



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS POR IMAGEN POR RESONANCIA  
MAGNÉTICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR  
REVERSIBLE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
EN EL PERIODO DEL 2006 AL 2016”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DR. ALEJANDRO VICTOR AYAVIRI MONROY**

TUTORES:

**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
DR. GILBERTO GÓMEZ GARZA**



CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

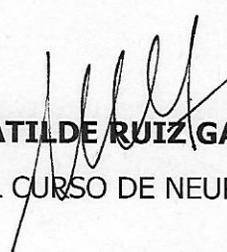
**CARACTERÍSTICAS POR IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA  
POSTERIOR REVERSIBLE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
EN EL PERIODO DEL 2006 AL 2016**



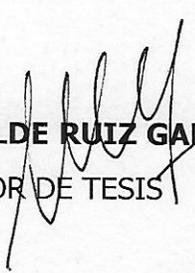
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA**  
TUTOR DE TESIS



**DR. GILBERTO GÓMEZ GARZA**  
CO-TUTOR DE TESIS

# CARACTERÍSTICAS POR IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DEL 2006 AL 2016

## Introducción.

El Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES por sus siglas en inglés) es un síndrome agudo neuro-radiológico bien descrito en la literatura, en particular en adultos. Se observa comúnmente en el contexto de eclampsia, hipertensión arterial y en pacientes sometidos a trasplante que recibieron tratamiento con ciclosporina o tacrólimus. También se ha descrito en pacientes con otras condiciones sistémicas como sepsis, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis y posterior a la aplicación de quimioterapia. A pesar de estar bien caracterizada en población adulta, la información en pediatría es escasa. Se ha descrito como una complicación en niños con leucemia y se ha reportado una prevalencia más elevada en enfermedad renal y posterior a trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>(1)</sup>. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de estos pacientes puede disminuir su morbilidad.

El PRES se caracteriza por cuadro agudo de encefalopatía, alteración del estado de alerta, cefalea, alteraciones visuales, náusea/vómito, otros signos focales neurológicos y crisis convulsivas. Las anomalías en la imagen cerebral son a menudo simétricas y predominan en la sustancia blanca parietooccipital. El reconocimiento del PRES ha incrementado con la mayor disponibilidad de estudios por resonancia magnética nuclear<sup>(2)</sup>.

## Historia.

La primera descripción la realizó J. Hinchey y colaboradores en 1996 en el *New England Journal of Medicine* en base a la observación de que algunos de sus pacientes desarrollaban episodios de cefalea, alteración de la función mental, crisis convulsivas y pérdida de la visión asociada con hallazgos en resonancia magnética que sugerían una leucoencefalopatía de localización predominantemente posterior<sup>(3)</sup>. En esta serie de casos se identificó el uso de terapia inmunosupresora, eclampsia y encefalopatía hipertensiva aguda asociada con enfermedad renal. Asimismo, se hizo notar la relación existente con incrementos abruptos de la presión arterial y se propuso como hallazgo radiológico característico en resonancia magnética la presencia de edema subcortical sin infarto. Poco tiempo después se comenzaron a publicar otras series de casos de pacientes con las mismas características<sup>(4, 5)</sup>.

Inicialmente se consideró al PRES como una entidad reversible, sin embargo, se han descrito secuelas permanentes y muerte lo que ha llevado a que algunos autores propongan cambiar el acrónimo PRES a “Potentially Reversible Encephalopathy Syndrome” o síndrome de encefalopatía *potencialmente* reversible<sup>(6)</sup>.

## **Epidemiología.**

La incidencia global del PRES es aún desconocida. Es una enfermedad de reciente diagnóstico, poco conocida e infradiagnosticada. No existen reportes en cuanto a la incidencia o prevalencia del PRES en pacientes pediátricos ya que todos los estudios disponibles son series de casos pequeñas. No está claro si la edad o el género son factores predisponentes o influyen en la gravedad del síndrome<sup>(7)</sup>. Este síndrome ha sido reportado en pacientes de 4 a 90 años, aunque la mayoría de los casos ocurren en adultos jóvenes. Hay predominancia en sexo femenino, lo cual puede ser reflejo de algunas de las condiciones clínicas asociadas. La mayoría de pacientes con PRES presentan enfermedades de base graves y multisistémicas, como trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, falla renal crónica e hipertensión crónica<sup>(2)</sup>.

## **Fisiopatología y condiciones clínicas asociadas.**

Para entender la fisiopatología del PRES es importante recordar que el flujo sanguíneo cerebral es el resultado de la diferencia entre la presión arterial media y la presión venosa cerebral entre las resistencias vasculares cerebrales. La patogénesis del PRES es multifactorial.

La topografía del edema vasogénico que caracterizan al PRES parece estar relacionada con la mayor laxitud de la sustancia blanca, propia de su estructura anatómica (fibras mielinizadas, arteriolas y capilares), que permiten que ésta sea más susceptible a la acumulación de líquido. Es posible que esto explique la mayor prevalencia de afectación de la sustancia blanca en pacientes con PRES, no obstante, numerosos estudios han demostrado la existencia de edema en la sustancia gris, lo que en algunos pacientes se corrobora mediante estudios de neuroimagen<sup>(8)</sup>. El incremento en la frecuencia de la localización posterior se explica, según Schwartz y cols., por la mayor sensibilidad del sistema vertebrobasilar al incremento de la presión arterial, secundaria al incremento de la inervación simpática en la arteria cerebral posterior<sup>(4)</sup>.

Los elementos fisiopatológicos involucrados, los cuadros clínicos observados y la coexistencia de PRES en padecimientos completamente diferentes, han hecho pensar en diferentes teorías que tratan de explicar su génesis. Una variedad de condiciones puede predisponer a los individuos hacia el PRES, incluyendo HAS severa, eclampsia, trasplante de órganos, exposición a varios inmunosupresores o medicamentos citotóxicos y condiciones inflamatorias sistémicas con alteración de la función renal. Todas estas condiciones llevan en último término a disfunción endotelial con falla en la autoregulación cerebral y al desarrollo de edema vasogénico<sup>(9)</sup>. El PRES se observa casi exclusivamente en el contexto de procesos o condiciones sistémicas. La presentación clínica y la apariencia radiográfica del PRES es esencialmente la misma en estas condiciones. Un grupo importante de procesos biológicos subyacentes es también similar y en estas patologías incluyendo lo siguiente: **1)** activación del sistema inmune (células T, relacionado a trasplante o infección), **2)** activación celular endotelial (edema celular endotelial, expresión de marcadores de superficie, liberación de endotelina), **3)** lesión endotelial, **4)** inestabilidad vascular (vasoconstricción sistémica), y **5)** hipoperfusión sistémica o de órganos agregados a efectos metabólicos y procoagulantes<sup>(10, 11)</sup>.

Las dos hipótesis actuales principales se contradicen mutuamente. La primera involucra una falla de la autoregulación cerebral responsable de un incremento en el flujo sanguíneo cerebral, mientras que la otra plantea una disfunción endotelial con hipoperfusión cerebral. La teoría de la hipoperfusión puede ser más relevante en casos de PRES asociado con terapia citotóxica. De acuerdo con ambas teorías, el resultado de las anormalidades en la perfusión sanguínea cerebral es disfunción de la barrera hematoencefálica con edema vasogénico cerebral <sup>(2, 12)</sup>.

En pacientes pediátricos, el PRES se ha asociado con una serie de condiciones dentro de las cuales se destacan enfermedades hematológicas (anemia de células falciformes, linfocitosis hemofagocítica), neoplasias, enfermedades renales, condiciones inmunológicas dentro de las cuales es importante considerar el lupus eritematoso sistémico, asma bronquial y púrpura de Schönlein-Henoch<sup>(9)</sup>. Se describe de manera frecuente el PRES en adultos y niños sometidos a trasplante de órgano sólido y a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y, como era de esperarse, con el incremento en estos procedimientos, el PRES ha salido a la luz como una preocupación que debe tenerse en cuenta en este tipo de pacientes. La incidencia de PRES en niños sometidos a trasplante alogénico de médula ósea se ha reportado en 1% a 10%<sup>(13)</sup>.

La exposición a agentes citotóxicos como ciclosporina, tacrólimus o quimioterapia es una de las condiciones más comúnmente asociada con PRES. Dentro de los agentes quimioterapéuticos se mencionan la citarabina, cisplatino, gemcitabina y bevacizumab<sup>(12)</sup>. La hipertensión arterial es la segunda condición más comúnmente relacionada con PRES, estando presente en 6% a 72% de los casos. Dentro de las causas autoinmunes relacionadas se mencionan al lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, microangiopatía trombótica, poliangeítis, arteritis de Takayasu, encefalopatía de Hashimoto y enfermedad de Chron<sup>(2)</sup>.

Otras condiciones asociadas, a veces de forma anecdótica, incluyen anemia de células falciformes, síndrome de Guillain Barré, hipomagnesemia, hipercalcemia, síndrome de lisis tumoral, porfiria, feocromocitoma y síndrome de Cushing.

### **Diagnóstico.**

El PRES es una entidad clínico-radiológica. La severidad de las manifestaciones clínicas puede variar y puede ser necesaria la admisión a una terapia intensiva. La combinación de manifestaciones clínicas sugestivas que cumplan criterios radiológicos establece el diagnóstico de PRES. En casos dudosos, la mejoría clínica y radiológica que ocurre una vez administrado el tratamiento adecuado es confirmatoria del diagnóstico, sin embargo, no existen guías de consenso para validar el diagnóstico de PRES<sup>(2)</sup>.

## **Manifestaciones Clínicas.**

El espectro clínico correlaciona con la localización anatómica y la extensión de las lesiones. Los pacientes usualmente se presentan con una combinación de síntomas neurológicos como cefalea, crisis convulsivas, alteración del estado de alerta y alteraciones visuales<sup>(1, 9)</sup> y éstos se desarrollan a lo largo de varios días o pueden ser reconocidos únicamente en el estado agudo de la enfermedad<sup>(10, 11)</sup>.

La alteración del estado de conciencia asociado al PRES puede ser confusión, somnolencia, letargo o coma. Se ha reportado alteración del estado de alerta en 13% a 90% de los casos<sup>(2)</sup>.

Pueden ocurrir crisis convulsivas hasta en un 92% de los casos siendo comunes las crisis con generalización secundaria. El estado epiléptico, definido como la persistencia de una crisis convulsiva por más de 5 minutos o como la presencia de dos crisis convulsivas motoras sin recuperación completa del estado de conciencia entre ellas se ha descrito en el 3% al 13% de los pacientes<sup>(14)</sup>. Los pacientes con PRES tienen un riesgo incrementado de presentar epilepsia, sobre todo en caso de eventos isquémicos que originan esclerosis hipocampal u otros cambios estructurales permanentes<sup>(15)</sup>.

Anomalías visuales se han reportado en 26% a 67% de los pacientes y principalmente se constituyen por visión borrosa, negligencia visual, hemianopsia homónima, alucinaciones visuales y ceguera cortical. Se han reportado también cefalea, náusea y vómito en 26% a 53% de los pacientes<sup>(2)</sup>.

Un signo clínico comúnmente asociado al PRES es hipertensión arterial aguda que se ha reportado hasta en 80% de los pacientes. En un estudio, la presión arterial sistólica media alcanzó 187mmHg (80 – 240mmHg)<sup>(14)</sup>. Es importante recordar que la presión arterial media (PAM) refleja la auto regulación del flujo sanguíneo cerebral. La crisis hipertensiva aguda no demostró asociación significativa con la intensidad de manifestaciones clínicas o radiológicas en PRES. Se concluye entonces que la elevación de la PAM se observa frecuentemente en PRES, pero su nivel no se correlaciona con la severidad<sup>(2)</sup>.

En niños, se ha reportado hipertensión arterial al inicio de PRES hasta en 95% y crisis convulsivas en 78% de los cuales el 10% presentó estado epiléptico. Alteración del estado de alerta se observó en 63%, alteraciones visuales en 28% y cefalea en 10%. Las anormalidades en EEG se demostraron en 90% de los pacientes al inicio del PRES<sup>(9)</sup>. Un estudio realizado en niños mexicanos describió crisis convulsivas en 86.3%, cefalea en 12%, náusea/vómito en 7%, temblores en 5% y amaurosis en 2% de los pacientes con PRES además de mencionar la presencia de hipertensión arterial en 90% con una PAM de 130/85mmHg en varones y 140/95mmHg en mujeres<sup>(7)</sup>.

## Características por Estudios de Imagen.

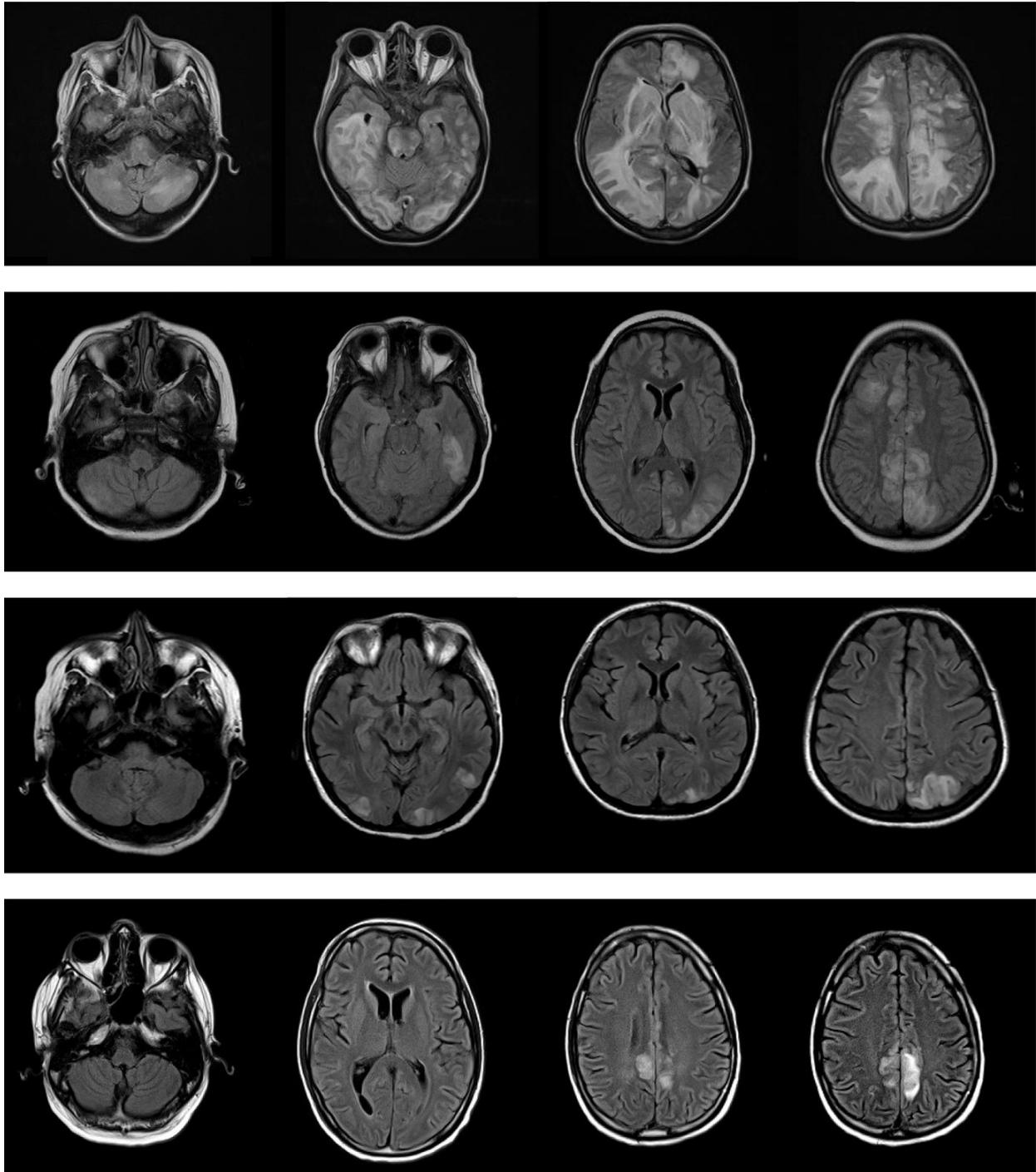
La Tomografía Computada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) son los estudios de imagen de elección para el estudio de PRES. La TC generalmente es el examen de primera elección para el estudio de pacientes con alteraciones neurológicas; sin embargo, en caso de sospecharse PRES la RM es el examen de elección. La TC demuestra disminución en la densidad de la sustancia blanca de los lóbulos parietales y occipitales, característica de la gran mayoría de las enfermedades de la sustancia blanca y por lo tanto inespecífica, sin embargo, el PRES la involucra de manera simétrica y localizada en la región posterior<sup>(8)</sup>. Las imágenes por resonancia magnética son superiores a la tomografía computada para el diagnóstico de PRES. En revisiones retrospectivas, las TC resultaron a menudo normales o con hallazgos no específicos. De manera interesante, la proporción de pacientes con hallazgos sugestivos en TC fue 74% en el día 2 y de 32% en el primer día, lo que sugiere que la repetición de TC puede ser de utilidad cuando no sea posible obtener una resonancia magnética<sup>(2)</sup>.

El hallazgo más comúnmente descrito en Imagen por IRM es edema vasogénico cortical y subcortical, particularmente en los lóbulos temporales y occipitales, sin embargo, otras áreas del cerebro pueden verse afectadas y en la literatura se ha descrito involucro de lóbulos frontales, sustancia gris profunda y tallo cerebral<sup>(1)</sup>.

Las imágenes por resonancia magnética típicamente muestran múltiples regiones de incremento reversible en la intensidad de la señal en secuencias T2 y FLAIR. El uso de la secuencia de atenuación de líquido (FLAIR) hace más fácil identificar las áreas involucradas y ha demostrado que no sólo la sustancia blanca se encuentra afectada, sino que hasta en 95% también lo está la corteza cerebral<sup>(8)</sup>. Recientemente se han demostrado hallazgos por imagen atípicos como edema citotóxico, infarto, hemorragia y reforzamiento con medio de contraste, y un curso clínico no reversible incluyendo el desarrollo posterior de epilepsia. Sin embargo, la evidencia para estos hallazgos atípicos proviene principalmente de estudios en adultos con PRES. Las características clínicas y radiológicas del PRES en niños no están bien descritas<sup>(9)</sup>.

Existen patrones radiológicos descritos en PRES son: Patrón holohemisférico de línea divisoria (23%), patrón de la circunvolución frontal superior (27%), patrón dominante parietooccipital o patrón clásico(22%) y patrón de expresión parcial de los 3 patrones primarios. **(Figura 1)** En un estudio realizado por Bartyński y Boardman se observó de forma consistente presencia de edema vasogénico en regiones parietales y occipitales en 98% de los pacientes, sin embargo, otras localizaciones se hallaron de manera frecuente incluyendo lóbulos frontales (68%), lóbulos temporales inferiores (40%) y hemisferios cerebelosos (30%). Involucro de los ganglios basales (14%), tallo cerebral (13%) y sustancia blanca profunda (18%) incluyendo el esplenio del cuerpo calloso (10%) no fue extraño<sup>(16)</sup>.

Algunos autores han descrito otros hallazgos de imagen en el síndrome de encefalopatía posterior reversible. En 2015, Agarwal y colaboradores publicaron una serie de 20 casos de pacientes pediátricos con PRES describiendo como segundo hallazgo más común en IRM el de incremento de la señal leptomeníngea en la secuencia FLAIR, el cual estuvo presente en un 35% de sus pacientes, y el 71% de éstos también presentaron reforzamiento leptomeníngeo con la administración de medio de contraste<sup>(1)</sup>.



**Figura 1. Cuatro patrones por resonancia magnética nuclear en PRES.** En la imagen superior se observa el **Patrón holohemisférico de línea divisoria** (23%) en secuencia FLAIR demostrando edema vasogénico bilateral en un patrón lineal que involucra sustancia blanca del cerebelo, tallo cerebral y lóbulos occipital, parietal, frontal y temporal; en la segunda imagen se observa el **patrón de la circunvolución frontal superior** (27%) en secuencia FLAIR mostrando edema vasogénico en un patrón no confluyente que abarca las circunvoluciones frontales y en menor grado la sustancia blanca de los lóbulos parietal, occipital y temporal; en la tercera imagen se observa el **patrón dominante parieto-occipital** (22%) en secuencia FLAIR con edema vasogénico de la sustancia blanca de los lóbulos occipital y parietal, este es el llamado patrón clásico; finalmente en la cuarta imagen se observa una **expresión parcial de los 3 patrones primarios** (28%).

Existen algunas complicaciones que se han diagnosticado radiológicamente en pacientes con PRES las cuales incluyen isquemia, hemorragia y herniación cerebral. En IRM, la secuencia DWI (diffusion weighted imaging) es de gran ayuda para diferenciar edema vasogénico de citotóxico. En casos severos de PRES, puede haber lesiones irreversibles del parénquima cerebral que lleven a isquemia, sin embargo, esto es raro con una incidencia aproximada de 11 a 26% y usualmente sugiere un mal pronóstico<sup>(1)</sup>. La isquemia cerebral se observa como un incremento en la intensidad de señal en una secuencia DWI acompañada de disminución en el coeficiente de difusión aparente (ADC) por debajo del 20%. El infarto cerebral es uno de los primeros signos de daño no reversible asociado con efectos adversos según algunos autores. Yamamoto y cols. realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico para identificar el espectro clínico y radiológico del PRES en niños y adicionalmente, investigaron factores predictivos para anomalías posteriores en IRM y pronóstico neurológico encontrando asociación estadística significativa entre la presencia de reducción de ADC lesional durante el periodo agudo y gliosis/atrofia en la IRM de control ( $p = 0.005$ ), sin embargo, otros autores no han podido demostrar esta afirmación y comentan que el PRES puede ser reversible aún en pacientes con reducción del coeficiente de difusión aparente <sup>(9, 17)</sup>.

La hemorragia cerebral es poco común en PRES reportándose en 5% a 17% de los pacientes<sup>(14)</sup>. Los casos reportados se distribuyen de forma más o menos uniforme en 3 categorías, hematoma parenquimatoso, hemorragia subaracnoidea, y hemorragia intraparenquimatosa focal. La hemorragia cerebral puede ser más común en pacientes con trasplante alogénico de médula ósea o con tratamiento anticoagulante, mientras que las cifras de tensión arterial parecen no influir en el riesgo de sangrado<sup>(8, 13)</sup>. Finalmente, se ha reportado que el edema posterior, particularmente si está localizado en el cerebelo y tallo cerebral, puede ocasionar herniación cerebral transtentorial<sup>(2)</sup>.

En algunos casos, el diagnóstico de PRES no puede establecerse del todo en el momento agudo. En dicha situación, la reversión de las anomalías clínicas y radiológicas con un tratamiento adecuado apoya a este diagnóstico y, por lo tanto, se recomienda repetir la imagen cerebral.

### **Coeficiente de Difusión Aparente.**

El Coeficiente de Difusión Aparente (ADC por sus siglas en inglés) es una medida de la magnitud de difusión de las moléculas de agua dentro de un tejido y se calcula comúnmente utilizando IRM con secuencia DWI la cual es altamente apreciada como una herramienta indispensable en la evaluación del SNC. Se considera útil para la detección de infarto agudo isquémico, así como para la caracterización y diferenciación de tumores cerebrales e infecciones intracraneales.

En DWI se aprovecha el movimiento aleatorio de las moléculas de agua. La extensión de la celularidad de un tejido y la presencia de membranas celulares intactas determina la impedancia de la difusión de las moléculas de agua y ésta puede ser determinada cuantitativamente utilizando el valor del coeficiente de difusión aparente. Esta medición puede realizar utilizando diferentes valores  $b$  mediante cambios en el gradiente de amplitud.

Los valores b son medidas del grado de ponderación de difusión aplicada, y por tanto indican la amplitud (G), el tiempo de gradientes aplicados ( $\delta$ ) y la duración entre gradientes pareados ( $\Delta$ ) y se calcula de la siguiente manera:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

Por lo tanto, un valor b mayor se consigue incrementado el gradiente de amplitud y la duración, así como dilatando el intervalo entre gradientes de pulso pareados. Para poder detectar moléculas de agua en movimiento lento y distancias de difusión más pequeñas, los valores b pueden ser más altos (Ej. 500 s/mm<sup>2</sup>). El ADC se calcula utilizando diferentes valores b (Ej. 0 – 1000 s/mm<sup>2</sup>).

Los valores de ADC son calculados automáticamente por el software y luego proyectados como un mapa paramétrico que refleja el grado de difusión de las moléculas de agua a través de diferentes tejidos. Luego, en una estación de trabajo especializada, las medidas de ADC se graban para una región determinada dibujando regiones de interés en el mapa de ADC.

El ADC de un tejido se expresa en unidades de mm<sup>2</sup>/s. No existe unanimidad en lo que respecta a los límites del rango de difusión normal, pero valores de ADC menores a 1 o 1.1 x 10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s (o 1000 – 1100 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s) son generalmente reconocidos en adultos como indicadores de restricción. Sin embargo, esto depende completamente del órgano que se está estudiando, así como de la patología.

### **Diagnóstico Diferencial.**

Las manifestaciones clínicas no específicas y la gran variedad de patrones radiológicos plantean un reto diagnóstico. Muchas condiciones pueden simular PRES, incluyendo un estado ictal o postictal, leucoencefalopatía multifocal progresiva, leucoaraiosis severa, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), encefalitis infecciosa, encefalomielitis diseminada aguda, síndrome de miopatía-encefalopatía-acidosis láctica y episodios stroke-like (MELAS), vasculitis, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trombosis de senos venosos cerebrales y eventos isquémicos <sup>(2)</sup>.

### **Pronóstico.**

Se considera clásicamente al PRES como un síndrome con reversibilidad completa, sin embargo, complicaciones permanentes y muerte han sido reportados<sup>(18)</sup> lo que ha llevado a que algunos autores propongan cambiarle el nombre a síndrome de encefalopatía potencialmente reversible<sup>(6, 12)</sup>. Clínicamente, los pacientes retornan a su estado basal en un 35% a 100% de los casos. Es difícil estimar datos respecto a la recuperación radiológica debido a que la mayoría de los estudios son retrospectivos y no en todos se realizó neuroimagen de seguimiento. En algunos estudios se documentó resolución de las anomalías iniciales en IRM hasta en 75% de los pacientes en un lapso de 5 días hasta 17 meses<sup>(14)</sup>. Como se comentó previamente, existen reportes de anomalías neurológicas permanentes relacionadas con isquemia o hemorragia cerebral. Se ha reportado además recurrencia hasta en 6% de los pacientes<sup>(2)</sup>.

### **Tratamiento.**

El diagnóstico del PRES debe realizarse de manera temprana y debe investigarse los factores causales con la finalidad de brindar el tratamiento más óptimo<sup>(19)</sup>. El tratamiento sintomático debe administrarse inmediatamente y la causa corregida sin retraso alguno. Puede llegar a requerirse hospitalización en una unidad de cuidados intensivos e incluso tratamientos de soporte de la vida.

La estrategia diagnóstica del síndrome de encefalopatía posterior reversible se encuentra de alguna forma estandarizada. Un alto índice de sospecha clínica es esencial para reconocer el síndrome de forma temprana. Una vez realizada la sospecha clínica debe realizarse algún estudio de neuroimagen, usualmente se realiza TC antes de RM debido a su rápida disposición, sin embargo, la IRM es considerablemente mejor que la TC para el diagnóstico de PRES<sup>(2)</sup>. Puede asociarse angiografía al IRM para identificar un síndrome de vasoconstricción cerebral reversible asociado.

Se recomienda realizar un EEG a todos los pacientes diagnosticados con PRES para evaluar la posibilidad de estado epiléptico no convulsivo y se debe tomar en cuenta que los pacientes con mayor riesgo de presentarlo son aquellos con coma profundo o en estado post-ictal. No se recomienda realizar punción lumbar de manera rutinaria en pacientes con PRES ya que los hallazgos son inespecíficos, sin embargo, si debe analizarse el LCR en pacientes en quienes exista la sospecha de neuroinfección para poder recibir tratamiento específico.

Como se comentó previamente, la presencia de crisis convulsivas y estado epiléptico son frecuentes en el contexto del PRES y más aún en niños, por lo que el tratamiento antiepiléptico es frecuentemente iniciado. Se recomienda que el fármaco antiepiléptico se determine en base a las características electro-clínicas de los pacientes. Hay algunos autores que consideran al PRES como un síndrome epiléptico<sup>(20)</sup>. El manejo del estado epiléptico en PRES no es diferente del estado epiléptico en general y deben seguirse las guías internacionales para el manejo de éste.

La corrección de la crisis hipertensiva es una parte importante del tratamiento sintomático y debe recordarse que el objetivo no es normalizar la TA, en su lugar debe buscarse disminuir la TAM en 20 – 25% en las primeras dos horas y llevar la TA hacia 160/100mmHg en las primeras 6 horas. No se recomienda una corrección más rápida ya que puede agravar las alteraciones de la perfusión cerebral y por tanto promover isquemia.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las características por resonancia magnética de los pacientes pediátricos diagnosticados con PRES en los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **JUSTIFICACIÓN.**

El PRES es un síndrome clínico y radiológico típicamente caracterizado por un edema vasogénico de la sustancia blanca y de la corteza que es potencialmente reversible y que presenta una cierta predilección por el parénquima irrigado por la circulación posterior en el sistema nervioso central. A pesar de que se considera que el curso clínico es benigno, la presentación del PRES puede asociarse a condiciones que ponen en peligro la vida como ser hemorragia cerebral, herniación cerebelosa y estado epiléptico refractario. Como el nombre lo indica, con un manejo adecuado se espera una recuperación completa. En un centro hospitalario pediátrico de tercer nivel, se ven con mucha frecuencia patologías y tratamientos comúnmente relacionados con el PRES como ser ciertos fármacos utilizados en pacientes con cáncer pediátrico, trasplante de células madre hematopoyéticas, enfermedades autoinmunes e hipertensión arterial por lo que es relativamente frecuente encontrar pacientes con este síndrome.

Respecto a la medición de ADC en las IRM en pacientes con PRES, algunos autores han propuesto la reducción lesional de ADC en PRES como factor pronóstico para gliosis focal o atrofia cortical en IRM de seguimiento. Sin embargo, esto no ha sido demostrado de manera contundente ya que se han demostrado casos de PRES completamente reversible aun en pacientes con restricción a la difusión, y se observado cierta limitación de la secuencia DWI con mapas de ADC en cuanto a la predicción del curso de las lesiones del PRES en imágenes de seguimiento.

En nuestro medio hay poca información sobre las características radiológicas del síndrome de encefalopatía posterior reversible y aun no se ha descrito el comportamiento de las lesiones en relación con la medición de ADC en las IRM tomadas en el momento agudo.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Describir las características por resonancia magnética nuclear cerebral de los pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome de encefalopatía posterior reversible en los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Identificar las características demográficas de los pacientes pediátricos con PRES diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 a 2016.
- Identificar los diagnósticos de base de los pacientes pediátricos con síndrome de encefalopatía posterior reversible diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 a 2016.
- Determinar las características clínicas principales de los pacientes pediátricos con síndrome de encefalopatía posterior reversible diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 a 2016.
- Identificar la localización de las lesiones y características de las IRM tomadas en el periodo agudo de la enfermedad en pacientes pediátricos con síndrome de encefalopatía posterior reversible diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 a 2016.
- Identificar la presencia de gliosis, atrofia cortical, leucomalacia o encefalomalacia en IRM de control en pacientes pediátricos con síndrome de encefalopatía posterior reversible diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 a 2016.
- Determinar el valor del coeficiente de difusión aparente en las IRM tomadas en el periodo agudo de la enfermedad en pacientes pediátricos con síndrome de encefalopatía posterior reversible diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 a 2016.
- Describir la presencia o ausencia de secuelas clínico-radiológicas en pacientes pediátricos con síndrome de encefalopatía posterior reversible diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 a 2016.

## **MATERIAL Y MÉTODO.**

### **Tipo de Estudio.**

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

### **Universo de Estudio.**

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos de 0 a 18 años en quienes se haya determinado el diagnóstico de síndrome de encefalopatía posterior reversible por características clínicas y radiológicas en un periodo de 10 años (2006 – 2016) en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **Muestra de Estudio.**

Todos los registros que formen parte del universo de estudio y que cumplan con los criterios de inclusión del presente estudio.

### **Criterios de Inclusión.**

- Expedientes clínicos completos de pacientes de 0 a 18 años que hayan sido diagnosticados con síndrome de encefalopatía posterior reversible desde el 1ro de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2016.
- Expedientes radiológicos de los pacientes antes mencionados que cuenten con una resonancia magnética en el momento agudo del diagnóstico de síndrome de encefalopatía posterior reversible con secuencia DWI y que cuenten con una resonancia magnética de control cuando menos 3 semanas posteriores a la previa.

### **Criterios de Exclusión.**

- Expedientes clínicos o radiológicos incompletos que no permitan determinar las variables más importantes para este estudio.
- Expedientes radiológicos de pacientes en quienes la resonancia inicial no incluya una secuencia DWI para medir el coeficiente de difusión aparente.
- Expedientes de pacientes en quienes no se haya realizado resonancia magnética de control.

### **Selección de Expedientes.**

Se revisarán las libretas de los años 2006 al 2016 existentes en el servicio de Resonancia Magnética Nuclear del Instituto Nacional de Pediatría seleccionando los expedientes de los pacientes en los cuales se haya realizado la sospecha diagnóstica de síndrome de encefalopatía posterior reversible. Posteriormente se realiza una revisión del expediente radiológico de estos pacientes para depurar aquellos en los cuales se cuente con imágenes que permitan incluirlos en el estudio de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión antes descritos. Una vez que hayan pasado esta primera fase se procederá a una revisión manual de los expedientes clínicos para poder elaborar tablas y gráficos de las variables que se pretende estudiar.

## Definición de Variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
<b>NÚMERO DE EXPEDIENTE</b>	Número generado de forma secuencial por medio del sistema electrónico Medsys a todos los pacientes a los que se les da atención en el Instituto Nacional de Pediatría.	INTERVALO	Cifra numérica de dígitos variables
<b>EDAD</b>	Número de años y meses cumplidos en el momento del diagnóstico del síndrome de encefalopatía.  Definido como el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha en que se realiza el diagnóstico antes mencionado.	CUANTITATIVA CONTINUA	Años, meses y días.
<b>SEXO</b>	Definido como la condición orgánica que diferencia un hombre de una mujer, estará acorde a los genitales externos del paciente.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	1 = Femenino 2 = Masculino
<b>ENFERMEDAD DE BASE</b>	Diagnóstico principal del paciente al momento del diagnóstico del síndrome de encefalopatía posterior reversible.	CUALITATIVA NOMINAL POLITÓMICA	1 = Enfermedad Hematológica 2 = Neoplasias 3 = Enfermedad Inmunológica 4 = Enfermedad Renal 5 = Post TAMO 6 = Otros
<b>USO DE QUIMIOTERAPIA O INMUNOSUPRESORES</b>	Uso de fármacos especiales como quimioterápicos o esteroides de forma previa al diagnóstico del síndrome de encefalopatía posterior reversible.	CUALITATIVA NOMINAL POLITÓMICA	1 = Esteroides 2 = Inmunosupresores 3 = Quimioterapia

<b>CRISIS CONVULSIVAS</b>	Descargas eléctricas neuronales anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas, de origen multifactorial y que se asocian con anomalías electroencefalográficas.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	0 = No 1 = Si
<b>ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA</b>	Un estado alterado de consciencia o estado modificado de consciencia es una condición significativamente diferente al estado de vigilia atenta, es decir, distinta al estado de ondas beta propio de la fase circadiana en la que estamos despiertos.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	0 = No 1 = Si
<b>ALTERACIONES VISUALES</b>	Trastornos del campo visual referido como visión borrosa, hemianopsia homónima, negligencia visual o ceguera cortical.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	0 = No 1 = Si
<b>CEFALEA</b>	Término que hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	0 = No 1 = Si
<b>REPORTE DE ELECTROENCEFALOGRAMA</b>	El EEG es una exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, en vigilia o sueño, y durante diversas activaciones mediante un equipo de electroencefalografía que se reporta por escrito por parte de un neurofisiólogo.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	1 = Actividad epileptiforme 2 = Normal

<b>FECHA DE LA VALORACIÓN POR NEUROLOGÍA</b>	Día, mes y año en el que se realiza valoración por parte del servicio de neurología pediátrica y en la que se solicita estudio de resonancia magnética cerebral.	INTERVALO	Formato dd/mm/aaaa
<b>FECHA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN PERIODO AGUDO</b>	Día, mes y año en el que se realiza el estudio de resonancia magnética cerebral solicitado por parte del servicio tratante ante la sospecha de alteraciones del sistema nervioso central.	INTERVALO	Formato dd/mm/aaaa
<b>LOCALIZACION DE LAS LESIONES EN LA PRIMERA RM</b>	Ubicación anatómica topográfica de las áreas de hiperintensidad en T2 y FLAIR sugestivas de edema cerebral vasogénico.	CUALITATIVA NOMINAL POLITÓMICA	1 = Frontal 2 = Parietal 3 = Temporal 4 = Occipital 5 = Ganglios Basales/Tálamo 6 = Tallos Cerebral 7 = Cerebelo 8 = Otras localizaciones
<b>MEDICION DE ADC EN LA PRIMERA RM</b>	Medida de la magnitud de difusión de las moléculas de agua dentro de un tejido que se calcula comúnmente utilizando secuencia DWI en Resonancia Magnética. Los valores de ADC son calculados automáticamente por el software del sistema. Se determina en las lesiones mencionadas en la variable previa.	CUANTITATIVA CONTINUO	Valor numérico expresado en mm <sup>2</sup> /s.
<b>FECHA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE CONTROL</b>	Día, mes y año en el que se realiza el estudio de resonancia magnética cerebral de control en los pacientes que fueron diagnosticados con síndrome de encefalopatía posterior reversible.	INTERVALO	Formato dd/mm/aaaa

<b>INTERVALO ENTRE IRM</b>	Diferencia expresada en días y/o semanas entre la resonancia magnética tomada en el periodo agudo y la resonancia magnética de control.	CUANTITATIVA CONTINUA	Días y/o semanas
<b>LESIONES EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE CONTROL</b>	Presencia de gliosis focal, atrofia cortical o leucomalacia en resonancia magnética de control.	CUALITATIVA NOMINAL POLITÓMICA	0 = Sin lesiones 1 = Gliosis focal 2 = Atrofia cortical 3 = Leucomalacia 4 = Otras lesiones

## RESULTADOS.

Se obtuvo aprobación por el comité académico del Instituto Nacional de Pediatría para la realización del presente estudio retrospectivo. Se solicitaron los datos de 54 expedientes con diagnóstico de PRES entre los años 2006 al 2016. De los expedientes analizados 28 (51.9%) correspondían a mujeres y la edad media de presentación fue de 9.9 años (rango 18 meses – 18 años; D.E.  $\pm 4.63$  años).

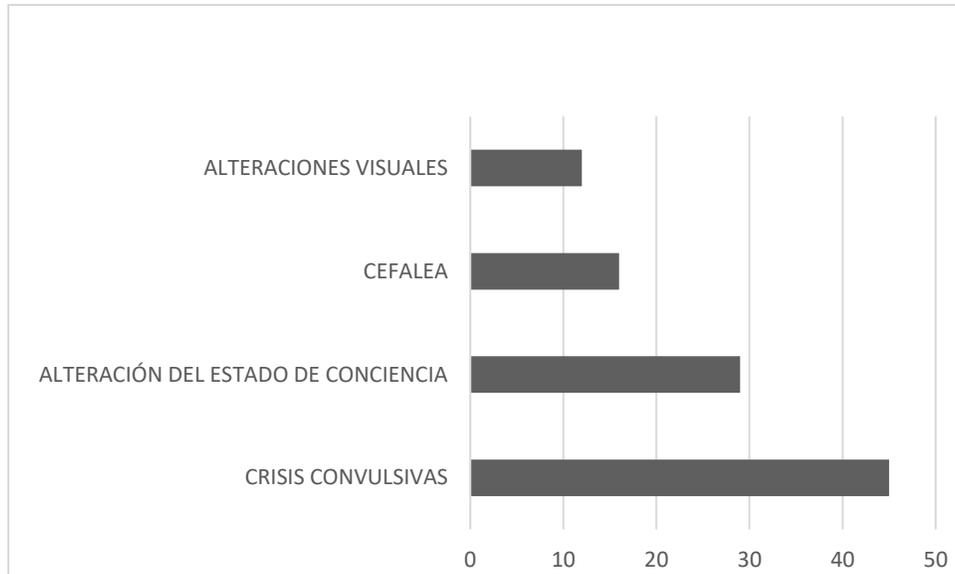
La condición clínica subyacente más frecuente fue lupus eritematoso sistémico (n = 11), de los cuales 4 pacientes padecían nefropatía lúpica, otras condiciones identificadas de forma frecuente fueron: leucemia aguda linfoblástica (n = 10), enfermedad renal crónica (n = 7) y estado post-transplante autólogo de médula ósea o trasplante renal (n = 7). De forma menos frecuente se presentaron otras enfermedades como anemia aplásica, artritis idiopática juvenil, cardiopatías congénitas, choque séptico, dermatomiositis, enfermedad granulomatosa crónica, osteosarcoma osteoblástico con metástasis pulmonares, púrpura de Henoch-Schönlein, púrpura trombocitopénica autoinmune y síndrome hemofagocítico.

Al momento del diagnóstico se identificó hipertensión arterial en 41 pacientes (75.9%) y antecedente de uso de inmunosupresores en 22 (40.8%). El fármaco más comúnmente asociado fue ciclosporina en 8 pacientes (14.8%). En la **tabla 1** se resumen las características clínicas y demográficas de todos los pacientes.

<b>Tabla 1. Características clínicas y demográficas de todos los pacientes (n = 54)</b>	
<b>Edad, rango (mediana), años</b>	1.5 – 18 (9.9)
<b>Sexo, masculino:femenino</b>	26:28
<b>Condición clínica subyacente, n (%)</b>	
Lupus eritematoso sistémico	11 (20.4%)
Leucemia aguda linfoblástica	10 (18.6%)
Enfermedad renal crónica	7 (13%)
Post Trasplante*	7 (13%)
Oncológicos no LAL	5 (9.3%)
Inmunológicos**	5 (9.3%)
Síndrome hemofagocítico	2 (3.8%)
Cardiopatía Congénita	2 (3.8%)
SUH	2 (3.8%)
Anemia aplásica	1 (1.9%)
Choque séptico	1 (1.9%)
Degeneración cavernomatosa de la porta	1 (1.9%)
<b>Uso de agentes inmunosupresores al momento del diagnóstico de PRES, n (%)</b>	
Ciclosporina	8 (14.8%)
Otros inmunomoduladores	2 (3.8%)
Quimioterapia	7 (13%)
Esteroides	5 (9.3%)
<b>Hipertensión al momento del diagnóstico de PRES, n (%)</b>	41 (75.9%)
<b>Síntomas al momento del diagnóstico de PRES, n (%)</b>	
Crisis convulsivas	45 (83.3%)
Alteración del estado de conciencia	29 (53.7%)
Cefalea	16 (29.6%)
Alteraciones visuales	12 (22.2%)

TAMO: Transplante Autólogo de Médula Ósea; SUH = Síndrome urémico hemolítico; AIJ = Artritis idiopática juvenil; EGC = Enfermedad granulomatosa crónica; PHD = Púrpura de Henoch-Schönlein; PTA = Púrpura trombocitopénica autoinmune; \* 5 pacientes TAMO y 2 trasplante renal; \*\* Dermatomiositis, AIJ, EGC, PHS, PTA.

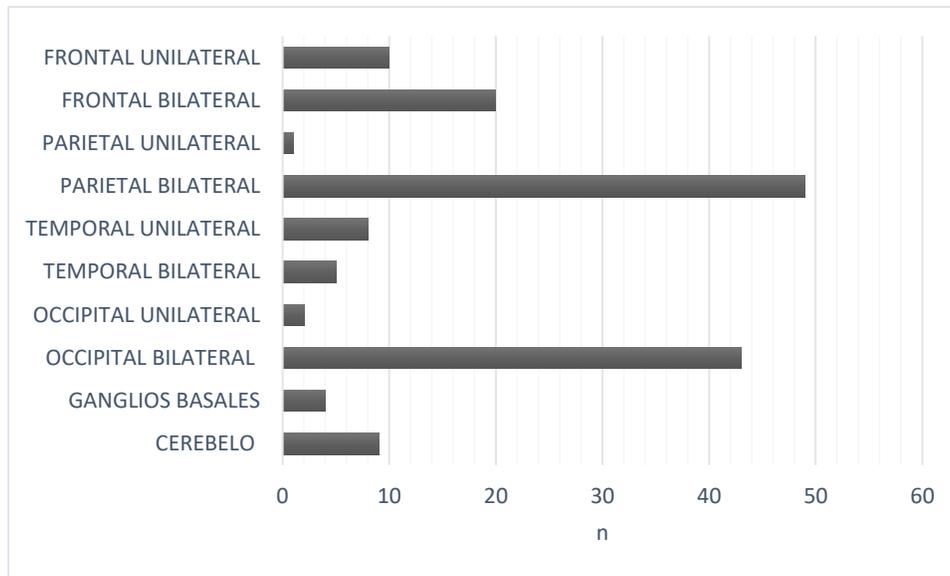
En cuanto a las características clínicas, la frecuencia de presentación de los síntomas fue la siguiente: crisis convulsivas (n = 45; 83.3%), alteración del estado de conciencia (n = 29; 53.7%), cefalea (n = 16; 29.6%) y síntomas visuales (n = 12; 22.2%). Como se menciona, el síntoma de presentación más frecuente fueron crisis convulsivas siendo el tratamiento más utilizado levetiracetam (n = 20; 37%) para el manejo de las mismas. **(Figura2)**



**Figura 2.** Frecuencia de presentación de síntomas al momento de la sospecha diagnóstica de síndrome de encefalopatía posterior reversible. Como puede observarse, las crisis convulsivas fueron el síntoma de presentación inicial más frecuente ( $n = 45$ ; 83).

Se revisaron los estudios de imagen en 32 de los pacientes debido a que, por motivos de almacenamiento, los estudios previos al año 2012 no son visualizables en el sistema electrónico y se contó únicamente con el reporte escrito de los mismos emitido por un médico radiólogo. Para los datos referentes a la localización de las lesiones y a la presencia de lesiones en T2 FLAIR y en secuencia de difusión se consideró a los 54 pacientes, y para el análisis de coeficiente de difusión aparente únicamente a los 32 en los cuales fue posible procesar los estudios de resonancia magnética. El tiempo medio desde la fecha de valoración de neurología hasta la realización de la primera resonancia magnética fue de 7.9 días (D.E.  $\pm$  8.35 días).

El hallazgo radiológico más común en la resonancia magnética inicial fue hiperintensidad en secuencia T2 FLAIR, compatible con edema vasogénico, en los hemisferios cerebrales, particularmente involucrando los lóbulos parieto-occipitales. Otras áreas involucradas fueron lóbulo frontal, temporal, cerebelo y ganglios basales. **(Figura 3)**

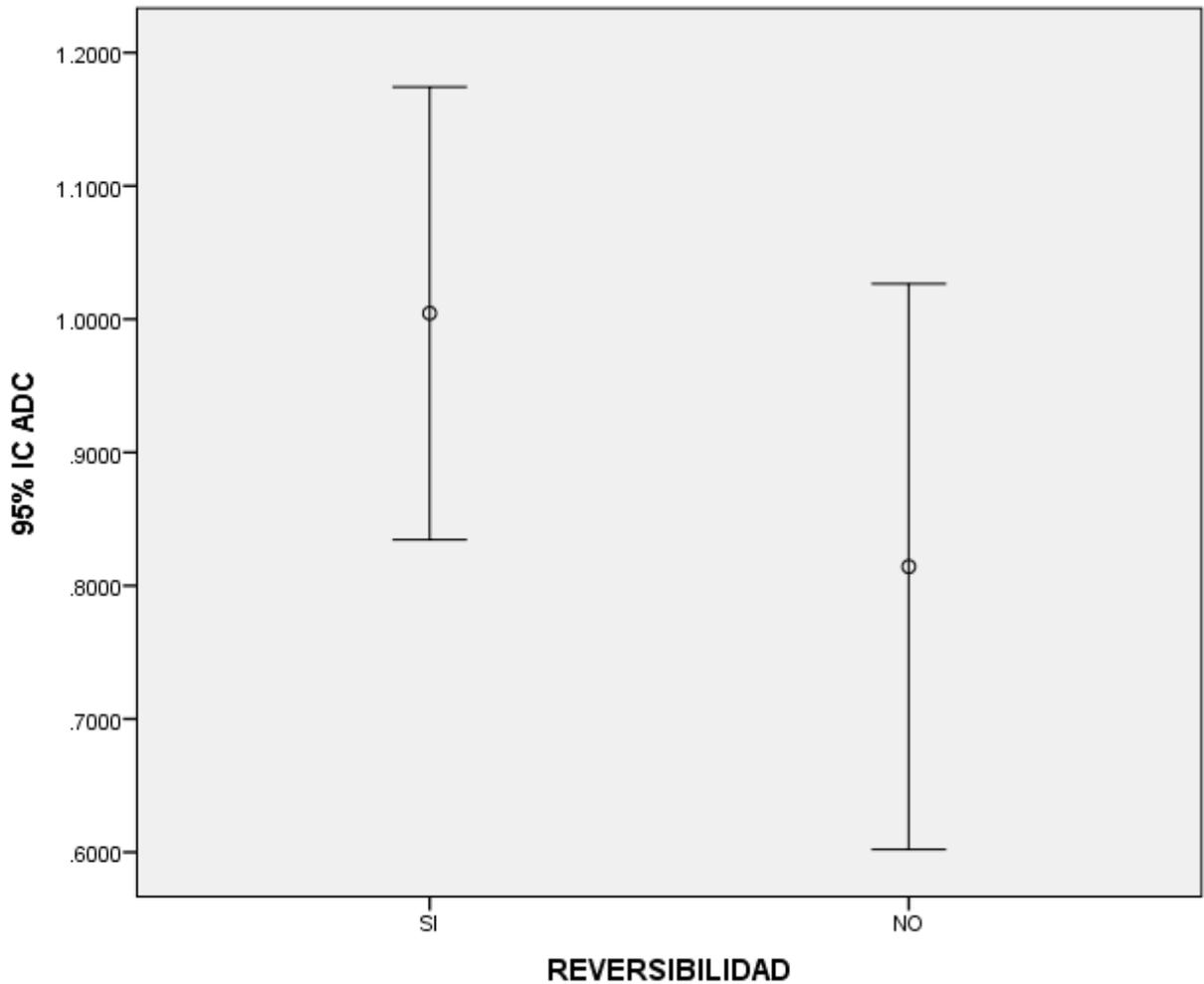


**Figura 3.** Distribución de las lesiones en secuencia T2 FLAIR en la resonancia magnética inicial. La localización más frecuente de las lesiones fueron lóbulos parieto-occipitales de forma bilateral.

Se observaron además las secuencias de difusión de los estudios mencionados encontrando hiperintensidad en 35 pacientes (64.8%). Es importante notar que en 32 de los pacientes (81.2%) se realizó tomografía computada cerebral como estudio de imagen inicial previo a la resonancia magnética y se reportó como anormal únicamente en 8 pacientes (14.8%).

Los pacientes que tenían resonancia magnética de control fueron 24 (44.4%) y pudo evidenciarse reversibilidad de las lesiones en 12 de ellos (50%). El tiempo medio en el que se tomó la resonancia magnética de control fue de 76.87 días (D.E.  $\pm$  96.5 días). Los pacientes en los cuales no se evidenció reversibilidad de las lesiones presentaron gliosis (n = 9; 69.2%), leucomalacia (n = 8; 61.5%) y atrofia (n = 2; 15.4%) en el estudio de control.

Fue posible procesar el coeficiente de difusión aparente en 32 estudios de imagen que se tenían disponibles en el archivo electrónico de la resonancia magnética nuclear. El valor medio de ADC determinado fue de  $0.9584 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ . De los 32 pacientes en quienes se proceso ADC, 12 tenían resonancia magnética de control y en 5 de ellos hubo evidencia de reversibilidad. Se realizo prueba *t de student* para comparar medias del valor de ADC entre el grupo de irreversibilidad contra el grupo de reversibilidad no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre estos dos grupos ( $p = 0.132$ ).**(Figura 4)**



**Figura 4.** Comparación de las medias de valores obtenidos de ADC de acuerdo con reversibilidad en la resonancia magnética de control. No se observa diferencia con significancia estadística ( $p = 0.132$ ).

## DISCUSIÓN.

El PRES fue descrito inicialmente en el contexto de eclampsia e hipertensión arterial severa. Desde la descripción inicial se han asociado muchas otras condiciones clínicas con el diagnóstico como el uso de ciclosporina o tacrólimus como tratamiento inmunosupresor posterior a trasplante de órganos, sepsis, síndromes de inflamación sistémica, enfermedades del colágeno vascular, falla renal, etc. <sup>(4)</sup> Existen pocas series de casos publicadas en pacientes pediátricos con PRES y nuestro estudio es, hasta donde tenemos conocimiento, el más grande descrito en población pediátrica en América Latina. La intención del presente estudio fue determinar características clínicas y por estudio de imagen con resonancia magnética cerebral del síndrome de encefalopatía posterior reversible en población pediátrica mexicana en un hospital de tercer nivel de atención. En un estudio de *Agarwaly cols. (2015)* se determinó como condición médica subyacente más común en el contexto de PRES a los pacientes con terapia inmunosupresora posterior a trasplante renal y únicamente describieron dos casos en tratamiento con quimioterapia por leucemia y uno con lupus eritematoso sistémico. En un estudio previo en población pediátrica mexicana *Gómez-Garza y Sinh-Urias (2014)* determinaron como diagnóstico de base más frecuente la leucemia aguda linfoblástica.<sup>(7)</sup> En el presente estudio, el diagnóstico más frecuente fue el de lupus eritematosos sistémico, considerando también dentro de este grupo a los pacientes con nefropatía lúpica, el segundo diagnóstico más frecuentemente involucrado fue el de leucemia aguda linfoblástica, y los pacientes post-trasplante renal representaron únicamente un pequeño porcentaje de esta serie de casos. Lo anterior puede explicarse por el tipo de pacientes que se manejan en un Instituto Nacional de Salud, que es donde se captó los pacientes de este estudio, ya que, siendo un centro de referencia para enfermedades oncológicas e inmunológicas a nivel nacional, es de esperar que esta población represente un porcentaje significativo de los diagnósticos asociados.

El PRES se describe cada más frecuentemente en pacientes pediátricos oncológicos y aunque hasta el momento, se ha asociado principalmente con leucemia aguda linfoblástica, también puede ocurrir en pacientes con tumores sólidos como osteosarcoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, etc. <sup>(25)</sup> En el presente estudio se identificaron 5 pacientes con patologías oncológicas diferentes a leucemia dentro de las cuales se incluyeron carcinoma de timo, osteosarcoma osteoblástico con metástasis pulmonares, rabdomiosarcoma embrionario, sarcoma hepático y tumor testicular.

La causa del síndrome neurotóxico y los mecanismos detrás de la apariencia radiológica del PRES son aún controversiales y se encuentran en debate. El PRES típicamente resulta en acumulación intersticial de líquido o edema vasogénico que puede deberse a incremento de la presión hidrostática y/o disminución de la permeabilidad microvascular. Se cree que la hipertensión juega un rol crucial para el desarrollo de PRES en niños con cáncer. En estudios previos en población pediátrica con PRES se encontró hipertensión arterial en 45 - 95% de los pacientes, siendo severa (TAS > 210mmHg) en 20 - 72% de los casos. <sup>(1, 7, 9)</sup> En nuestro estudio se corroboró esta asociación ya que se identificó hipertensión arterial en 75% de la población estudiada. En pacientes renales, la hipertensión arterial aguda también es un factor importante relacionado con los mecanismos subyacentes que llevan al PRES. Sin embargo, en el estudio de *Agarwal et al.*, la presión arterial se determinó como normal en 55% de los pacientes, por lo tanto, suponen que deben existir otros factores diferentes a la hipertensión arterial que juegan un rol en la fisiopatología del PRES. Algunos autores sugieren que ciertos fármacos como ciclosporina o tacrólimus pueden tener un efecto directo sobre los vasos sanguíneos contribuyendo de esta forma al desarrollo de PRES. En el presente estudio se reportó antecedente de uso de inmunosupresores en 22 pacientes (40.8%) siendo el fármaco más comúnmente asociado la ciclosporina.

El PRES se ha descrito en todas las edades y no parece existir una predilección por ningún sexo en particular lo cual se corrobora en nuestro estudio en el que la distribución de hombres y mujeres fue muy parecida (52% mujeres) y el rango de edades amplio de 1.5 a 18 años (**Histograma de edades** y **Figura 5** en Anexos). Las características clínicas reportadas en el presente estudio no difieren de manera significativa con lo descrito en la literatura hasta el momento, siendo las crisis convulsivas el síntoma de presentación más frecuente (83.3%) seguido de alteraciones del estado de conciencia (53.7%), cefalea (29.6%) y alteraciones visuales en un menor porcentaje (22.2%). (**Tabla 1 y Figura 2**) En el estudio de *Yamamoto y cols. (2015)* de 40 pacientes pediátricos con PRES, 78% presentaron crisis convulsivas, 63% estado mental alterado, 28% alteraciones visuales y 18% cefalea. En niños es más frecuentemente reportada la alteración del estado de conciencia en comparación con población adulta y esta diferencia puede explicarse por el método de observación ya que los pacientes pediátricos a menudo están acompañados por sus padres en el hospital y éstos pueden notar cambios sutiles en la conciencia o la conducta del niño.

En cuanto a los hallazgos por estudios de imagen (TC/IRM) es importante mencionar que en un gran número de pacientes se realizó tomografía computada cerebral como estudio inicial de imagen, debido a su rápida accesibilidad en el contexto de presentación aguda de la enfermedad, sin embargo, ésta se reportó como anormal únicamente en 15% de los pacientes por lo que se resalta la necesidad de contar con resonancia magnética para el diagnóstico preciso del PRES. El hallazgo más típico en resonancia magnética se describe como edema vasogénico cortical y subcortical simétrico en los hemisferios cerebrales. Los lóbulos parietales y occipitales son los más frecuentemente afectados, seguidos por los lóbulos frontales, temporales postero-inferiores y el cerebelo, aunque también se ha descrito áreas de edema vasogénico en parche en sustancia gris profunda, tallo cerebral y sustancia blanca profunda. En este estudio la localización topográfica más frecuente de las lesiones fue justamente parietal y occipital en forma bilateral. (**Figura 3**)

A pesar de que las lesiones del PRES son más fácilmente reconocibles en secuencia T2 y T2 FLAIR, los hallazgos en secuencia de difusión y el procesamiento de mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC) se han vuelto un punto interesante de estudio. El edema citotóxico, que es representado con reducción del ADC, puede llevar a daño cerebral irreversible, mientras que el edema vasogénico es usualmente reversible. *Yamamoto y cols. (2015)* realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico para identificar el espectro clínico y radiológico del PRES en niños y adicionalmente, investigaron factores predictivos para anomalías posteriores en IRM y pronóstico neurológico encontrado asociación estadísticamente significativa entre la presencia de reducción de ADC lesional durante el periodo agudo y gliosis/atrofia en la IRM de control ( $p = 0.005$ ), sin embargo, otros autores no han podido demostrar esta afirmación y comentan que el PRES puede ser reversible aún en pacientes con reducción del coeficiente de difusión aparente. <sup>(9, 17)</sup> En el presente estudio, se realizó la comparación de medias mediante la prueba *t de student* para valores de ADC en relación con la reversibilidad de las lesiones en resonancia magnética de control, no encontrando una diferencia con significancia estadística entre ambos grupos ( $p = 0.132$ ) por lo que se infiere que restricción en difusión y reducción del ADC no significan invariablemente irreversibilidad de las lesiones.

Como su nombre lo indica, el PRES implica resolución de las lesiones una vez resuelta la causa que las desencadenó, sin embargo, se han descrito en casos de secuelas tanto en estudio de imagen como clínicas, lo que ha llevado a que algunos autores sugieran cambiar el acrónimo por el de síndrome de encefalopatía *potencialmente* reversible. En niños, se han descrito lesiones en resonancias de control hasta en 50% de los pacientes, principalmente gliosis y/o atrofia. <sup>(9)</sup> Esto se corrobora en el presente estudio ya que 12 de 24 pacientes en los cuales se realizó resonancia magnética de control, con intervalo entre ambas de aproximadamente 2 meses y medio en promedio, presentaron lesiones residuales, en su mayoría gliosis (69.2%), leucomalacia (61.5%) y atrofia (15.4%).

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. Únicamente pudieron procesarse mapas de ADC para los estudios de los últimos 4 años debido a motivos de almacenamiento en las computadoras del centro hospitalario donde se llevó a cabo el estudio. Los mapas de ADC fueron determinados por un neurólogo pediatra, no por un médico neurorradiólogo. El número de pacientes de esta serie de casos es pequeño por lo que la estadística analítica tiene sus limitantes. Finalmente, no todos los pacientes tenían imagen de resonancia magnética de control y cuando sí la tenían, esta fue tomada en un lapso entre 13 días y 15 meses. La premura por tomar un estudio de control antes de las 3 – 4 recomendadas, que es el tiempo en el que se espera resolución del edema vasogénico, puede deberse a eventos clínicos adversos en los pacientes. El hecho de no contar con una imagen de control en varios de los pacientes orienta a pensar en una resolución clínica que determinó que no se realizará el estudio de control.

## **CONCLUSIONES.**

El PRES es una patología frecuente en un centro hospitalario de tercer nivel donde se manejan pacientes oncológicos y con diversas enfermedades sistémicas, particularmente inmunológicas. Los hallazgos clínicos descritos no difieren de manera significativa de lo descrito en otras series de casos pediátricas. La tomografía computada cerebral es un estudio inicial útil ante la sospecha de PRES, sin embargo, su normalidad no permite excluir el diagnóstico y es siempre necesaria la realización de una resonancia magnética cerebral con especial énfasis en secuencias T2 FLAIR y difusión. El hallazgo radiológico más frecuente es edema vasogénico en secuencia T2 FLAIR con localización predominante parieto-occipital bilateral. La secuencia de difusión y el procesamiento de mapas de ADC puede ayudar a diferenciar entre edema vasogénico y citotóxico, aunque no es predictor de secuelas en imagen de control. En niños es frecuente la presencia de lesiones residuales, principalmente gliosis y leucomalacia, en estudios de imagen de control. Se debe hacer énfasis en la necesidad de realizar estudio de control, aun cuando haya resolución clínica, para poder efectuar mejores análisis estadísticos en estudios futuros.

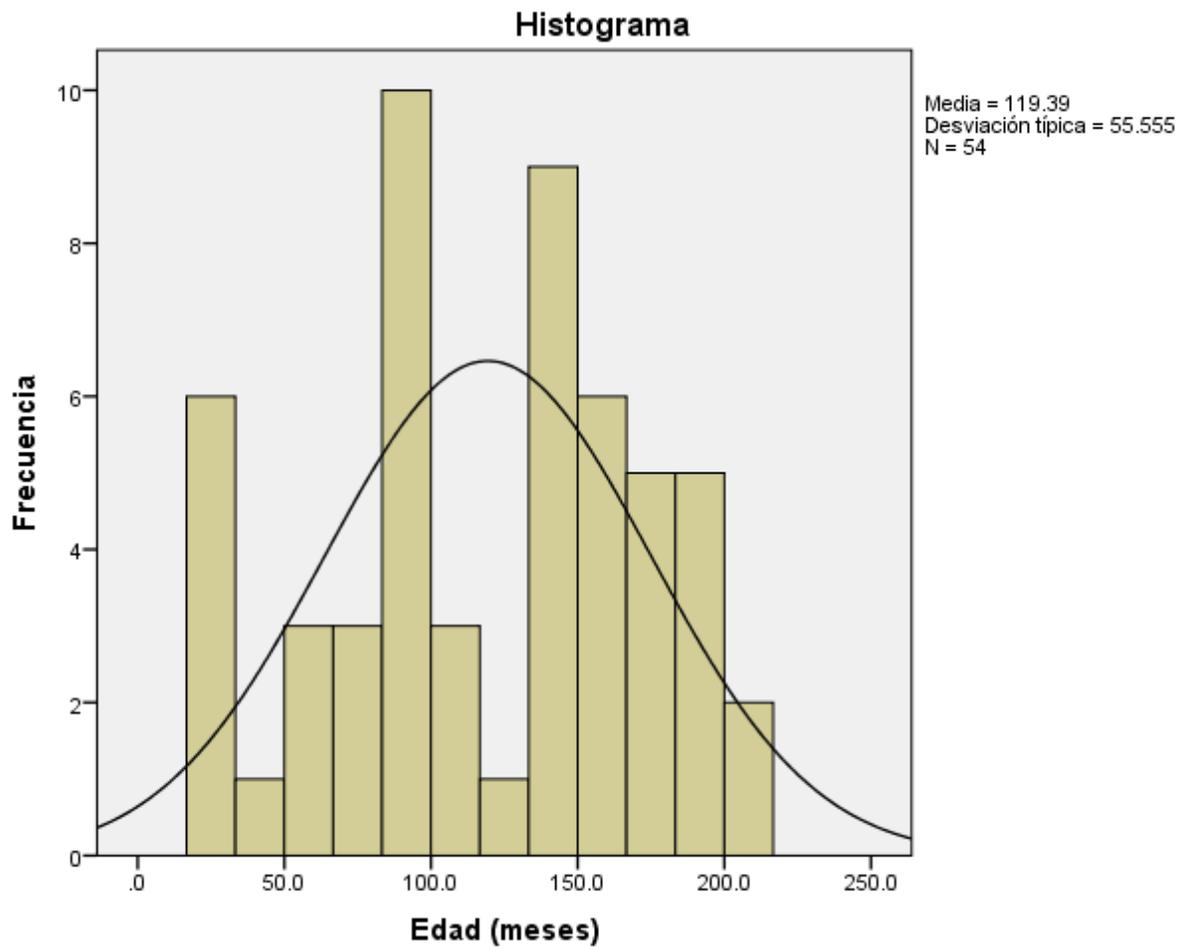
## BIBLIOGRAFÍA.

1. Agarwal A, Kapur G, Altinok D. CHILDHOOD POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME: MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS WITH EMPHASIS ON INCREASED LEPTOMENINGEAL FLAIR SIGNAL. *Neuroradiol J.* 2015 Dec;28(6):638-43.
2. Heckel, K., Strunden, M. S., Reuter, D. A., & Vincent, J. L. (2011). UNDERSTANDING POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, 1, 160. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-18081-1>
3. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME. *N Engl J Med.* 1996 Feb 22;334(8):494-500.
4. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al (1992). HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY: FINDINGS ON CT, MR IMAGING, AND SPECT IMAGING IN 14 CASES. *AJR Am J Roentgenol* 159: 379–383
5. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al (1995). CYCLOSPORINE NEUROTOXICITY AND ITS RELATIONSHIP TO HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY: CT AND MR FINDINGS IN 16 CASES. *AJR Am J Roentgenol* 165: 627–631
6. Narbone, M. C., Musolino, R., Granata, F., Mazzù, I., Abbate, M., & Ferlazzo, E. (2006). PRES: POSTERIOR OR POTENTIALLY REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME? *Neurological Sciences*, 27(3), 187–189. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0667-y>
7. Gómez-Garza G, Singh-Urias D, Higuera-Ortiz V, Mora-Tizcareño MA, Saltzman-Girshevich S. RESONANCIA MAGNÉTICA DEL SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE EN NIÑOS MEXICANOS. *Anales de Radiología México* 2014;13:335-345.
8. Cuellar H., Palacios E., Boleaga B., Rojas R., Riascos R., Garayburu J. NEUROIMAGEN EN EL SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA REVERSIBLE POSTERIOR. *Anales de Radiología México* 2006;1:67-74.
9. Yamamoto H, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Suzuki M, Tsuji T, Kubota T, Yamada A, Ozeki M, Kato Z, Kawamura Y, Yoshikawa T, Okumura A, Ando N, Saitoh S, Takahashi Y, Watanabe K, Kojima S. CLINICAL AND NEUROIMAGING FINDINGS IN CHILDREN WITH POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Nov;19(6):672-8.
10. Bartynski WS. POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME, PART 1: FUNDAMENTAL IMAGING AND CLINICAL FEATURES. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Jun;29(6):1036-42.
11. Bartynski WS. POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME, PART 2: CONTROVERSIES SURROUNDING PATHOPHYSIOLOGY OF VASOGENIC EDEMA. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Jun;29(6):1043-9.

12. Tambasco N, Mastrodicasa E, Salvatori C, Mancini G, Romoli M, Caniglia M, Calabresi P, Verrotti A. PROGNOSTIC FACTORS IN CHILDREN WITH PRES AND HEMATOLOGIC DISEASES. *Acta Neurol Scand.* 2016 Dec;134(6):474-483.
13. Masetti, R., Cordelli, D. M., Zama, D., Vendemini, F., Biagi, C., Franzoni, E., & Pession, A. (2015). PRES IN CHILDREN UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL OR SOLID ORGAN TRANSPLANTATION. *Pediatrics*, 135(5), 890–901. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2325>
14. Lee, V., Wijdicks, E., Manno, E., & Rabinstein, A. (2008). CLINICAL SPECTRUM OF REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME. *Arch. Neurol*, 65(2), 205–210.
15. Carrillo-Esper R, Echevarría-Keel J, de los Ríos-Torres A, Reyes-Mendoza LE. SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA REVERSIBLE POSTERIOR. *MedInt Mex* 2013;29:299-306.
16. Bartynski, W. S., & Boardman, J. F. (2007). DISTINCT IMAGING PATTERNS AND LESION DISTRIBUTION IN POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME. *American Journal of Neuroradiology*, 28(7), 1320–1327. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0549>
17. Wagih, A., Mohsen, L., Rayan, M. M., Hasan, M. M., & Al-Sherif, A. H. (2015). POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME (PRES): RESTRICTED DIFFUSION DOES NOT NECESSARILY MEAN IRREVERSIBILITY. *Polish Journal of Radiology*, 80(1), 210–216. <https://doi.org/10.12659/PJR.893460>
18. Cordelli DM, Masetti R, Ricci E, Toni F, Zama D, Maffei M, Gentili A, Parmeggiani A, Pession A, Franzoni E. LIFE-THREATENING COMPLICATIONS OF POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME IN CHILDREN. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Sep;18(5):632-40.
19. Hobson EV, Craven I, Blank SC. POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME: A TRULY TREATABLE NEUROLOGIC ILLNESS. *Perit Dial Int.* 2012 Nov-Dec;32(6):590-4.
20. Grioni D, Pavan F, Prunotto G, Canonico F, Grandi C, Rovelli A. SHOULD POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME BE MAINLY CONSIDERED AN EPILEPTIC DISORDER? RESULTS OF A SEQUENTIAL NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY IN A PEDIATRIC COHORT. *Neuropediatrics.* 2017 Apr;48(2):72-78.
21. Li Y, Gor D, Walicki D, Jenny D, Jones D, Barbour P, Castaldo J. SPECTRUM AND POTENTIAL PATHOGENESIS OF REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012 Nov;21(8):873-82.
22. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME: PROGNOSTIC UTILITY OF QUANTITATIVE DIFFUSION-WEIGHTED MR IMAGES. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Jun-Jul;23(6):1038-48.
23. Bo G, Hui L, Feng-Li L, Cui L. RELATIONSHIPS BETWEEN EDEMA DEGREE AND CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME: A PRELIMINARY STUDY. *Acta Neurol Belg.* 2012 Sep;112(3):281-5.

24. Prasad N, Gulati S, Gupta RK, Kumar R, Sharma K, Sharma RK. IS REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY WITH SEVERE HYPERTENSION COMPLETELY REVERSIBLE IN ALL PATIENTS?. *PediatrNephrol*. 2003 Nov;18(11):1161-6.
25. de Laat P, Te Winkel ML, Devos AS, Catsman-Berrevoets CE, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME IN CHILDHOOD CANCER. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):472-8.

**ANEXOS.**



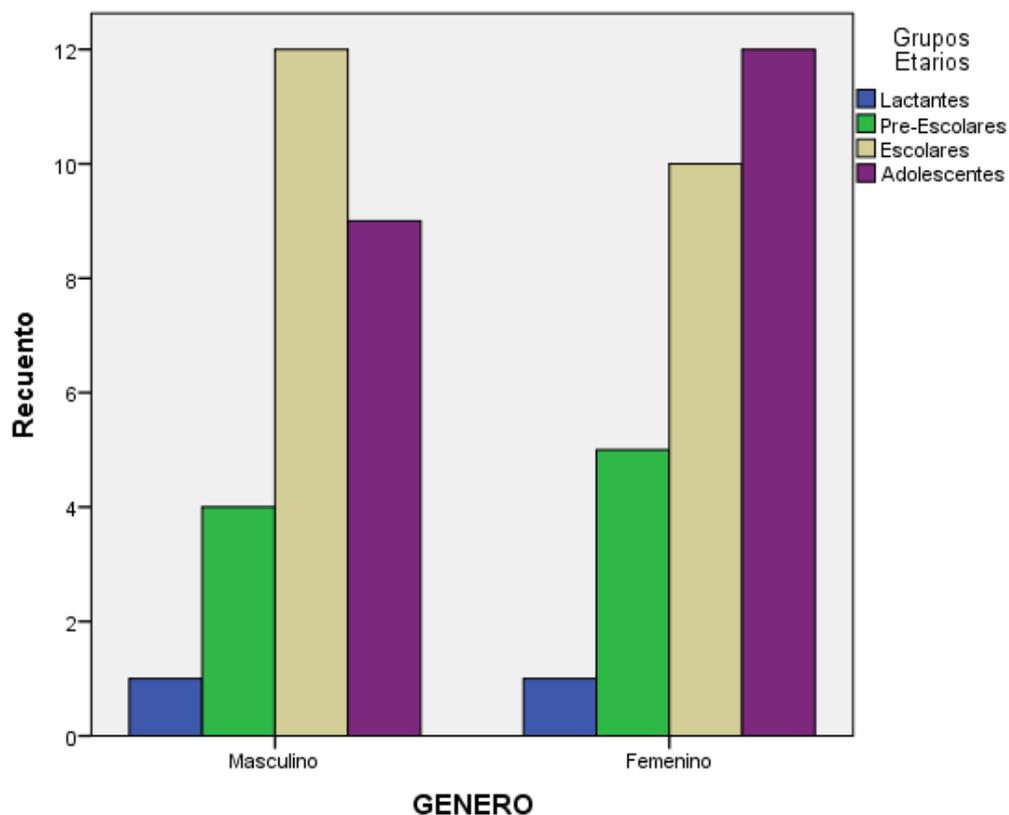


Figura 5. Recuento de casos estratificados por género y por grupo etario. Puede observarse que la mayoría de los pacientes corresponden al grupo de escolares y adolescentes independientemente del género.

Tabla de contingencia GÉNERO \* Grupos Etarios

		Grupos Etarios				Total
		Lactantes	Pre-Escolares	Escolares	Adolescentes	
GENERO	Recuento	1	4	12	9	26
	Masculino % dentro de Grupos Etarios	50.0%	44.4%	54.5%	42.9%	48.1%
	Recuento	1	5	10	12	28
	Femenino % dentro de Grupos Etarios	50.0%	55.6%	45.5%	57.1%	51.9%
Total	Recuento	2	9	22	21	54
	% dentro de Grupos Etarios	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%