgery as an alternative in the first-line treatment of these tumors, especially microprolactinomas and macroprolactinomas with limited involvement of the cavernous sinus.

Bibliografía

1. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Mar 1;53(8):649-59.
2. Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(20):1939-45.
3. Correia-Melo FS, Leal CC, Lavieri LM, Nunes EA, Aguiar A, Lacerda ALT, et al. Comparison of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *CNS Neurosci Ther*. 2020 May;26(5):479-89.
4. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1208-16.
5. Williams NR, Bentzley BS, Pawlowski GM, Cherian K, Pannu J, Helgason T, et al. Rapid Antidepressant Effects of High-Dose Repeated Intermittent Theta-Burst Stimulation (SAINT): A Nonrandomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2021 May 1;178(5):484-93.

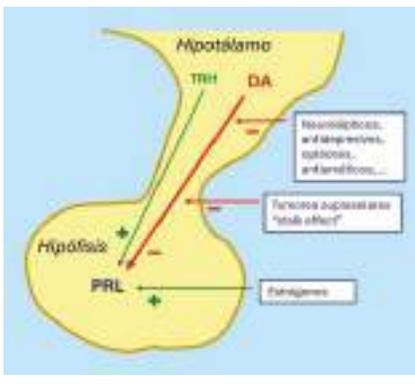
Introducción

Los adenomas hipofisarios suponen el 15 % de todos los tumores cerebrales primarios, siendo el tercer tipo de tumor intracraneal en frecuencia, por detrás del glioma y del meningioma. Aunque la incidencia se estima en un rango de 3 a 94/100 000 habitantes, registros de autopsias sugieren que hasta el 25 % de las personas albergan microadenomas silentes. Los adenomas hipofisarios son más frecuentes entre la cuarta y la séptima década de vida y en mujeres. Los prolactinomas son adenomas hipofisarios derivados de las células lactotropas de la adenohipófisis y suponen aproximadamente el 50 % de todos los adenomas hipofisarios. La mayoría son microprolactinomas (1).

La secreción de prolactina (PRL) con respecto a la adenohipófisis se produce en respuesta a estímulos fisiológicos como el estrés, el ejercicio, el sueño, el embarazo y la lactancia. El principal regulador de la secreción de PRL es la dopamina (DA), que actúa con un efecto inhibitorio, mientras que los estrógenos y la TRH estimulan su secreción. Por ello, el hipotiroidismo primario, la compresión del tallo hipofisario por tumores supraselares *stalk effect* y fármacos que alteren la acción de la dopamina pueden generar una hiperprolactinemia (figura 1). En estos casos los niveles de PRL no suelen superar los 200 ng/ml. Sin embargo, la principal causa de hiperprolactinemia es el prolactinoma. En este tumor benigno la secreción de PRL suele ser proporcional al tamaño tumoral, siendo niveles superiores a 500 ng/ml sugestivos de un macroprolactinoma.

Independientemente de su causa, el exceso de PRL inhibe la secreción hipotalámica de hormona liberadora

Figura 1. Esquema de la regulación hipofisaria de la secreción de prolactina



de gonadotropinas (GnRH), causando un hipogonadismo que se presenta como síndrome de amenorrea-galactorrea (síndrome de Forbes-Albright). En mujeres premenopáusicas se manifiesta como amenorrea secundaria, infertilidad, disminución de la libido y galactorrea en un 30-80 % de los casos. En hombres genera impotencia y disminución de libido con galactorrea hasta en un 30 % de los afectados, aunque la ginecomastia es infrecuente. A su vez, el hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia se asocia con disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos. Además, los macroadenomas pueden causar déficit de otras hormonas hipofisarias en un 5-30 % de los casos, déficit visual por compresión quiasmática, diplopía por invasión del seno cavernoso y clínica neurológica como hidrocefalia y epilepsia por su extensión supraselar (2).

Diagnóstico del prolactinoma

El diagnóstico del prolactinoma se fundamenta en una sospecha clínica, la constatación de hiperprolactinemia y la identificación radiológica del tumor (figura 2). La hipersecreción de PRL se demuestra con la medición de niveles basales séricos de PRL en determinación única. Los niveles fisiológicos son inferiores a 25 ng/ml en mujeres y a 20 ng/ml en varones. Valores superiores a 200 ng/ml son muy sugestivos de un adenoma hipofisario. La existencia de hiperprolactinemia en ausencia de clínica obliga a descartar macroprolactina, una isoforma polimérica de la PRL con menor actividad biológica y menor aclaramiento renal y presente hasta en un 20 % de las hiperprolactinemias. Por otro lado, la existencia de un macroadenoma con niveles bajos de PRL sugiere un *hook effect* por saturación de los reactantes de inmunoensayo en situaciones de PRL extremadamente alta. Esto obliga a realizar una determinación dilucional de los niveles de PRL. El diagnóstico por imagen se basa en la RM con gadolinio. Los adenomas hipofisarios suelen ser isointensos en T1 y T2. Captan contraste de gadolinio,

Figura 2. Algoritmo diagnóstico del prolactinoma

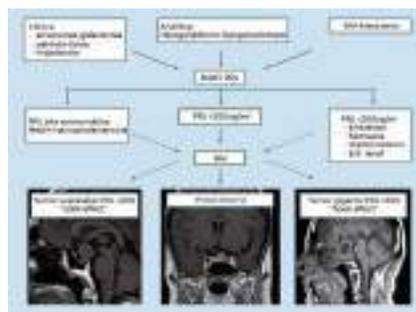
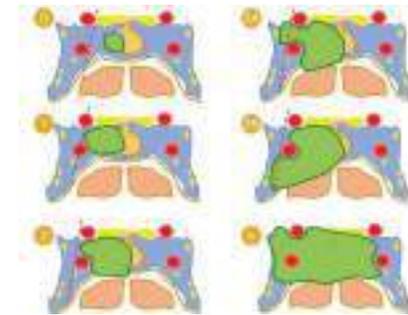


Figura 3. Clasificación de Knosp de la extensión paraselar e invasión del seno cavernoso de los adenomas de hipófisis



pero la intensa captación de la glándula hipofisaria debido al plexo portal que la irriga hace que el adenoma aparezca hipointenso respecto a la glándula. Existen diversas clasificaciones por imagen de los adenomas de hipófisis en función de su extensión supraselar y paraselar. Una de las más usadas es la clasificación de Knosp, basada en la extensión lateral hacia el seno cavernoso en secuencias coronales de RM que divide los adenomas en función de su relación con la arteria carótida paraselar. La clasificación de Knosp ha demostrado tener un valor predictivo en cuanto a la posibilidad de remisión endocrinológica tras la cirugía de los adenomas secretores. Los tumores grado 2-4 de Knosp tienen una tasa de curación quirúrgica significativamente menor (figura 3). Los prolactinomas suelen tener un diagnóstico más precoz en mujeres, siendo el 90 % microadenomas (<10 mm), mientras que en hombre la clínica es menos orientativa y más del 40 % se diagnostican en fase de macroadenoma (>10 mm) (2,3).

Tratamiento del prolactinoma

El prolactinoma es el único tipo de adenoma de hipófisis en el que la terapia médica puede ser curativa. La secreción de PRL se regula negativamente por la acción de los receptores D2 de dopamina. Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, quinagolida) consiguen una normalización de los niveles de PRL y la desaparición de la clínica en el 85-95 % de los pacientes. Además, en más del 80 % de los casos se produce una disminución significativa del tamaño tumoral (figura 4). Por su vida media y eficacia, la cabergolina es el más usado en dosis 0,25-3,5 mg a la semana. Se estima que la resistencia primaria a PRL es solo del 10-20 %. Los agonistas dopaminérgicos tienen efectos secundarios frecuentes, aunque no graves, como fatiga 30 %, insomnio 25 %, vómitos y estreñimiento 17 %, y alteraciones del control de impulsos 5 % (1,4).

Figura 4. Macroprolactinoma que tras 10 meses de tratamiento con cabergolina 1 mg/sem. muestra una remisión endocrinológica con normalización de niveles de PRL y desaparición del tumor en la RM



Por ello, desde la aparición de la bromocriptina en los años setenta y la posterior introducción de la cabergolina y quinagolida a principios de los noventa, las guías clínicas establecen el tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos como primera elección para el tratamiento del prolactinoma (5,6). En este contexto, la cirugía queda relegada a situaciones muy concretas como son la ausencia de respuesta hormonal al tratamiento farmacológico, la intolerancia a este y la compresión quiasmática persistente (figura 5). Tras la normalización de niveles de PRL durante 2 años y en ausencia de resto tumoral visible, es posible suspender el tratamiento. Sin embargo, se ha demostrado que la curación endocrinológica definitiva tras la retirada del tratamiento farmacológico se consigue solo en un porcentaje reducido de casos, aproximadamente 50-60 % para microadenomas y 40-50 % para macroadenomas (4,7).

Cirugía endoscópica transesfenoidal para el prolactinoma

El auge de la cirugía endoscópica transesfenoidal desde el inicio de los 2000 ha modificado el enfoque del tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios. Los abordajes endoscópicos transesfenoidales y sus variantes ofrecen altas tasas de resección en tumores con extensión supraselar y paraselar con una tasa de complicaciones relativamente baja (figura 6). Esto ha permitido mejorar las tasas de remisión endocrinológica en adenomas secretores (enfermedad de Cushing y acromegalia) e incrementar las tasas de recuperación

Figura 5. Macroprolactinoma con compresión quiasmática que, pese a normalizar los niveles de PRL tras 12 meses de tratamiento con cabergolina (CBG), no muestra una reducción del tamaño tumoral, por lo que se decide operar por vía endoscópica transfenoidal para preservar la visión

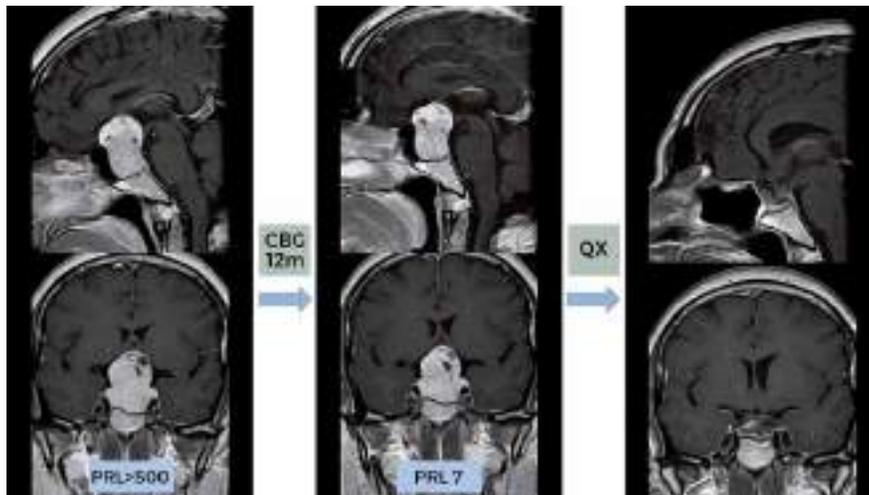


Figura 6. Macroadenoma no funcionante quístico con compresión quiasmática, extirpación endoscópica transfenoidal con descompresión del aparato óptico (1 complejo de arteria comunicante anterior; 2 quiasma óptico; 3 tumor; * tallo hipofisario)

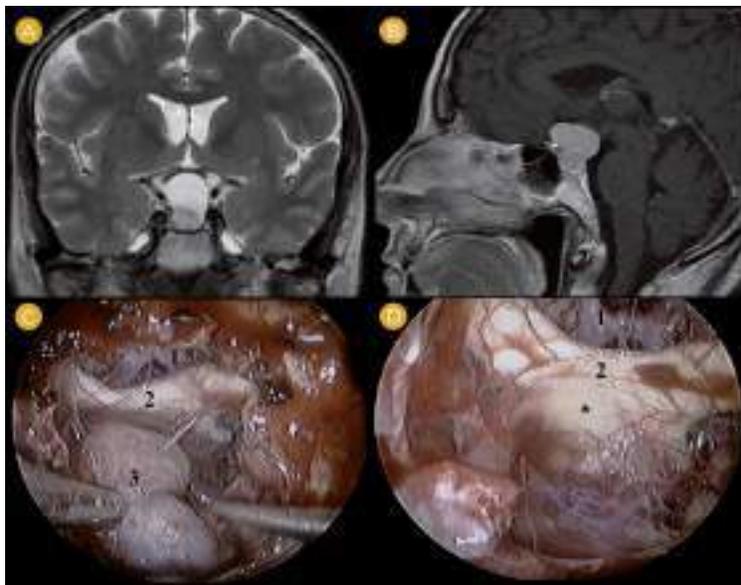
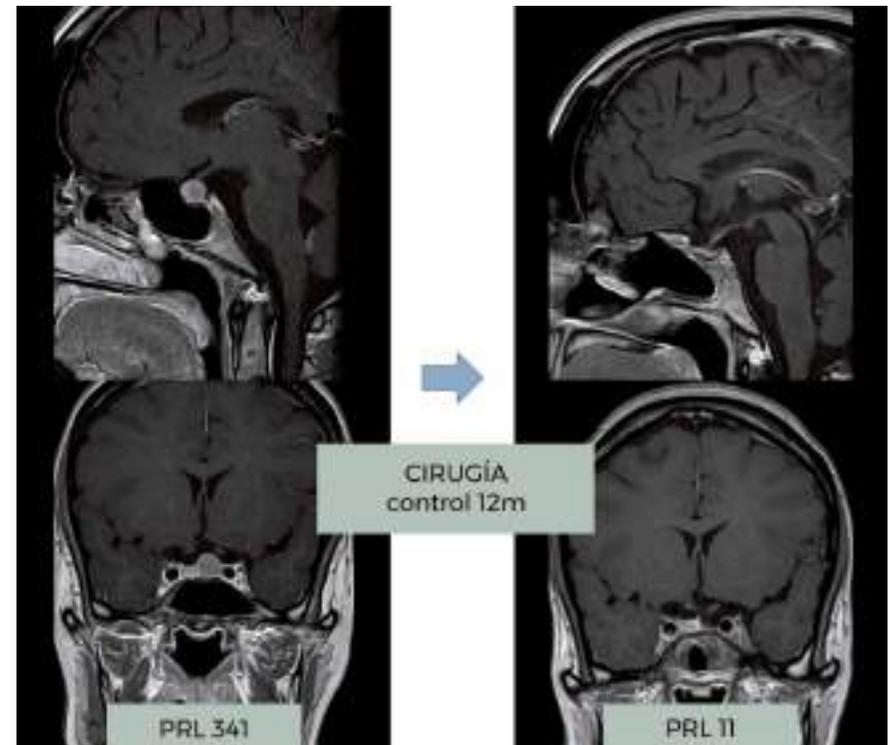


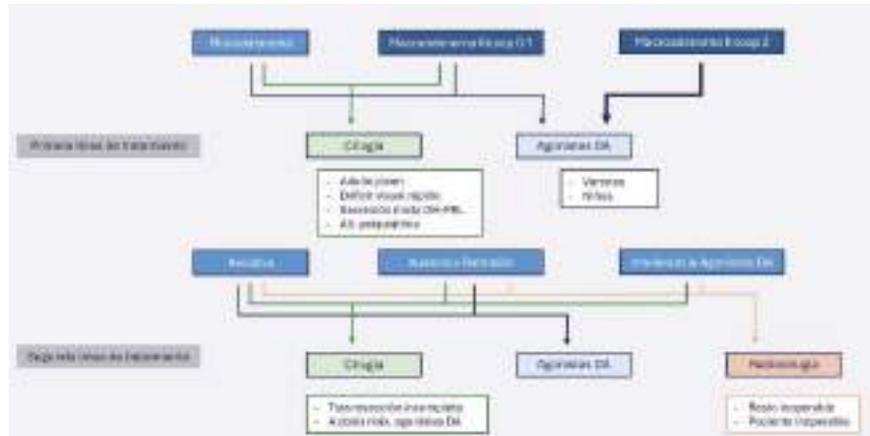
Figura 7. Macroprolactinoma con tratamiento quirúrgico de primera línea que muestra una resección completa con normalización de PRL y preservación glandular al año, sin necesidad de agonistas dopaminérgicos postoperatorios



de la función visual en tumores con compresión del aparato óptico (8). A raíz de estos resultados, empiezan a publicarse en la última década series quirúrgicas y metaanálisis que describen la eficacia de la cirugía endoscópica transfenoidal como tratamiento de primera línea en el prolactinoma. Estos estudios describen una tasa de remisión endocrinológica para microprolactinomas del 72-91% y para macroadenomas con extensión paraselar limitada Knosp 0-1 del 47-77% (9-11). Además, se han realizado estudios económicos que evidencian que la cirugía resulta superior al tratamiento farmacológico en términos de coste-efectividad a largo plazo debido a la cronicidad de la terapia farmacológica (12). Con base en estos resultados, el último documento de consenso de la Pituitary Society de 2023 amplía las indicaciones de la cirugía del prolactinoma (5). Se considera que la cirugía puede recomendarse como primera línea de tratamiento en igualdad de condiciones al tratamiento

farmacológico en los microprolactinomas y en los macroprolactinomas Knosp 0 y 1 (figura 7). En estos casos debería inclinarse la decisión a favor de cirugía en adultos jóvenes, déficit visual agudo, secreción mixta de GH-PRL y en pacientes con patología psiquiátrica. En los macroprolactinomas con invasión de seno cavernoso Knosp 2-4, la terapia farmacológica sigue siendo de primera elección (figura 8). La reciente incorporación de la técnica de resección de la pared medial del seno cavernoso, que ha demostrado un incremento de las tasas de remisión endocrinológica en adenomas secretores de ACTH (Cushing) y GH (acromegalia) sin aumento significativo de complicaciones quirúrgicas, hace prever que las tasas de resección completa se podrán incrementar también en el prolactinoma (13). Existe ya un estudio controlado y aleatorizado en fase de reclutamiento que compara el tratamiento farmacológico y quirúrgico como primera línea de manejo del prolactinoma, cuyos resultados sin duda

Figura 8. Algoritmo terapéutico basado en las recomendaciones de la Declaración de Consenso de la Pituitary Society 2023



contribuirán a establecer el papel de la cirugía en el algoritmo terapéutico de esta enfermedad (14).

Conclusión

Los recientes avances en cirugía endoscópica transesfenoidal la sitúan como una alternativa eficaz y segura

en el tratamiento de primera línea del prolactinoma con un elevado potencial de remisión endocrinológica permanente.

Bibliografía

- Mollitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. JAMA. 7 de febrero de 2017;317(5):516-24.
- Aurilemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 18 de agosto de 2023;108(9):2400-23.
- Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. diciembre de 2023;19(12):722-40.
- Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. octubre de 2015;18(5):745-51.
- Meimed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. febrero de 2011;96(2):273-88.
- Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. Endocrinol Nutr Organo Soc Española Endocrinol Nutr. 2013;60(6):308-19.
- Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. enero de 2010;95(1):43-51.
- Tang OY, Chen JS, Monje S, Kumarapuram S, Eloy JA, Liu JK. Comparison of Surgical Modalities for Giant Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of 1413 Patients. Oper Neurosurg Hagerstown Md. 5 de julio de 2024.
- Andereggen L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, El-Koussy M, Widmer HR, et al. First-line surgery in prolactinomas: lessons from a long-term follow-up study in a tertiary referral center. J Endocrinol Invest. diciembre de 2021;44(12):2621-33.
- Ma Q, Su J, Li Y, Wang J, Long W, Luo M, et al. The Chance of Permanent Cure for Micro- and Macroprolactinomas, Medication or Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol. 2018;9:636.
- Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1 de marzo de 2020;105(3):e32-41.
- Zygourakis CC, Imber BS, Chen R, Han SJ, Blevins L, Molinaro A, Khan JC, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Surgical versus Medical Treatment of Prolactinomas. J Neurol Surg Part B Skull Base. abril de 2017;78(2):325-31.
- Pontes JPM, Udoma-Udofa OC, de Oliveira JS, Larcipretti ALL, Dagostin CS, Gomes FC, et al. Efficacy and safety of cavernous sinus medial wall resection in pituitary adenoma surgery: a systematic review and a single-arm meta-analysis. Pituitary. agosto de 2023;26(4):340-51.
- Zandbergen IM, Zamanipoor Najafabadi AH, Pelsma ICM, van den Akker-van Marle ME, Bisschop PHLT, Boogaarts HDJ, et al. The ProlACT studies - a study protocol for a combined randomised clinical trial and observational cohort study design in prolactinoma. Trials. 25 de septiembre de 2021;22(1):653.



Neurocirugía

Actualización en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino clásica es un dolor neuropático facial causado por una compresión vascular del nervio trigémino a su salida del tronco del encéfalo. La resonancia magnética permite confirmar esta compresión vascular y debe formar parte del estudio diagnóstico inicial. A pesar de que el tratamiento inicial es farmacológico, un número considerable de pacientes se hace refractario al mismo, lo que obliga a plantear opciones quirúrgicas. Entre otras, la descompresión microvascular permite resolver la compresión del nervio preservando su estructura. Especialmente las técnicas de trasposición ofrecen unos excelentes resultados iniciales y a largo plazo.

Autores

Fernando Ruiz Juretschke¹,
Juan Carlos Gómez Angulo²,
José Manuel del Pozo García³.

Revisión

Beatriz de la Casa Fages⁴

Palabras clave

neuralgia del trigémino, descompresión microvascular, trasposición arterial, arteria cerebelosa superior.

fernando.ruiz.co@ruberinternacional.es
fruijz@neurocirugia@gmail.com

¹ Médico especialista, adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Ruber Internacional.

² Médico especialista, adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Ruber Internacional.

³ Médico especialista, jefe de Equipo del Servicio de Neurocirugía del Hospital Ruber Internacional.

⁴ Médico especialista, Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Resumen

La neuralgia del trigémino (NT) clásica es un tipo de dolor neuropático facial muy incapacitante. La evidencia experimental y clínica sostiene la teoría de una compresión neurovascular (CNV) del nervio trigémino como causa fundamental de este trastorno. Pese a que el diagnóstico de la NT sigue siendo clínico, existen actualmente secuencias de resonancia magnética, especialmente las de alta resolución volumétrica potenciadas en T2 (RM 3DT2), que permiten identificar con precisión la compresión neurovascular. El tratamiento de elección de la NT es farmacológico con antiepilépticos. Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes pueden hacerse refractarios al tratamiento médico a medio plazo. En estos casos, se debe plantear un tratamiento quirúrgico. La descompresión microvascular (DMV) es el único tratamiento etiológico no ablativo de la NT. Sus resultados iniciales y a largo plazo la convierten en la técnica quirúrgica de elección para la NT clásica refractaria al tratamiento farmacológico.

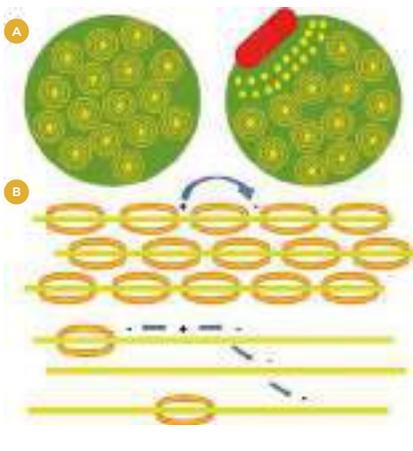
Abstract

Classic trigeminal neuralgia (TN) is a disabling type of facial neuropathic pain. Experimental and clinical evidence suggests that a neurovascular compression (CNV) of the trigeminal nerve as the root cause of this disorder. Although the TN diagnosis remains clinical, there are now MRI sequences, especially high-resolution volumetric T2-weighted MRI (3DT2 MRI), that can accurately identify neurovascular compression. The treatment of choice for TN is pharmacological, with antiepileptic drugs. However, a high percentage of patients may become refractory to medical treatment in the medium term. In these cases, clinicians should consider surgical treatment. Microvascular decompression (MVD) is the only etiologic, non-ablative treatment of TN. Its initial and long-term results make it the surgical technique of choice for classic TN refractory to pharmacological treatment.

Introducción

La neuralgia del trigémino (NT) es un dolor neuropático facial con una incidencia de 4-13/100 000 habitantes/año y una edad media de inicio de en torno a los sesenta años. La última edición de la International Classification of Headache Disorders de 2018 lo define como un dolor súbito, unilateral, intenso, breve, lancinante y recidivante en la distribución de una o más ramas del quinto par craneal que puede ser desencadenado por estímulos inocuos. Puede aparecer sin causa aparente (NT clásica o primaria) o como resultado de algún otro trastorno, como tumores cerebrales, esclerosis múltiple o lesiones vasculares (NT secundaria) (1). El origen de la NT clásica se postula con base en la teoría de la compresión neurovascular (CNV) planteada por Gardner y desarrollada por Jannetta a raíz de su experiencia con la descompresión microvascular (DMV). Según esta teoría, la compresión vascular, generalmente arterial por el efecto de la pulsación continua sobre el nervio, es capaz de generar una lesión traumática con desmielinización del mismo (2). Esto a su vez genera una zona de hiperexcitabilidad del nervio que es capaz de actuar como marcapasos ectópico y de reclutar fibras adyacentes para desencadenar el estímulo doloroso. Tras un estímulo externo en una de estas zonas hiperexcitables se genera un tren de descargas rápidas que puede durar varios segundos e incluso amplificarse por reclutamiento de fibras adyacentes denominado "ignición" (3) (figura 1).

Figura 1. Diagrama de la hipótesis de la ignición adaptado de Harsha (2012). A) Representación de la desmielinización secundaria a la CNV. B) Conducción saltatoria normal en fibras mielinizadas. La desmielinización permite la generación de impulsos ectópicos espontáneos y su amplificación mediante efpasis y postdescarga cruzada.



Diagnóstico mediante resonancia magnética

Si bien el diagnóstico de la NT es clínico con base en los criterios de la International Classification of Headache Disorders (tabla 1), la última edición de 2018 ya recoge un criterio morfológico según el cual la NT clásica es aquella que ocurre sin otra causa aparente distinta de la compresión vascular, demostrada mediante resonancia magnética (RM) o mediante hallazgos intraoperatorios durante la descompresión microvascular (1). Actualmente, las recomendaciones de la European Academy of Neurology (EAN) incluyen la realización rutinaria de pruebas de neuroimagen en el diagnóstico de la NT con el objetivo de descartar causas de NT secundaria hasta en un 15 % de los pacientes (4).

Debido al papel fundamental de la CNV en la fisiopatología de la NT clásica y a que la descompresión quirúrgica del nervio consigue aliviar o curar el dolor en la mayoría de los pacientes, existe un creciente interés por identificar mediante RM posibles CNV en la NT clásica. Diversos estudios han demostrado la precisión y el valor predictivo de la RM preoperatoria para identificar posibles CNV en pacientes con NT clásica refractaria (2). Si bien actualmente la indicación de un tratamiento quirúrgico se basa fundamentalmente en la clínica del paciente, la demostración de una clara CNV puede ser un importante argumento a favor de la cirugía, especialmente en pacientes con dudas diagnósticas por una presentación inusual con dolor constante o en pacientes de mayor edad que, pese al riesgo quirúrgico, se pueden beneficiar de una DMV (4). La existencia de un contacto neurovascular se ha descrito en numerosas personas que no desarrollan neuralgia, por lo tanto, la visión actual es determinar el grado de compresión en pacientes con NT clásica con alteración morfológica del nervio (5). La causa más habitual de compresión neurovascular suele ser arterial (85-95 %), siendo la arteria cerebelosa superior (ACS) con gran diferencia la más frecuente (>75 %), ya que el trayecto que rodea la unión mesencéfalo-protuberancia transcurre próximo al trayecto cisternal del nervio trigémino. Otras arterias implicadas pueden ser la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA), la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) y la arteria vertebral (VA). También es posible una compresión neurovascular de origen venoso (5-15 %), que habitualmente causa una rama de complejo de la vena petrosa superior de Dandy (2). Las secuencias de angioRM aportan un buen contraste entre la alta señal vascular, la señal intermedia del tejido nervioso y la baja señal del LCR. Sin embargo, puede ser difícil distinguir arteria de vena, así como determinar el vaso en concreto implicado en la CNV. Especialmente las secuencias tridimensionales de angioRM *time of flight* (3D-TOF-MRA) que no precisan inyección de gadolinio han demostrado una sensibilidad del 95 % y especificidad del 77 % (6). Las secuencias volumétricas de alta resolución potenciadas en T2 (RM 3DT2) ofrecen un elevado contraste líquido/nervio y líquido/tumor sin la necesidad de emplear contraste. Además, se pueden emplear en combinación con secuencias T1 con

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la neuralgia del trigémino según la International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (1)

Diagnóstico diferencial de la NT según la ICHD-3 (2018)	
Diagnóstico	Descripción
1. Neuralgia del trigémino (<i>tic doloreux</i>)	<p>Paroxismos recurrentes de dolor facial unilateral en la distribución de una o más divisiones del nervio trigémino cumpliendo criterios A y B:</p> <p>A. Características del dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de segundos a 2 minutos • Intensidad grave • Eléctrico, punzante o agudo <p>B. Precipitado por estímulos inocuos en el territorio trigeminal afecto</p>
1.1. NT clásica	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos recurrentes de dolor facial cumpliendo criterios de NT • Demostración de CNV con alteración morfológica de la raíz trigeminal en RM o cirugía
a. NT clásica puramente paroxística	
b. NT clásica con dolor continuo concomitante	
1.2. NT secundaria	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos recurrentes de dolor facial cumpliendo criterios de NT • Enfermedad subyacente que ocasiona lesión del nervio trigeminal • Asocia frecuentemente déficit sensitivo
a. NT asociada a esclerosis múltiple	
b. NT asociada a lesiones ocupantes de espacio	
c. NT asociada a otras causas	
1.3. NT idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos recurrentes de dolor facial cumpliendo criterios de NT • Ausencia de CNV en RM o de causas de NT secundaria
2. Neuropatía trigeminal dolorosa (<i>dolor facial atípico</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor facial persistente, continuo, descrito como quemante o punzante en una o más divisiones del nervio trigémino. Paroxismos infrecuentes • Déficit sensitivo • Alodinia mecánica e hiperalgesia térmica
a. Neuropatía trigeminal herpética y postherpética	
b. Neuropatía trigeminal postraumática	
c. Neuropatía trigeminal idiopática	

contraste y con 3D-TOF-MRA. Una secuencia 3D permite un procesamiento con reconstrucción multiplanar con una alta resolución espacial. Las secuencias RM 3DT2, como son 3D *balanced* FFE, FIESTA, CISS, DRIVE y 3D FRFSE, proporcionan un gran contraste entre las estructuras vasculonerviosas que aparecen hipointensas y el LCR que aparece hiperintenso, incluso para estructuras submilimétricas que se encuentran circundantes o en el seno del compartimento líquido (figura 2). Tomando como referencia los hallazgos quirúrgicos, diversos autores describen una sensibilidad del 76 % al 97 % y una especificidad del 75 % al 100 %.

Además, se demuestra una elevada concordancia de los hallazgos de RM con los hallazgos descritos en la exploración quirúrgica, con coeficientes kappa de 0,7 a 0,9. Teniendo en cuenta la ausencia de falsos positivos en la mayoría de las series, el valor predictivo de las secuencias de RM es próximo al 100 %. Es decir, que si se observa una clara CNV en la RM se debe asumir que la exploración microquirúrgica del ángulo ponto-cerebeloso identificará dicha compresión (7).

En este sentido, la introducción de RM de 3 Tesla ha incrementado aún más la capacidad de resolución para identificar incluso compresiones vasculares de pequeño calibre (8).

Tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino

Las guías internacionales recomiendan iniciar el tratamiento de la NT clásica con fármacos antiepilépticos, siendo la carbamazepina (CBZ) y otros bloqueadores de los canales de sodio como la oxcarbazepina (OXC) y la eslicarbazepina (ESL) la opción preferida. Otros fármacos como la lacosamida (LCS), la gabapentina (GBP), la pregabalina (PCB) y el baclofeno también se recomiendan en regímenes de monoterapia o politerapia (4). En las primeras fases, más del 70 % de pacientes con NT clásica responde al tratamiento farmacológico. Aunque con el tiempo la eficacia de la medicación disminuye y obliga a incrementar dosis y asociar nuevos fármacos, con el consecuente aumento de efectos secundarios. En consecuencia, alrededor del 50 % de los pacientes con NT clásica eventualmente requieren una intervención quirúrgica para lograr alivio del dolor. Actualmente, no hay consenso sobre el mejor momento para la cirugía, y, aunque las guías actuales recomiendan considerar tratamientos invasivos cuando el dolor no se controla con medicamentos o hay una intolerancia a dichos medicamentos, hay evidencia creciente de que un planteamiento precoz del tratamiento quirúrgico conlleva una mejor respuesta al mismo (9).

Figura 2. Compresión neurovascular del quinto par craneal (V) izquierdo, causada por un bucle de la arteria cerebrosa superior (ACS), que se identifica en secuencias FLAIR en cortes axiales (A y B) y sagitales (C). Los hallazgos de la descompresión microvascular concuerdan con la RM (D), lo cual facilita la disección aracnoidea (E) y trasposición de la arteria con una tira de TachoSil (F)

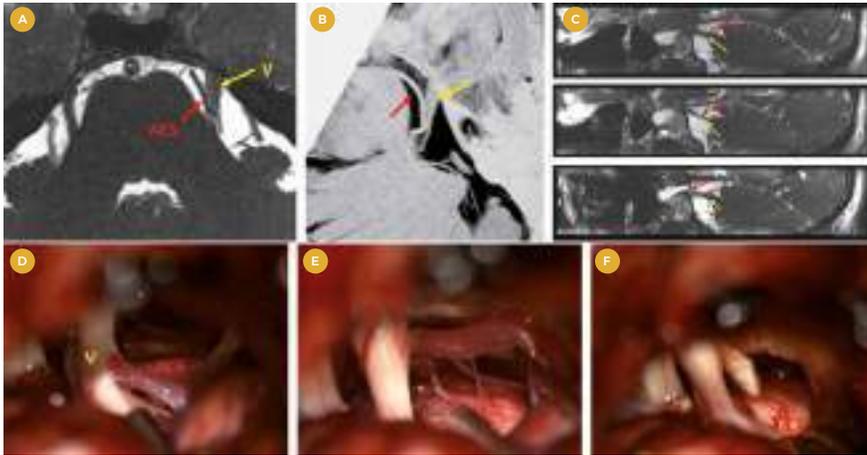


Figura 3. RM secuencia DRIVE, que muestra en corte axial (A) y coronal (B) una compresión neurovascular por un bucle de la ACS que apoya en la cara superior del nervio trigémino (flecha). Microfotografías en las que se aprecia la situación inicial (C) de compresión del trigémino (V) por la ACS y la situación final (D) con interposición de dos fragmentos de teflón (T) entre arteria y nervio

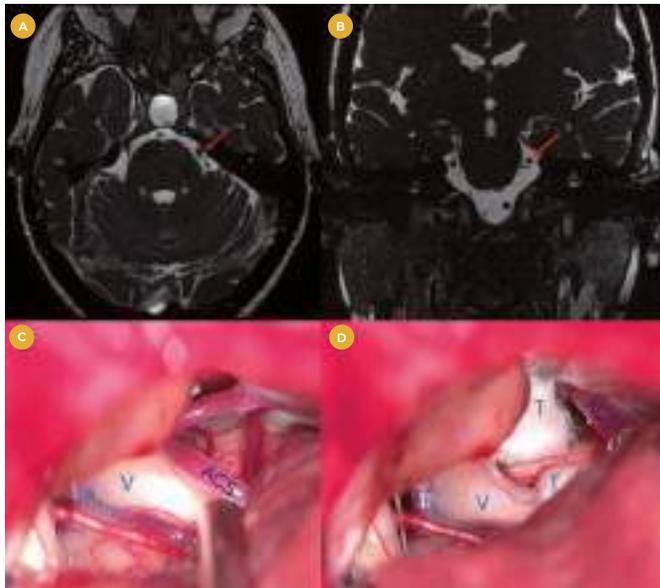


Figura 4. Microcompresión percutánea con balón de Mullan. Fluoroscopia en proyección transoral (A) y lateral (B) que muestra punción del cavum de Meckel a través del foramen oval. Imágenes del acceso percutáneo a través de la mejilla bajo guía fluoroscópica (C) y la compresión mediante un balón de angioplastia 4Fr (D). Fluoroscopia lateral que muestra el inflado del balón en el cavum de Meckel (E)



Figura 5. Esquema de las técnicas de trasposición para la descompresión microvascular. (A) Según la teoría de compresión neurovascular, en la NT clásica se produce un daño estructural con desmielinización del nervio trigémino por una compresión crónica por una estructura vascular. (B) En casos seleccionados es posible una trasposición del vaso hacia una zona no dañada del nervio, manteniéndolo en su nueva posición y evitando una nueva compresión con la interposición de un injerto. (C) Otra alternativa es la trasposición del vaso manteniéndolo separado del nervio mediante su suspensión con diversos elementos: sutura, lazadas, colgajos de aracnoides, clips vasculares, etc.

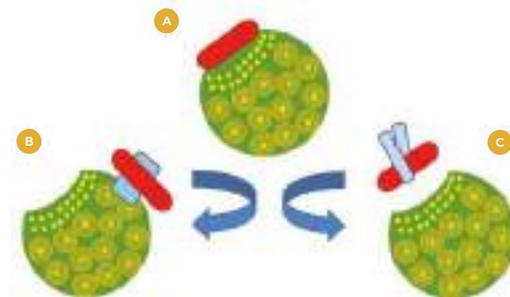
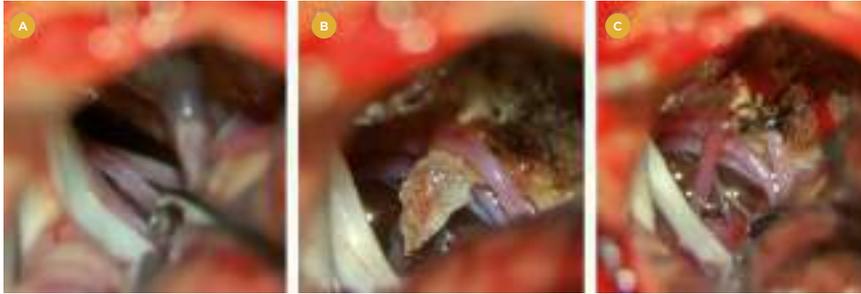


Figura 6. Técnica de trasposición vascular con *flap* tentorial. A) Compresión del trigémino por un bucle de la ACS izquierda. B) Tras tallar un *flap* de la cara inferior de la duramadre del tentorio, se introduce el bucle vascular en el mismo. C) Situación final en la que, tras la microsutura del *flap*, la arteria queda suspendida del tentorio sin contacto con el nervio



Las opciones de tratamiento quirúrgico de la NT incluyen la descompresión microvascular (DMV), la rizotomía percutánea del ganglio de Gasser (RP) y la radiocirugía estereotáctica (RCE). Sin embargo, la efectividad y los riesgos asociados con estos procedimientos varían. Con base en la teoría de compresión neurovascular, la descompresión microvascular se considera la única terapia etiológica y no ablativa para la NT. La DMV implica una craneotomía suboccipital realizada bajo anestesia general, un acceso retrosigmoideo a la cisterna del ángulo pontocerebeloso con una exploración microquirúrgica del trayecto cisternal del nervio trigémino. En caso de identificarse una compresión arterial, se realiza una disección de las adherencias aracnoideas entre la arteria y el nervio trigémino para poder interponer uno o más fragmentos de teflón entre ambos (figura 3). En casos de compresión venosa, es generalmente posible coagular y seccionar la aferente venosa del complejo de la vena petrosa superior causante de la compresión sin comprometer el drenaje venoso (10). La experiencia sobre los resultados inmediatos y a largo plazo de la DMV es extensa. Series con más de diez años de seguimiento medio describen una mejoría inicial en el 76 al 99 % de los pacientes con ausencia completa del dolor a largo plazo en el 62-89 % de los casos y una tasa de recurrencia del 4 al 38 %. Estas mismas series recogen una mortalidad inferior al 1 %, con una tasa de complicaciones neurológicas inferior al 5 % (9,11).

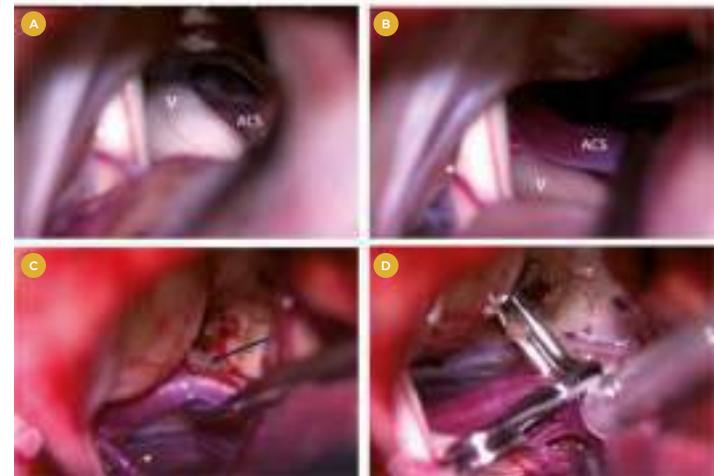
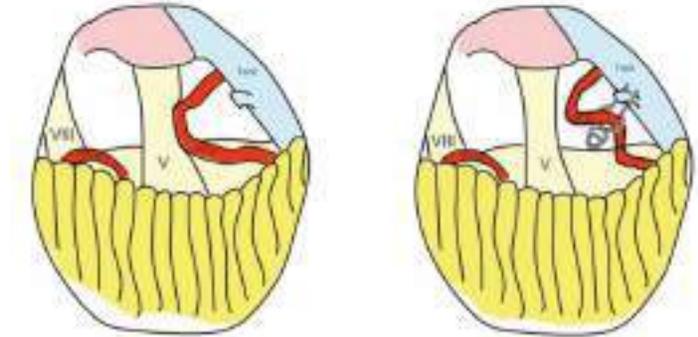
La rizotomía percutánea (RP) consiste en un acceso percutáneo a través del foramen al cavum de Meckel, donde se localiza el ganglio de Gasser, para realizar una lesión térmica mediante radiofrecuencia, mecánica mediante compresión con balón y química mediante inyección de glicerol (figura 4). Este procedimiento que se puede realizar bajo anestesia local con guía fluoroscópica genera inevitablemente un área de hipostesia facial en los territorios trigeminales lesionados. La RP

consigue un alivio inmediato del dolor del 80-95 %, si bien las tasas de recurrencia a largo plazo son del 30-60 % (4,11).

La radiocirugía estereotáctica consiste en la administración de radiación focalizada en uno o más isocentros en el trayecto cisternal del nervio trigémino desde su entrada al ganglio de Gasser hasta su origen en la protuberancia. Este tratamiento se puede aplicar con similar eficacia mediante Gamma Knife, LINAC y CyberKnife. A diferencia de la DMV y la RP, la radiocirugía estereotáctica no ofrece un alivio inmediato del dolor, sino que este se produce en un periodo medio de 2-3 meses. Las tasas de mejoría significativa del dolor se presentan en el 79-85 % y la ausencia completa de dolor sin medicación, en el 43-58 %, si bien la tasa de control del dolor a más de 5-10 años cae por debajo del 50 %. En casos de recidiva, la reirradiación ha demostrado ser segura y eficaz con cualquiera de las tres técnicas (12).

A pesar de la falta de ensayos controlados aleatorizados que comparen diferentes opciones quirúrgicas para la NT, la evidencia derivada de múltiples estudios observacionales comparativos sostiene la superioridad de la DMV en términos de alivio del dolor inicial y a largo plazo, así como la preservación de la sensación facial (4,9,12). Diversos factores como el dolor paroxístico, la presencia de puntos gatillo, la identificación de compresión neurovascular clara en la RM preoperatoria y en la exploración quirúrgica, el origen arterial de la compresión y un menor tiempo de evolución de la enfermedad se han asociado con mejores resultados de la DMV (9). Un elemento técnico clave para conseguir un resultado excelente y minimizar las recidivas en la DMV es realizar una descompresión que libere el nervio tanto de contacto vascular como de una posible compresión por el material de interposición, ➔

Figura 7. Esquema que muestra la técnica de trasposición mediante clip fenestrado anclado a tentorio. Secuencia de microfotografías del abordaje retrosigmoideo izquierdo. A) La exploración del APC muestra una compresión neurovascular de la cara superomedial del Vpc izquierdo por la ACS. B) Tras la disección de bridas aracnoideas, es posible trasponer la arteria a la cara superolateral del trigémino. C) Una vez diseccionado el *flap* tentorial (flecha) se verifica que el bucle vascular se puede desplazar cranealmente. D) Disposición final del bucle vascular anclado mediante un clip fenestrado al *flap* tentorial. Se realiza una comprobación de la patencia distal del vaso mediante una sonda Doppler



habitualmente teflón. Se postula que la formación de adherencias y granulomas por el material de interposición favorecería una recidiva del dolor. Por eso en los últimos años se han publicado diferentes variaciones de la DMV, denominadas comúnmente como técnicas de trasposición (figura 5). Consisten en una disección de la arteria causante de la compresión, generalmente la arteria cerebelosa superior (ACS), y una trasposición hacia craneal de la misma, con lo que el nervio queda completamente liberado

de contacto vascular y sin apoyo de ningún material de interposición como el teflón. La mayoría de las trasposiciones realizan un anclaje de la ACS al tentorio mediante un *flap* del mismo, que envuelve a la arteria o un adhesivo de fibrina (figura 6). También se han descrito técnicas de anclaje al tentorio mediante un clip vascular de aneurisma (figura 7). Se trata de procedimientos técnicamente más complejos y no siempre posibles, pero con excelentes resultados a largo plazo (13,14).

Conclusión

La teoría de compresión vascular explica la mayoría de los casos de neuralgia del trigémino clásica. Técnicas actuales de RM permiten identificar con precisión la estructura vascular y su relación con el nervio. Es por

ello que la descompresión microvascular (DMV) sigue siendo el único tratamiento etiológico de la neuralgia del trigémino clásica. Los resultados a largo plazo de la DMV, especialmente de las técnicas de trasposición, la convierten en el tratamiento quirúrgico de primera elección para casos de NT refractaria.



Neurocirugía

Tratamiento de tumores cerebrales con láser. Nueva técnica mínimamente invasiva

Presentamos un tratamiento novedoso en España para pacientes con tumores cerebrales utilizando una técnica mínimamente invasiva con láser sin necesidad de abrir el cráneo (craneotomía).

Autores

Marcelo Budke Neukamp¹

Revisión

Rafael Toledano Delgado²

Palabras clave

tumor cerebral, epilepsia, cirugía mínimamente invasiva.

www.neurobudke.es
<https://neurologiaclinica.es/quienes-somos/equipo-medico/>
 dr-marcelo-budke-neukamp/
 rtoledano@ruberinternacional.es

¹Médico especialista. Servicio de Neurología. Unidad Cirugía de Epilepsia del Hospital Ruber Internacional.

²Médico especialista. Servicio de Neurología. Unidad Cirugía de Epilepsia del Hospital Ruber Internacional.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia Int J Headache. 2018 Jan;38(1):1-211.
2. Harsha KJ, Kesavadas C, Chinchure S, Thomas B, Jagtap S. Imaging of vascular causes of trigeminal neuralgia. J Neuroradiol. 2012;11/28 ed. 2012 Dec;39(5):281-9.
3. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. Clin J Pain. 2002;01/23 ed. 2002 Jan;18(1):4-13.
4. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. Eur J Neurol. 2019 Jun;26(6):831-49.
5. Ruiz-Juretschke F, González-Quarante LH, García-Leal R, Martínez de Vega V. Neurovascular Relations of the Trigeminal Nerve in Asymptomatic Individuals Studied with High-Resolution Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging. Anat Rec. 2019 Apr;302(4):639-45.
6. Zeng C, Zhang C, Li YH, Feng X, Zhang MJ, Xiao RH, et al. Recent Advances of Magnetic Resonance Neuroimaging in Trigeminal Neuralgia. Curr Pain Headache Rep. 2021 Apr 6;25(6):37.
7. Ruiz-Juretschke F, Guzmán-de-Villoria JG, García-Leal R, Sañudo JR. Valor predictivo de la resonancia magnética para la identificación de compresiones neurovasculares en la neuralgia del trigémino. Neurología. 2019 Oct;34(8):510-9.
8. Hastreiter P, Maliachova O, Fahlbusch R, Doerfler A, Buchfelder M, Naraghi R. Comparing 1.5 T and 3.0 T MR data for 3D visualization of neurovascular relationships in the posterior fossa. Acta Neurochir (Wien). 2023 Dec;165(12):3853-66.
9. Amaya Pascasio L, De La Casa-Fages B, Esteban de Antonio E, Grandas F, García-Leal R, Ruiz Juretschke F. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of long-term outcomes and prognostic factors. Neurología. 2023;38(9):625-34.
10. Park CK, Park BJ. Surgical Treatment for Trigeminal Neuralgia. J Korean Neurosurg Soc. 2022 Sep;65(5):615-21.
11. Xu R, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal Neuralgia: Current Approaches and Emerging Interventions. J Pain Res. 2021;14:3437-63.
12. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. J Neurosurg. 2019 Mar 1;130(3):733-57.
13. Steinberg JA, Sack J, Wilson B, Weingarten D, Carter B, Khalessi A, et al. Tentorial sling for microvascular decompression in patients with trigeminal neuralgia: a description of operative technique and clinical outcomes. J Neurosurg. 2019 Apr 1;130(4):1315-20.
14. Gonzalez-Quarante LH, Ruiz-Juretschke F, Agarwal V, Garcia-Leal R. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia Using a Novel Fenestrated Clip and Tentorial Flap Technique. World Neurosurg. 2017 Oct;106:775-84.

Resumen

Paciente con epilepsia refractaria secundaria a tumor cerebral en el lóbulo temporal derecho. Presentaba entre 3-5 crisis epilépticas semanales refractarias al tratamiento farmacológico. Después de tratamiento inicial farmacológico sin respuesta adecuada se realizó cirugía mínimamente invasiva utilizando 2 fibras de láser por medio de una incisión de 3 mm para destruir el tumor cerebral y el foco de la epilepsia. La paciente se despertó del procedimiento asintomática y se la dio de alta a las 24 horas con desaparición completa de las crisis epilépticas.

Abstract

This is a case study of a patient with refractory epilepsy secondary to brain tumor in the right temporal lobe. She presented 3-5 epileptic seizures weekly that were refractory to pharmacological treatment. After the failure of her initial pharmacological treatment, we performed minimally invasive surgery using two laser fibers through a 3 mm incision to destroy the brain tumor and the focus of epilepsy. The patient woke up from the procedure asymptomatic and was discharged 24 hours after the procedure with complete disappearance of the epileptic seizures.

Introducción

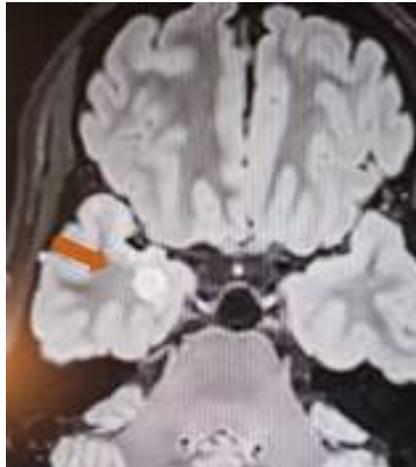
El tratamiento de los tumores cerebrales que utiliza la ablación con láser es una técnica mínimamente invasiva, novedosa en España, que ha venido a revolucionar los procedimientos utilizados en esta patología. Esta técnica consiste en la introducción de una fibra de láser dentro del tumor, mediante una mínima incisión de 3 mm y un pequeño orificio craneal de 2,6 mm aplicando energía térmica, con temperaturas de hasta 90 °C, para destruir el tejido tumoral. En comparación con los procedimientos craneales estándares, esta técnica no implica la realización de una craneotomía (retirada del hueso craneal), es posible evitar el daño cortical en la vía de acceso a las lesiones profundas y permite realizar intervenciones en las proximidades de áreas cerebrales elocuentes. Una de las principales ventajas es la monitorización del proceso con resonancia magnética en tiempo real (el procedimiento se realiza dentro de la resonancia magnética, con el paciente anestesiado) y los pacientes pueden ser dados de alta a las 24 horas de la intervención y retornar a sus actividades cotidianas en pocos días.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de epilepsia secundaria a tumor cerebral localizado en el lóbulo temporal derecho.

Caso clínico. Paciente de 32 años que acude a la consulta de neurología por presentar episodios de sensación de calor en el tórax y mareos. Los episodios se iniciaron en el embarazo de su tercera hija. Inicialmente fue evaluada por Cardiología sin encontrarse patología. La sintomatología consistía en una sensación de mareo, con calor ascendente en forma de reflujo asociado a sabor y olor metálico, seguido de sensación de adormecimiento de cara y de manos. Las crisis duraban aproximadamente 20 segundos provocándole cansancio extremo durante aproximadamente 24 horas. Estos fenómenos se producían durante el día, principalmente en el entorno laboral, con una frecuencia de 4-5 episodios semanales. Ante la sospecha de crisis epilépticas, fue estudiada inicialmente con electroencefalograma que registró anomalías epileptiformes en lóbulo temporal derecho y una resonancia magnética (RM) cerebral que evidenció un tumor profundo en el lóbulo temporal derecho (amígdala derecha) sugestivo de tumor neuroepitelial disemбриoplásico (DNET) (figura 1). Se inició tratamiento para la epilepsia con lacosamida aumentando progresivamente la dosis con una respuesta parcial. Posteriormente, se añadió eslicarbazepina, sin conseguirse control de las crisis. No presentaba antecedentes de crisis febriles, traumatismo craneal severo, dificultades durante el parto, meningitis o encefalitis. Una hermana y un hermano sanos. La exploración neurológica fue normal.

La paciente fue valorada por el equipo de la Unidad de Cirugía de Epilepsia, que recomendó tratamiento quirúrgico convencional con craneotomía, lobectomía

Figura 1. RM preoperatoria (secuencia FLAIR) en corte coronal y axial en la que se observa tumor cerebral en la amígdala derecha



temporal y resección del tumor y amígdala. La paciente rechazó vehementemente la cirugía abierta con craneotomía, permaneciendo durante el período de 1 año con 2 fármacos y crisis semanales. Ante la posibilidad de someterse a cirugía mínimamente invasiva con láser, la paciente aceptó de inmediato esta opción quirúrgica.

Figura 2. RM preoperatoria (secuencia FLAIR) en corte coronal y axial en la que se observa tumor cerebral en la amígdala derecha

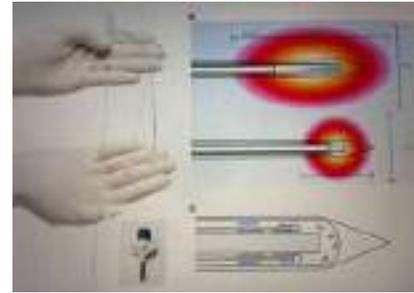


Figura 3. Imagen intraoperatoria de la mínima incisión cutánea con la fibra de láser anclada al tornillo guía



Figura 4. Imagen de la RM coronal con 2 fibras de láser en el tumor y en la amígdala derecha



Técnica quirúrgica

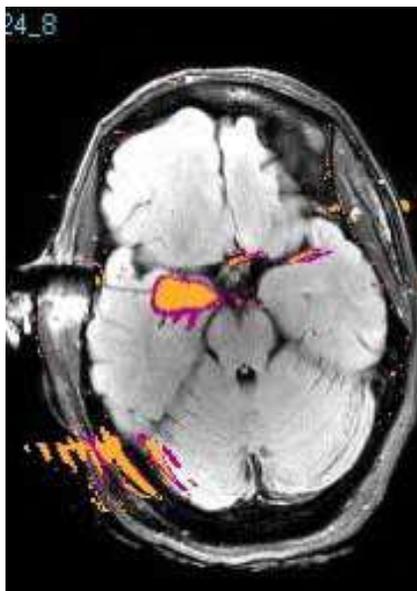
La paciente fue intervenida con el sistema Visualase® (Medtronic) de ablación láser, que permite fusionar imágenes térmicas cerebrales con imágenes de RM (secuencias T1, T2 y FLAIR) visualizando en tiempo real la ablación tumoral alrededor de la punta de la fibra láser. La energía térmica suministrada llega a 90 °C y provoca la desnaturalización de las proteínas y la muerte celular inmediata. La sonda láser es un catéter flexible con una punta emisora de luz con entrada y salida de suero fisiológico, por donde circula alrededor la fibra durante todo el procedimiento para enfriarla (figura 2). El procedimiento se realizó bajo anestesia general con intubación endotraqueal manteniendo a la paciente dormida durante todo el proceso hasta la retirada de la fibra de láser.

Para la planificación de la trayectoria de la fibra de láser se utilizó la estación del navegador de Medtronic (StealthS8®) con la fusión de la RM prequirúrgica con un angio-TAC para evitar que la sonda de láser pudiera colidir con algún vaso durante su trayectoria.

Con la paciente anestesiada en quirófano se realizó una incisión cutánea de 3 mm, un minitrápano craneal de 2,8 mm y, a continuación, se acopla un tornillo en el orificio craneal para la introducción y fijación de la sonda de láser (figura 3). Posteriormente, la paciente es trasladada a la resonancia magnética para el tratamiento con láser. Tras la confirmación de la localización del catéter, se acopla la RM con el sistema Visualase®, que proporciona imágenes continuas por RM y termografía para la monitorización térmica en tiempo real (figura 3). Tras la transferencia de imágenes al sistema Visualase®, se procede a seleccionar la zona diana y los márgenes de seguridad adecuados para la intervención. En la pantalla del sistema se añaden 5 puntos con límites máximos de temperatura alrededor de la fibra de láser para minimizar el daño al tejido normal circundante y no dañar estructuras elocuentes. Se fija un límite máximo de temperatura de 90 °C en el objetivo y una temperatura máxima de 45 °C en las zonas adyacentes elocuentes (por ejemplo, el fórnix). Las ablaciones se realizan utilizando entre el 30 y el 70 % de la energía máxima del sistema Visualase®.

Inmediatamente después de finalizar el tratamiento láser, se realiza una resonancia magnética cerebral de control utilizando una secuencia de tensor de difusión para confirmar que la ablación ha sido completa (figura 6). Se traslada a la paciente a la unidad de cuidados intensivos, donde se le retiran las sondas de láser, se realiza un punto de sutura y se la despierta. La paciente se despertó totalmente asintomática y se le dio de alta al día siguiente de la intervención con una estancia hospitalaria de 24 horas y con desaparición completa de las crisis.

Figura 5. Imagen de la ablación del tumor en la resonancia magnética en tiempo real con el mapa de termografía (alcanzando 90 °C de temperatura en la zona naranja)



Discusión

En los últimos años se han producido grandes avances en las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas en cirugía craneal. Estos procedimientos tienen ventajas significativas sobre la cirugía abierta en el sentido de que evitan la apertura del cráneo (craneotomía), causan menos dolor postquirúrgico, mínima cicatriz y una recuperación postquirúrgica más rápida con una mayor preservación del tejido funcional alrededor de la lesión. Un ejemplo de este tipo de procedimiento es la cirugía con láser indicada en casos de epilepsia secundaria a tumores cerebrales, esclerosis del hipocampo, angiomas cavernosos, displasias corticales, esclerosis tuberosa y heterotopias (1).

Los tumores cerebrales de bajo grado, como los gangliogliomas y los tumores neuroepiteliales disembrionoplásicos (DNET), representan un número elevado de casos de cirugía de epilepsia refractoria. La técnica con láser es una nueva alternativa sin necesidad de realizar una craneotomía. La literatura reciente apoya la eficacia de la ablación con láser en el tratamiento de neoplasias gliales primarias en la población adulta y pediátrica (2,3). Consideramos una buena opción en

Figura 6. Imagen de la RM postquirúrgica con ablación completa del tumor y amígdala derecha



pacientes con tumores bien delimitados en los cuales es posible realizar una ablación completa del tumor (figura 5). En los últimos 2 años hemos intervenido a 10 pacientes con tumores cerebrales utilizando esta técnica y 9 pacientes están completamente libres de crisis después del tratamiento con láser (escala de Engel I). El único caso con persistencia de crisis ha sido un tumor glial de bajo grado en la zona motora primaria con una ablación incompleta de la lesión.

En esta paciente se utilizaron dos fibras láser, una fibra para destruir completamente el tumor y una segunda fibra para destruir la parte superior de la amígdala, que es parte del circuito causante de la epilepsia (figura 5).

Otra ventaja del láser es la posibilidad de obtener biopsias de tejido tumoral para análisis en el mismo procedimiento de la ablación térmica (4). Con respecto a las complicaciones, no observamos ningún caso de hemorragia asociada al paso del catéter láser y consideramos fundamental la planificación minuciosa de las trayectorias con el angio-TAC para visualizar los vasos corticales y estructuras vasculares profundas minimizando este riesgo (5).

Existen múltiples factores que hay que tener en cuenta para garantizar la eficacia del procedimiento. Desde la metodología empleada para la implantación de la fibra láser hasta el grado de completitud en la ablación de la lesión. Nuestros resultados apoyan que la curva de aprendizaje es rápida, con una baja

incidencia de complicaciones y coinciden con datos publicados en otras series (7).

En el presente caso la paciente se despertó después de la cirugía asintomática y fue dada de alta al día siguiente de la intervención con una estancia hospitalaria de 24 horas. La comparativa en la duración de la estancia hospitalaria es favorable teniendo en cuenta que con la cirugía convencional la estancia media es de 4-5 días (8).

Otra ventaja de la cirugía mínimamente invasiva con láser es puramente estética. Este tipo de intervención requiere una incisión en el cuero cabelludo de 3 mm, que se traduce en cicatrices posteriores prácticamente ausentes, un plano de disección muscular mínimo que

disminuye el sangrado quirúrgico y, por consiguiente, menor incidencia de parestesias permanentes o alopecia en el lugar de la incisión, así como un menor tiempo de recuperación.

Conclusión

La ablación con láser es una técnica mínimamente invasiva eficaz y segura en casos de tumores cerebrales. En comparación con la cirugía abierta resectiva, esta técnica es menos agresiva, disminuye la estancia hospitalaria, así como el período de recuperación y debe considerarse una alternativa de primera línea para pacientes seleccionados.

Bibliografía

1. Youngerman BE, Save AV, McKhann GM. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy: systematic review of technique, indications, and outcomes. *Neurosurgery*. 2020;86(4):366-82.
2. Mohammadi AM, Hawasli AH, Rodriguez A, Schroeder JL, Laxton AV, Elson P, et al. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Med* 2014;3(4):971-9.
3. Aum DJ, Reynolds RA, McEvoy SD, Wong M, Roland JL, Smyth MD. Laser interstitial thermal therapy compared with open resection for treating subependymal giant cell astrocytoma. *J Neurosurg Pediatr*. 2023;33(1):95-104.
4. Esquenazi Y, Kalamangalam CP, Slater JD, Knowlton RC, Friedman E, Morris SA, et al. Stereotactic laser ablation of epileptogenic periventricular nodular heterotopia. *Epilepsia Res*. 2014;108(3):547-54.
5. Pruitt R, Gambel A, Black K, Schulder M, Mehta AD. Complication avoidance in laser interstitial thermal therapy lessons learned. *J Neurosurg*. 2017;126(4):1238-45.
6. Chengxiang W, Dingyang L, Zhiqian Y, Zhuanyi Y. Clinical outcomes after medial temporal lobe epilepsy surgery: anterior temporal lobectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Cent South Univ (Medical Sci)*. 2018;43(6):638-45.
7. Youngerman BE, Save AV, McKhann GM. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy: systematic review of technique, indications, and outcomes. *Neurosurgery*. 2020;86(4):366-82.
8. Wu C, Jermakowicz WJ, Chakravorti S, Cajigas I, Sharan AD, Jagid JR, et al. Effects of surgical targeting in laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy: a multicenter study of 234 patients. *Epilepsia*. 2019;60(6):1171-83.

Unidad de patología vertebral

Cirugía robótica de columna vertebral

La cirugía robótica de columna mejora significativamente la precisión y la seguridad de las cirugías de columna vertebral. Es especialmente útil en cirugías complejas, deformidades y cirugías mínimamente invasivas. Permite reducir las complicaciones y acelera los tiempos de recuperación postoperatoria con menos dolor y menos tiempo de ingreso hospitalario.

Autor

Carlos Rodríguez Moro¹

Revisión

Fernando Álvarez-Sala Walther²

Palabras clave

cirugía robótica columna, tornillos pediculares, cirugía de columna.

garcianas@icloud.com

<https://www.ruberinternacional.es/es/especialidades/unidad-patologia-vertebral>

¹ Médico especialista, adjunto de la Unidad de Patología Vertebral del Hospital Ruber Internacional.

² Médico especialista, jefe de la Unidad de Patología Vertebral del Hospital Ruber Internacional.

Resumen

La cirugía robótica de columna vertebral mejora significativamente la precisión y la seguridad de las cirugías de columna vertebral. Reduce el riesgo de complicaciones, minimiza la invasión quirúrgica y mejora los resultados de la cirugía a corto plazo. Por otro lado, presenta desafíos como el alto precio de los equipos y la necesidad para su manejo de una sólida formación previa en cirugía de columna y específica de cirugía robótica.

El robot de cirugía de columna es un sistema que permite, a partir de una imagen radiológica tridimensional (3D) del paciente, planificar la posición de los implantes o tornillos pediculares y ejecutar la colocación de estos sobre el paciente en el quirófano, con la guía de un brazo robótico.

Las ventajas de este tipo de intervenciones incluyen una mayor precisión, reducción de complicaciones, mejor visualización y planificación y reducción de la radiación ionizante en el quirófano. Entre las limitaciones se encuentran la curva de aprendizaje, el coste del equipo, la dependencia de la tecnología y el tiempo necesario tanto prequirúrgico como intraoperatorio.

La cirugía robótica de columna es especialmente útil en los casos complejos de deformidad: escoliosis y cifosis, así como para la cirugía mínimamente invasiva.

Clínicamente la cirugía robótica de columna ofrece mayor precisión en la colocación de los implantes, reduce las complicaciones y acelera los tiempos de recuperación postoperatoria con menos dolor y menos tiempo de ingreso hospitalario. Son necesarios más estudios clínicos y la agregación de más datos para demostrar con pruebas científicas sólidas la superioridad clínica a largo plazo.

En el futuro la cirugía de columna asistida por robot permitirá la planificación automática y la asistencia en todos los gestos quirúrgicos significativos que se realicen durante la intervención quirúrgica.

Abstract

Robotic spine surgery significantly improves the accuracy and safety of spine surgeries. It reduces the risk of complications, minimizes surgical invasiveness and improves short-term surgical outcomes. On the other hand, it presents challenges such as the high price of the equipment and the need for solid prior



training in spine surgery and specific training in robotic surgery.

The spine surgery robot is a system that allows surgeons to use a three-dimensional (3D) image of the patient to plan the positioning of the implants or pedicle screws and place them in the patient in the operating room, with the guidance of a robotic arm.

Advantages include increased accuracy, reduced complications, improved visualization and planning and reduced ionizing radiation in the operating room. Limitations include the learning curve, equipment cost, technology dependency and the time required both preoperatively and intraoperatively.

Robotic spine surgery is especially useful in complex deformity cases such as scoliosis and kyphosis, as well as for minimally invasive surgery.

Clinically, robotic spine surgery offers greater precision in implant placement, reduced complications and faster postoperative recovery times with less pain and shorter hospital stays. Confirming its long-term clinical superiority with solid scientific evidence will require more clinical studies and the aggregation of more data.

In the future, robot-assisted spine surgery will allow automatic planning and assistance in all significant surgical gestures performed during surgery.

Introducción

La cirugía robótica está revolucionando el campo de la cirugía en las últimas décadas, facilitando procedimientos quirúrgicos más precisos, seguros y menos invasivos. La evolución de la robótica médica ha permitido su aplicación en diversas especialidades, incluida la cirugía de la columna vertebral. En particular, la cirugía robótica de columna ha emergido como una opción innovadora que podría mejorar los resultados quirúrgicos, reducir complicaciones y acelerar la recuperación postquirúrgica de los pacientes.

La columna vertebral es una estructura compleja que desempeña un papel crucial en el soporte del cuerpo, la movilidad y la protección del sistema nervioso central. Las enfermedades y afecciones que afectan a la columna, como las deformidades, las hernias discales, la estenosis espinal y las fracturas, pueden generar dolor crónico, limitaciones funcionales e incluso discapacidades graves.

La cirugía robótica de columna se emplea, principalmente, para el tratamiento de enfermedades degenerativas, corrección de deformidades, manejo de fracturas y tumores, y cirugías complejas de

columna vertebral que requieran instrumentación con implantes pediculares.

Tradicionalmente, el tratamiento quirúrgico de la columna vertebral implicaba grandes incisiones, un riesgo significativo de daño a estructuras cercanas y un largo período de recuperación. La introducción de la cirugía robótica nos ayuda a los cirujanos de columna a superar muchas de estas limitaciones.

Evolución de la cirugía robótica en la columna vertebral

El desarrollo de la cirugía robótica comenzó con el objetivo de mejorar la precisión en los procedimientos quirúrgicos mediante el uso de brazos mecánicos controlados por el cirujano. En la década de 1990, los primeros sistemas robóticos fueron introducidos en el ámbito quirúrgico, principalmente en urología y cirugía cardíaca. Sin embargo, no fue sino hasta los primeros años del siglo XXI cuando estas tecnologías comenzaron a aplicarse en el campo de la cirugía de columna vertebral.

El primer sistema robótico diseñado específicamente para la cirugía espinal fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2004. Desde entonces, la tecnología ha evolucionado, con sistemas más avanzados que combinan navegación por imágenes, planificación preoperatoria y asistencia robótica en tiempo real.

Muchas de las cirugías espinales requieren el uso de tornillos pediculares para la fijación o estabilización de un segmento vertebral (1); es el método más empleado, ya que permite actuar sobre las tres columnas de Dennis. La técnica original para la colocación de estos implantes se realizaba a manos libres, a partir de referencias anatómicas con o sin ayuda de fluoroscopia en quirófano(1).

El porcentaje de mal posicionamiento de los implantes varía del 3 al 41%, con gran influencia de la experiencia del cirujano (2). Las complicaciones asociadas a la malposición de estos implantes pueden ser gravemente invalidantes, aunque en rara ocasión ponen en riesgo la vida del paciente (3).

En la actualidad, los sistemas de cirugía robótica para columna vertebral nos permiten planificar los procedimientos de manera virtual, utilizando imágenes tridimensionales (3D) derivadas de la tomografía computarizada (TC). Estas imágenes nos ayudan a visualizar la anatomía del paciente y a planificar con precisión la colocación de tornillos, la alineación de vértebras, entre otras acciones. Durante la cirugía, el robot nos asiste en la colocación de los implantes, proporcionando una precisión mejor que la que se logra con las

manos humanas, incluso comparada con la asistencia de sistema de navegación 3D (4) o con el uso de sistemas de realidad aumentada (5).

Ventajas de la cirugía robótica de columna vertebral

La cirugía robótica de columna ofrece varias ventajas sobre los enfoques tradicionales. Estas incluyen:

1. Mayor precisión. La robótica permite una colocación más exacta de los tornillos pediculares y otros dispositivos en la columna vertebral y pelvis (4,6). En esta cirugía el grado de error es inferior a 0,5 milímetros y el acierto cercano al 100 % en la colocación de implantes.

2. Menor invasividad. Al reducir el tamaño de las incisiones y la manipulación de los tejidos circundantes, la cirugía robótica es menos invasiva que las cirugías abiertas convencionales (4,7). Esto no solo reduce el riesgo de infección y complicaciones postoperatorias, sino que también minimiza el dolor postoperatorio y acelera la recuperación (8).

3. Reducción de complicaciones. Varios estudios han demostrado que el uso de la cirugía robótica en la columna vertebral está asociado con una menor tasa de complicaciones, como la mala colocación de implantes, el sangrado excesivo y el daño al tejido neurológico (3,6,7,9,10).

4. Mejor visualización y planificación. Las imágenes 3D y la capacidad de planificar de manera virtual antes de la cirugía nos proporcionan una visión mucho más clara de la anatomía del paciente. Esto es particularmente útil en casos de deformidades complejas o anatomía atípica (7).

5. Reducción de la radiación. La tecnología robótica disminuye significativamente la exposición a radiación tanto para el paciente como para el equipo quirúrgico, reduciendo hasta cuatro veces la dosis en comparación con la colocación de tornillos pediculares asistida por radiología convencional (9).

Limitaciones y desafíos de la cirugía robótica de columna vertebral

A pesar de las claras ventajas, la cirugía robótica de columna vertebral también presenta una serie de limitaciones y desafíos que deben considerarse:

1. Curva de aprendizaje. Aunque la tecnología está diseñada para asistir al cirujano, dominar el uso del robot requiere una curva de aprendizaje (11,12). Los cirujanos debemos partir de una sólida formación especializada previa y dedicar tiempo

a familiarizarse con los sistemas robóticos antes de que puedan obtener resultados óptimos.

2. Precio del equipo. La cirugía robótica implica un coste de adquisición de los equipos y de mantenimiento. Esto puede limitar su accesibilidad en sistemas de salud con recursos limitados. La evaluación del coste-beneficio para incorporar estas tecnologías depende de numerosos factores, no solo médicos (13).

3. Dependencia de la tecnología. Debe evitarse una subordinación a esta tecnología, y contar siempre con alternativas técnicas en caso de fallo del sistema o del soporte técnico (11).

4 Tiempo. Aunque el proceso de colocación de implantes se ha demostrado más corto (14), la planificación y la configuración del sistema robótico pueden prolongar el tiempo preoperatorio. En nuestra experiencia, no solo durante la curva de aprendizaje, sino una vez superada esta, los tiempos totales de uso de quirófano asociados al empleo del robot son levemente mayores, hecho que coincide con lo publicado en la literatura más reciente (9,15).

Impacto clínico de la cirugía robótica de columna vertebral

Los pacientes con deformidades espinales complejas, como escoliosis o cifosis, parecen beneficiarse especialmente de la cirugía robótica. La capacidad para planificar con precisión la posición de los implantes y la corrección de la alineación espinal se ha relacionado con mejores resultados radiológicos en estos casos, con un método que ha demostrado ser más seguro y que reduce las complicaciones asociadas (4,7).

Sin embargo, es importante señalar que la cirugía robótica no está exenta de riesgos. Por lo tanto, es fundamental que la selección de los pacientes y la formación de los cirujanos sigan siendo prioridades clave en la implementación de la cirugía robótica (7,15).

La cirugía robótica de columna asegura mayor precisión en la colocación de los implantes, reduce las complicaciones y acelera los tiempos de recuperación postoperatoria con menos dolor y menos tiempo de ingreso hospitalario. Sin embargo, aún no hay pruebas concluyentes de que la cirugía robótica mejore significativamente los resultados clínicos en comparación con las técnicas tradicionales a largo plazo.

En nuestra opinión son necesarios más estudios clínicos y la agregación de más datos para demostrar con pruebas científicas sólidas la superioridad clínica a largo plazo.

Figura 1. Planificación de una cirugía mínimamente invasiva

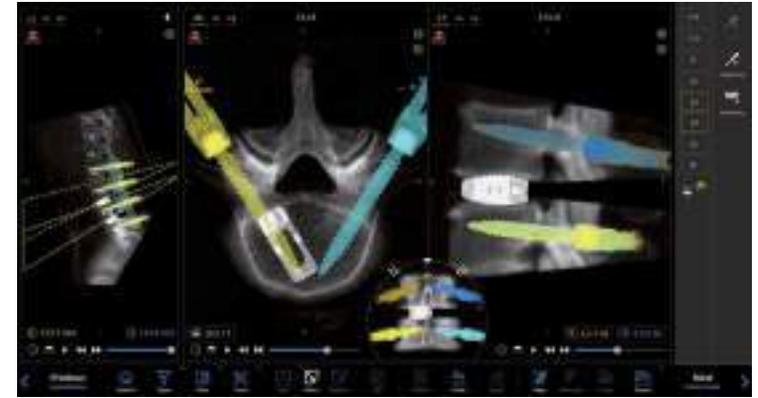


Figura 2. Cirugía percutánea asistida por robot de columna toracolumbar



Figura 3. Imagen clínica de la pantalla de navegador en la que se implanta un tornillo S2 iliaco



Futuro de la cirugía robótica de columna vertebral

El futuro de la cirugía robótica en la columna vertebral parece prometedor, con varias innovaciones en desarrollo que podrían mejorar aún más su efectividad y accesibilidad. Se están investigando nuevas generaciones de robots quirúrgicos que integran inteligencia artificial (IA) y aprendizaje automático, para la planificación automática de los trayectos pediculares, así como brazos robóticos que permitan ayudar en la descompresión del canal raquídeo, lo que permitiría a los cirujanos de columna mejorar la

precisión en todos los gestos asociados a la cirugía compleja de columna vertebral.

Conclusión

La cirugía robótica de columna vertebral representa un avance tecnológico significativo que ofrece enormes ventajas en términos de precisión, seguridad, reducción de complicaciones y rapidez en la recuperación tras la cirugía. Su generalización dependerá de la acumulación de pruebas científicas que demuestren sus beneficios clínicos a largo plazo.

Bibliografía

1. Aebi M, Etter C, Kehl T, Thalgot J. Stabilization of the Lower Thoracic and Lumbar Spine with the Internal Spinal Skeletal Fixation System. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987 Jul;12(6):544-51.
2. Galetta MS, Leider JD, Divi SN, Goyal DKC, Schroeder GD. Robotics in spinal surgery. *Ann Transl Med [Internet]*. 2019 Sep;7(55):S165-S165. Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/28751/25355>
3. Reis RC, de Oliveira MF, Rotta JM, Botelho RV. Risk of Complications in Spine Surgery: A Prospective Study. *Open Orthop J [Internet]*. 2015 Jan 30;9(1):20-5. Available from: <https://openorthopaedicsjournal.com/VOLUME9/PAGE/20/>
4. Hwang YH, Ha BJ, Kim HC, Lee BH, Park JY, Chin DK, et al. A Propensity Score-Matched Cohort Study Comparing 3 Different Spine Pedicle Screw Fixation Methods: Freehand, Fluoroscopy-Guided, and Robot-Assisted Techniques. *Neurospine*. 2024 Mar 1;21(1):83-94.
5. Altorfer FCS, Kelly MJ, Avrumova F, Burkhard MD, Zhu J, Abel F, et al. Pedicle Screw Placement with Augmented Reality Versus Robotic-Assisted Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2024 Sep 4.
6. Matur AV, Palmisciano P, Duah HO, Chilakapati SS, Cheng JS, Adogwa O. Robotic and navigated pedicle screws are safer and more accurate than fluoroscopic freehand screws: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*. 2023 Feb;23(2):197-208.
7. Łajczak P, Zerdziński K, Józwiak K, Laskowski M, Dymek M. Enhancing Precision and Safety in Spinal Surgery: A Comprehensive Review of Robotic Assistance Technologies. Vol. 191, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc.;2024. p. 109-16.
8. Asada T, Subramanian T, Simon CZ, Singh N, Hirase T, Araghi K, et al. Level-specific comparison of 3D navigated and robotic arm-guided screw placement: an accuracy assessment of 1210 pedicle screws in lumbar surgery. *Spine J*. 2024 Oct;24(10):1872-80.
9. Jung B, Han J, Shahsavarani S, Abbas AM, Echevarría AC, Carrier RE, et al. Robotic-Assisted Versus Fluoroscopic-Guided Surgery on the Accuracy of Spine Pedicle Screw Placement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Feb 26.
10. Naik A, Smith AD, Shaffer A, Krist DT, Mooswad CM, MacInnis BR, et al. Evaluating robotic pedicle screw placement against conventional modalities: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2022 Jan;52(1):E10.
11. Pennington Z, Judy BF, Zakaria HM, Lakomkin N, Mikula AL, Elder BD, et al. Learning curves in robot-assisted spine surgery: a systematic review and proposal of application to residency curricula. *Neurosurg Focus*. 2022 Jan;52(1):E3.
12. Kam JKT, Gan C, Dimou S, Awad M, Kavar B, Nair C, et al. Learning curve for robot-assisted percutaneous pedicle screw placement in thoracolumbar surgery. *Asian Spine J*. 2019;13(6):920-7.
13. Rossi VJ, Wells-Quinn TA, Malham GM. Negotiating for new technologies: guidelines for the procurement of assistive technologies in spinal surgery: a narrative review. Vol. 8, *Journal of Spine Surgery*. AME Publishing Company; 2022. p. 254-65.
14. Lee NJ, Zuckerman SL, Buchanan I, Boddapati V, Park P, Leung E, et al. P132. How does the Mazor X stealth edition compare with the Mazor X for robot-assisted spine surgery? A multicenter, propensity matched analysis of 2,800 screws and 372 patients. *Spine J*. 2021 Sep;21(9):S205-6.
15. Benech CA, Perez R, Lucyk I, Bucklen BS. Beyond the Learning Curve of Robot-Assisted Navigation Spine Surgery: Refinement of Outcomes With Extended Experience. *Cureus*. 2024 Sep 9.



Unidad de patología vertebral

Mielopatía cervical espondilótica

Autores

Rafael García Cañas¹

Revisión

Fernando Álvarez-Sala Walther²

Palabras clave

mielopatía cervical, cirugía columna cervical.

¹ Médico especialista, adjunto de la Unidad de Patología Vertebral del Hospital Ruber Internacional.

² Médico especialista, jefe de la Unidad de Patología Vertebral del Hospital Ruber Internacional.

Resumen

La mielopatía cervical espondilótica es una afección de la columna vertebral que se produce cuando los cambios degenerativos en las vértebras cervicales provocan compresión o daño en la médula espinal. Esta compresión medular conlleva un deterioro neurológico progresivo, en ocasiones irreversible, que condiciona una marcada afectación funcional y gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento quirúrgico se ha mostrado como una herramienta de tratamiento segura y con buenos resultados funcionales.

Abstract

Cervical spondylotic myelopathy is a spinal condition that occurs when degenerative changes in the cervical vertebrae cause compression or damage to the spinal cord. This spinal cord compression leads to progressive and sometimes irreversible neurological deterioration, which causes marked functional impairment and reduces quality of life of patients. Surgical treatment is a safe treatment option with good functional results.

Introducción

La mielopatía cervical espondilótica (MCE) constituye una de las principales causas de disfunción medular en adultos mayores. Presenta variaciones en cuanto a su incidencia y prevalencia debido a factores como la edad o la genética, e incluso factores sociolaborales. Su incidencia es ligeramente superior en varones en comparación con las mujeres, lo que parece estar

relacionado con diferencias anatómicas en la columna cervical y patrones laborales (1), y su prevalencia presenta variabilidad geográfica, siendo más frecuente en la población asiática, en especial, en Japón (2,3).

La prevalencia de cambios degenerativos en la columna cervical aumenta con la edad. Y se estima que alrededor del 90 % de las personas por encima de los 60 años muestran signos radiológicos de espondilosis cervical, aunque no todos desarrollarán una mielopatía (4). Estudios indican que entre el 5 % y el 10 % de las personas con signos de espondilosis cervical evolucionan a mielopatía, con una prevalencia aproximada de entre 4,04 a 60,5 por cada 100 000 habitantes, dependiendo del grupo de estudio y la región (2).

La incidencia anual de MCE se estima en aproximadamente 4,1 por cada 100 000 personas en la población general. Este número se incrementa significativamente en personas de mayor edad, alcanzando hasta 60,5 casos por cada 100 000 habitantes en personas mayores de 65 años, lo que sugiere que el envejecimiento de la población está asociado con un aumento en el diagnóstico de MCE (5).

La MCE de origen no traumático constituye la causa más común de disfunción de la médula espinal y comprende a un grupo de procesos degenerativos (discopatía degenerativa, hipertrofia del ligamento amarillo, osificación del ligamento longitudinal posterior y cifosis cervical) y de afectación vascular que conducen hacia un deterioro neurológico progresivo y una marcada reducción de la calidad de vida en los pacientes (2,6).

Caso clínico

El caso que presentamos se trata de una paciente mujer de 74 años, sin alergias medicamentosas conocidas y sin antecedentes médicos de interés, que fue valorada en las consultas de la Unidad de Patología Vertebral por un cuadro de dolor cervical de más de 6 meses de evolución con sensación de debilidad y parestias asociadas en las cuatro extremidades.

El examen físico mostró una puntuación de 9 en la escala mJOA, un grado de 1 de la escala Nurick, y 5 puntos en la EVA para dolor cervical. El estudio neurofisiológico adicional demostró una respuesta alterada en los potenciales evocados somatosensoriales para las extremidades superiores e inferiores.

En la resonancia magnética preoperatoria (figura 1), se observaba una cifosis segmentaria cervical con estenosis severa del canal raquídeo cervical en los segmentos C3-C4, C4-C5 y C5-C6 con imagen de mielomalacia asociada.

Debido a la cifosis cervical y la patología compresiva restringida al segmento vertebral afecto, sin signos de osificación del ligamento longitudinal posterior, se decidió la realización de un tratamiento quirúrgico encaminado hacia la somatoartrodesis por vía anterior para descomprimir la médula espinal y corregir la deformidad cifótica (figura 2).

El procedimiento quirúrgico, realizado bajo monitorización neurofisiológica intraoperatoria continua (figura 3), fue completado de manera satisfactoria. El postoperatorio cursó sin incidencias y la paciente recibió alta hospitalaria al segundo día postoperatorio. En la actualidad, la paciente continúa refiriendo una buena evolución clínica con resolución completa del cuadro de parestias.

Discusión

La presentación clínica de la MCE se define por una sintomatología variable y progresiva. Afecta a la función neurológica en múltiples niveles y causa una serie de síntomas que pueden llegar a comprometer significativamente la calidad de vida del paciente. En las fases precoces de la enfermedad, los síntomas son incipientes y estos se caracterizan por el dolor cervical axial, acompañado de rigidez y limitación del rango de movimiento. Posteriormente, es habitual apreciar enlentecimiento y pérdida de precisión para la realización de determinadas actividades manuales.

En una fase más intermedia se puede observar hiperreflexia y una disfunción sensorial caracterizada por alteraciones de la sensibilidad, como parestias en las extremidades, especialmente en las manos, y pérdida de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva, lo que contribuye a desestabilizar la marcha (5).

En las fases más avanzadas se puede llegar a apreciar un compromiso severo de la marcha, con espasticidad marcada, incontinencia urinaria y dificultad para realizar tareas cotidianas. En estadios avanzados, los pacientes pueden presentar signos neurológicos positivos de Hoffmann, Romberg, Babinski y clonus (7).

La MCE se clasifica clínicamente según varias escalas que permiten evaluar la gravedad de los síntomas y la discapacidad funcional de los pacientes. Entre las más utilizadas se encuentran la escala de la Asociación Japonesa de Ortopedia (Japanese Orthopaedic Association - JOA) y la escala de Nurick. La escala de Nurick fue la primera en desarrollarse y ha sido ampliamente utilizada para evaluar la discapacidad en la marcha y el impacto funcional de la mielopatía cervical. Esta escala es útil para evaluar el grado de incapacidad en la marcha, pero no valora la afectación funcional a otros niveles. Se estratifica en seis niveles que van del 0 al 5 (8).

Posteriormente, se desarrolló la JOA, con una versión modificada (mJOA), más completa que la anterior porque evalúa la afectación funcional tomando en cuenta aspectos como el movimiento de las extremidades superiores e inferiores, la sensibilidad y la función vesical. La escala original de JOA se basa en una estimación total de 17 puntos, donde una puntuación más baja indica un mayor grado de afectación y por tanto una mayor discapacidad.

Aunque la primera prueba complementaria a realizar es una radiografía simple de columna cervical en donde valoraremos la morfología del segmento vertebral cervical y podremos identificar cambios degenerativos y/o inestabilidades, la resonancia magnética es la prueba diagnóstica de elección para el estudio de la MCE. Los signos radiológicos que indican mielopatía son la existencia de un diámetro anteroposterior del canal raquídeo inferior a 10 mm en el plano sagital y las áreas de hiperintensidad de señal intramedulares en la secuencia T2 (9).

Recientemente, el empleo de la tractografía con tensor de difusión parece mostrar una mejor sensibilidad en comparación con la secuencia T2 convencional en la detección temprana de la mielopatía espondilótica cervical, mostrando el deterioro de la médula espinal en personas con espondilosis cervical en etapas iniciales (10).

El registro de potenciales evocados somatosensoriales y motores también puede complementar de manera útil el examen clínico y los hallazgos de neuroimagen para evaluar el nivel y la gravedad de la lesión en la MCE, y puede ayudar al diagnóstico diferencial con otros trastornos neurodegenerativos. Además, los estudios neurofisiológicos son de utilidad en la evaluación de seguimiento postquirúrgico de la función sensorial

y motora. Por su parte, la electromiografía mejora la sensibilidad en la detección de la radiculopatía cervical y permite descartar problemas de los nervios periféricos que pueden causar síntomas similares a los de la MCE (11).

Aunque existe controversia al respecto de la historia natural de la MCE, en una revisión sistemática publicada en el año 2013, se encontró evidencia moderada-alta de que entre el 20 % y el 62 % de los pacientes con mielopatía sintomática no tratados quirúrgicamente empeoraban sus resultados, de al menos 1 punto, en la escala JOA entre los 3 y 6 primeros años tras el diagnóstico (12).

Además, existe evidencia clínica que relaciona la aparición de los primeros signos y síntomas de la MCE y una disminución en la puntuación JOA de al menos 1 punto en el 22,6 % de los sujetos con una media de seguimiento de 44 meses. Y en aquellos casos en los que coexista una osificación de ligamento longitudinal posterior esta incidencia puede llegar a aumentar hasta el 61,5 % de los pacientes (13).

Por otra parte, la presencia de radiculopatía sintomática y el compromiso neurofisiológico (potenciales evocados somatosensoriales alargados) se han identificado como factores de riesgo independientes relacionados con el desarrollo precoz de clínica mielopática en los primeros 12 meses tras el diagnóstico (13).

Una vez que aparecen los síntomas mielopáticos, más del 50 % de los pacientes empeoran al realizar actividades de la vida diaria durante un período de 10 años con una tasa de incidencia de hospitalización por lesión medular de 13,9 por 1000 personas-año en pacientes con MCE y de 4,8 por 1000 personas-año en pacientes con MCE secundaria a la osificación del ligamento longitudinal posterior (14).

Habitualmente, el tratamiento conservador se reserva para pacientes en estadios precoces asintomáticos o con sintomatología incipiente, siempre y cuando se realice un estrecho seguimiento clínico y radiológico (15). No obstante, entre el 4 y el 40 % de los pacientes que reciben tratamiento conservador acaban siendo sometidos a una cirugía debido al fracaso del tratamiento conservador o a la progresión de su sintomatología (14).

Si bien la incidencia de complicaciones después del tratamiento quirúrgico se considera baja (incidencia global de complicaciones del 14,1%), con complicaciones mayores que oscilan entre el 0,3 % y el 3,3 %, para Fehlings y su grupo de trabajo auspiciado por la AOSpine North America y la Cervical Spine Research Society existe evidencia moderada de que la intervención quirúrgica para la MCE produce mejoras significativas en el estado clínico según la

evaluación de la escala JOA en el seguimiento a corto, medio y largo plazo (16).

Con todo ello, la indicación de tratamiento quirúrgico debe ser individualizada y ha de basarse en la historia natural de la enfermedad, la probabilidad de progresión de la enfermedad y los propios riesgos inherentes de la intervención quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo descomprimir las estructuras neurológicas y estabilizar el segmento o los segmentos vertebrales afectados.

El abordaje posterior presenta la ventaja de conseguir una descompresión más amplia del canal raquídeo (útil en aquellos casos de afectación por estenosis multisegmentaria difusa), pero adolece de una eficacia reducida para corregir la alineación sagital y presenta una mayor incidencia de dolor cervical postoperatorio (17).

Existen diferentes técnicas posteriores disponibles, como la laminoplastia, la laminectomía y la laminectomía más fusión. En la actualidad, la laminectomía no suele recomendarse debido al elevado riesgo de deformidad residual iatrogénica postquirúrgica (18). La laminoplastia se describe como una estrategia útil para tratar la MCE secundaria a una osificación del ligamento longitudinal posterior, aunque se asocia con una mayor incidencia de dolor de cuello postoperatorio y de progresión de la osificación del ligamento longitudinal posterior (19,20). La laminectomía más fusión se asocia principalmente con una mayor incidencia de afectación de las raíces nerviosas, pero actualmente representa una herramienta útil para descomprimir la médula espinal con un perfil de complicaciones bajo (18,20).

En nuestro caso decidimos realizar un abordaje anterior debido al hecho de que varias protusiones discales de base amplia condicionaban una compresión anterior de la médula espinal y de los agujeros de conjunción. La descompresión neuroquirúrgica de los forámenes se logra más fácilmente a través de un abordaje anterior en comparación con un abordaje posterior. Además, cuando la patología compresiva está restringida al nivel del disco cervical, este puede abordarse completamente mediante discectomía anterior y fusión, y la deformidad cifótica del segmento cervical se corrige mejor mediante el abordaje anterior.

El abordaje anterolateral al raquis cervical fue descrito por Smith y Robinson en el año 1958 (21) y, entre las técnicas quirúrgicas más habituales, se incluyen la discectomía y estabilización posterior mediante artrodesis intersomática o implante de prótesis de disco cervical, y la corpectomía con posterior fusión.

Si bien la incidencia de complicaciones en cirugía de columna vertebral cervical por vía anterior es relativamente baja (22), el empleo de la monitorización

neurofisiológica intraoperatoria en tiempo real permite al equipo quirúrgico identificar y corregir de inmediato cualquier alteración neurológica durante el procedimiento, reduciendo así el riesgo de daño medular y optimizando la precisión de la descompresión (23).

Conclusión

La MCE es una condición degenerativa compleja que representa la causa más común de disfunción medular en adultos mayores. Su evolución progresiva, desde síntomas cervicales leves hasta un deterioro neurológico severo e irreversible, subraya la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo adecuado para evitar la discapacidad permanente.

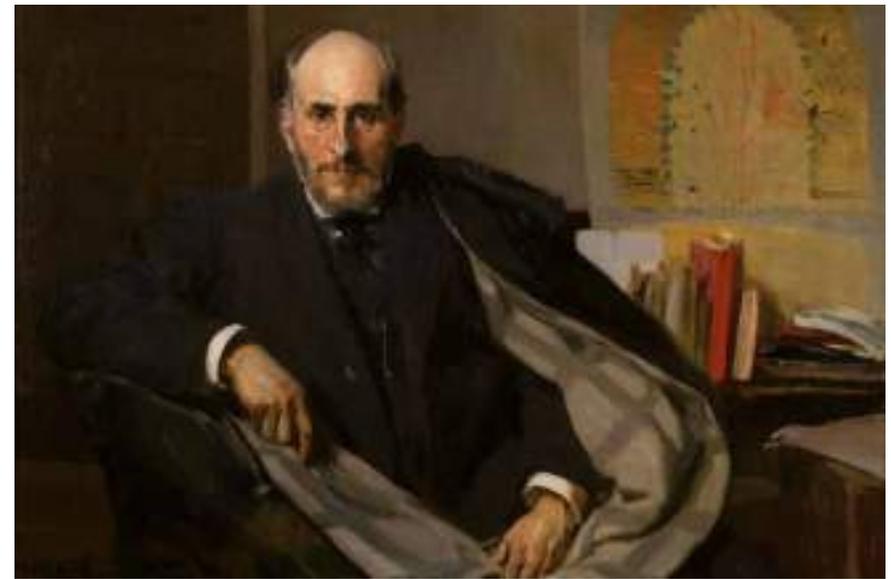
La resonancia magnética, con su capacidad para visualizar estructuras neurológicas y cambios en el

tejido medular, sigue siendo el método preferido para valorar la gravedad de la mielopatía y planificar el tratamiento. Nuevas modalidades, como la tractografía y la imagen por tensor de difusión, ofrecen perspectivas avanzadas sobre el daño microestructural y tienen el potencial de mejorar la predicción de los resultados quirúrgicos, consolidando a la neuroimagen como una herramienta indispensable en el enfoque integral de esta patología.

El tratamiento quirúrgico de la MCE bajo monitorización neurofisiológica continua se ha consolidado como una opción eficaz y segura para mejorar los resultados funcionales en pacientes con compresión medular significativa, con el objetivo de detener la progresión del daño medular y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

- Bernhardt M, Hynes RA, Blume HW, White AA 3rd. Cervical spondylotic myelopathy. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(1):19-28. doi: 10.2106/00004623-199301000-00016.
- Nouri A, Tetreault L, Singh A, Karadimas SK, Fehlings MG. Degenerative Cervical Myelopathy: Epidemiology, Genetics, and Pathogenesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(12):E675-93. doi: 10.1097/BRS.0000000000000913.
- Tracy JA, Bartleson JD. Cervical spondylotic myelopathy. *Neurologist*. 2010;16(3):176-87. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181da3a29.
- Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG. Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder. *Neuroscientist*. 2013;19(4):409-21. doi: 10.1177/1073858412467377.
- Lebl DR, Hughes A, Cammisia FP Jr, O'Leary PF. Cervical spondylotic myelopathy: clinical presentation, and treatment. *HSS J*. 2011;7(2):170-8. doi: 10.1007/s11420-011-9208-1.
- Baptiste DC, Fehlings MG. Pathophysiology of cervical myelopathy. *Spine J*. 2006;6(6 Suppl):1905-1975. doi: 10.1016/j.spinee.2006.04.024.
- Yarborough CK, Murphy RK, Ray WZ, Stewart TJ. The natural history and clinical presentation of cervical spondylotic myelopathy. *Adv Orthop*. 2012;2012:480643. doi: 10.1155/2012/480643.
- Nurick S. The pathogenesis of the spinal cord disorder associated with cervical spondylosis. *Brain*. 1972;95(1):87-100. doi: 10.1093/brain/95.1.87.
- Herrera-Herrera I, Carrido-Morro I, Guzmán-de-Villoria-Liebedziejewski J, Ordoñez-González C, Rovira A. Enfoque clínico-radiológico de la mielopatía no traumática. *Radiología*. 2020;62(6):464-480. doi: 10.1016/j.rx.2020.07.004.
- Akshitha JR, Gopinath C, Divya M, Paarthan N. The Role of Diffusion Tensor Tractography in Assessment of Spondylotic Myelopathy. *Cureus*. 2022;14(6):e25778. doi: 10.7759/cureus.25778.
- Nardone R, Höller V, Brigo F, Frey VN, Lochner P, Leis S, et al. The contribution of neurophysiology in the diagnosis and management of cervical spondylotic myelopathy: a review. *Spinal Cord*. 2016;54(10):756-66. doi: 10.1038/sc.2016.82.
- Karadimas SK, Erwin WM, Ely CG, Dettori JR, Fehlings MG. Pathophysiology and natural history of cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(22 Suppl 1):S21-36. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a7f2c3.
- Wilson JR, Barry S, Fischer DJ, Skelly AC, Arnold PM, Riew KD, et al. Frequency, timing, and predictors of neurological dysfunction in the nonmyelopathic patient with cervical spinal cord compression, canal stenosis, and/or ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(22 Suppl 1):S37-54. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a7f2e7.
- Tetreault LA, Karadimas S, Wilson JR, Arnold PM, Kurpad S, Dettori JR, et al. The Natural History of Degenerative Cervical Myelopathy and the Rate of Hospitalization Following Spinal Cord Injury: An Updated Systematic Review. *Global Spine J*. 2017;7(3 Suppl):285-345. doi: 10.1177/2192568217700396.
- Yoshimatsu H, Nagata K, Coto H, Sonoda K, Ando N, Imoto H, et al. Conservative treatment for cervical spondylotic myelopathy: prediction of treatment effects by multivariate analysis. *Spine J*. 2001;11(4):269-73. doi: 10.1016/s1529-9430(01)00082-1.
- Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, Middleton JW, Aarabi B, Arnold PM, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Degenerative Cervical Myelopathy: Recommendations for Patients With Mild, Moderate, and Severe Disease and Nonmyelopathic Patients With Evidence of Cord Compression. *Global Spine J*. 2017; Sep;7(3 Suppl):70S-83S. doi: 10.1177/2192568217701914.
- Lawrence BD, Jacobs WB, Norvell DC, Hermsemeyer JT, Chapman JR, Brodke DS. Anterior versus posterior approach for treatment of cervical spondylotic myelopathy: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(22 Suppl 1):S73-82. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a7eaf4.
- Abiola R, Rubery P, Mesfin A. Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Etiology, Diagnosis, and Outcomes of Nonoperative and Operative Management. *Global Spine J*. 2016;6(2):195-204. doi: 10.1055/s-0035-1556580.
- Iwasaki M, Kawaguchi Y, Kimura T, Yonenobu K. Long-term results of expansive laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: more than 10 years follow up. *J Neurosurg*. 2002;96(2 Suppl):180-9.
- Fehlings MG, Santaguida C, Tetreault L, Arnold P, Barbagallo G, Defino H, et al. Laminectomy and fusion versus laminoplasty for the treatment of degenerative cervical myelopathy: results from the AOSpine North America and International prospective multicenter studies. *Spine J*. 2017;17(1):102-8. doi: 10.1016/j.spinee.2016.08.019.
- Smith GW, Robinson RA. The treatment of certain cervical-spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone Joint Surg Am*. 1958;40A:607-24.
- Yee T, Swong K, Park P. Complications of anterior cervical spine surgery: a systematic review of the literature. *J Spine Surg*. 2020;6(1):302-22. doi: 10.21037/jss.2020.01.14.
- Wilson JP Jr, Vallejo JB, Kumbhare D, Guthikonda B, Hoang S. The Use of Intraoperative Neuromonitoring for Cervical Spine Surgery: Indications, Challenges, and Advances. *J Clin Med*. 2023;12(14):4652. doi: 10.3390/jcm12144652.



Retrato de Santiago Ramón y Cajal (1906). Joaquín Sorolla. © Museo de Zaragoza

Comentario de portada

Retrato de Santiago Ramón y Cajal

Joaquín Sorolla, pintor de la luz. Es también y sobre todo un pintor vinculado con la tradición de la pintura española, la pintura de Velázquez. Esto lo demuestra en todos y cada uno de sus retratos, y es que Sorolla fue el gran retratista de la España de su tiempo, mostrando un gran interés por las *vera effigies*. Desde una edad muy temprana, Sorolla se autorretrata en más de quince obras en las que pretende producir los mayores efectos con los menores recursos posibles.

Según Dña. Blanca Pons Sorolla, principal investigadora de la obra de Sorolla, este pintor cuenta con más de 700 retratos. De todos ellos destacaremos en esta página los que realiza a los médicos. Su aproximación a este tipo de retratos sigue una constante y es destacar la profesión. Sorolla es consciente de que pertenecen a una élite social. Los héroes de la vida moderna. Esto no conlleva la adulación al retratado, algo que iría en detrimento de la espontaneidad tan perseguida por Sorolla en sus retratos. El pintor valenciano, igual que lo hiciera Velázquez, su maestro, logra captar la esencia del retratado, mostrándonos elementos de su intimidad. Transmite como ningún pintor las emociones y las sensaciones.

D. Santiago Ramón y Cajal, aragonés universal, premio nobel y hombre polifacético donde los haya, aparece retratado cuando ya le habían entregado el premio. Puede, por tanto, considerarse un retrato oficial, pero sin embargo es absolutamente cercano. Aparece de cuerpo entero, recostado en un sillón y elegantemente vestido; nos mira de frente y su mirada clara nos sitúa

ante un hombre sabio y de voluntad firme en todo lo que hacía. Sorolla muestra un especial interés por el uso del negro y por la creación de un espacio como lo había hecho Velázquez.

Frente a la idea de Sorolla colorista, descubrimos a un pintor austero y contenido en el uso de la gama cromática. Sorolla, como dijera Juan Ramón Jiménez, comprende que los retratados deben brillar sobre las penumbras, como si desprendieran luz.

El color aparece a través de los elementos que nos acercan a la intimidad del personaje: los libros, que aluden al amor de Ramón y Cajal por la literatura, y el dibujo del sistema nervioso en el que plasma la corteza del cerebro. Dibujo que el mismo Ramón y Cajal había realizado para apoyar la teoría que le valió el Premio Nobel. Su teoría fue un verdadero hito mundial en las investigaciones del cerebro humano y su funcionamiento. Considerado el padre de la neurociencia, afortunadamente vio su esfuerzo recompensado con el mayor galardón científico y continuó investigando hasta su muerte a la edad de 82 años.

Esta obra fue presentada en la exposición que Sorolla realizó en París en la Galería Georges Petit y adquirida por el marchante Pedro Gil. Está firmada en el ángulo inferior izquierdo y desde 2016 puede admirarse en el Museo provincial de Zaragoza.

Paloma Torres Valcárcel
Licenciada en Historia del Arte

Commentary on the cover image

Portrait of Santiago Ramón y Cajal

Joaquín Sorolla, painter of light. He is above all a painter linked to the tradition of Spanish painting, the painting of Velázquez. This is demonstrated throughout his portraits. Sorolla was the great portraitist of the Spain of his time, showing a great interest in the true likeness. From a very early age, Sorolla painted more than 15 self-portraits, in which he tries to produce the greatest effects with the least possible resources.

Sorolla painted more than 700 portraits, according to Mrs. Blanca Pons Sorolla, a major Sorolla scholar. We will highlight here the portraits of doctors. There was a constant to these portraits: they highlighted the profession. Sorolla is aware that they belong to a social elite, the heroes of modern life. This does not entail the flattery of the sitter, something that would be detrimental to the spontaneity so pursued by Sorolla in his portraits. Sorolla, like Velázquez, captures the essence of the sitter, showing us elements of his private world. He transmits emotions and sensations like no other painter.

Santiago Ramón y Cajal, universal Aragonese, Nobel Laureate and Renaissance man if ever there was one. His portrait appears when he had already been awarded the Nobel Prize. It can therefore be considered an official portrait, but nevertheless it is absolutely intimate. He appears full-length, leaning back in an armchair and elegantly dressed. Sorolla shows a special interest in the use of black and in the creation of a space as Velázquez had done. Also, as Velázquez did, Sorolla manages to capture the essence of the sitter.

Santiago Ramón y Cajal looks at us head-on and his clear-eyed gaze situates us before a wise man who had a firm will in everything he did.

In contrast to the idea of Sorolla as a colorist, we discover an austere painter, restrained in his use of the chromatic range. Sorolla, as Juan Ramón Jiménez said, understands that the portraits should shine in the shadows, as if they were giving off light.

The color appears through the elements that bring us closer to the interior world of the sitter: the books, alluding to Ramón y Cajal's love for literature and the drawing of the nervous system in which he depicts the brain cortex. Ramón y Cajal's drawings of the nervous system helped illustrate the theories that won him the Nobel Prize. His theory was a true world milestone in the research of the human brain and its functioning. Considered the father of neuroscience, he was fortunate to live to see the reward for his efforts with the Nobel Prize and continued his research until his death at the age of 82.

This work was presented at Sorolla's exhibition in Paris at the Georges Pettit Gallery and acquired by the art dealer Pedro Gil. It is signed in the lower left corner and since 2016 may be admired at the Museum of Zaragoza.

Paloma Torres Valcárcel
Graduate in Art History