



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”**

TÍTULO:

CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) Experiencia en el abordaje y manejo en Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Protocolo de Investigación:
Neurología Clínica**

**Autor:
DR. BRIAN MADARIAGA CORTÉS
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGIA CLÍNICA
NUMERO DE CUENTA UNAM 306253595**

**TUTOR PRINCIPAL:
DRA. BERTADO CORTÉS BRENDA**

**CO - TUTOR:
DRA. CALDERÓN VALLEJO ALEJANDRA**

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

MAYO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 13 de Octubre de 2021

DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ

Jefa de la División de Estudios de Posgrado

Presente

LIBERACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr.(a.):

BRIAN MADARIAGA CORTES

que lleva como título:

CLIPPERS (CHRONIC LYMPHOCYTIC INFLAMMATION WITH PONTINE PERIVASCULAR

ENHANCEMENT RESPONSIVE TO STEROIDS) EXPERIENCIA EN EL ABORDAJE Y MANEJO EN CENTRO MÉDICO

NACIONAL SIGLO XXI

cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de

Especialización en: NEUROLOGÍA

De resultar aprobado(a), podrá efectuar el trámite para la obtención del

Grado de Especialista.

Atentamente:

Dr.(a) BRENDA BERTADO CORTES

Asesor de Tesis

Dr.(a) JOSE LUIS MARTINEZ ORDAZ

Jefe de Enseñanza



ÍNDICE

| | TEMA | PÁGINA |
|----|----------------------------|--------|
| 1 | RESUMEN | 3 |
| 2 | MARCO TEÓRICO | 3-4 |
| 3 | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 5 |
| 4 | JUSTIFICACIÓN | 5 |
| 5 | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 5 |
| 6 | HIPÓTESIS | 6-7 |
| 7 | OBJETIVOS | 8 |
| 8 | DISEÑO DEL ESTUDIO | 9 |
| 9 | METODOLOGÍA | 10-11 |
| 10 | VARIABLES | 12 |
| 11 | PROCEDIMIENTOS | 12-13 |
| 12 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 13 |
| 13 | MÉTODOS Y RESULTADOS | 14 |
| 14 | DESCRIPCIÓN DE CASOS | 14-19 |
| 15 | CONSIDERACIONES ÉTICAS | 19 |
| 16 | RECURSOS PARA EL ESTUDIO | 20-21 |
| 17 | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 22 |
| 18 | ANEXOS | 23-24 |
| 19 | BIBLIOGRAFÍA | 25-26 |

RESUMEN

La inflamación linfocítica crónica con aumento perivascular pontino sensible a esteroides (CLIPPERS por sus siglas en inglés), descrita por primera vez en 2010 por Pittock y colaboradores, es una enfermedad inflamatoria rara del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la presencia de lesiones puntiformes o curvilíneas de apariencia de “sal y pimienta” en la resonancia magnética (MRI), que realzan con gadolinio; estas lesiones muestran una respuesta exquisita a la terapia con corticosteroides.

Es de etiología desconocida, aunque los artículos existentes sugieren un componente autoinmune, que puede estar o no relacionado con otras patologías autoinmunes, infecciosas o malignas.

Si la presentación clínica y por imágenes es típica de CLIPPERS, se puede iniciar la terapia con esteroides. No existe un plan de terapia unánime debido a los pocos casos reportados en el mundo hasta el momento.

En casos de recaídas graves o comportamiento atípico, se recomienda considerar una biopsia estereotáxica de la lesión para integrar el diagnóstico definitivo.

Debido a que es una enfermedad rara, es relativamente desconocida para el personal médico de primer contacto; en nuestro caso particular, esto lleva a la derivación al servicio de neurocirugía que, gracias a su experiencia, ha considerado una enfermedad desmielinizante como posibilidad diagnóstica y solicitó una valoración por parte del servicio de neurología.

Por lo que decimos describir la evolución y manejo de tres casos diagnosticados de CLIPPERS en nuestro Hospital; basado en hallazgos clínicos, radiológicos y neuropatológicos; así como destacar la importancia de la biopsia en casos seleccionados.

MARCO TEORICO

Introducción

CLIPPERS es un síndrome neurológico inflamatorio crónico poco común que afecta a múltiples regiones del cerebro, incluidos el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal; que ha ganado reconocimiento desde su introducción en 2010 por Pittock [1].

El hallazgo distintivo de CLIPPERS es la presencia de múltiples lesiones curvilíneas puntiformes que muestran un marcado realce en patrón "en sal y pimienta", localizadas en la protuberancia y otras partes del tronco encefálico en una resonancia magnética (MRI) [2].

También se ha descrito un realce similar al contraste del tipo punteado en los núcleos de la base, el cuerpo calloso y la médula espinal. Hay una respuesta clínica y radiológica positiva al tratamiento con corticosteroides [3].

El diagnóstico diferencial incluye neurosarcoidosis, neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central, vasculitis, linfoma y encefalitis [6].

CLIPPERS aparece generalmente entre los 13 y los 78 años sin predilección por el sexo. Los síntomas de presentación frecuentes incluyen ataxia progresiva de la marcha y disartria [1, 4]. Otros síntomas incluyen parestesia facial, diplopía y mielopatía [5].

Histopatológicamente, se caracteriza por una infiltración perivascular linfocítica de linfocitos T CD3 / CD4 positivos claramente predominante con compromiso de materia blanca y gris, así como inflamación meníngea sin compromiso de la pared vascular. [5 - 6].

Para el diagnóstico definitivo de CLIPPERS, Tobbin y colaboradores han propuesto criterios diagnósticos que consisten en lo siguiente.

Características clínicas: Disfunción cerebelosa subaguda, que responde inicialmente al uso de esteroides, sin afectación del sistema nervioso periférico, y sin presencia de otra patología que explique los síntomas [6].

Sus características radiológicas son: realce nodular homogéneo de gadolinio, ausencia de realce anular, ausencia de efecto masa predominantemente en protuberancia y cerebelo, diámetro menor de 3 mm, disminución o desaparición con el uso de esteroides, presencia de lesiones hiperintensas puntiformes o curvilíneas en T2 y FLAIR [5 - 6].

Características neuropatológicas: Inflamación linfocítica perivascular predominante e infiltración parenquimatosa difusa mayoritariamente en sustancia blanca y posible afectación de sustancia gris, sin pérdida de mielina, dominancia del infiltrado linfocítico CD 3 positivo, también pueden estar presentes CD4 y CD8, así como macrófagos. La localización bilateral de la enfermedad es una característica importante que apunta a CLIPPERS como diagnóstico. Los pacientes con lesiones unilaterales deben ser evaluados cuidadosamente en busca de causas alternativas, como neoplasias o enfermedades granulomatosas [6].

Como se mencionó anteriormente, el tratamiento con corticosteroides genera una reducción significativa en el tamaño de las lesiones pontinas. Se recomienda un ciclo de cinco días de metilprednisolona intravenosa diaria, seguido de un tratamiento prolongado de 1 mg / kg de prednisona oral al día, con las precauciones adecuadas en cuanto a la prevención de efectos secundarios.

Los agentes ahorradores de esteroides, como el metotrexato o la azatioprina, pueden iniciarse al mismo tiempo que la prednisona oral y generalmente requieren dosis más altas [1]. Se sabe que la enfermedad tiene un curso recidivante / remitente, para lo cual se agrega metotrexato semanalmente para tratar el evento de recaída, ahora se ha incorporado el tratamiento con agentes anti-CD 20 (Rituximab), logrando una adecuada respuesta clínica y radiológica [7, 9]. El tratamiento con esteroides orales conduce a la resolución completa de las lesiones mejoradas, produciendo una atrofia gradual de las regiones afectadas y la resolución de los síntomas clínicos [10 - 11].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con lo antes descrito al ser el CLIPPERS una enfermedad rara con pocos reportes alrededor del mundo con menos de 100 casos reportados no existe al momento de la realización de este estudio una revisión o más de 1 reporte de caso en nuestro país donde se describa la evolución y manejo que se realiza de estos pacientes en nuestro medio por lo cual decidimos describir la experiencia que se tiene en nuestro hospital en la clínica de enfermedades desmielinizantes describiendo los casos de tres pacientes que presentan esta afección .

JUSTIFICACIÓN

CLIPPERS es una enfermedad inflamatoria rara de recién descripción en 2010, con menos de 100 casos reportados en la literatura mundial, al ser una patología reciente es poco conocida por la comunidad médica, lo que complica su diagnóstico, al presentarse con clínica predominante de región pontina y/o cerebelosa, al tener lesiones características en la Resonancia Magnética hiperintensas tallo encefálico y al presentar realce perivascular con el contraste suelen ser diagnosticadas como tumores de tallo y abordadas inicialmente por el servicio de Neurocirugía. Actualmente existe una propuesta para criterios clínicos basados en la clínica del paciente, las características en Resonancia magnética y los hallazgos de la biopsia, por lo cual esta última se vuelve preponderante en la mayoría de los pacientes para lograr su diagnóstico.

En cuanto al manejo médico lo descrito en la bibliografía inicialmente existe un excelente respuesta al esteroide y posterior se presentan recaídas donde el uso de inmunoterapia se vuelve relevantes.

Al no existir bibliografía mexicana que describa más de un caso y que tenga un seguimiento donde se describa la evolución así como el tratamiento con inmunoterapia, decidimos describir la experiencia que se tiene en nuestro hospital y en específico en la clínica de enfermedades desmielinizantes con el fin de proveer información de utilidad y el conocimiento que se tiene actualmente en nuestra población

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo evolucionan los pacientes que tienen CLIPPERS en Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPÓTESIS

Hipótesis científica.

H1: Sí existe una diferencia clínica inicial con el uso de esteroides en los pacientes con CLIPPERS tratados en la Clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

H0 No existe una diferencia clínica inicial al uso de esteroides en los pacientes con CLIPPERS tratados en la Clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

HIPOTESIS ESPECIFICAS

¿Con la evolución de meses a años la mayoría de los pacientes con CLIPPERS tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de neurología del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI presentaran recaídas de la enfermedad?

H1: Sí se presentaran recaídas de la enfermedad. en los pacientes de mayor evolución con diagnóstico CLIPPERS tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de neurología del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.

H0: No se presentaran recaídas de la enfermedad. en los pacientes de mayor evolución con diagnóstico CLIPPERS tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de neurología del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Describir la evolución clínica y el comportamiento que han presentado los pacientes con CLIPPERS que han sido diagnosticados y tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes de Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Describir si existe presencia de recaídas de la enfermedad en los pacientes con más tiempo de evolución.
2. Describir si los pacientes con más tiempo de evolución requirieron de inmunomoduladores.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de diseño: Estudio descriptivo.

Diseño del estudio (taxonomía Feinstein): Estudio descriptivo, transversal.

- Por su objetivo: Descriptivo.
- Por su temporalidad: Transversal.
- Por asignación de la maniobra: Escrutinio.
- Por la recolección de datos: Retrospectivo

Ubicación espacio-temporal.

Enero 2014 – Junio 2020

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Estrategia de trabajo.

Muestreo por conveniencia.

Muestreo.

Tamaño de muestra: 3

METODOLOGÍA

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CLIPPERS fueron atendidos en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2014 a junio 2020.

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes con diagnóstico de CLIPPERS atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI

- 2.- Pacientes que cuenten con expediente clínico electrónico o físico completo y se encuentren en seguimiento por neurología.

- 3.- Pacientes mayores de 18 años.

- 4.- Pacientes que acepten participar en el proyecto.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que cuenten con expediente clínico electrónico o físico incompleto.
2. Pacientes menores de 18 años.
3. Pacientes que rechacen ingreso al estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

3 pacientes obtenidos mediante muestreo por conveniencia, toda vez que ingresaron aquellos pacientes con CLIPPERS, de enero del 2014 a junio 2020.

VARIABLES

| <i>Variable</i> | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición |
|------------------------|--|---|------------------|-----------------------------|
| <i>Edad</i> | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento | La mencionada en el expediente clínico | Cuantitativa | Años |
| <i>Género</i> | Conjunto de personas o cosas que tienen características generales en común | La mencionada en el expediente clínico | Nominal | 1. Masculino 2. Femenino |
| <i>CLIPPERS</i> | Enfermedad inflamatoria, crónica, del sistema nervioso central (SNC), considerada. | Antecedentes mencionados en el expediente clínico | Cualitativa | Si No |
| <i>Recaídas</i> | Presencia de nuevos síntomas neurológicos, o empeoramiento de síntomas previos | Los emncionados en expediente clínico | Cuantitativa | Escala numérica |

PROCEDIMIENTOS

1.- A los pacientes atendidos en la consulta externa de esclerosis múltiple, con antecedente de cáncer, se les solicitará participación en el estudio.

2.- Se realizará firma de la carta de consentimiento informado.

3.- Se documentará por medio del expediente clínico electrónico y físico las características demográficas, clínicas y respuesta a tratamiento médico.

4.- Se registran los datos con Microsoft Excel.

5.- Se graficará evolución y número de recaídas

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva para variables demográficas y clínicas acorde a las curvas de normalidad.

Métodos

Realizamos un estudio observacional, analítico, retrospectivo, del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", en la Ciudad de México, México. Se incluyeron todos los pacientes a los que se les diagnosticó CLIPPERS según los criterios de diagnóstico de Tobbin et al.

Se realizó esquematización del número de recaídas y la evolución de cada uno de los tres pacientes

La información se extrajo de los registros médicos desde enero de 2014 hasta junio de 2020, y de la plataforma de neuroimagen.

Resultados

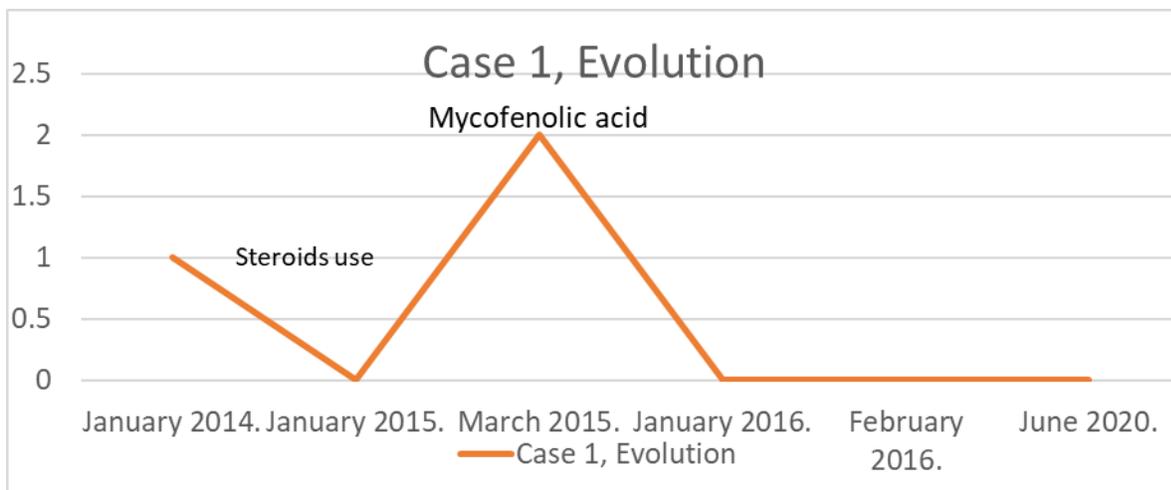
Se incluyeron 3 pacientes con diagnóstico de CLIPPERS de los cuales uno de ellos con evolución de 9 meses quien presentó cuadro inicial y una respuesta clínica positiva hasta llegar a la completa remisión de síntomas solo con el uso de esteroides. La paciente con mayor evolución en total de 6 años con presencia de 2 recaídas en total en toda su evolución quien requirió el uso de ácido micofenólico el cual aún se mantiene con lo cual se ha mantenido libre de recaídas. La paciente con una evolución de 5 años presentó 3 recaídas en su evolución requiriendo manejo actual con infusión de rituximab presentando 2 años libres de recaídas.

DESCRIPCIÓN D ECASOS

Caso 1

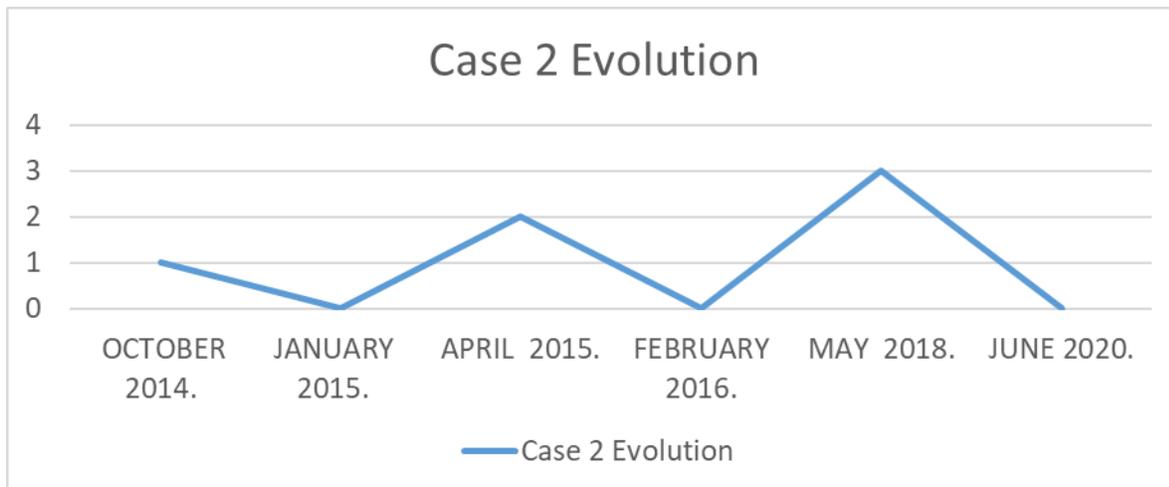
Paciente mujer de 44 años que inició el tratamiento el 22 de enero de 2014; con cuadro clínico caracterizado por cefalea hemicránea pulsátil izquierda, acompañada de paresia del par craneal III incompleto bilateral y síndrome pancerebeloso, por lo que fue evaluada y remitida al Servicio de Neurocirugía de un Hospital de Segundo Nivel, con posible diagnóstico de lesión tumoral en región pontina . La resonancia magnética con gadolinio mostró lesiones puntiformes a nivel pontino bilateral, hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y puntiformes en FLAIR, con realce de gadolinio.

Debido a la alta sospecha de enfermedad desmielinizante, se solicita evaluación del caso al Servicio de Neurología. Se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona 1g durante 5 días y continuar mantenimiento con prednisona oral tras el tratamiento agudo con metilprednisolona. El paciente mostró mejoría clínica y se observó una disminución significativa de las lesiones del tronco encefálico en la RM de seguimiento. Un año después desarrolló una recaída con los mismos síntomas y se solicitó en nuestro Centro una biopsia estereotáctica de las lesiones recidivantes. La muestra histopatológica mostró la presencia de un proceso inflamatorio con infiltrado linfocitario perivascular de linfocitos T CD3 predominantes, lo que apoya el diagnóstico de CLIPPERS. Se añade al tratamiento 1 g de ácido micofenólico cada 12 horas y actualmente no se han documentado recidivas clínicas ni nuevas lesiones radiológicas.



Caso 2

Mujer de 56 años que inició clínica neurológica en octubre de 2014, caracterizada por la presencia de diplopía binocular en la mirada horizontal por paresia del VI CN, además de la presencia de vértigo y ataxia de la marcha. Se realizó un estudio de RM con gadolinio cerebral en el que se evidenciaron lesiones a nivel de protuberancia y mesencéfalo bilateral, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR, realzando homogéneamente con gadolinio. Un glioma de tronco encefálico de alto grado se consideró inicialmente para el diagnóstico diferencial y fue evaluado por el Servicio de Neurocirugía de nuestro Centro. También se sospechó enfermedad desmielinizante, solicitando valoración del caso al Servicio de Neurología. Clínicamente, el paciente presenta un curso subagudo de disfunción pontinocerebelosa, con lesiones hiperintensas a nivel pontino y mesencefálico en T2 y FLAIR y con realce de contraste en RM. Se sospechó el diagnóstico de CLIPPERS y se inició tratamiento con metilprednisolona 1g cada 24 horas durante 5 días, presentando en cuestión de semanas mejoría clínica con desaparición de las lesiones en la RM de seguimiento. Un año después, en 2015 presentó una recaída clínica caracterizada por marcha atáxica y se decidió realizar una biopsia estereotáctica de la lesión pontina con hallazgo histopatológico de un infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos T, confirmando el diagnóstico de CLIPPERS. El tratamiento con rituximab se inició con ciclos de 2 g cada 6 meses. Posteriormente, en 2018, la paciente presentó una nueva recaída de síntomas con síndrome pancerebeloso que mejoró clínicamente con el uso de metilprednisolona 1g / 5 dosis y se mantuvo estable con Rituximab en dosis ya establecida. Actualmente, no ha mostrado recaídas adicionales de la enfermedad.



Caso 3

Paciente masculino de 25 años que inició el 25 de noviembre de 2019 con un síndrome cerebeloso hemisférico derecho con una insidiosa instauración durante el mes anterior. Se inició un abordaje diagnóstico inicial con una resonancia magnética de contraste de cerebro donde se identificó una lesión en el mesencéfalo y región tegmental pontino bilateral, isointensa en T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, con realce de gadolinio. Evaluado anteriormente por el Programa de Citas Ambulatorias de Tumores Cerebrales, se recomendó la hospitalización del paciente para completar un protocolo de diagnóstico, y el tratamiento con metilprednisolona 1 g durante 5 días se inicia con una mejoría clínica y una disminución de aproximadamente el 70% de los hallazgos de imágenes previos en el seguimiento. Resonancia magnética. Se inició manejo con esteroides orales y se derivó al Programa de Enfermedades Desmielinizantes de nuestro Centro. Durante el seguimiento, el paciente ha mostrado una mejoría clínica al responder al ajuste de la dosis de esteroides orales. Se solicitó una resonancia magnética de control sin evidencia de hallazgos previos. El diagnóstico de CLIPPERS se integró por la clínica, los estudios de imagen y la

respuesta significativa a los esteroides. Actualmente, el paciente se encuentra bajo vigilancia sin nueva recaída por el momento. Se evaluará el manejo adicional con inmunoterapia.

La incertidumbre diagnóstica permanece debido a la falta de marcadores diagnósticos definitivos. Se debe realizar un abordaje diagnóstico para diferenciar las neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central y las enfermedades desmielinizantes, entre otras patologías. Tobbin y colaboradores propusieron criterios diagnósticos que incluyen características clínicas, radiológicas y neuropatológicas, que pueden servir de referencia para llegar al diagnóstico. Esta condición tiene síntomas relacionados con el tronco encefálico, el cerebelo o ambos con una respuesta inicial muy característica al uso de esteroides; los pacientes requieren terapia prolongada con esteroides o inmunosupresores.

En nuestro Centro llegaron un total de 3 pacientes en un período de 6 años con cuadro subagudo de disfunción cerebelosa, junto con lesiones puntiformes en tronco encefálico que muestran realce de gadolinio en la resonancia magnética. Fueron evaluados inicialmente por el Programa de Tumores Cerebrales y se inició un protocolo de diagnóstico, con una respuesta favorable a los esteroides. Posteriormente se remitió a los pacientes al Programa de Enfermedades Desmielinizantes y se integró un diagnóstico CLIPPERS en los 2 primeros casos, sustentando el diagnóstico con neuropatología. En estos casos se había presentado una notable respuesta inicial a los esteroides, sin embargo, aparecieron recaídas durante su evolución clínica y se requirió el uso de inmunoterapia.

En el primer caso, el paciente logró inactividad clínica y radiológica tras el establecimiento de la inmunoterapia. En el segundo caso, tras el tratamiento con inmunoterapia solo se presentó una recaída, predominantemente cerebelosa, que cedió con tratamiento esteroideo agudo y posterior mantenimiento de la inmunoterapia. Actualmente, el paciente está libre de recaídas durante 2

años. Nuestro último paciente presentó un cuadro clínico de 1 año con excelente respuesta al tratamiento con esteroides. Se mantuvo un estrecho seguimiento y se ha considerado un inicio temprano de la inmunoterapia.

En nuestra experiencia, ha sido de gran utilidad para el Programa de Tumores Cerebrales reconocer a CLIPPERS como diagnóstico diferencial de neoplasias primarias del Sistema Nervioso Central, especialmente si se localizan en regiones del tallo cerebral y cerebeloso. Identificar este tipo de pacientes nos permite realizar un adecuado abordaje clínico y tratamiento. La realización de una biopsia de tronco encefálico en 2 de nuestros pacientes ha sido fundamental para una adecuada diferenciación de esta identidad patológica.

La biopsia estereotáctica del tronco encefálico de lesiones inoperables poco claras en estructuras profundas y de la línea media se puede realizar en centros con experiencia, independientemente de la edad del paciente, KPS preoperatorio, con baja morbilidad y mortalidad. Si bien los hallazgos neuropatológicos son fundamentales para el diagnóstico de CLIPPERS definitivos, coincidimos en que la biopsia debe limitarse a aquellos casos con comportamiento atípico en los que se sospecha fuertemente una patología alternativa y se debe descartar un posible diagnóstico diferencial.

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 35^a. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41^a. 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:

- Investigador principal: Brian Madariaga Cortés, Residente de 3er año de Neurología Clínica del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Asesor de Tesis: Dra. Brenda Bertado Cortés, Médico Adscrito al Servicio del Servicio de Neurología Clínica, del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Asesor Metodológico: Dra. Alejandra Calderón Vallejo. Médico Adscrito al servicio de Neurología, del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FISICOS Y TECNICOS: El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con una plataforma en línea llamada expediente clínico electrónico, así como 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 principal.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad | Diciembre 2020 | Enero-Febrero 2021 | Marzo-Mayo 2021 | Junio 2021 | Julio 2021 | Agosto 2021 | Septiembre- Noviembre 2021 |
|---|----------------|--------------------|-----------------|------------|------------|-------------|----------------------------|
| Planteamiento de la pregunta de investigación y establecimiento de objetivos. | | | | | | | |
| Búsqueda de información | | | | | | | |
| Realización del protocolo de investigación | | | | | | | |
| Validación del protocolo e inicio de actividades de campo | | | | | | | |
| Procesamiento, tabulación e interpretación de la información | | | | | | | |
| Elaboración de resultados y conclusiones | | | | | | | |
| Publicación del estudio en revista científica | | | | | | | |

ANEXOS

ANEXO 1.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**CLIPPERS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CMN SIGLO XXI.**

CIUDAD DE MÉXICO A ____ DE _____ DE 20____

NÚMERO DE REGISTRO:

Estimado paciente:

Se le hace una atenta invitación a participar en un estudio de investigación para determinar características demográficas, clínicas de CLIPPERS

CLIPPERS es una enfermedad inflamatoria crónica de sistema nervioso central, de recién descripción que se caracteriza por clínica de afección pontocerebelosa, con hallazgos característicos en la resonancia magnética de realce perivascular con Gadolinio. Con excelente mejoría clínica inicial, con caracterización en estudios de histopatología con infiltrado linfocítico

En México, no existe hasta el momento algún registro de los pacientes con CLIPPERS, por lo que es de nuestro interés el abordar por medio de este estudio el perfil clínico y la asociación de ambas entidades.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria y libre, si usted decide no participar su atención médica no se verá comprometida ni modificada y continuará recibiendo los beneficios que recibe hasta el momento.

Este es un estudio que incluirá a pacientes con antecedente de CLIPPERS. Si acepta participar en esta investigación, usted autoriza que su expediente sea revisado, con el fin de obtener datos de notas de evolución realizadas previamente, así como los estudios paraclínicos que se le han realizado desde el momento del diagnóstico.

Dicho estudio no presenta ningún riesgo ni le generará molestias físicas, usted podrá realizar todas sus actividades cotidianas sin restricción alguna con fines de este proyecto. Los procedimientos de investigación son:

1. Revisión de expediente clínico.

Dentro de los beneficios brindados como participante de este estudio, será el brindar un mejor plan de manejo de acuerdo a los resultados que arroje el estudio sobre la a la evolución de los pacientes con CLIPPERS, además de estar contribuyendo con el único estudio que se haya reportado en CLIPPERS en México.

Durante todo el estudio, en el que usted participará, podrá decidir el momento de salir del presente, notificando al responsable de la investigación.

La información obtenida sobre usted en el estudio será confidencial, y los mismos solo serán brindados a usted en caso de solicitarlo. Sus datos procesados serán protegidos por medio de la asignación de un número en lugar de su nombre de modo que usted no pueda ser identificado, sólo el investigador principal tendrá acceso a los datos que puedan identificarlo.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Investigador responsable: Dr. Brian Madariaga Cortés. Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, Ciudad de México; Hospital de Especialidades, 2do Piso, Área de Neurología Clínica, Teléfono: 7711813066. Correo Electrónico: marlenezarbeur@gmail.com.

Firmar, anotar la fecha y escribir su nombre personalmente.

| | | |
|-----------------------------------|-------|-------|
| _____ | _____ | _____ |
| Participante (letra molde) | Firma | Fecha |
| _____ | _____ | _____ |
| Testigo 1 (letra molde) | Firma | Fecha |
| _____ | _____ | _____ |
| Testigo 2 ((letra molde) | Firma | Fecha |

BIBLIOGRAFÍA

1. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. *Brain*. 2010;133:2626–2634.
2. Cutting-edge questions about CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) Keegan BM, Pittock SJ. *Arch Neurol*. 2012;69:819–820.
3. Three cases of CLIPPERS: a serial clinical, laboratory and MRI follow-up study. Kastrup O, van de Nes J, Gasser T, Keyvani K. *J Neurol*. 2011;258:2140–2146.
4. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. Taieb G, Duflos C, Renard D, et al. *Arch Neurol*. 2012;69:847–855.
5. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:15–22.
6. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. *Brain*. 2017;140:2415–2425.
7. CLIPPERS: induction and maintenance of remission using hydroxychloroquine. Tan BL, Agzarian M, Schultz DW. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:0.
8. An extended chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids phenotype. Lane C, Phadke R, Howard R. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:0.
9. Effective antituberculous therapy in a patient with CLIPPERS: new insights into CLIPPERS pathogenesis. Mélé N, Guiraud V, Labauge P, Oppenheim C, Mas JL, Taieb G. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014;1:0.
10. Response to immunotherapy in CLIPPERS: clinical, MRI, and MRS follow-up. Sempere AP, Mola S, Martin-Medina P, Bernabeu A, Khabbaz E, Lopez-Celada S. *J Neuroimaging*. 2013;23:254–255.
11. Radiologically compatible CLIPPERS' may conceal a number of Pathologies, Jones JL, Dean AF, Antoun N, Scoffings DJ, Burnet NG, Coles AJ. *Brain* 2011; 134: e187.
12. Manoj, N., Arivazhagan, A., Bhat, D. I., Arvinda, H. R., Mahadevan, A., Santosh, V., Devi, B. I., Sampath, S., & Chandramouli, B. A. (2014). Stereotactic biopsy of brainstem lesions:

Techniques, efficacy, safety, and disease variation between adults and children: A single institutional series and review. *Journal of neurosciences in rural practice*, 5(1), 32–39. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.127869>

13. Hamisch, C.A., Minartz, J., Blau, T. et al. Frame-based stereotactic biopsy of deep-seated and midline structures in 511 procedures: feasibility, risk profile, and diagnostic yield. *Acta Neurochirurgica* 161, 2065–2071 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04020-1>

14. Dudesek, A., Rimmele, F., Tesar, S., Kolbaske, S., Rommer, P. S., Benecke, R., & Zettl, U. K. (2014). CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clinical and experimental immunology*, 175(3), 385–396. <https://doi.org/10.1111/cei.12204>

15. Turnquist C, Pretorius PM, DeLuca GC, et al. CLIPPERS: A case report with radiology, three serial biopsies and a literature review. *Clinical Neuropathology*. 2020 Jan/Feb;39(1):19-24. DOI: 10.5414/np301219.

16. Shadi M Ramadan, Abdulaziz Al-Ghamdi, A Idris Saleh, Rabia Muddassir, Sayed S Rahman, Ayman Attahan, Mohammad Algahtani, Mazen M Ghaith, and Abdulrahman Theyab *Future Neurology* 2019 14:3

17. Lu Zhang, Xiao-hang Liu, Fan Jin, Mei-xi Liu, Meng Zhang, Yan Zhang, Dao-bin Zhou, Wei Zhang, Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) associated with or without lymphoma: Comparison of clinical features and risk factors suggestive of underlying lymphomas, *Journal of Clinical Neuroscience*, Volume 66, 2019, Pages 156-164, ISSN 0967-5868, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.022>.

18. Unusual CLIPPERS presentation and role of MRI examination in the proper diagnostic assessment: A case report Elena Volaa , Camilla Russoa , Antonio Maceraa , Walter Del Vecchiob , Gianfranco Puotic , Ferdinando Carancid , Andrea Elefantea, *European Journal of Radiology Open* 6 (2019) 212–214, <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2019.05.005>