

Invest. Medicoquir 2023; 15:1

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

Presentación de caso

Epilepsia por glioma de bajo grado de malignidad. A propósito de un caso

Epilepsy secondary to low grade glioma. Presentation of a case

HermysVega Treto¹, Correo hermys.vega@infomed.sld.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1498-9847>

Karla Pérez Linares¹, karlaperezlinares99@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5006-2355>

Alba Lisset Silvera Rosales¹ariadnaesther06@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9705-0706>

1 Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

Recibido. 2 de noviembre de 2022

Aprobado. 3 de enero de 2023

RESUMEN

Los tumores cerebrales constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias y, según la Organización Mundial de la Salud, los gliomas de bajo grado son los más epileptogénicos. Se presenta un caso de una paciente con disminución progresiva del nivel de conciencia. Luego de realizar las exploraciones complementarias, se plantearon dos posibles diagnósticos. El cuadro clínico empeoró, por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante su estadía en terapia, el tratamiento anticonvulsivo prolongado desencadenó una rara reacción adversa a medicamentos. El diagnóstico definitivo se realizó post-mortem. Se concluyó que, aunque la sospecha de esta enfermedad estuvo presente desde un inicio, fue necesario descartar otras patologías con presentación clínica semejante y el tratamiento sintomático de las convulsiones provocó una rara y fatal reacción medicamentosa. El tratamiento específico del glioma no pudo ser practicado puesto que se confirmó al fallecer la paciente.

Palabras clave: COVID-19; Encefalitis autoinmune; Encefalitis herpética; Epilepsia del lóbulo temporal; Glioma de bajo grado de malignidad; Necrólisis tóxica epidérmica.

ABSTRACT

Brain tumors constitute a heterogeneous group of neoplasms and, according to the World Health Organization, low-grade gliomas are the most epileptogenic. It is presented a case of a patient with a progressive decrease in the level of consciousness. After performing the complementary tests, two possible diagnoses were proposed. The symptomatology worsened, for which he was transferred to the Intensive Care Unit. During his stay on therapy, prolonged anticonvulsant treatment triggered a rare adverse drug reaction. The definitive diagnosis was made post-mortem. It was concluded that, although the suspicion of this disease was present from the beginning, it was necessary to rule out other pathologies with a similar clinical presentation and the symptomatic treatment of the seizures caused a rare and fatal drug reaction. The specific treatment of the glioma could not be practiced since it was confirmed when the patient died.

Key words: COVID-19; Autoimmune encephalitis; Herpetic encephalitis; Temporal lobe epilepsy; Low-grade malignant glioma; Toxic epidermal necrolysis.

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que incluye desde lesiones bien diferenciadas y relativamente benignas, como los meningiomas, hasta lesiones altamente invasivas y poco diferenciadas, como el glioblastoma multiforme¹.

La incidencia de los tumores cerebrales a nivel mundial es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad de 2,6 casos por cada 100.000 habitantes². Según el Anuario Estadístico de Salud³ en Cuba, la tasa de mortalidad por tumores del encéfalo fue de 5,5 casos por cada 100 000 habitantes en el 2020.

Los gliomas de bajo grado de malignidad son tumores cerebrales primarios, que tienen características histológicas benignas^{4,5}; sin embargo, por su progresión y cambios de estadio a lo largo del tiempo no son catalogados como tumores benignos⁴. La historia natural de los gliomas de bajo grado es muy variable e impredecible debido a que permanecen en estados de latencia durante varios años para luego desdiferenciarse y malignizarse sin conocerse hasta el momento la causa exacta de esta transformación. Existen genes involucrados en el control del ciclo celular tanto supresores, como de reparación del ADN (ácido desoxirribonucleico), proto-oncogenes y oncogenes que están asociados a la génesis como a la progresión de los gliomas^{2,4}.

Según la Organización Mundial de la Salud, los gliomas de bajo grado son los más epileptogénicos⁶; por tanto, las crisis epilépticas son la forma de presentación más frecuente en estos pacientes. El origen de este tipo de crisis es multifactorial y depende de mecanismos propios del tumor y su la localización cortical y crecimiento indoloro^{4,6}. Las crisis epilépticas y la resistencia a los medicamentos anticonvulsivos progresan a medida que lo hace el tumor⁶.

El pronóstico de los pacientes con gliomas de bajo grado es más favorable respecto a los de alto grado⁵. El tratamiento, generalmente quirúrgico y con radioterapia y/o quimioterapia, depende de la localización del tumor, su extensión y su histopatología^{2,4,5}.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 60 años de edad, raza blanca y ama de casa, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial (HTA), tratada con enalapril 20mg al día e hidroclorotiazida 25mg diarios, y artropatía psoriásica con tratamiento con prednisona 5mg cada 12 horas e indometacina (25mg) 2 tabletas al día. No presentaba antecedentes patológicos familiares ni hábitos tóxicos. Acudió al cuerpo de guardia del Hospital CIMEQ en septiembre de 2021 por presentar episodios de 4 días de evolución caracterizados por cuadro agudo de disminución progresiva del nivel de conciencia sin relajación de esfínteres, que duraban de 1-2 minutos, seguidos de recuperación progresiva de la conciencia hasta la vigilia, sin manifestaciones postictales. Este cuadro se repetía de manera estereotipada con una frecuencia entre 3-4 al día. Al examen físico no se evidenció focalización sensitiva ni motora, examen de pares craneales sin alteraciones. Otro dato de interés fue que 30 días antes se había vacunado contra la COVID-19.

Se decidió realizarle exámenes complementarios el día 10/9/2021: en el EEG (Electroencefalograma) se constató actividad de base conservada con un ritmo alfa de 8Hz, modulado, reactivo, posterior, no se observó actividad epileptógena. En la TAC (Tomografía Axial Computarizada) de cráneo se apreció imagen hipodensa en proyección de la región temporal mesial izquierda, por lo que se solicitó RMN (Resonancia Magnética Nuclear) de cráneo donde se precisó imagen hiperintensa en región temporal mesial izquierda en T2 y FLAIR (*fluid attenuated inversión recovery*) que no ejercía efecto de masa ni se acompañaba de edema cerebral (Figura 1). Se observó discreto borramiento de los surcos a este nivel que se hizo más evidente en T1, con asimetría de la misma compresión con la región temporal izquierda. Sin otras alteraciones. Se interpretó como una esclerosis mesial focal.



Figura 1. RMN de cráneo realizada a la paciente, en secuencia T2

Se inició tratamiento con fenitoína (50mg), 1 tableta en la mañana, 1 en la tarde y 2 en la noche, como prueba terapéutica. La paciente evolucionó favorablemente, por lo que se decidió el alta hospitalaria luego de 48 horas sin presentar las crisis. El diagnóstico al egreso fue posible encefalitis post-vacunal vs glioma de bajo grado de malignidad. Se indicó la reevaluación con el neurólogo a los 15 días.

Con el tratamiento la paciente refirió que continuó presentando crisis pero que habían disminuido en frecuencia. A los 11 días posteriores al egreso, acude nuevamente al cuerpo de guardia por fiebre de 38°C que cedía con la administración de dipirona, cefalea, somnolencia y episodios breves de temblor en hemicuerpo izquierdo, sobre todo al realizar actividades motoras. Se decidió ingresarla e incrementar la dosis de fenitoína a 100mg cada 8 horas.

Los estudios complementarios orientados concluyeron: RMN de cráneo (24/9/2021) sin variación significativa con respecto al estudio anterior. En el EEG en estado funcional de vigilia (27/9/2021) se observó ritmo alfa con moderada alteración en su modulación, paroxismos de frecuente aparición en el registro fronto-centro-temporal con un predominio izquierdo. Los marcadores tumorales (29/9/2021) resultaron negativos.

El cuadro clínico continuó empeorando por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Dada la evolución del cuadro y los complementarios se planteó que existía evidencia para plantear encefalitis herpética vs post-vacunal, aunque tampoco se descartaba la presencia de un tumor cerebral. Se decidió realizar una punción lumbar para estudiar el LCR (líquido cefalorraquídeo) y tomar muestra de la lesión mediante biopsia. Se inició el tratamiento empírico con melitprednisolona 125 mg al día y aciclovir 500mg cada 8 horas por vía endovenosa.

El estudio del LCR (30/9/2021) reportó líquido transparente, incoloro, Pandy positivo, se observaron hematíes, glicemia 2.67 mmol/L y proteínas 0.42 mmol/L. Con la tinción de Gram no se observaron polimorfonucleares ni estructuras bacterianas. En el cultivo no se obtuvo crecimiento de microorganismos. Se le realizó PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para detección de herpesvirus (4/10/2021), con resultado negativo; se retiró el aciclovir.

Durante su ingreso en UCI la paciente cooperaba con el interrogatorio y persistían los episodios intermitentes de movimientos involuntarios en hemicuerpo izquierdo; además presentó hiperreflexia generalizada y clonus bilateral, ambos a predominio del lado izquierdo. Se le realizó un fondo de ojo que resultó negativo. Se notó que con el tratamiento con fenitoína se deprimía considerablemente y se decidió cambiar por valproato de sodio 500mg cada 12 horas.

El 11/10/2021 se realizó la biopsia de la lesión intracraneal que informó diminutos fragmentos constituidos por tejido cerebral sin alteraciones y otros con hemorragias, no se observó lesión tumoral ni inflamatoria en la escasa muestra obtenida, por lo que no se concluyó el diagnóstico por material insuficiente. El 13/10/2021 se repitió el EEG que indicó mejoría evolutiva considerable.

Durante su estadía en terapia fue evaluada por dermatología por presentar lesiones con tendencia a la eritrodermia caracterizadas por eritema difuso en sentido céfalo-caudal, con tinte violáceo y prurito intenso, a veces con sensación quemante, que impresionaba erupción tóxica medicamentosa. El día 15/10/2021 se trasladó de UCI a Sala por encontrarse neurológicamente estable y afebril. Se mantuvo el tratamiento con anticonvulsivos y esteroides.

En sala la paciente se encontraba sin convulsiones ni focalización neurológica. El cuadro dermatológico fue empeorando por el tratamiento anticonvulsivo prolongado, que desencadenó una necrólisis tóxica epidémica (NTE) (Figura 2); a las lesiones anteriores se le añadieron: descamación generalizada con vasculitis importante, edemas en tronco y abdomen de fácil godet, y flictenas en miembros inferiores y zonas de apoyo. Se le indica tratamiento con fomentos de agua tibia, violeta genciana acuosa al 1% en las flictenas y suspender el valproato de sodio, el cual se sustituyó por fenobarbital en caso de presentar convulsiones.



Figura 2. Lesiones eritematosas difusas, con tinte violáceo, descamadas y acompañadas de vasculitis

En la noche del día 23/10/2021 presentó un cuadro de palidez, cianosis, frialdad y bradicardia extrema mientras se encontraba defecando, hasta llegar a la asistolia, por lo que se inició RCP (reanimación cardiopulmonar) durante 30 minutos. Se recuperó de la parada cardiorespiratoria con una taquicardia sinusual y trasladó a UCI nuevamente. La paciente se mantuvo hemodinámicamente inestable, apoyada con norepinefrina. El día 23/10/2021 la paciente presentó coma con parada cardiorespiratoria en asistolia, se difirió realizar maniobra de RCP por estado crítico no reversible. Falleció luego de 31 días de estadía hospitalaria, con diagnósticos de Falla Múltiple de Órganos, Status post parada cardíaca y NTE. La autopsia informó que la lesión cerebral se debía a un glioma de bajo grado de malignidad.

DISCUSIÓN

Las crisis epilépticas originadas en el lóbulo temporal mesial se caracteriza por crisis estereotipadas que consisten en la sensación de malestar epigástrico, detención de la actividad, mirada perdida, cambios en el estado de la conciencia (agitación, desorientación, confusión), automatismos oroalimentarios, automatismos de las manos como el rascado nasal que focalizan hacia el lóbulo temporal ipsilateral, sensación de temor con activación autonómica manifestada por palidez de piel y mucosas, piloerección, rubefacción facial, midriasis, taquicardia y taquipnea. Igualmente, los pacientes refieren episodios psíquicos. Además, se puede apreciar la presencia de posturas anormales de la extremidad contralateral en un 25% de los casos, es posible encontrar alteraciones del lenguaje durante la crisis que sugieren un foco en el lóbulo temporal dominante o alteraciones del lenguaje en el estado posictal que sugieren un foco del lóbulo temporal no dominante. Hasta un 50% de los pacientes pueden presentar crisis tonicoclónicas secundariamente generalizadas que no son homogéneas debido a la propagación eléctrica extensa a través de diferentes vías entre las que se encuentran probablemente estructuras cerebrales profundas, como los ganglios basales⁷.

Para su estudio se utilizan diversos métodos diagnósticos invasivos y no invasivos. El más simple de ellos es el electroencefalograma, en el que se aprecia la aparición de descargas de puntas agudas, espigas u ondas lentas del lóbulo temporal en la región, anterior tanto interictales como ictales, que predicen en un gran porcentaje la enfermedad. Desde el punto de vista imagenológicos, la RMN craneal se considera el método diagnóstico estándar; se debe encontrar un aumento de señal en T2⁷. En estos casos se deben tener en cuenta los siguientes diagnósticos diferenciales: encefalitis herpética y pos-vacunal, así como neoplasias del SNC (Sistema Nervioso Central).

La clínica de la encefalitis herpética consiste en fiebre, cefalea, déficit focal y disminución del nivel de conciencia; el cuadro generalmente se precede de síntomas catarrales. El análisis del líquido cefalorraquídeo suele mostrar pleocitosis con componente hiperproteico. El diagnóstico microbiológico consiste en realizar PCR del LCR. La TAC no suele mostrar alteraciones, aunque en ocasiones puede detectarse: hipodensidad en la región temporal mesial y en la ínsula, que respeta los ganglios basales, y focos

hemorrágicos (hallazgo tardío). Los hallazgos en la TAC se comienzan a detectar a los 3 días del inicio de los síntomas. La RM es de elección en el diagnóstico de la encefalitis; se puede ver una alteración de la señal a partir de las 48 horas. En las secuencias T2 y FLAIR se muestra una hiperintensidad en el sistema límbico en relación con cambios edematosos y pueden detectarse focos hemorrágicos. En secuencia T1 se observa: pérdida de la diferenciación córtico-subcortical de la región afectada, dudoso efecto masa y focos de hemorragia o de edema cerebral^{8,9}. Esta entidad fue descartada luego de recibir el resultado negativo del PCR para herpesvirus realizado al LCR. Además, la paciente no refirió antecedentes de infección por virus del herpes simple.

Las encefalitis o encefalopatías autoinmunes son las causadas por factores inmunológicos como anticuerpos o bien inmunidad celular contra antígenos presentes parénquima cerebral¹⁰. Para diagnosticarla debe cumplir los siguientes 3 criterios: (1) Perfil subagudo (< 3 meses de evolución): Déficit en la memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos; (2) Al menos uno de los siguientes: a) Nuevos hallazgos focales del SNC, b) Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia antigua, c) Pleiocitosis del LCR > 4 cel/ μ L, d) RMN de cerebro sugerente de encefalitis (hiperintensidad en T2 o FLAIR de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal, de sustancia gris, blanca o ambas compatible con desmielinización o inflamación); y (3) Exclusión de otras causas^{10,11,12}. La detección de anticuerpos específicos en LCR establece el diagnóstico definitivo^{10,13}. Los casos de encefalitis post vacunación contra COVID-19 son extremadamente raros y su fisiopatología aún es desconocida¹³. Estudios de casos realizados sugieren que el periodo entre la administración de la dosis de la vacuna y el inicio de los síntomas de encefalitis oscila entre los 7 a 14 días^{12,13}, aunque el *Paul Ehrlich Institute* en Alemania reportó la ocurrencia de casos de encefalitis luego se 91 días de la vacunación¹³. En este caso, la paciente presentó manifestaciones clínicas y exámenes complementarios positivos que cumplían los 2 primeros criterios y el estudio anatomopatológico realizado post-mortem fue el que evidenció la presencia de un tumor, por lo que quedó descartada esta enfermedad.

Los síntomas provocados por un tumor primario de sistema nervioso central se dividen en dos grupos: síntomas focales y síntomas generalizados. Los síntomas focales se

relacionan con la localización del tumor y con su extensión y los síntomas generalizados son aquellos que se relacionan con el crecimiento y la compresión generada de forma secundaria, lo cual da lugar a cefalea, náusea, papiledema y crisis convulsivas, entre otros. Las crisis convulsivas asociadas a un proceso tumoral en el SNC generalmente se asocian a gliomas o a metástasis, de los cuales son más frecuentes los primeros. Estas crisis pueden ser el síntoma inicial o desarrollarse posteriormente y su presentación depende de la localización de la lesión¹. Se pueden manifestar como crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria. La localización del glioma influye el riesgo de epilepsia: aquellos que comprometen los lóbulos frontal, temporal y parietal se asocian más a crisis epilépticas que los localizados en el lóbulo occipital; los de localización infratentorial raramente cursan con epilepsia. La epilepsia farmacorresistente es particularmente frecuente en aquellos que se ubican en estructuras paralímbicas^{14,15}. Lamentablemente la muestra obtenida mediante la biopsia que se le practicó a la paciente no resultó útil para el diagnóstico del tumor mientras aún vivía y, por tanto, no se pudo actuar en consecuencia.

Por último, cabe resaltar que la paciente desarrolló una rara reacción adversa a medicamentos: la NTE, que se manifiesta con lesiones mucocutáneas. La mortalidad oscila entre el 30-50%. Su identificación y la temprana discontinuación del medicamento que la desencadena es crucial para la supervivencia de los pacientes¹⁶. Frey et al¹⁷, en un estudio realizado a pacientes que eran nuevos usuarios de fármacos anticonvulsivos y que presentaron NTE, concluyeron que la carbamazepina, la lamotrigina y la fenitoína fueron los medicamentos que más se asociaron a esta complicación, y que la lamotrigina y la fenitoína eran los que más riesgo presentaban para desarrollarla.

Se presenta el caso con la finalidad de enriquecer el abanico diagnóstico de los futuros galenos y así realizar una determinación más certera en beneficio de la salud del paciente ya que en la práctica médica siempre se debe tener una visión panorámica del paciente y nunca cerrar el espectro diagnóstico a una sola entidad. Además, cabe resaltar la asociación con una de las pocas urgencias que se presentan en la especialidad de dermatología, y que es sumamente importante la identificación y tratamiento tempranos, puesto que se asocia a una alta mortalidad.

CONCLUSIONES

Un minucioso interrogatorio y examen físico son claves para orientarse en el diagnóstico del glioma de bajo grado y así poder indicar los exámenes complementarios adecuados para confirmarlo. Aunque la sospecha de esta enfermedad estuvo presente desde un inicio, fue necesario descartar otras patologías con presentación clínica semejante. El pronóstico de esta enfermedad es favorable, sin embargo, en este caso el tratamiento sintomático de las convulsiones provocó una rara y fatal reacción medicamentosa. El tratamiento específico del glioma no pudo ser practicado puesto que se confirmó al fallecer la paciente; es generalmente quirúrgico, con radioterapia y/o quimioterapia asociadas, dependiendo de la localización, extensión e histopatología del tumor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alegría-Loyola MA, Galnares-Olalde JA, Mercado M. Tumores del sistema nervioso central. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2017 [citado 11/04/2022]; 55(3):330-40. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im173i.pdf&ved=2ahUKEwig1ZuG9o_3AhWzVTABHeLJC6IQFnoECEQQAQ&usg=AOvVaw006FV7NiALjxWVEhCMCwT6
2. Sierra Benítez EM, León Pérez MQ, Laud Rodríguez L, Carrillo Comas AL, Pérez Ortiz L, Rodríguez Ramos E. Gliomas malignos: biología molecular y detalles oncogenéticos. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 [citado 11/04/2022]; 40(4):1100-1111. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2480/3973>
3. Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de Salud del MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. 49na ed. La Habana, 2021. [citado 11/4/2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%c3%b1ol-2020-Definitivo.pdf>
4. Cornejo Olivas M, Choque Velásquez J, Rivas Franchinni D, Zapata Luyo W, De la Cruz Ramírez W. Epilepsia por glioma de bajo grado de larga evolución. Reporte de un caso. Diagnóstico [Internet]. 2011 [citado 11/04/2022]; 50(4). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Mario-Cornejo-Olivas/publication/316107748_Epilepsia_por_glioma_de_bajo_grado_de_larga_evolucion_reporte_de_un_caso/links/5fe69a92299bf14088440673/Epilepsia-por-glioma-de-bajo-grado-de-larga-evolucion-report-de-un-caso.pdf
5. Wang TJC, Mehta MP. Low-Grade Glioma. Radiotherapy Treatment and Trials. Neurosurg Clin N Am [Internet]. 2019 [citado 11/04/2022]; 30(1):111–118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.08.008>
6. Pallud J, McKhann GM. Diffuse Low-Grade Glioma-Related Epilepsy. Neurosurg Clin N Am [Internet]. 2019 [citado 11/04/2022]; 30(1):43-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.09.001>

7. Volcy-Gómez M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. Rev Neurol [Internet]. 2004 [citado 28/04/2022]; 38(7):663-667. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.3807.2003398>
8. Andueza Urdangarin A, García Gómez S, Frápolli Pérez LM, Guijo Hernández T. Hipodensidad en el lóbulo temporal ¿qué debemos sospechar? Seram [Internet]. 2021 [citado 28/04/2022]; 1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4487>
9. Fernández Lobo V, Lamprecht Y, Marco De Lucas E, Drake Pérez M, Herrera Romero E, Pozo Piñón F. Encefalitis aguda y complicaciones. Encefalitis autoinmunes. La importancia del tiempo. Seram [Internet]. 2018 [citado 28/04/2022]; 2(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/7414>
10. Collao Parra JP, Romero Urra C, Delgado Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. Rev Med Chile [Internet]. 2018 [citado 28/04/2022]; 146:351-361. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n3/0034-9887-rmc-146-03-0351.pdf&ved=2ahUKEwjwqpaYk7v3AhWQqXIEHc6NDUUQFnoECAoQAQ&sqi=2&usq=AOvVaw27lx1CboxyqbUBDIfjvoMu>
11. Torres-Ballesteros V, Murcia- Rojas D, Ochoa-Urrea M, Vargas-Osorio J, Bernal-Pacheco O, Moreno-Moreno J. Las diferentes facetas de la encefalitis autoinmune. Acta Neurol Colomb [Internet]. 2020 [citado 28/04/2022]; 36(1):39-46. Disponible en: <https://doi.org/10.22379/24224022276>
12. Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R, Schäbitz WR, Rogalewski A. Postvaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. Ann Neurol [Internet]. 2021 [citado 28/04/2022]; 90(3):506-511. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ana.26182>
13. Rastogi A, Bingeliene A, Strafella AP, Tang-Wai DF, Wu PE, Mandell DM. Reversible neurological and brain MRI changes following COVID-19 vaccination: A case report. J Neuroradiol [Internet]. 2022 [citado 28/04/2022]; S0150-9861(22)00107-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2022.03.011>

14. Ruda` R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro-Oncology* [Internet]. 2012 [citado 28/04/2022]; 14:iv55–iv64. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos199>
15. Samudraa N, Zachariasa T, Plittb A, Legab B, Pana E. Seizures in glioma patients: An overview of incidence, etiology, and therapies. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2019 [citado 28/04/2022]; 404:80–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.07.026>
16. Frey N, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, Spöndlin J. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Commonly Prescribed Drugs in Outpatient Care Other than Anti-Epileptic Drugs and Antibiotics: A Population-Based Case–Control Study. *Drug Saf* [Internet]. 2019 [citado 28/04/2022]; 42(1):55–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0711-x>
17. Frey N, Bodmer M, Bircher A, Rüegg S, Jick SS, Meier CR, et al. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. *Epilepsia* [Internet]. 2017 [citado 28/04/2022]; 58(12):2178–2158. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.13925>