

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR BERNARDO SEPULVEDA”

TÍTULO

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE NEUROPATÍA CRANEAL MÚLTIPLE EN  
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DR. RICARDO JORGE GARCÍA BERMÚDEZ  
RESIDENTE DE 3ER AÑO DE NEUROLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL:

DR. JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ  
MÉDICO NEURÓLOGO



---

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

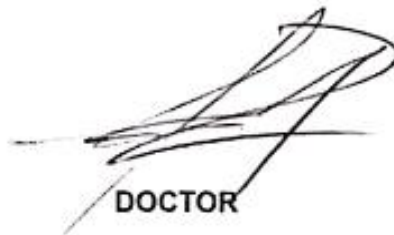
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA



DOCTOR

JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA

TUTOR DE TESIS





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Viernes, 15 de mayo de 2020**

**M.C. JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE NEUROPATÍA CRANEAL MÚLTIPLE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-057

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>12</b>
<b>Justificación</b>	<b>12</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>12</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>12</b>
<b>Objetivos</b>	<b>13</b>
<b>Pacientes y métodos</b>	<b>13</b>
<b>Diseño del estudio</b>	<b>14</b>
<b>Criterios de selección</b>	<b>14</b>
<b>Tamaño de la muestra y análisis estadístico</b>	<b>14</b>
<b>Definición de variables</b>	<b>16</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>18</b>
<b>Resultados</b>	<b>19</b>
<b>Discusión</b>	<b>23</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>24</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>25</b>
<b>Anexos</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La neuropatía craneal múltiple es una patología poco frecuente; sin embargo, con etiologías muy variables y múltiples combinaciones de nervios de cráneo implicados, lo cual, conlleva cuadros clínicos complejos y un extenso abordaje diagnóstico. En nuestra población no se ha descrito alguna caracterización de dicha patología.

**Objetivo:** Determinar la características demográficas de los pacientes con neuropatía craneal múltiple atendidos en el servicio de neurología del Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Pacientes y métodos:** Tipo de Estudio: Observacional, transversal, retrolectivo, analítico. Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años con neuropatía craneal múltiple que fueron atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Muestreo: pacientes con neuropatía craneal múltiple que acudieron al servicio de neurología de dicha sede hospitalaria de enero del 2015 a junio del 2019.

**Análisis estadístico:** Estadística descriptiva para variables demográficas y clínicas acorde a las curvas de normalidad. Análisis bivariado para determinar la razón de momios de las variables. Para variables cualitativas se realizará prueba de Chi cuadrada, para las variables cuantitativas de distribución normal se realizará prueba de t Student y para las cuantitativas de distribución libre se usará la prueba estadística U Mann-Whitney.

**Resultados:** Se incluyeron 36 pacientes, siendo el 55.6% hombres, con una media de edad de 49 años (DE +/-16.68 años) y el 16.7% de la población contaba con antecedentes familiares neurológicos. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en el 30.6% y diabetes mellitus en el 22.2%, con una mediana de tiempo de evolución de 16 días (RIC 8-34 días) y síntoma inicial cefalea o dolor facial en el 41.6%. Los nervios de cráneo afectados más frecuente fueron el nervio de cráneo III en el 72.2%, VI en el 69.4% y VII en el 55.6%. Dentro de los

síndromes de base de cráneo se encontraron el síndrome de la hendidura esfenoidal en el 19.4% y el síndrome de seno cavernoso en el 13.9%. Las etiologías más frecuentes fueron el síndrome de Tolosa-Hunt 25% e infeccioso 17.9%. En las etiologías inflamatorias tanto hombres como mujeres representan el 33.3% cada uno, mientras que en las no inflamatorias el 22.2% son hombres, con  $p = 0.278$ . La respuesta al dolor con el uso de esteroide en las inflamatorias fue en el 41.7%, en cambio en las no inflamatorias el 27.8% no tuvo respuesta, con  $p = 0.011$ . La respuesta a esteroides en relación a la mejoría de los signos neurológicos en las inflamatorias fue favorable en el 38.9%, mientras que en las no inflamatorias el 25% no tuvieron respuesta,  $p = 0.061$ . La condición clínica al egreso en las inflamatorias fue con mejoría en el 55.6%, en tanto que en las no inflamatorias sin mejoría en el 30.6%,  $p < 0.001$ . Sólo existió recurrencia en el 11.1% de los pacientes, cursando todos éstos con síndrome de Tolosa-Hunt,  $p = 0.180$ .

**CONCLUSIONES:** No existen características demográficas específicas en nuestra población con neuropatía craneal múltiple. Los nervios de cráneo más frecuentemente afectados son los oculomotores, con síndromes de base de cráneo más frecuentes en la hendidura esfenoidal. La etiología más frecuente es el síndrome de Tolosa-Hunt, siendo también la única etiología con recurrencia en poco menos de la mitad de dichos casos.

### **1. DATOS DEL ALUMNO**

APELLIDO PATERNO: GARCÍA

APELLIDO MATERNO: BERMÚDEZ

NOMBRE: RICARDO JORGE

TELÉFONO: 8341213014

UNIVERSIDAD: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD O ESCUELA: FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA/ESPECIALIDAD: NEUROLOGÍA

NO. DE CUENTA: 517215476

CORREO ELECTRÓNICO: ricardojgb92@gmail.com

### **2. DATOS DEL TUTOR**

Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez.

Especialista en Neurología

Médico Adscrito al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Teléfono: 56276900. Ext. 21506.

Correo electrónico: carlosjuhd@gmail.com

### **3. DATOS DE LA TESIS**

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE NEUROPATÍA CRANEAL MÚLTIPLE EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

No. DE PÁGINAS: 31

AÑO: 2021

NÚMERO DE REGISTRO: R-2020-3601-057



## MARCO TEÓRICO

Las 10 principales enfermedades atendidas en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI (HECMNSXXI) son: esclerosis múltiple, enfermedad de párkinson, epilepsia, distonía, otras polineuropatías, enfermedades cerebrovasculares, miastenia gravis, cefalea, trastorno de los nervios faciales y otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC).

La neuropatía craneal múltiple (NCM), es la afección de nervios de cráneo homólogos bilateralmente, o la afección simultánea de diferentes nervios de cráneo ipsilaterales y contralaterales (1). Es una patología poco frecuente; sin embargo, encontrada periódicamente en la práctica neurológica por las diversas patologías que contribuyen a su manifestación (2,3).

Dichos nervios emergen del encéfalo y discurren a través de espacios subaracnoideos, meninges, estructuras óseas y tejidos blandos, pudiéndose afectar en cualquier porción de su trayecto, lo cual condiciona un reto diagnóstico (1,4). En algunos casos, la afección de un grupo de nervios se puede presentar en una región anatómica en específico, como lo es el seno cavernoso, ápex orbitario, hendidura esfenoidal, ángulo pontocerebeloso, foramen yugular, entre otros (1).

No existe una epidemiología definida de NCM, ya que la mayoría de las publicaciones se enfocan en una etiología o región anatómica en específico en pequeños grupos de pacientes, siendo la mayor serie de casos reportada por Keane con cerca de mil casos, donde ésta patología representó el 7.3% del total de las atendidas por el autor, sin tener un predominio de sexo o edad (5).

Su cuadro clínico es muy variado, dependiendo de los nervios craneales afectados; sin embargo, generalmente se precede dicha afección por dolor facial o cefalea. Tienen un curso progresivo, con afectación consecutiva de nervios de cráneo por región anatómica o aleatoria. La presencia o ausencia de dolor puede orientar sobre la etiología (1,4).

Los nervios de cráneo más frecuentemente afectados son los oculomotores (3), siendo el más común el VI, seguido del VII, V y III. Las combinaciones de nervios afectados por frecuencia son III-VI, V-VI y V-VII, lo cual está en relación con la principal topografía encontrada que es el seno cavernoso, ocupando el tallo cerebral el segundo lugar (5).

Existen múltiples causas de NCM, siendo las principales (5):

- Neoplásicas: la más frecuente, siendo las lesiones más comúnmente encontradas los schwannomas, metástasis y meningiomas, los cuales dan síntomas secundarios a afeción directa de nervio o por compresión a cualquier nivel del sistema nervioso central (9,10). A pesar de que el origen de las metástasis cerebrales a encéfalo provienen principalmente de pulmón, mama, riñón y melanoma, es necesario hacer una búsqueda generalizada de tumores, ya que se pueden manifestar en casos de cánceres con baja frecuencia de diseminación a encéfalo (6,8).
- Vasculares: generalmente por infartos en regiones laterales de puente y bulbo raquídeo, secundarios a embolismo o disección arterial. En nervios craneales que llegan a discurrir por el cuello como el X y el XI, es necesario indagar sobre la afeción de vasos extracraneales, los cuales pueden condicionar un daño por compresión y no por isquemia (7).
- Traumático: la mayoría de los traumas cerrados se asocian a accidentes automovilísticos, caídas o golpes. Se requiere tener un alto índice de sospecha como etiología a pesar de no haber o existir pocos signos que sugieran un traumatismo asociado, ya que, incluso en estudios de imagen, puede no observarse alteraciones de forma temprana (11).
- Infección: se asocia a meningitis por diversos agentes causales, aunque principalmente a microorganismos con desarrollo de infecciones subagudas o crónicas como micobacterias u hongos. En pacientes con comorbilidades que condicionan inmunosupresión como VIH, no se debe omitir la búsqueda de microorganismos

infrecuentes, sobre todo con estancia previa en zonas endémicas (12,16). La infección no necesariamente requiere ser primaria de sistema nervioso central, pudiendo ser afectación por contigüidad de conductos auditivos o vía respiratoria superior, siendo importante el descartar procesos infecciosos craneofaciales previos o sin respuesta a tratamiento antimicrobiano (13,14,15).

Otras etiologías reportadas en menor porcentaje son síndrome de Guillain-Barre y Miller-Fisher, enfermedades desmielinizantes como esclerosis múltiple, complicaciones quirúrgicas, sinusitis cavernosa idiopática, trastornos funcionales, diabetes, misceláneos (patologías estructurales, autoinmunes o radionecrosis) e incluso idiopática. De todas éstas, existen reportes de casos aislados o con pocos pacientes, ya que éste tipo de enfermedades generalmente tienen manifestaciones clínicas más variadas y poco exclusivas de nervios de cráneo (17,18). Inclusive, hay reportes de etiologías no referidas por Keane, como lo es asociado a bloqueo neuraxial o el uso de fármacos (19,20).

La tasa de recurrencia reportada por Keane fue tan solo del 4.1%, siendo mayormente asociados a diabetes mellitus, benignas y sinusitis cavernosa idiopática, con afección predominante de los nervios de cráneo VII, III y VI (5). Sin embargo, no se menciona el síndrome de Tolosa-Hunt, del cual se hace mención en literatura publicada previamente como una enfermedad de inicio con cefalea y posterior neuropatía craneal recurrente, que involucra generalmente los nervios oculomotores y el facial, con remisión tras la aplicación de esteroide (21). Además, no solo se ha identificado el seno cavernoso como la única zona de inflamación de duramadre que puede dar neuropatía craneal recurrente, también la paquimeningitis que tiene una respuesta similar al uso de esteroides, pero con múltiples etiologías que se deben de abordar (22). A pesar de la baja tasa de recurrencia con neoplasias malignas, secundario a la escasa probabilidad de regresión de las mismas, no se debe descartar en el abordaje de este grupo de pacientes (23).

Título	Autor	Año	Población	Tipo de estudio	Resultados
Multiple cranial nerve palsies. Analysis of 979 cases	James R. Keane	2005	979 pacientes estudiados por el autor en hospitales de Los Ángeles durante 34 años, no seleccionados, con afección simultánea de 2 o más nervios de cráneo	Serie de casos	Nervios de cráneo VI (565 casos), VII (466 caos), V (353 casos) y III (339 casos) fueron los más comúnmente afectados. Seno cavernoso (252 casos), tallo cerebral (217 casos) y nervios individuales (182 casos) fueron las localizaciones más frecuentes; tumor (305 casos), enfermedad vascular (128 casos), trauma (128 casos), infección (102 casos), y Guillain Barré/Miller Fisher (91 casos) fueron las causas más frecuentes. La recurrencia fue poco frecuente (43 casos, 106 episodios, 136 nervios), siendo las causas más comunes diabetes mellitus (14 casos), desconocido autolimitado (14 casos) y sinusitis cavernosa idiopática (10 casos).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La neuropatía craneal múltiple es una patología poco frecuente, de la cual no se tiene una epidemiología bien definida, ya que generalmente se estudia por región anatómica afectada o por grupos de enfermedades en particular, sin tener en nuestra población una casuística de dicha enfermedad. Debido a las múltiples enfermedades asociadas a ésta patología, que condicionan un amplio abordaje clínico, es importante conocer las principales etiologías de la neuropatía craneal múltiple en nuestra población para brindar un panorama más estrecho sobre su escrutinio diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que sólo existe una revisión de casi 1000 pacientes en Estados Unidos realizada por James Keane, sin existir referencias en población latinoamericana, mucho menos en mexicana. Así mismo, por la baja incidencia de esta enfermedad, los casos recurrentes son aún más raros, lo cual representa un reto diagnóstico y terapéutico, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación.

## **JUSTIFICACIÓN**

Determinar la demografía de la neuropatía craneal múltiple será de utilidad para el abordaje clínico y tratamiento oportuno de éstos pacientes, lo cual conlleva optimización de recursos y menor tiempo de diagnóstico.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características demográficas de la neuropatía craneal múltiple en población mexicana?

## **HIPÓTESIS**

La neuropatía craneal múltiple es una patología sin un perfil demográfico específico.

La principal causa de neuropatía craneal múltiple en población mexicana es tumoral.

Los principales nervios de cráneo afectados son los oculomotores (III, IV y VI).

Existe una baja frecuencia de recurrencia de neuropatía craneal múltiple, siendo más frecuente en el síndrome de Tolosa Hunt.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Determinar las características demográficas de la neuropatía craneal múltiple en pacientes atendidos en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Objetivos específicos:**

Identificar las etiologías más frecuentes de la neuropatía craneal múltiple en pacientes atendidos en el servicio de neurología del Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Establecer los nervios de cráneo afectados más frecuentemente en la neuropatía craneal múltiple en pacientes atendidos en el servicio de neurología del Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Determinar la recurrencia de la neuropatía craneal múltiple en pacientes atendidos en el servicio de neurología del Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Población de estudio:**

Pacientes mayores de 18 años con neuropatía craneal múltiple que hayan sido atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero del 2015 a junio del 2019.

### **Procedimientos:**

- 1.- El paciente ingresa al proyecto, se realiza una entrevista inicial donde se aclaran dudas y se comentan beneficios y riesgos del estudio.
- 2.- Se realiza firma de la carta de consentimiento informado

3.- Se documenta por medio del expediente clínico la determinación de variables demográficas, así como cuadro clínico, exploración neurológica inicial y a su egreso.

4.- Se realiza revisión de estudios de gabinete (laboratorio, patología, resonancia magnética) para valorar la etiología.

5.- Se realiza revisión de consultas a su egreso para valorar la presencia de recurrencia.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

**Tipo de estudio por la maniobra:** observacional.

**Tipo de estudio por el número de mediciones:** transversal.

**Tipo de estudio por la recolección de datos y dirección de estudio:** retrolectivo.

**Tipo de estudio por el procesamiento de información:** analítico.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- 1.- Pacientes con neuropatía craneal múltiple que hayan sido atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 2.- Pacientes que cuenten con expediente completo.
- 3.- Pacientes mayores de 18 años.
- 4.- Pacientes que acepten participar en el proyecto.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que cuenten con expediente incompleto
2. Pacientes menos de 18 años.
3. Pacientes que rechacen ingreso al estudio.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Por conveniencia, toda vez que ingresaron aquellos pacientes con neuropatía craneal múltiple de enero del 2015 a junio del 2019.

El análisis estadístico se realizará de la siguiente manera:

- Recolección de Datos: Es a través de la hoja de recolección de datos Anexo 3.
- Organización de Los Datos: Se utilizará el Software de Excel 2019 para la captura y codificación de los datos obtenidos
- Prueba Estadística: Para las variables sociodemográficas de los participantes del estudio se utilizará estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias relativas y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentarán en medidas de tendencia central: promedio, mediana, de dispersión como rango, varianza, desviación estándar. Se establecerá un nivel de significancia de 0.05.

Se aplicará la prueba de Shapiro Wilk para determinar la normalidad de las variables de los 2 grupos de las muestras de estudio con un nivel de significancia  $\alpha$  (alfa)= 0.05. Si la distribución es normal se aplicará estadística paramétrica. Si la distribución es no normal se aplicará estadística no paramétrica.

Para las comparaciones entre grupos se utilizará la prueba de t de Student si los parámetros presentarán una distribución normal, y la prueba U de Mann Whitney si la distribución es no normal. Para comparar la relación entre 2 variables cuantitativas con distribución normal se utilizará el coeficiente de Pearson, con un nivel de significancia del .05 ( $\alpha=0.05$ ).

- Paquete Estadístico: Se utilizará el sistema estadístico SPSS Versión 24.
- Presentación de datos: Las variables nominales serán expresadas en porcentajes. Para las variables nominales y ordinales se utilizarán gráficas semicirculares y de barras. Variables numéricas con distribución normal se expresarán en media y desviación estándar; variables numéricas sin distribución normal se expresarán en mediana e intervalo. Para las variables cuantitativas se utilizará la prueba con t de Student. Se considerará prueba estadísticamente significado cuando  $P < 0.05$ .



### DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA MEDICIÓN
NEUROPATÍA CRANEAL MÚLTIPLE (VARIABLE INDEPENDIENTE)	Afección de dos o más nervios de cráneo	Lesión de dos o más nervios de cráneo contiguos o no, ipsilaterales o contralaterales evidenciables durante la exploración neurológica	Cualitativa/ Dicotómica.	Presente o ausente
NERVIOS DE CRÁNEO AFECTADOS	Nervios de cráneo con daño secundario a la patología	Enumeración de nervios de cráneo causantes del cuadro clínico	Cualitativa/ Politómica	I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII
ETIOLOGÍA	Causa de la neuropatía craneal múltiple	Diagnóstico final otorgado al paciente	Cualitativa/ Politómica	Desconocido Tumoral Vascular Infección Diabetes mellitus Metástasis Paquimeningitis crónica idiopática Funcional Postradioterapia Tolosa Hunt Guillain Barre/Miller Fisher Desmielinizante Autoinmune Miastenia gravis
RECURRENCIA	Reaparición de síntomas	Reaparición del mismo cuadro clínico tras la remisión	Cualitativa/ Dicotómica	Presente o ausente
RECUPERACIÓN	Remisión de síntomas	Ausencia de síntomas y signos secundarios a afección de nervios de cráneo	Cualitativa/ Politómica	Nula, parcial o completa
EDAD	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento	Años de vida desde la fecha de nacimiento a la fecha actual.	Cuantitativa/ Continua	18-80

GÉNERO	Condición orgánica que distingue el macho de la hembra.	Características fenotípicas.	Cualitativa/ Nominal	Femenino Masculino
ENFERMEDADES CONCOMITANTES	Cualquier patología que perturbe biopsicosocialmente al paciente	Diagnóstico de patologías documentadas en el expediente, de cualquier aparato o sistema.	Cualitativa/ Politómica.	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedades de tejido conectivo Neoplasias Infecciones Distiroidismo Neumopatías

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera de riesgo mínimo.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

### **Financiamiento y Factibilidad.**

#### **Recursos humanos:**

- Ricardo Jorge García Bermúdez, Residente de 3er año de Neurología del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor de Tesis: Dr. Julián Alberto Hernández, Médico Adscrito al servicio de Neurología, del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Recursos físicos y técnicos:** El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo a la norma oficial del expediente clínico.

**Recursos financieros:** Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Investigador.

## RESULTADOS

Se realizó el análisis de 36 pacientes con neuropatía craneal múltiple atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero del 2015 a junio del 2019. En la tabla 1 se muestran las características basales de la población.

**Tabla 1.** Características basales de la población.

Género n (%)	
Hombre	20 (55.6)
Edad (DE <sup>1</sup> )	49 (16.68)
Antecedentes familiares neurológicos n (%)	6 (16.7)
Comorbilidades n (%)	
Hipertensión arterial	11 (30.6)
Diabetes mellitus	8 (22.2)
Enf. de tejido conectivo	3 (8.3)
Cardiopatía	2 (5.6)
Síntoma inicial n (%)	
Cefalea o dolor facial	15 (41.6)
Parestesias faciales	6 (16.7)
Diplopia	4 (11.1)
Asimetría facial	3 (8.3)
Dolor durante evolución n (%)	25 (69.4)
Topografía de dolor n (%)	
Frontal	7 (28)
Hemicraneal	7 (28)
Holocraneal	7 (28)
Días de evolución (RIC <sup>2</sup> )	16 (8, 34)
Nervios de cráneo afectados n (%)	

I	4 (11.1)
II	6 (16.7)
III	26 (72.2)
IV	17 (47.2)
V1	16 (44.4)
V2	13 (36.1)
V3	5 (13.9)
VI	25 (69.4)
VII	20 (55.6)
VIII	6 (16.7)
IX y X	2 (5.6)
XI	1 (2.8)
XII	1 (2.8)
Ápex orbitario	4 (11.1)
Hendidura esfenoidal	7 (19.4)
Seno cavernoso	5 (13.9)

DE: desviación estándar. RIC: rango intercuartil (25, 75). Enf: enfermedad. Ápex orbitario: II, III, IV y VI. Hendidura esfenoidal: III, IV, V1 y VI. Seno cavernoso: III, IV, V1, V2 y VI. <sup>1</sup>Valor presentado como media. <sup>2</sup>Valor presentado como mediana.

Se encontró una discreta mayoría de hombres con un 55.6%. La media de edad fue 49 años, con desviación estándar (DE) +/- 16.68 años. Tan sólo el 16.7% de la población tenía antecedentes familiares neurológicos (enfermedad vascular cerebral, migraña, discromatopsia congénita, parálisis facial periférica y epilepsia). Dentro de las comorbilidades más frecuentes se encontraron hipertensión arterial en el 30.6%, diabetes mellitus en el 22.2%, enfermedades del tejido conectivo en el 8.3% y cardiopatía en el 5.6%.

El tiempo de evolución del cuadro clínico neurológico de los pacientes tuvo una mediana de 16 días, con rango intercuartil de 8 a 34 días. Como síntoma inicial se encontró cefalea o dolor facial en el 41.6%, parestesias faciales en el 16.7%, diplopía en el 11.1% y asimetría facial en el 8.3%. Durante la evolución de la enfermedad, hasta el 69.4% desarrolló dolor, con una distribución en regiones frontal, hemicraneal y holocraneal del 28% en cada una. Los nervios de cráneo afectados fueron el nervio de cráneo III en el 72.2%, VI en el 69.4%, VII en el 55.6%, IV en el 47.2%, V1 en el 44.4%, V2 en el 36.1% y II y VIII en el 16.7% cada uno. Dentro de los síndromes de base de cráneo documentados se encontraron el síndrome de la hendidura esfenoidal (III, IV, V1 y VI) en el 19.4%, síndrome de seno cavernoso (III, IV, V1, V2 y VI) en el 13.9% y el síndrome de ápex orbitario (II, III, IV y VI) en el 11.1%.

**Tabla 2.** Etiologías de neuropatía craneal múltiple. N = 36.

Etiología	Frecuencia n (%)
Síndrome de Tolosa-Hunt	9 (25)
Infeccioso	7 (19.4)
Desconocido	5 (13.9)
Síndrome de Guillain-Barre / Miller-Fisher	3 (8.3)
Tumoral	2 (5.6)
Paquimeningitis crónica idiopática	2 (5.6)
Funcional	2 (5.6)
Esclerosis múltiple	1 (2.8)
Granulomatosis de Wegener	1 (2.8)
Diabetes mellitus	1 (2.8)
Infarto lacunar	1 (2.8)
Postradioterapia	1 (2.8)

Se identificaron 12 etiologías de la NCM (tabla 2), siendo por orden de frecuencia síndrome de Tolosa-Hunt 25%, infeccioso 17.9%, desconocida 13.9%, síndrome de Guillain-Barre / Miller-Fisher 8.3%, tumoral, paquimeningitis crónica idiopática y funcional 5.6% cada uno, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, miastenia gravis, diabetes mellitus, infarto lacunar y post radioterapia 2.8% cada una. Se catalogaron como etiologías inflamatorias (INF) al síndrome de Tolosa-Hunt, infeccioso, síndrome de Guillain-Barre / Miller-Fisher, miastenia gravis, paquimeningitis crónica idiopática, esclerosis múltiple y granulomatosis de Wegener, abarcando el 66.7%, y como no inflamatorias (NINF) al infarto lacunar, tumoral, diabetes mellitus, desconocida, funcional y post radioterapia, siendo el 33.3% restante (tabla 3).

**Tabla 3.** Características según etiología.

Característica	Inflamatorias n (%)	No inflamatorias n (%)	p*
Género			
Mujeres	12 (33.3)	4 (11.1)	0.278
Hombres	12 (33.3)	8 (22.2)	

<b>Síntoma inicial</b>			
Cefalea o dolor facial	12 (33.3)	2 (5.6)	
Diplopía	2 (5.6)	2 (5.6)	
Parestesias faciales	4 (11.1)	2 (5.6)	
Asimetría facial	1 (2.8)	2 (5.6)	
Ptosis palpebral	1 (2.8)	1 (2.8)	
<b>Topografía de dolor</b>			
Frontal	7 (19.4)	0 (0)	
Holocraneal	6 (16.7)	1 (2.8)	
Hemicraneal	5 (13.9)	2 (5.6)	
<b>Respuesta a esteroide de dolor</b>			
Sin respuesta	9 (25)	10 (27.8)	0.011
Con respuesta	15 (41.7)	2 (5.6)	
<b>Respuesta a esteroide de NCM</b>			
Sin respuesta	10 (27.8)	9 (25)	0.061
Con respuesta	14 (38.9)	3 (8.3)	
<b>Condición al egreso</b>			
Sin mejoría	4 (11.1)	11 (30.6)	<0.001
Con mejoría	20 (55.6)	1 (2.8)	
<b>Recurrencia</b>			
Sin recurrencia	20 (55.6)	12 (33.3)	0.180
Con recurrencia	4 (11.1)	0 (0)	

NCM neuropatía craneal múltiple. \*Chi cuadrada.

En las neuropatías craneales INF, tanto hombres como mujeres representan el 33.3% cada uno del total de la población, mientras que en las NINF el 22.2% son hombres, con  $p$  0.278. Los síntomas iniciales más comunes en las INF fueron cefalea o dolor facial 33.3%, parestesias faciales 11.1% y diplopía 5.6%, representando en las NINF cefalea o dolor facial, diplopía, parestesias faciales y asimetría facial el 5.6% cada una. La topografía del dolor en las INF se distribuyó en frontal 19.4%, holocraneal 16.7% y hemicraneal 13.9%, en tanto que en las NINF hemicraneal 5.6% y holocraneal 2.8%. La respuesta al dolor con el uso de esteroide en las INF fue en el 41.7%, en cambio en las NINF el 27.8% no tuvo respuesta, con  $p$  0.011. La respuesta a esteroides en relación a la mejoría de los signos neurológicos en las INF fue favorable en el 38.9%, mientras que en las NINF el 25% no tuvieron respuesta, con  $p$  0.061. La condición clínica al egreso en las INF fue con mejoría el

55.6%, en tanto que en las NINF sin mejoría el 30.6%,  $p < 0.001$ . Sólo existió recurrencia en el 11.1% de los pacientes, cursando todos éstos con síndrome de Tolosa-Hunt,  $p 0.180$ .

## DISCUSIÓN

Similar a otras series de casos, no existe una edad o género predominante en las NCM, así como tampoco antecedentes familiares neurológicos relevantes o comorbilidades específicas (21). El tiempo de evolución comúnmente encontrado en nuestro estudio tiende a ser subagudo a crónico con síntoma inicial cefalea hemicraneal, como en el resto de las poblaciones (21, 24).

Los principales nervios de cráneo afectados son los oculomotores (III, IV y VI), VII y V. Dentro de los síndromes de base de cráneo identificados más frecuentes fueron el síndrome de seno cavernoso, siendo similar a lo reportado a nivel internacional (4,5,21).

La etiología de NCM tiene diferencias importantes con otros estudios, ya que generalmente se debe a tumores, causas vasculares o trauma; sin embargo, en nuestra población se encuentra el síndrome de Tolosa-Hunt como principal causa e infecciosa como segunda y síndrome de Guillain-Barre / Miller-Fisher en tercer lugar, además de tener una alta incidencia de etiología desconocida en el 13.9% y siendo lo referido en la literatura el 1% únicamente, lo cual podría deberse a las herramientas diagnósticas limitadas en nuestra institución (5).

Al ser el síndrome de Tolosa-Hunt la principal etiología de NCM y, por ende, las neuropatías craneales inflamatorias en nuestro estudio, es esperado que se tenga una respuesta satisfactoria tras el uso de esteroide, sobre todo al dolor, lo cual es parte de sus criterios diagnósticos; sin embargo, con menor efectividad en la neuropatía craneal. En cambio, las NINF, al tener generalmente un daño progresivo e irreversible, es esperado que no se tenga respuesta al uso de esteroide, como en el caso de los infartos. En base a lo anterior, la presencia de mejoría clínica al egreso en INF también es esperada, mientras que en NINF es esperado cierto grado de secuela en el seguimiento (25,26,27).



Si bien en otros estudios la inflamación del seno cavernoso ocupa el segundo lugar de recurrencia, en nuestro estudio es la primera, por lo que se deberá sospechar de síndrome de Tolosa-Hunt en caso de recurrencia de NCM con localización en seno cavernoso. (5,21).

### **CONCLUSIONES**

En nuestra población, la NCM tiene una distribución similar tanto en hombres como mujeres, con un amplio rango de edad de presentación. El curso de la enfermedad tiende a ser subagudo con síntomas iniciales más frecuentes cefalea o dolor facial

Los nervios de cráneo más frecuentemente afectados son los oculomotores, con síndromes de base de cráneo más frecuentes en la hendidura esfenoidal y seno cavernoso.

La etiología más frecuente es el síndrome de Tolosa-Hunt, siendo también la única etiología con recurrencia en poco menos del 50% de dichos casos.

Si bien la validez externa de los resultados de nuestro estudio está limitada a la poca población incluida, se espera que sirva como referencia para futuras investigaciones en nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Carroll C et al. Multiple cranial neuropathies. *Seminars in neurology*. 2009;29(1):53-65.
- (2) Torres A et al. Idiopathic recurrent polyneuritis cranialis: a rare entity. *Cureus*. 2019;11(4).
- (3) Juncos J, Beall M. Idiopathic cranial polyneuropathy. *Brain*. 1987;110:197-211.
- (4) Beall M. Multiple cranial nerve palsies-a diagnostic challenge. *The new england journal of medicine*. 1990;322(7):461-463.
- (5) Keane J. Multiple cranial nerve palsies. *Arch Neurol*. 2005;62:1714-1717.
- (6) Mugundhan K et al. Carcinoma prostate presenting as multiple cranial nerve palsy. *Journal of the association of physicians of India*. 2017;65:92-93.
- (7) English S, Passe T, Lindell E, Klass J. Multiple cranial neuropathies as a presentation of spontaneous internal carotid artery dissection: a case report and literature review. *Journal of clinical neuroscience*. 2018;50:129-131.
- (8) Li J. Multiple cranial nerve deficits as preceding symptoms of systemic non-Hodking lymphoma. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25:409-411.
- (9) Busch C et al. Meckel cave epidermoid cyst presenting as multiple cranial nerve deficits due to indirect tumoral compression of the cavernous sinus: a case report and literature review. *World neurosurg*. 2019;121:88-94.
- (10) Lim S, Nam H, Lim K, Jeon I. A case of myeloid sarcoma presenting with an orbital mass, hearing loss, and multiple cranial neuropathies. *The turkish journal of pediatrics*. 2018;60:322-325.
- (11) Bater M, Ramchandani P, Ramchandani M, Flood T. An orbital apex fracture resulting in multiple cranial neuropathies. *British journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008;46:163-164.
- (12) Piura Y, Mina Y, Aizenstein O, Gadoth A. Neurosyphilis presenting as cranial nerve palsy, an entity which is easy to miss. *BMJ case report*. 2019;12:e226509.

- (13) Hashimoto Y, Tateishi T. Atypical skull base osteomyelitis suspected of spreading inflammation from the ear canal with unilateral multiple cranial neuropathy and cerebral infarctions. *Clin Neurol*. 2019;59:205-210.
- (14) Choi J. Two cases of pharyngolaryngeal zoster advanced to multiple cranial neuropathy. *American journal of otolaryngology-head and neck medicine and surgery*. 2013;34:369-372.
- (15) Pfeiffer M, et al. Orbital apex syndrome from bacterial sinusitis without orbital cellulitis. *American journal of ophthalmology case reports*. 2018;10:84-86.
- (16) Ewers E, Dennison D, Stagliano D. A unique case of adolescent neuroborreliosis presenting with multiple cranial neuritis and cochlear inflammation on magnetic resonance imaging. *Pediatric neurology*. 2015;52:107-109.
- (17) Morinaga A, et al. Microscopic polyangiitis presenting with temporal arteritis and multiple cranial neuropathies. *Journal of the neurological sciences*. 2007;256:81-83.
- (18) Vargas A, Poblete C, Laso J. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en el diagnóstico diferencial de la neuropatía craneal múltiple. *Neurol arg*. 2018;416:1-8.
- (19) Chambers D, Bhatia K. Cranial nerve palsy following central neuraxial block in obstetrics - a review of the literature and analysis of 43 case reports. *International journal of obstetric anesthesia*. 2017;31.
- (20) Hunter J, Rivas A. Multiple cranial neuropathies following etanercept administration. *American journal of otolaryngology-head and neck medicine and surgery*. 2016;37:259-262.
- (21) Steele J, Vasuvat A. Recurrent multiple cranial nerve palsies: a distinctive syndrome of cranial polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1970;33:828-832.
- (22) Miwa H, Koshimura I, Mizuno Y. Recurrent cranial neuropathy as a clinical presentation of idiopathic inflammation of the dura mater: a possible relationship to Tolosa-Hunt syndrome and cranial pachymeningitis. *Journal of neurological sciences*. 1998;154:101-105.
- (23) Hirose T, et al. Malignant lymphoma presented as recurrent multiple cranial nerve palsy after spontaneous regression of oculomotor nerve palsy: a case report. *Clin neurol*. 2016;56:48-50.



- (24) Pedro-Egbe C, Fiebai B, Awoyesuku E. A 3-year review of cranial nerve palsies from the University of Port Harcourt Teaching Hospital Eye Clinic, Nigeria. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014;21:170-174.
- (25) Kline L, Hoyt W. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:577–582.
- (26) Zhang X, Zhang W, Liu R, et al. Factors that influence Tolosa–Hunt syndrome and the short-term response to steroid pulse treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;341:13–16.
- (27) Norris J. Steroids May Have a Role in Stroke Therapy. *Stroke* 2004;35:228-229.

## ANEXOS

**Anexo 1: cronograma de actividades**

Actividad	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020
Identificación de problema de investigación	X					
Análisis con asesor	X	X				
Redacción de protocolo de investigación	X	X	X			
Revisión de protocolo en comité local			X	X		
Adiciones de acuerdo a revisiones			X	X		
Recolección de datos				X		
Análisis de los resultados					X	
Elaboración de tesis					X	
Discusión de tesis con asesor					X	
Presentación de informe final						X
Presentación						X

**ANEXO 2: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD</b></p> <p><b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b></p>	
<p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USAR Y COMPARTIR INFORMACIÓN MÉDICA PROTEGIDA</b></p>		
<p><b>Nombre del estudio:</b></p>	<p><b>“Características demográficas de pacientes con neuropatía craneal múltiple en pacientes diagnosticados en Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI”</b></p>	
<p><b>Lugar y fecha:</b></p>	<p><b>Ciudad de México. A ___ de _____ de 2020.</b></p>	
<p><b>Número de registro:</b></p>	<p><b>En trámite ante el Comité Local de Investigación en Salud.</b></p>	
<p><b>Justificación y objetivos del estudio:</b></p>	<p><b>Describir las características demográficas de los pacientes con neuropatía craneal múltiple al no haber reportes en nuestra población.</b></p>	
<p><b>Procedimientos:</b></p>	<p><b>Búsqueda de información en expedientes clínicos.</b></p>	
<p><b>Posibles riesgos y molestias:</b></p>	<p><b>Ninguno</b></p>	
<p><b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b></p>	<p><b>La información recabada en este estudio es totalmente confidencial y se apega a los códigos de ética vigentes.</b></p>	
<p><b>Participación o retiro:</b></p>	<p><b>Puede negarse a participar y de igual manera no tiene repercusiones para la atención médica en la unidad y en el instituto</b></p>	
<p><b>Beneficios al término del estudio:</b></p>	<p><b>Mejorar el abordaje diagnóstico de la neuropatía craneal múltiple para iniciar un tratamiento oportuno.</b></p>	
<p><b>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</b></p>		

Investigador responsable :	Dr. Ricardo Jorge García Bermúdez, a quien se puede localizar en el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, ubicado en Av. Cuauhtémoc 330. 2do piso. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc, CDMX. C.P. 06720. Teléfono: (55) 57245900. Extensión: 21504.	
Colaborador (es):	Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez, al que se puede localizar en el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, ubicado en Av. Cuauhtémoc 330. 1er piso. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc, CDMX. C.P. 06720. Teléfono: (55) 57245900. Extensión: 21506.	
En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse a la Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Av. Cuauhtémoc 330. 4to piso. Bloque “B”. Unidad de Congresos, Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc, CDMX. C.P. 06720. Teléfono: (55) 56276900. Correo electrónico: <a href="mailto:comisión.etica@imss.gob.mx">comisión.etica@imss.gob.mx</a>		
<p>_____</p> <p><b>Nombre y firma del paciente o familiar responsable</b></p>	<p>_____</p> <p><b>Nombre y firma del investigador</b></p>	
<p>_____</p> <p><b>Nombre y firma del testigo</b></p>	<p>_____</p> <p><b>Nombre y firma del testigo</b></p>	

### ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Datos personales

Nombre	Género	Edad	NSS
--------	--------	------	-----

#### Enfermedades concomitantes

Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	Enfermedades de tejido conectivo	
Infecciones	Distiroidismo	Neuropatía	Neoplasias

#### Nervios de cráneo afectados

I	II	III	IV	V	VI
VII	VIII	IX	X	XI	XII

#### Etiología

Desconocido	Tumoral	Infeccioso	Miastenia gravis	Autoinmune	Tolosa Hunt	Paquimeningitis crónica idiopática
Desmielinizante	Vascular	Funcional	Metástasis	Postradiación	Guillain Barre/Miller Fisher	

#### Evolución

Recurrencia	Recuperación
-------------	--------------