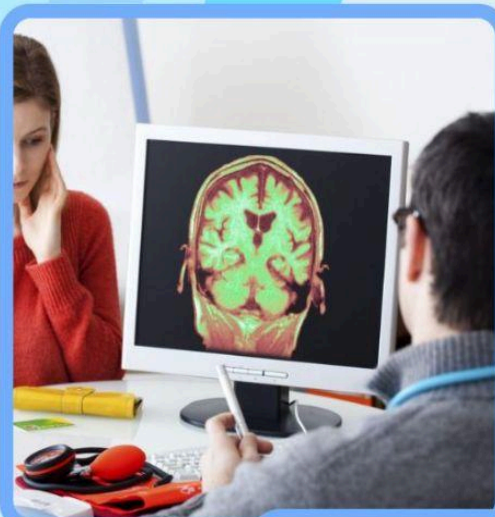
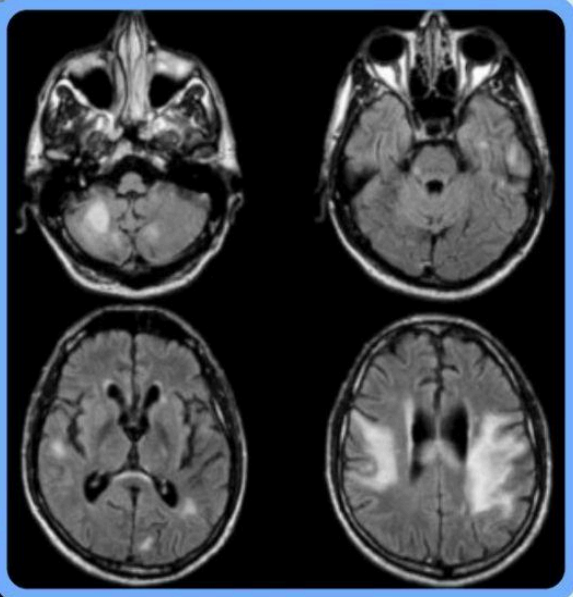




AVANCES EN NEUROLOGÍA CLÍNICA



**ELIANA PAOLA CARMONA HIGUITA
KARINA MARISOL VARGAS BOSQUEZ**

Avances en Neurología Clínica

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-628-7821-08-8

Una producción © Cuevas Editores SAS

Avenida Carrera 14 No. 58 - 26

Bogotá, Colombia

Agosto 2025

www.cuevaseditores.com

Editado en Colombia - Edited in Colombia

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice

Terapias Génicas y Moleculares en Neurología	6
Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia	13
Datos de Autor	21

Prólogo

Avances en Neurología Clínica reúne temas clave que reflejan el progreso acelerado en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas. Este volumen incluye dos capítulos fundamentales: Terapias génicas y moleculares en neurología, que explora estrategias innovadoras para intervenir en el origen genético de diversas patologías; y Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, que ofrece una revisión actualizada sobre enfoques clínicos y terapéuticos frente a uno de los trastornos neurológicos más prevalentes.

Dirigido a profesionales y estudiantes del área de la salud, este libro busca servir como una herramienta de actualización y reflexión en el contexto de la medicina neurológica contemporánea.

Terapias Génicas y Moleculares en Neurología

Introducción

Las enfermedades neurológicas, especialmente aquellas de origen genético o neurodegenerativo, han representado históricamente un reto clínico debido a su complejidad, progresión implacable y limitada respuesta a los tratamientos convencionales. Durante décadas, el abordaje terapéutico se centró en el manejo sintomático, sin capacidad real para modificar el curso natural de las patologías. Sin embargo, los avances en biología molecular y genética han dado paso al desarrollo de terapias avanzadas, como la terapia génica, la edición genómica y los oligonucleótidos antisentido, que buscan intervenir directamente en la raíz molecular de la enfermedad.

La neurología ha sido testigo en los últimos cinco años de un crecimiento sin precedentes en el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras, especialmente para enfermedades monogénicas como la atrofia muscular espinal, la adrenoleucodistrofia cerebral y la deficiencia de AADC. Este capítulo revisa los fundamentos, aplicaciones clínicas actuales, desafíos técnicos y perspectivas futuras de las terapias génicas y moleculares en neurología.

Fundamentos de la terapia génica

La terapia génica implica la introducción, eliminación o modificación de material genético dentro de las células de un paciente con el objetivo de tratar una enfermedad. En el contexto neurológico, estas terapias se dirigen principalmente al sistema nervioso central (SNC), un entorno inmunológicamente privilegiado pero de difícil acceso debido a la barrera hematoencefálica. Los vectores más empleados incluyen virus adenoasociados (AAV), lentivirus y sistemas no virales como nanopartículas lipídicas.

Nota del editor: Se ha añadido una aclaración sobre la preferencia de los vectores AAV en neurología.

Los AAV son particularmente populares en neurología debido a su bajo riesgo de integración en el genoma del huésped (permanecen mayormente episomales), su baja inmunogenicidad y su tropismo natural por las neuronas.

Una vez dentro de la célula objetivo, el material genético puede integrarse en el genoma o permanecer en forma episomal. Las terapias actuales pueden

clasificarse en tres enfoques principales: adición génica, silenciamiento génico y edición genómica.

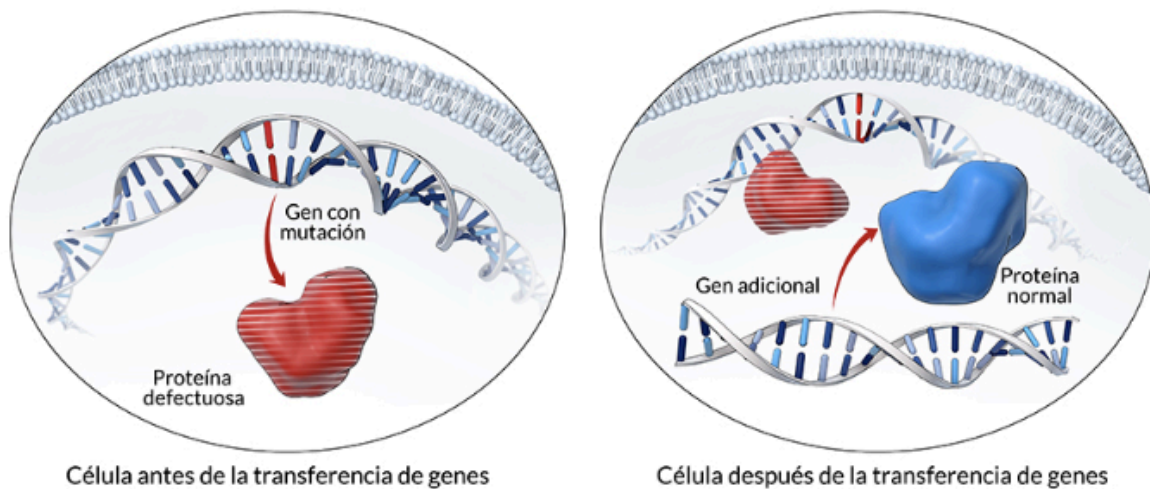


Figura 1. Representación esquemática del mecanismo de adición génica. A la izquierda, una célula con un gen mutado que produce una proteína defectuosa. A la derecha, tras la terapia génica, se introduce un gen adicional que permite la síntesis de una proteína funcional, compensando el defecto original

Aplicaciones clínicas actuales

1. Atrofia Muscular Espinal (AME)

La AME es una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva causada por la mutación o delección del gen SMN1. La aprobación de **onasemnogene abeparvovec** (Zolgensma®), una terapia génica de dosis única, ha marcado un hito al restaurar la producción de la proteína SMN.

Nota del editor: Se especifica la razón de uso del serotipo AAV9.

Utiliza un vector AAV9, seleccionado específicamente por su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica tras una única infusión intravenosa sistémica. Este tratamiento ha demostrado mejoras significativas en la supervivencia libre de ventilación y en el desarrollo motor de lactantes tratados precozmente.

2. Deficiencia de AADC

Eladocagene exuparvovec (Upstaza®) fue aprobado recientemente en Europa para tratar la deficiencia de la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa.

Este trastorno neurometabólico se manifiesta en la infancia con hipotonía severa, crisis oculóginas y retraso del desarrollo.

Nota del editor: Se ha añadido el fundamento para la administración intraparenquimatosa.

La terapia se administra mediante infusión directa en el putamen bilateral, ya que esta es la región clave para la síntesis de dopamina y el vector utilizado (AAV2) no cruza eficazmente la barrera hematoencefálica. Los resultados clínicos incluyen mejoría en la movilidad voluntaria y control cefálico.

3. Leucodistrofias hereditarias

Terapias ex vivo basadas en la modificación de células madre hematopoyéticas han mostrado resultados alentadores. Libmeldy® (atidarsagene autotemcel) para la leucodistrofia metacromática y Skysona® (elivaldogene autotemcel) para la adrenoleucodistrofia cerebral han sido aprobadas en Europa y Estados Unidos. Estas terapias utilizan vectores lentivirales para introducir copias funcionales del gen defectuoso, logrando frenar la progresión neurológica cuando se administran en etapas tempranas.

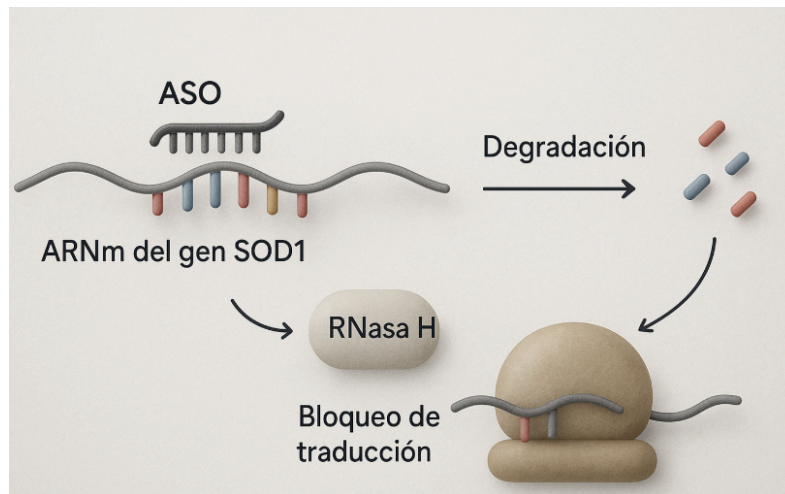
Oligonucleótidos Antisentido (ASO) y ARN interferente

Los ASO son secuencias cortas de ADN sintético que se unen al ARN mensajero (ARNm) para alterar su expresión, ya sea impidiendo su traducción o promoviendo su degradación.

Nota del editor: Se añade la justificación de la vía de administración intratecal.

En neurología, han demostrado ser efectivos en enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El tofersen, aprobado por la FDA en 2023, reduce la producción de la proteína SOD1 en pacientes con mutaciones específicas. Se administra por vía intratecal para eludir la barrera hematoencefálica y alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC, logrando disminuir la progresión clínica.

Figura 2. Mecanismo de acción de los Oligonucleótidos Antisentido (ASO).



La terapia basada en ARN interferente también ha emergido como alternativa prometedora. Su principal ventaja radica en la especificidad de la secuencia objetivo, permitiendo el silenciamiento de genes patogénicos con mínima toxicidad fuera del blanco.

Edición génica y terapia epigenética

Las herramientas CRISPR/Cas9, particularmente las versiones de edición epigenética sin corte del ADN (como dCas9-fusionadas a activadores transcripcionales), están en estudio para enfermedades como el síndrome de Dravet, una epilepsia genética causada por mutaciones en el gen SCN1A. En modelos murinos, se ha logrado restaurar la expresión génica con reducción significativa de convulsiones y normalización del comportamiento.

Este tipo de edición permite corregir disfunciones sin alterar permanentemente el genoma, lo cual reduce el riesgo de mutaciones fuera del objetivo. La edición epigenética se perfila como una alternativa segura para enfermedades del SNC donde la regulación fina de la expresión es clave.

Tabla 1. Terapias génicas y moleculares aprobadas o en fase avanzada para enfermedades neurológicas

Enfermedad	Terapia	Mecanismo	Aprobación	Vía de administración
AME (tipo I)	Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)	Reemplazo génico (AAV9)	FDA (2019)	Intravenosa

Deficiencia de AADC	Eladocagene exuparvovec (Upstaza)	Reemplazo en putamen (AAV2)	EMA (2022)	Intraparenquimato sa
Leucodistrofia metacromática	Atidarsagene autotemcel (Libmeldy)	Modificación ex vivo HSC	EMA (2020)	Intravenosa
Adrenoleucodistrofia cerebral	Elivaldogene autotemcel (Skysona)	Modificación ex vivo HSC	EMA (2021) / FDA (2022)	Intravenosa
ELA (mutación SOD1)	Tofersen	ASO – silenciamiento génico	FDA (2023)	Intratecal

Desafíos técnicos y bioéticos

El desarrollo de estas terapias se enfrenta a varios retos. La barrera hematoencefálica limita la biodisponibilidad sistémica. Las respuestas inmunes a vectores virales, especialmente los AAV, pueden comprometer la eficacia o provocar eventos adversos. Además, los riesgos genotóxicos derivados de inserciones no deseadas en el genoma requieren estrategias de seguridad como el uso de promotores específicos o edición sin integración.

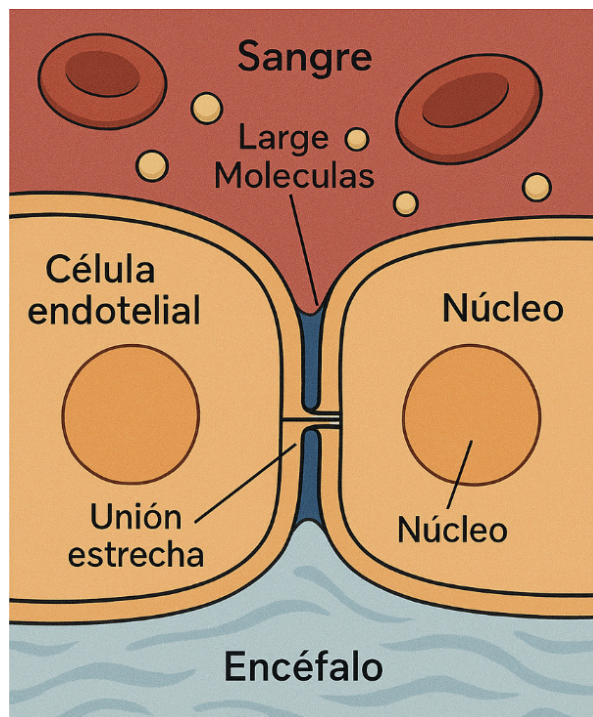


Figura 3. Representación de la barrera hematoencefálica (BHE), mostrando uniones estrechas entre células endoteliales.

Desde el punto de vista ético, el acceso a estas terapias representa un desafío global. Algunas, como **Libmeldy**, tienen costos superiores a los cuatro millones de dólares, lo que plantea interrogantes sobre equidad, sostenibilidad y criterios de asignación de recursos en sistemas de salud pública.

Enfermedades neurológicas comunes en fase de investigación génica

Aunque los avances en terapias génicas han transformado el tratamiento de diversas enfermedades raras, varias patologías neurológicas prevalentes aún carecen de opciones curativas moleculares. Este es el caso de la enfermedad de Parkinson idiopático, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple (EM).

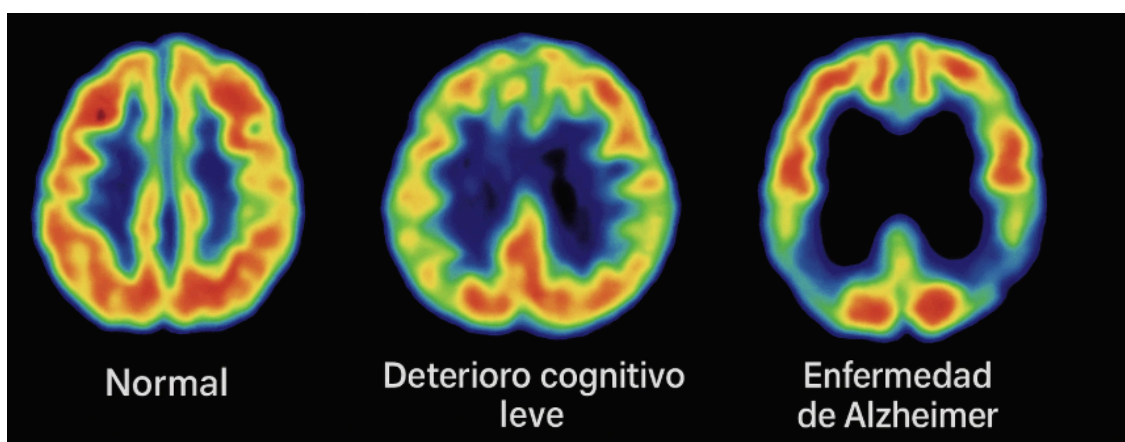


Figura X. Cambios en el metabolismo cerebral en la progresión del Alzheimer: Imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) que muestran el metabolismo de la glucosa cerebral en un cerebro sano, con deterioro cognitivo leve y con enfermedad de Alzheimer. Se observa una disminución progresiva del metabolismo, especialmente en regiones temporoparietales.

En el Parkinson, se investiga la transferencia génica de enzimas dopaminérgicas (AADC, GAD), pero la heterogeneidad etiológica limita su aplicabilidad clínica. En el Alzheimer, se exploran estrategias de edición epigenética para reducir la producción de beta-amiloide o tau, aún en fases preclínicas. La esclerosis múltiple, de base autoinmune, podría beneficiarse en el futuro de terapias génicas inmunomoduladoras, aunque todavía en etapa experimental.

Estas patologías representan el siguiente gran desafío, ya que su complejidad genética y multifactorialidad exigen enfoques personalizados y multifacéticos, lo cual amplía el horizonte de la medicina de precisión.

Conclusión

Las terapias génicas y moleculares representan uno de los avances más prometedores en el tratamiento de enfermedades neurológicas, especialmente

aquellas de base genética. A pesar de los retos técnicos, regulatorios y éticos, su desarrollo marca un cambio de paradigma en la neurología, al ofrecer por primera vez la posibilidad real de modificar el curso de enfermedades devastadoras. La colaboración entre la biotecnología, la neurología clínica, la bioética y la salud pública será esencial para que estas terapias no solo estén disponibles, sino que sean accesibles de forma equitativa y segura.

Referencias

1. Eichler F, et al. Gene therapy for neurologic disorders. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(3):135–144.
2. Goyal S, et al. Advances in antisense therapy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(4):302–319.
3. Chand D, et al. Gene Therapy in Pediatric Neurological Diseases. *Neurol India*. 2023;71(Suppl):S118–S127.
4. Gaspar HB, et al. Lentiviral gene therapy for inherited metabolic disorders. *Mol Ther*. 2024;32(5):892–906.
5. De Vivo DC, et al. Clinical efficacy of onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):184–193.
6. LeWitt PA, et al. AAV2-GAD gene therapy for Parkinson disease: long-term follow-up. *Mov Disord*. 2020;35(9):1597–1604.
7. Bennett CF, et al. Tofersen treatment for SOD1 ALS: Long-term data. *N Engl J Med*. 2023;388(12):1083–1092.
8. Barcia G, et al. Gene therapy in AADC deficiency: Clinical outcomes and prospects. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):22.
9. Samaranch L, et al. Overcoming the blood–brain barrier in gene therapy. *Front Neurosci*. 2024;18:305.
10. Nguyen L, et al. Ethical challenges of access to gene therapies. *J Med Ethics*. 2022;48(9):648–655.

Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia

Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por la aparición recurrente de crisis epilépticas, que resultan de una descarga eléctrica anormal, excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas corticales. Se estima que más de 50 millones de personas viven con epilepsia a nivel mundial, siendo una de las enfermedades neurológicas más comunes y estigmatizadas. La carga global de la epilepsia medida en años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) es considerable, especialmente en países de ingresos bajos y medios, donde el acceso al diagnóstico y tratamiento es limitado[1].

Un abordaje diagnóstico oportuno y un tratamiento individualizado son fundamentales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. En este capítulo se analizan los criterios clínicos y paraclínicos para el diagnóstico de epilepsia, las clasificaciones actuales, las alternativas terapéuticas farmacológicas y quirúrgicas, y las nuevas estrategias emergentes, incluyendo la medicina personalizada.

Clasificación y tipos de epilepsia

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) propuso en 2017 una clasificación revisada de las crisis epilépticas basada en el tipo de inicio, el contexto clínico y la etiología subyacente[2]. Esta clasificación se ha consolidado como una herramienta esencial para la práctica clínica, ya que orienta las decisiones terapéuticas de forma más precisa.

Clasificación por tipo de inicio

Tipo de inicio	Subtipo	Descripción clínica
Focal	Consciente o con alteración de conciencia	Crisis que se originan en una red neuronal limitada a un hemisferio. Pueden manifestarse con síntomas motores, sensoriales o automatismos.
Generalizado	Tónico-clónicas, mioclónicas, ausencias	Inician de forma simultánea en ambos hemisferios. Se asocian comúnmente con pérdida de conciencia.

Desconocido	Inicio no determinado	La información clínica y paraclínica no permite clasificar con certeza el origen. Puede reclasificarse con estudios posteriores.
-------------	-----------------------	--

Clasificación etiológica

La clasificación etiológica es fundamental, ya que impacta en el pronóstico y en la selección terapéutica. Las seis categorías propuestas por la ILAE son[3]:



Figura 1. Principales causas de epilepsia.

Factores etiológicos comunes asociados al desarrollo de epilepsia: daño cerebral perinatal, síndromes genéticos, infecciones o tumores cerebrales, traumatismos craneales severos y eventos cerebrovasculares.

1. **Estructural:** Lesiones observables en neuroimagen como esclerosis mesial temporal, displasia cortical o tumores.
2. **Genética:** Mutaciones confirmadas o sospechadas en genes asociados a síndromes epilépticos, como SCN1A, STXBP1 o PCDH19.
3. **Infecciosa:** Epilepsia secundaria a infecciones del sistema nervioso central, como neurocisticercosis o encefalitis por virus herpes.
4. **Metabólica:** Trastornos como fenilcetonuria, porfiria o enfermedades mitocondriales.
5. **Inmune:** Encefalitis autoinmune, por ejemplo por anticuerpos anti-NMDAR o anti-LGI1.

6. **Desconocida:** Cuando no se identifica una causa clara pese a una evaluación exhaustiva.

Diagnóstico clínico y paraclínico

Historia clínica y evaluación física

El diagnóstico de epilepsia es eminentemente clínico. Requiere una anamnesis detallada que recoja las características de la crisis, incluyendo la fase preictal (aura), la fase ictal (movimientos, alteración de conciencia, duración) y la fase postictal (confusión, cefalea, parálisis de Todd). La información proporcionada por testigos presenciales es crucial, especialmente en población pediátrica o en pacientes con deterioro cognitivo[4].

Electroencefalograma (EEG)

El EEG convencional continúa siendo el pilar diagnóstico más accesible. Su rendimiento aumenta con privación de sueño o en EEG prolongados. El **video-EEG** es el estándar de oro para clasificación de crisis, estudio prequirúrgico y diferenciación con otras condiciones no epilépticas[5].

Neuroimagen

La resonancia magnética (RM) de alta resolución (3 Teslas), con protocolo para epilepsia, es el estudio estructural de elección. En epilepsias focales farmacorresistentes con RM normal, el PET cerebral puede detectar áreas de hipometabolismo, guiando la localización del foco epileptogénico. La espectroscopía por RM y la magnetoencefalografía (MEG) son herramientas complementarias en centros especializados[6].

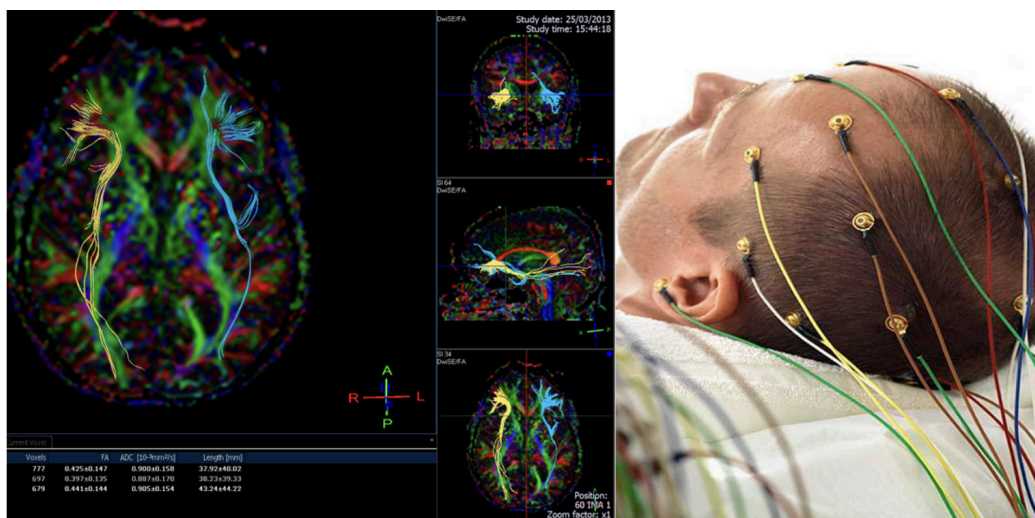


Figura 2. Herramientas diagnósticas clave en epilepsia.

A la izquierda, tractografía cerebral (DTI) que permite estudiar la conectividad neuronal en epilepsias farmacorresistentes, útil para planificación quirúrgica. A la derecha, registro de EEG convencional, prueba esencial para el diagnóstico y clasificación de crisis epilépticas.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento antiepiléptico debe iniciarse tras una segunda crisis no provocada. El objetivo es alcanzar el control total de las crisis con los menores efectos adversos. La elección del fármaco se basa en el tipo de crisis, edad, comorbilidades y estado reproductivo en mujeres.

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos y tipo de crisis

Tipo de crisis	Fármaco de elección	Alternativas	Consideraciones clínicas
Focal	Lamotrigina, Levetiracetam	Carbamazepina, Oxcarbazepina	Lamotrigina: riesgo de rash. Levetiracetam: irritabilidad.
Generalizada tónico-clónica	Valproato, Levetiracetam	Topiramato, Lamotrigina	Valproato: evitar en mujeres fértiles (teratogenicidad).
Ausencias	Etosuximida, Valproato	Lamotrigina	Etosuximida es específica para ausencias puras.
Mioclónicas	Valproato, Levetiracetam	Clonazepam, Topiramato	Lamotrigina puede empeorar las mioclonías.

En pacientes bien seleccionados, se prefiere la monoterapia. Si tras dos esquemas adecuados no se logra el control, se considera epilepsia farmacorresistente[7].

Epilepsia farmacorresistente

La epilepsia farmacorresistente representa hasta un 30% de los casos. Estos pacientes deben ser derivados a unidades de epilepsia para evaluación multidisciplinaria.

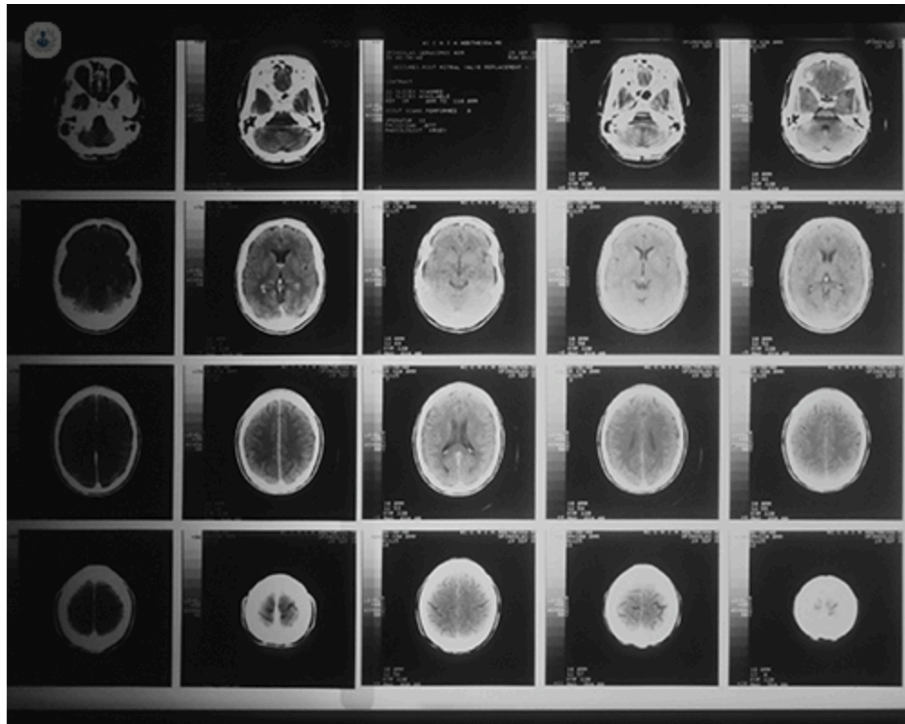


Figura 3. Neuroimagen cerebral en epilepsia farmacorresistente: La tomografía computarizada (TC) cerebral permite detectar lesiones estructurales que pueden ser el origen de crisis epilépticas resistentes a tratamiento médico. Una epilepsia se considera farmacorresistente cuando las crisis persisten pese al uso adecuado de al menos dos fármacos antiepilépticos.

Algoritmo clínico de manejo

1. Confirmar diagnóstico y adherencia al tratamiento.
2. Intentar dos fármacos adecuados en monoterapia o combinación.
3. Considerar estudios de localización del foco epiléptico (video-EEG, RM, PET).
4. Evaluar posibilidad de cirugía o neuromodulación.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es una opción eficaz y segura en casos con un foco epileptogénico bien localizado y resecable. Las técnicas más comunes son la lobectomía temporal anterior y la lesionectomía focal. Las tasas de éxito en pacientes bien seleccionados superan el 60-80% de libertad de crisis a largo plazo[8].

Neuromodulación

Cuando la resección quirúrgica no es viable, se puede considerar la neuromodulación:

- **Estimulación del nervio vago (VNS):** Disminuye la frecuencia e intensidad de las crisis.
- **Estimulación cerebral profunda (DBS):** Especialmente útil en epilepsias generalizadas refractarias.
- **Neuroestimulación sensible (RNS):** Implante que detecta actividad epiléptica y la bloquea en tiempo real[9].

Terapias emergentes y medicina personalizada

Terapias génicas

Se encuentran en fase experimental para epilepsias monogénicas como las asociadas a mutaciones SCN1A y PCDH19. Su aplicación clínica es aún limitada, pero representa una frontera terapéutica prometedora[10].

Cannabinoides

El cannabidiol (CBD) purificado ha sido aprobado por agencias regulatorias para el tratamiento de síndromes refractarios como Dravet y Lennox-Gastaut. Su perfil de seguridad es favorable, aunque no está libre de efectos adversos[11].

Farmacogenómica

La identificación de marcadores genéticos permite anticipar la respuesta a ciertos medicamentos. Por ejemplo, el alelo HLA-B*1502 se asocia a riesgo de síndrome de Stevens-Johnson con carbamazepina en individuos asiáticos.

Abordaje psicosocial

La epilepsia afecta el bienestar psicológico, social y laboral del paciente. El estigma, las limitaciones educativas y las barreras laborales requieren intervenciones integrales:

- Educación sobre la enfermedad a pacientes y familias.
- Apoyo psicológico y neuropsicológico.

- Recomendaciones sobre seguridad: conducción, natación, trabajo en altura.
- Asesoría en derechos laborales y sociales.

Conclusión

La epilepsia es una enfermedad compleja pero tratable en la mayoría de los casos. El abordaje debe ser integral, basado en el diagnóstico clínico preciso, el uso racional de antiepilépticos y el acceso a terapias avanzadas como la cirugía o la neuromodulación. Las estrategias emergentes, como las terapias génicas y la medicina personalizada, abren nuevas posibilidades para pacientes con epilepsias farmacorresistentes. Además, el acompañamiento psicosocial debe formar parte esencial del tratamiento para lograr una verdadera mejora en la calidad de vida del paciente.

Referencias

1. GBD 2020 Epilepsy Collaborators. Global burden of epilepsy. *Lancet Neurol.* 2021;20(7):569–579.
2. Fisher RS, et al. ILAE classification of seizures: position paper. *Epilepsia.* 2019;60(4):522–530.
3. Scheffer IE, et al. ILAE classification of epilepsies. *Epilepsia.* 2022;63(4):1003–1019.
4. Camfield P, Camfield C. History taking and diagnosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2020;22(4):371–376.
5. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, et al. Role of video-EEG in epilepsy. *Seizure.* 2021;91:54–59.
6. Muehlmann M, et al. Neuroimaging in epilepsy: An update. *NeuroImage Clin.* 2022;33:102942.
7. Kwan P, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment. *Epilepsia.* 2020;61(5):1035–1043.
8. Engel J Jr, et al. Surgical management of epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(3):156–172.

9. González HFJ, et al. Neuromodulation in epilepsy: present and future. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(1):1-12.
10. Scheffer IE, et al. Gene therapy in epilepsy: prospects and challenges. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):80-93.
11. Wirrell EC, et al. Cannabidiol in pediatric epilepsy: review of efficacy and safety. *Pediatr Neurol.* 2024;146:109325.

Datos de Autor

Eliana Paola Carmona Higueta

Médico General Universidad Cooperativa de Colombia Sede Medellín

Médico General Urgencias ESE Metrosalud Medellín

Karina Marisol Vargas Bosquez

Médico General Universidad de Guayaquil

Magister en Gerencia en Servicios de la Salud Universidad Espíritu Santo

Especialista Distrital de Promoción de la Salud Intercultural E Igualdad

Distrito 09d19- Ministerio de Salud Pública