

Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 18, Nº 3, 2009 ISSN 1019-8113

Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia



Editora

Rocío Santibáñez Vásquez

Editor Asociado

Marcos Serrano Dueñas

Comité Ejecutivo

Directiva SEN (2009-2011)

Presidente: Jorge Pesantes (Quito)
Vicepresidente: Arturo Carpio (Cuenca)
Secretario: Patricio Abad (Quito)
Tesorero: Víctor Paredes (Quito)

Directiva LECE (2009-2011)

Presidente: Patricio Abad (Quito)
Vicepresidente: Isaac Yépez (Guayaquil)
Secretaria: Beatriz Narváez (Quito)
Tesorera: Sandra Espinoza (Quito)

Colaboradores en la corrección de textos:

Rocío Carolina García Santibáñez, MD
Eduardo Cruz Pareja, MD
Jaime Soria Viteri, MD

Diseño Editorial

Director de Arte: José Daniel Santibáñez
Diagramadora: Vezka Velásquez

Comité Editorial

Rafael Aguirre (Ecuador)
Fernando Alarcón (Ecuador)
Tomás Alarcón (Ecuador)
Giovanni Aliatis (Ecuador)
Juan Altamirano (Perú)
Eduardo Arizaga (Ecuador)
Fernando Barinagarrementeria (México)
Oscar Benavente (USA)
José Biller (USA)
Julien Bogousslavsky (Suiza)
Arturo Carpio (Ecuador)
Antonio Culebras (USA)
Oscar del Brutto (Ecuador)
Enrique Díaz (Ecuador)
Fabián Díaz (Ecuador)
Jorge Ferreiro (Argentina)
Vladimir Hachinski (Canadá)
Andrew J. Lees (Inglaterra)
Marco T. Medina (Honduras)
Iván Mena (Ecuador)
Federico Micheli (Argentina)
Jorge Moncayo (Ecuador)
Aurelio Mosquera (Ecuador)
Juan Nader (México)
Carlos Noboa (Ecuador)
Marcelo Placencia (Ecuador)
Gustavo Román (USA)
Marcelo Román (Ecuador)
José Romano (USA)
Julio Sotelo (México)
Eduardo Tolosa (España)
Fernando Torres (Ecuador)
Noshir Wadia (India)

Editorial

- 9 **La SEN: Una Visión Personal**
Patricio Abad Herrera

Artículos Originales

- 10 **Epidemiología del Ictus entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo**
Rocío García-Santibáñez, Valeria Santibáñez, Christian Bjerre, Rocío Santibáñez-Vásquez
- 16 **Carbamazepina y Valproato de Magnesio en el tratamiento de la Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial de debut**
Guillermo Toledo Sotomayor, René Andrade Machado, Ariadna Pérez Montoto, Anabel Rodríguez Dieguez, Arlety García Espinosa, Angela Susana Borges González
- 25 **Propuesta Pedagógica para la Compensación de la Memoria Viso-espacial en Pacientes con Secuelas Neurológicas.**
Mercedes Caridad Crespo Moinelo, Reinaldo Gómez Pérez, Tania Francia González, María Luisa Bringas Vega, Odalys Boys Lam, Jenny Nodarse Ravelo, Maydané Torres Aguilar, Pedro Cárdenas Blanco
- 33 **Predictores de Ansiedad y Depresión en Cuidadores Primarios de Pacientes Neurológicos.**
Francisco Paz-Rodríguez
- 42 **Influencia de la Reserva Cognitiva en la Función Ejecutiva en Sujetos Sanos y con enfermedad tipo Alzheimer de Inicio Tardío en una Muestra Portuguesa**
Sara Margarida Soares Ramos Fernandes, Juan Luis Sánchez Rodríguez
- 50 **Effect of cold irritation on peripheral white blood cell and ICAM-1, IL-1 β expression of brain tissue in rat .**
Li Le-Jun, Tian Jin-Zhou, Yin Jun-Xiang, Shi Jing, Zhang Liu-Tong, Chen Yu-Jing, Zhang Lei-Ming
- 63 **Origins of Addictive Behavior: A nature heritage or a neuropsychiatric nurtured reality?s.**
Antonio Díaz-Negrillo.
- 75 **Muerte Encefálica: Revisión de la literatura y actualización del tema.**
Carlos Valencia Calderón, Alberto Aparicio Caballero, Alexei Marnov, Pablo López Ojedalo.
- 81 **Emociones y Neurociencia. Una aproximación desde la productividad científica**
Pablo Vera-Villaruel, Sebastián Lillo, Andrea Slachevsky y Jaime R. Silva
- 87 **Improving writer's cramp dystonia after prolonged muscle stimulation. Report of two cases**
Fernando Alarcón, Roberto Salinas
- 90 **Rehabilitación de la motricidad articular en el Síndrome Moebius**
Yarelis Castellanos – Vargas, C. Mayda Nelía López Hernández.
- 94 **Síndrome de POEMS, reporte de un caso con doble patrón monoclonal**
Carlos Rafael Méndez Herrera, Damisela Cordovi Rodríguez, Carlos Ricardo Suárez Monteagudo, José Antonio Cabrera Gómez, Janet Seoane Piedra, Yuhaiquel Pérez Pérez, Francisca Zamora Pérez
- 99 **Metástasis orbitaria e intracraneal: primera manifestación clínica de cáncer de tiroides.**
José Aneiros-Fernández, Clara Chamorro, Alina Nicolae, Ovidiu Preda, Francisco Javier Martínez, Ángel Concha Mg.
- 102 **Ciclopía con sinoftalmía en un feto de 27 semanas**
Harry Pachajoa
- 105 **Pseudotumor Inflamatorio del Seno Frontal asociado a Crisis Comiciales.**
Magaly Padilla-Deza, Amadeo Muntané Sánchez, Sandra Ruiz Osuna, Sonia Aixut Lorenzo
- 109 **Calendario de actividades**

Artículos de Revisión

- 56 **Trastorno Obsesivo-Compulsivo: Hacia Un Modelo Integrador.**
Francesca Foghini Fiumi, Lucy Roldán Palacio.

La Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISSN 1019-8113) es el órgano de difusión científica oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular. Además, REN forma parte de la Federación de Revistas Neurológicas en Español, existiendo un acuerdo mutuo de cooperación entre todas las publicaciones que forman dicha Federación. La REN se publica tres veces al año y se encuentra incluida en el Citation Index Expanded, en el Neuroscience Citation Index (ISI), en Excerpta Médica Database EMBASE (Elsevier Science B.V.) y en el Índice Bibliográfico PERIÓDICA del Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México. Valor de la suscripción anual (Personal o Institucional): US\$ 35 en el Ecuador y US\$ 50 en el extranjero; los pagos deberán hacerse con cheque a nombre de FUNDINE. Para suscripciones, solicitud de sobretiros o cualquier correspondencia relacionada con la revista, favor dirigirse a: Fundación Para la Difusión Neurológica en el Ecuador (FUNDINE), P.O. Box 09-04-462 Policentro, Guayaquil Ecuador. E-mail: revecuatneurol@gmail.com.

Las opiniones expresadas en los artículos científicos y en las publicaciones que aparecen en la revista son responsabilidad exclusiva de sus autores y de las casas comerciales auspiciantes y no representan necesariamente el sentir oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología o de la Liga Ecuatoriana contra la Epilepsia. REN no se responsabiliza por errores o por consecuencias surgidas del uso del material que aparece publicado en ella.



Editorial

9 SEN: A personal point of view

SEN: A personal point of view

Original Articles

10 Epidemiology of Stroke between the years 2007-2009 in the Regional Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Rocío García-Santibáñez, Valeria Santibáñez, Christian Bjerre, Rocío Santibáñez-Vásquez.

16 Carbamazepine and Magnesium Valproate in Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Guillermo Toledo Sotomayor, René Andrade Machado, Ariadna Pérez Montoto, Anabel Rodríguez Dieguez, Arlety García Espinosa, Angela Susana Borges González

25 Pedagogic Proposal for Viso- Spatial Memory Compensation in Patients with Neurological Sequelae

Mercedes Caridad Crespo Moinelo, Reinaldo Gómez Pérez, Tania Francia González, María Luisa Bringas Vega, Odalys Boys Lam, Jenny Nodarse Ravelo, Maydané Torres Aguilar, Pedro Cárdenas Blanco

33 Anxiety and Depression Predictors in Primary Caregivers of Neurological Patients.

Francisco Paz-Rodríguez

42 Influence of Cognitive Reserve on Executive Function in Healthy People and Late Onset Alzheimer's Patients in a Portuguese Sample

Sara Margarida Soares Ramos Fernandes, Juan Luis Sánchez Rodríguez.

50 Effect of cold irritation on peripheral white blood cell and ICAM-1, IL-1 β expression of brain tissue in rat

Li Le-Jun, Tian Jin-Zhou, Yin Jun-Xiang, Shi Jing, Zhang Liu-Tong, Chen Yu-Jing, Zhang Lei-Ming.

Review Articles

56 Obsessive Compulsive Disorder: Toward an Integrated Model

Francesca Foghini Fiumi, Lucy Roldán Palacio.

63 Origins of Addictive Behavior: A nature heritage or a neuropsychiatric nurtured reality?

Luis Maia

75 Brain Death: Up to Date and Review of Literature

Carlos Valencia Calderón, Alberto Aparicio Caballero, Alexei Marnov, Pablo López Ojeda

81 Emotions and Neuroscience. Approach from Scientific Production

Emotions and Neuroscience. Approach from Scientific Production

Case Reports

87 Improving writer's cramp dystonia after prolonged muscle stimulation. Report of two cases

Fernando Alarcón, Roberto Salinas.

90 Articular Motricity Rehabilitation in Moebius Syndrome

Yarelis Castellanos – Vargas, C. Mayda Nelía López Hernández.

94 POEMS Syndrome, Double Monoclonal Pattern Case Report

Carlos Rafael Méndez Herrera, Damisela Cordoví Rodríguez, Carlos Ricardo Suárez Monteagudo, José Antonio Cabrera Gómez, Janet Seoane Piedra, Yuhaiquel Pérez Pérez, Francisca Zamora Pérez.

99 Orbital and Intracranial Metastases: First Clinical Manifestation of Thyroid Cancer

José Aneiros-Fernández, Clara Chamorro, Alina Nicolae, Ovidiu Preda, Francisco Javier Martínez, Ángel Concha MD

102 Cyclopia with synophthalmia in a 27 weeks old fetus

Harry Pachajoa

105 Inflammatory Pseudotumor of Frontal Sinus associated with Seizures

Magaly Padilla-Deza, Amadeo Muntané Sánchez, Sandra Ruiz Osuna, Sonia Aixut Lorenzo

La Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISS 1019-8113) is the official journal of the Ecuadorian Society of Neurology, the Ecuadorian League Against Epilepsy, and the Iberoamerican Society of Cerebrovascular Disease. REN is part of the Federation of Neurological Journals in Spanish, and has an agreement of cooperation with other journals forming part of this federation. REN is published every four months, and is listed in Citation Index Expanded, Neuroscience Citation Index (ISI), Excerpta Medica database EMBASE (Elsevier Science B.V.) and the bibliographic index PERIODICA from the Scientific and Humanistic Information Center of the Universidad Nacional Autónoma de México. Subscription rates (Personal or Institutional): US\$ 35 in Ecuador and US\$ 50 elsewhere. Please, send a check payable to FUNDINE. For subscriptions, request of reprints, or journal, please address correspondence to: Fundación Para la Difusión Neurológica en el Ecuador (FUNDINE), P.O. Box 09-04-462 Policentro, Guayaquil Ecuador. E-mail: revecuatneurol@gmail.com.

Contributors and advertisers are responsible for the views expressed, which are not necessarily those of the Ecuadorian Society of Neurology or the Ecuadorian League Against Epilepsy. REN is not responsible for errors or any consequences arising from the use of the information contained in the journal.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

La Revista Ecuatoriana de Neurología invita a todos los profesionales médicos a enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación, previa clasificación del Comité Editorial de la Revista. Los manuscritos deberán ser enviados a: Revista Ecuatoriana de Neurología, P.O. Box 09-04 462 Policentro, Guayaquil, Ecuador. Los trabajos que se acepten lo serán, en el entendimiento de que no han sido publicados previamente ni lo serán en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de esta revista.

La Revista Ecuatoriana de Neurología acepta, para publicación, trabajos científicos sobre todas las ramas de neurociencias e incluye las siguientes secciones en forma regular: artículos originales de investigación clínica o experimental, trabajos de revisión, reportes de casos clínicos y cartas al editor. Además, se publicarán las memorias de congresos o cursos de neurología realizados en el país e información general sobre las actividades de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia.

En términos generales, se recomienda que los autores se ajusten a las siguientes normas en la preparación de manuscritos:

a. Los manuscritos deberán ser escritos en formato de Word, a doble espacio, con márgenes de 4 cm por lo menos. Se enviará el documento original impreso por una sola cara y una copia de buena calidad, incluyendo tablas y figuras. Se recomienda que los autores guarden en su poder una copia del manuscrito. También se requiere que envíen el manuscrito grabado en un disco compacto, junto con las tablas y figuras correspondientes. Pueden también recibirse por correo electrónico a revecuatneurol@gmail.com

b. La hoja frontal deberá contener el título del trabajo, el cual debe ser corto y específico, así como el nombre completo de los autores, su grado académico más importante, la institución a la que pertenece y la dirección completa del autor que será encargado de la correspondencia concerniente a dicho artículo. Para evitar la confusión con el nombre de los autores a nivel internacional, el apellido paterno y materno (en caso que se desee incluirlo) serán unidos por un guión.

c. Los artículos originales deberán incluir, en la 2da. hoja, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo del trabajo, sus resultados y las conclusiones principales. **El resumen deberá ser enviado en español e inglés.** Los trabajos de revisión y los reportes de casos clínicos también deben tener un resumen, cuya extensión dependerá del tamaño del manuscrito. Al pie de cada resumen, debe haber hasta 5 palabras clave, como máximo.

d. Los artículos originales deberán tener las siguientes secciones: introducción, material y métodos, resultados y conclusiones. Los reportes de casos clínicos deben incluir una breve introducción, la descripción completa del caso y un comentario final sobre los aspectos relevantes de dicho caso. El formato de

los trabajos de revisión queda a libre criterio de los autores.

e. Las cartas al editor son bienvenidas. Estas deberán ser escritas a doble espacio y no serán de más de 300 palabras. Pueden incluir una figura y hasta cinco referencias bibliográficas. Tratarán sobre temas neurológicos generales o sobre comentarios de artículos publicados en números previos de la revista.

f. Las tablas deberán ser escritas en hoja aparte, numeradas consecutivamente de acuerdo a su ubicación en el texto y deberán llevar un pie explicativo conciso. Se evitará el exceso de tablas, evitando repetir en el texto lo que se exprese en ellas.

g. Las fotografías deben ser enviadas grabadas en disco compacto, separadas del texto, **en formato JPEG (nunca deben estar en Word)**, en un tamaño no menor a 10 cm de ancho, y deben estar claramente identificadas con el número de la figura, el nombre del autor principal y una flecha indicando la parte superior de la figura. Se recomienda utilizar únicamente aquellas fotografías que contribuyan significativamente con el texto. Las fotografías a color serán aceptadas si aportan datos que no pueden ser revelados en fotografías en blanco y negro. Las fotografías en las que aparezcan datos que permitan la identificación personal de determinados pacientes deberán acompañarse de un consentimiento escrito por parte de dichos pacientes. No es suficiente cubrir los ojos para ocultar una identidad.

h. Las referencias bibliográficas deberán ser escritas en hoja aparte, a doble espacio y serán ordenadas de acuerdo a su aparición en el texto (no por orden alfabético de los autores). Todas las referencias deberán estar citadas en el texto o en las tablas, con un número entre paréntesis, que corresponderá al de la lista final. Los autores son responsables de la veracidad de las referencias y de su correcta transcripción. Las referencias deberán seguir el estilo y puntuación de los siguientes ejemplos:

Referencias de Revistas:

Sommer C, Schroder JM. Hereditary motor and sensory neuropathy with optic atrophy. Arch Neurol 1989; 46: 973-977.

Referencias de Libros:

Adams RD, Victor M. Principles of neurology, 3rd Ed, New York: McGraw-Hill, 1986.

i. Los trabajos recibidos deberán ajustarse a las normas de arriba descritas, de lo contrario serán devueltos. Una vez que cumplan con los requisitos se someterán a evaluación por el Comité Editorial, previa aceptación para su publicación.

j. Los manuscritos que no se acepten para publicación no serán devueltos. Los autores únicamente recibirán una carta explicando los motivos de la no aceptación, así como

La SEN: Una Visión Personal

Roció Santibáñez, editora, me ha pedido que escriba un editorial. No me ha dicho sobre qué escribir, lo que me permite la libertad de escoger, que es finalmente la mejor forma de ejercitar el oficio de escritor. Así me conduciré, entonces, con una visión personal de dónde estamos y hacia dónde vamos.

Imaginemos que la Sociedad Ecuatoriana de Neurología (SEN) fuese sometida a un sistema de escaneo (scanner) y que las imágenes obtenidas nos ofreciesen valiosa información. Veríamos caras y nombres de los primeros especialistas en neurología, que llegaron al país alrededor de los setenta provenientes de México, Chile, Argentina, Brasil, Europa o E.E.U.U. Se los vería como pioneros, fundando servicios en Quito y Guayaquil, colocando los primeros dinteles y pasamanos de lo que sería la SEN: sólida, ética y filosófica. Libertarios esos colegas guías en el momento en el que se divorcian del hacer y la vecindad de la siquiatria y la neurocirugía, para dibujar con independencia mapas y bordar los primeros artículos en una publicación que ha logrado sobrevivir a pesar del tiempo y las mareas.

Imágenes actuales con mayor resolución mostrarían que ahora hay muchos más especialistas, con vidas que transitan por décadas diversas. Más allá de la edad, el género, la procedencia, la ideología y cualquier otra diferencia, esperaríamos verlos a todos unidos en una gran panorámica, la SEN.

Primera decepción, la imaginológica: Presencia de pequeños grupos aislados en parcelitas de poder, jugando en las ligas barriales de un país fragmentado.

Imaginemos, por otro lado, a la SEN bajo el microscopio: sus fibras más íntimas, sus moléculas. ¡Caray, qué privilegio ver la hechura de quienes inscriben su nombres en los index de la medicina! Pero, estas imágenes serían escasas, sin llegar al decenar.

Segunda decepción, la microscópica: Se confundieron los sistemas de neuroprotección, como la autofagia por el de la degradación (léase: polifagia o antropofagia). La autofagia en neurobiología es un sistema reparador, elimina los productos tóxicos para proteger las neuronas, es decir, el pensamiento, preservándolo. En cambio, la polifagia -práctica común en nuestro medio- se basa en intoxicar y degradar el pensamiento.

Imaginemos un tercer escenario: la SEN bajo el escrutinio de los pacientes, de la sociedad. Nos encantaría que nos admiren, nos produciría placer que nos vean con ojos bondadosos aunque ajenos. A la gente le gustaría que su médico esté siempre actualizado, que asista a congresos y lleve pan fresco bajo el hombro para compartirlo fuera de nuestras fronteras.

Tercera decepción, la social: Nos miran como poco productivos; si nos aplicaran la sentencia académica anglosajona: "no papers, no job" ("no publicaciones, no trabajo"), habría una alarmante desocupación en nuestras filas.

Preocupa también la transgresión ética entre el médico y el auspicante. No se puede seguir viajando a cambio de prescribir un determinado fármaco.

Mea culpa y nostras culpas. ¿Dónde diantres nos perdimos? ¿Cómo confundimos las cartografías y extraviamos los instrumentos? Por fortuna el limbo no es tan cruel, tiene siempre una salida y encontrarla requiere imaginología de la buena. ¿Que tendría que hacer la SEN para retomar el camino? Muchísimo, sin duda.

Imaginemos una SEN invitando personalmente a cada neurólogo, a posar para una sola panorámica. Una SEN organizando actividades semestrales, en ciudades grandes y pequeñas, para permitir que quienes quieran ser miembros expongan sus trabajos con el auxilio de colegas chaperones (léase: con más experiencia). Una SEN comprometiendo a las autoridades de salud, a los gremios y a la industria farmacéutica, para elaborar políticas de postgrado y desarrollar educación médica continua con sabor nacional, pero sin fronteras.

¡A publicar y a mantenernos ocupados! Que las controversias sean bienvenidas, y no tramas personales de una novela de mal gusto.

Imaginémonos a nosotros, los médicos, comprometidos con los pacientes y sus familiares; llevando información a todos los rincones de la patria; acudiendo a congresos médicos sin más condición que la de compartir e intercambiar información científica. Imaginémonos, solidarios con las mayorías y los necesitados.

En fin, imaginémonos.....

Patricio Abad Herrera
Médico Neurólogo
pabad@hmetro.med.ec

Epidemiología del Ictus entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Rocío García-Santibáñez, Valeria Santibáñez, Christian Bjerre, Rocío Santibáñez-Vásquez

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de las distintas características epidemiológicas y factores de riesgo de los pacientes con ictus del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo. **Métodos:** Mediante un estudio transversal se evaluaron 521 pacientes ingresados con diagnóstico de ictus al Servicio de Neurología del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2007 y 2009. Los datos fueron recolectados de las epicrisis e historiales clínicos. Las variables medidas fueron duración de estancia hospitalaria, diagnóstico, mortalidad, factores de riesgo no modificables, factores de riesgo modificables. Además, en caso de ictus hemorrágico, se obtuvieron variables que puedan representar su causa. **Resultados:** La mayoría de pacientes fueron de sexo masculino (70.5%), los factores de riesgo más prevalentes fueron la hipertensión arterial (81.1%), diabetes mellitus (27%) y la dislipidemia (16.88%). La edad promedio fue de 67±13 años. Se observó una mayor tendencia de hipertensión arterial en el sexo masculino y de diabetes mellitus en el sexo femenino ($p=0.45$, $p=0.17$ respectivamente). Se observó una diferencia significativa en la presencia de coagulopatía ($p=0.01$), valvulopatía ($p=0.04$) y uso de anticoagulantes ($p=0.004$) en el grupo de las mujeres. El ictus isquémico representó el 80.9% y el hemorrágico el 19.1% de los casos. **Conclusiones:** Estos resultados concuerdan con lo encontrados tanto en la literatura latinoamericana como la norteamericana. El abordaje de los factores de riesgo más prevalentes en nuestra población reduciría en gran manera la incidencia de esta enfermedad discapacitante.

Palabras clave: evento cerebrovascular, isquemia, hemorragia, epidemiología

Abstract

Objective: Determine the prevalence of the different epidemiological features and risk factors of stroke patients of the Regional Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo. **Methods:** Cross-sectional study of 521 patients with diagnosis of stroke, admitted to the Neurology Service of the Social Security Hospital between the years 2007-2009. Data was recollected from the discharge notes and medical records. The measured variables were duration of hospital stay, diagnosis, mortality, non-modifiable risk factors, and modifiable risk factors. In case of hemorrhagic stroke variables that could represent its cause were also recollected. **Results:** Most patients were males (70.5%), the most prevalent risk factors were hypertension (81.1%), diabetes mellitus (27%) and dyslipidemia (16.88%). The mean age was 67±13 years. There was an increased tendency of hypertension in males and of diabetes mellitus in females ($p=0.45$, $p=0.17$ respectively). There was a significant difference in the presence of coagulopathy ($p=0.01$), valvulopathy ($p=0.04$) and anticoagulant use ($p=0.004$) in females. Ischemic stroke represented the 80.9% and hemorrhagic stroke the 19.1% of cases. **Conclusions:** These results are similar to those found in Latin American and North American publications. The correction of the most prevalent risk factors in our population would markedly decrease the incidence of this disabling disease.

Keywords: stroke, ischemia, hemorrhage, epidemiology

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

El ictus engloba un grupo de enfermedades caracterizadas por una disfunción neurológica abrupta, debida a una alteración del flujo sanguíneo que resulta en un déficit neurológico persistente acompañado por anomalías características en la imagenología cerebral.^{1,2}

Después de la enfermedad cardiovascular y cáncer, el ictus es la tercera causa de muerte en el mundo.³⁻⁵ En el 2002, se reportó que la enfermedad tuvo un costo de 49.4 mil millones de dólares en cuidados de salud y pérdida de productividad en los Estados Unidos.^{4,6} En ese mismo

año, la mortalidad reportada en Ecuador fue de 4374 personas.⁶

El ictus puede clasificarse en tipos y subtipos como se muestra en la tabla 1.⁷⁻¹¹ Además se han identificado múltiples factores de riesgo tanto modificables como no modificables (tabla 2) que predisponen al desarrollo de esta enfermedad.⁴ Los estudios epidemiológicos de ictus en el Ecuador son escasos y se limitan a pequeñas poblaciones rurales o a hospitales específicos.¹²⁻¹⁵ Creemos relevante acrecentar la información epidemiológica actual por medio de nuevos reportes.

Servicio de Neurología, Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo
Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:
Rocío García-Santibáñez, MD
carolina_santiba@hotmail.com

Tipo de Ictus	Etiología	
Isquémico	Enfermedad de grandes vasos: - Aterotrombótica/embólica - Cardioembólica	
	Enfermedad de pequeños vasos: - Lacunar	
Hemorrágico	Otras	
	No determinada: - Dos o mas causas identificadas - Evaluación negativa - Evaluación incompleta	
	Intracerebral	- Hipertensiva - Angiopatia amiloidea - Otras
	Subaracnoidea	- Aneurisma - Malformación arteriovenosa - Otras

En: Zivin J. Approach to Cerebrovascular Diseases. En: Goldman L and Ausiello D, Cecil Medicine. Edición 23. Filadelfia. Saunders. 2008;430:2702

Con el objetivo de determinar la prevalencia de las distintas características epidemiológicas y factores de riesgo de los pacientes con ictus del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo, se procedió a realizar un estudio transversal con los pacientes admitidos al servicio de Neurología con diagnóstico de ictus agudo en los últimos tres años. Estos datos servirán de base para el desarrollo de una visión más cercana a la realidad ecuatoriana de esta enfermedad discapacitante, que repercute de manera importante en la economía y calidad de vida, así como saber que variables son importantes modificar para contribuir con la reducción su incidencia.¹⁶

Materiales y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio transversal en pacientes ingresados con ictus cerebral agudo al servicio de Neurología del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo entre los años 2007 y 2009.

Población

Se incluyeron a pacientes que ingresaron al servicio de Neurología del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009, con diagnóstico de ictus agudo. Se revisaron las epicrisis y fueron incluidos aquellos que tenían la información completa. Cuando datos eran dudosos o faltantes se procedió a revisar el historial clínico con la finalidad de obtener esta información. Se buscaron también

Factores de Riesgo No Modificables
Edad Género Historia Familiar Raza
Factores de Riesgo Modificables
Hipertensión arterial Enfermedad Cardiovascular Tabaquismo Alcoholismo Diabetes mellitus Obesidad Sedentarismo Dislipidemia Ingesta de anticonceptivos orales Factores Dietéticos Fibrilación Auricular Homocisteína elevada Terapia de Reemplazo Hormonal
En: American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2010.

los historiales clínicos de los pacientes con diagnóstico de ictus que según los cuadernos de enfermería habían sido transferidos a otro servicio o habían fallecido.

Se excluyeron aquellos pacientes con información incompleta que no pudo ser obtenida ni de las epicrisis ni de los historiales clínicos.

Recolección de Datos y Mediciones

Se dividieron las variables en tres grupos. Primero se obtuvieron datos sobre la estancia hospitalaria, como su duración, diagnóstico y presencia o no de mortalidad. Luego se recolectó información acerca de los factores de riesgo no modificables, siendo estos la edad medida en años y el sexo. Finalmente se procedió a registrar los factores de riesgo modificables como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, uso de anticonceptivos orales, ictus previo, ataque isquémico transitorio previo, coagulopatía, fibrilación auricular, valvulopatía, estenosis carotídea, ateroma en arco aórtico, anticuerpos anti-fosfolípidos y homocisteína sérica elevada.

En el caso de ictus hemorrágico se obtuvo adicional-

Ictus	585 (71.9%)
Síndrome Convulsivante (%)	33 (4.05%)
Miastenia gravis (%)	17 (2.09%)
Miopatía (%)	2 (0.2%)
Síndrome Vestibular (%)	7 (0.8%)
Radiculo/Neuropatía (%)	25 (3.07%)
Esclerosis Múltiple (%)	8 (0.9%)
Mielitis/Mielopatía (%)	25 (3%)
Guillain Barre (%)	15 (1.8%)
Neurocisticercosis (%)	15 (1.8%)
Encefalitis/Meningitis (%)	11 (1.3%)
Otras infecciones (%)	5 (0.6%)
Esclerosis lateral amiotrófica (%)	4 (0.4%)
Enfermedad de Parkinson (%)	11 (1.3%)
Otros Síndromes Extrapiramidales (%)	4 (0.4%)
Paraparesia espástica (%)	4 (0.4%)
Otros (%)	42 (5.1%)

mente variables que puedan representar la causa de éste, como la presencia de malformación vascular (aneurisma, malformación arteriovenosa o angioma cavernoso), tumor cerebral, uso de anticoagulantes o fibrinolíticos, angiopatía amiloidea, vasculitis, uso de simpaticomiméticos (anfetaminas o cocaína) y trauma.

Análisis estadístico

Se describen las características de la población mediante porcentajes. Se determinó cuáles fueron las características más prevalentes tanto en la población en general como realizando comparaciones según sexo. Para estas comparaciones se utilizaron la prueba T de Student a dos colas con varianzas iguales o desiguales, la prueba de Mann-Whitney U o la prueba Chi cuadrado según fuese apropiado.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009 ingresaron 813 pacientes al servicio de Neurología del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo, de éstos, 585 tuvieron el diagnóstico de ictus representando el 71.9% de los ingresos durante el periodo estudiado. El resto de diagnósticos de ingresos se pueden observar en la tabla 3. Durante estos tres años seis pacientes (0.7%) fallecieron durante su estancia hospitalaria de los cuales 5 tuvieron el diagnóstico de evento cerebrovascular y 1 de cuadriparesia.

Se seleccionaron los 585 pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular, de los cuales 64 fueron descartados por no cumplir con los criterios del estudio. Para el análisis final se incluyeron 521 pacientes.

Las características de la población se observan en la tabla 4. La mayoría de pacientes fueron de sexo masculino correspondiendo al 70.5% de la población. El factor

Factores de Riesgo	
No Modificables/Demográficos	
Edad en años	
Media \pm DS*	67 \pm 13
Mediana (C1 - C3) †	69 (58 - 77)
Género	
Hombres (%)	367 (70.5%)
Mujeres (%)	154 (29.5%)
Modificables	
Hipertensión arterial (%)	423 (81.1%)
Diabetes mellitus (%)	141 (27.2%)
Dislipidemia (%)	88 (16.8%)
Ictus previo (%)	58 (11.1%)
AIT** previo (%)	7 (1.3%)
Coagulopatía (%)	5 (0.9%)
FA (%) §	42 (8%)
Valvulopatía (%)	15 (2.8%)
Trombo Intracardiaco (%)	1 (0.2%)
Ateroma en arco aórtico (%)	2 (0.4%)
Estenosis Carotídea	
Mayor del 70% (%)	8 (1.5%)
Menor del 70% (%)	57 (10.9%)
Anticuerpos antifosfolípidicos (%)	0
Homocisteína elevada (%)	2 (0.4%)
Otros	
Malformación Vascular	
Aneurisma	0
Malformación Arteriovenosa	4 (0.7%)
Angioma Cavernoso	0
Tumor cerebral (%)	2 (0.4%)
Uso de anticoagulantes (%)	8 (1.5%)
Angiopatia amiloidea (%)	0
Vasculitis (%)	1 (0.2%)
Trauma (%)	0
Simpaticomiméticos (%)	0
* DS es desviación estándar	
** Ataque Isquémico Transitorio	
† C1 es primer cuartil y C3 es tercer cuartil	
§ Fibrilación Auricular	

Tabla 5. Estancia Hospitalaria (2007-2009)	
Estancia en días	
Media ± DS *	12 ± 8
Mediana (C1 – C3) †	10 (8-11)
* DS es desviación estándar	
** Ataque Isquemico Transitorio	
† C1 es primer cuartil y C3 es tercer cuartil	

de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial presente en el 81.1% de los sujetos estudiados, seguido por la diabetes mellitus (27%) y la dislipidemia (16.88%). La tabla 5 muestra los datos de la estancia hospitalaria de los pacientes.

Debido a que el sexo es un factor de riesgo no modificable muy importante para el desarrollo de ictus, se realizó una comparación entre las variables dividiendo a la población en dos grupos según el sexo (Tabla 6). La edad fue similar en ambos grupos (67±13 años). Se observó una mayor tendencia de hipertensión arterial en el sexo masculino y de diabetes mellitus en el sexo femenino pero no fue una diferencia significativa (p=0.45, p=0.17 respectivamente). Únicamente se observó una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de coagulopatía (p=0.01), valvulopatía (p=0.04) y uso de anticoagulantes (p=0.004) en el grupo de las mujeres.

Finalmente se determinó el número de pacientes con diagnóstico de ictus isquémico e ictus hemorrágico y se subdividieron según el subtipo de ictus que presentaron como se muestra en la tabla 7. El ictus isquémico representó el 80.9% de los casos versus el hemorrágico que correspondió al 19.1%.

Discusión

Como se ha descrito ampliamente, existe una predominancia de la enfermedad en el sexo masculino y en el sexto decenio de vida,¹⁷⁻²⁰ esto se refleja en los datos que se encontraron en este estudio. La predominancia de hipertensión arterial como principal factor de riesgo modificable concuerda con otras publicaciones nacionales^{13,14} e internacionales.¹⁹⁻²¹ La gran prevalencia de esta variable puede ser explicada por varios factores entre ellos hábitos dietéticos e índices de masa corporal altos. La diabetes mellitus se encuentra en segundo lugar en prevalencia y esto se vuelve especialmente importante si se considera la posibilidad de que una gran parte de estos pacientes padezca de síndrome metabólico, lo que aumentaría 2.5 veces el riesgo de sufrir ictus en comparación a la población en general.¹⁹⁻²³

Nuestro estudio mostró, al igual que otras investigaciones latinoamericanas, una mayor prevalencia de ictus isquémico, liderando el infarto lobar, seguido por

el estriatocapsular.^{12-15,21} En cuanto al ictus hemorrágico, los diagnósticos más frecuentes se dieron en las zonas talámicas e intraparenquimatosas.¹²⁻¹⁵ Estas localizaciones anatómicas se encuentran asociadas a los factores de riesgo más reportados, como la hipertensión arterial, si bien no se ven ligadas únicamente a estos.²⁴⁻²⁶

Se muestra una diferencia estadísticamente significativa entre mujeres y hombres en relación al padecimiento de coagulopatías, valvulopatías y uso de anticoagulantes, pero debido a la heterogeneidad de la muestra en cuanto al sexo, los datos pueden ser imprecisos. Sin embargo, es oportuno tomar en cuenta esta relación en futuras investigaciones.

La ventaja de este estudio es que nos muestra datos actuales de las diferentes características epidemiológicas y factores de riesgo más prevalentes, teniendo en cuenta que el Ecuador es una sociedad que se ve sumergida a constantes cambios socio-culturales y económicos, que pueden llevar a variaciones a lo largo del tiempo. Además el gran tamaño de la muestra es de mucha utilidad,

Tabla 6. Características según el sexo (2007-2009)			
	Masculino n = 367	Femenino n = 154	Valor p [^]
No Modificables/Demográficos			
Edad en años			
Media ± DS *	67 ± 13	67 ± 13	0.8
Mediana (C1-C3) †	69 (58 - 77)	70 (59 - 78)	
Modificables			
Hipertensión arterial (%)	301 (82%)	(79.2%)	0.45
Diabetes mellitus (%)	93 (25.3%)	48 (31.1%)	0.17
Dislipidemia (%)	58 (15.8%)	30 (19.4%)	0.3
Ictus previo (%)	43 (11.7%)	15 (9.7%)	0.51
AIT** previo (%)	4 (1%)	3 (1.9%)	0.43
Coagulopatía (%)	1 (0.2%)	4 (2.5%)	0.01
FA (%) §	30 (8.1%)	12 (7.7%)	0.88
Valvulopatía (%)	7 (1.9%)	8 (5.1%)	0.04
Trombo Intracardiaco (%)	1 (0.2%)	0	0.51
Ateroma en arco aórtico (%)	2 (0.5%)	0	0.35
Estenosis Carotídea			
Mayor del 70% (%)	5 (1.3%)	3 (1.9%)	
Menor del 70% (%)	42 (11.4%)		
Anticuerpos antifosfolipídicos (%)	0	0	
Homocisteína elevada (%)	2 (0.5%)	0	0.35
Otros			
Malformación Vascular			
Aneurisma	0	0	
Malformación Arteriovenosa	3 (0.8%)	1 (0.6%)	0.84
Angioma Caveroso	0	0	
Tumor cerebral (%)	2 (0.5%)	0	0.35
Uso de anticoagulantes (%)	2 (0.5%)	6 (3.8%)	0.004
Angiopatía amiloidea (%)	0	0	
Vasculitis (%)	1 (0.2%)	0	0.51
Trauma (%)	0	0	
Simpáticomiméticos (%)	0	0	
[^] El valor p se obtuvo con las pruebas de t de Student, Mann-Whitney U, Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher según fuese apropiado * DS es desviación estándar ** AIT es Ataque Isquemico Transitorio † C1 es primer cuartil y C3 es tercer cuartil § FA es Fibrilación Auricular			

Tabla 7. Tipo de Ictus (2007-2009)

Ictus Isquémico (%)	421* (80.9%)
Infarto estriatocapsular	77
Infarto semioval	32
AIT **	14
Multiinfartos	54
Infarto cerebeloso	23
Infarto lacunar	10
Infarto de tallo	36
Infarto lobar	166
Infarto talámico/ganglios basales	21
Ictus Hemorrágico (%)	100* (19.1%)
Infarto hemorrágico	5
Hemorragia intraparenquimatosa	29
Hemorragia talámica/ganglios basales	31
Hemorragia cerebelosa	5
Hemorragia capsular	5
Hemorragia intraventricular	8
Hematoma epidural	1
Hemorragia semioval	13
Hemorragia de tallo	13
Hematoma subdural	2
* El total es mayor al número de pacientes ya que algunos casos presentaron más de un diagnóstico	
** Ataque isquémico transitorio	

ya que permite ejercer la extrapolación de sus datos hacia una realidad ecuatoriana acertada, y de esta manera, basar la evaluación y abordaje del paciente con posible diagnóstico de ictus en las características propias de la enfermedad en este medio.

Este estudio también presenta limitaciones. Las epícrisis e historias clínicas utilizadas no estaban escritas de tal manera que se enfatizaban los factores de riesgo por lo que algunos valores de las variables pueden encontrarse subestimados. Además no encontramos datos como la ingesta de alcohol, índice de masa corporal y tabaquismo, siendo estos especialmente importantes, ya que el abuso de alcohol, tabaquismo y obesidad han sido descritos como características muy prevalentes en el medio latinoamericano.^{19,20,27,28}

Por otro lado la población que acude a esta casa de salud es principalmente masculina y las mujeres están poco representadas por lo que no es posible generalizar estos datos de manera confiable a la población femenina ecuatoriana.

En Estados Unidos se estima que el ictus representará un gasto de 73.7 mil millones de dólares para finales del 2010.^{4,19} A pesar de estos costos, mucho dinero ha sido ahorrado mediante la implementación de programas edu-

cativos como la campaña llamada “Dame 5 para Ictus” organizada por el colegio de médicos de emergencia de Estados Unidos, enfocada en educar al reconocimiento de los signos más importantes del inicio del ictus.^{16,19} No existen datos que determinen el costo directo o indirecto de la enfermedad en el Ecuador, pero es correcto pensar que si se crean programas de prevención de ictus, enfocados en enfrentar los principales factores de riesgo, definitivamente se ahorrarán muchos recursos.

Se recomienda que para obtener un análisis más profundo de la epidemiología ecuatoriana en cuanto a ictus, futuras investigaciones utilicen un modelo prospectivo de estudio, evaluando las distintas variables a las que se ve expuesta la sociedad de este medio. Esto es de gran importancia, tomando en cuenta la diversidad geográfica de este país ya que incluso se ha encontrado asociación entre el padecimiento de ictus y zonas de grandes alturas.^{28,29}

Bibliografía

1. Tudor J, Andrew D, Rishi G. Pathophysiology of Acute Ischemic Stroke. *AAN* 2008; 14(6):28-45.
2. Zivin J. Approach to Cerebrovascular Diseases. In: Goldman L and Ausiello Da, Eds. *Cecil Medicine*. 23rd Edition. Philadelphia. Saunders Elsevier 2008;430-432;2701-2727.
3. Reynolds K, Lewis L. B. Nolen J. D. L, Kinney G. L, Sathya B, He J. Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-Analysis. *JAMA* 2003;289(5):579-588.
4. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update*. Dallas, Texas: American Heart Association; 2010.
5. Munshi A, Kaul S. Genetic Basis of Stroke: An Overview. *Neurol India* 2010; 58(2):185-90
6. Mackay J, Mensah G. *The Atlas of Heart Disease and Stroke: Overview*. World Health Organization Webpage 2004.
7. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes. According To Toast: Criteria Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke* 2001; 32(12):2735-2740.
8. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38 (11):2979-2984.
9. Han SW, Kim SH, Lee JY, Chu CK, Yang JH, Shin HY, et al: A New Subtype Classification of Ischemic Stroke Based on Treatment and Etiologic Mechanism. *Eur Neurol* 2007;57:96-102
10. Díez-Tejedor E, Del Brutto OH, Alvarez J; Munoz M; Abiusi G and Iberoamerican Cerebrovascular Diseases Society. Classification of the Cerebrovascular Diseases. *Rev Neurol* 2001; 33(5):455-64.

11. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke: Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1):35-41.
12. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: A Systematic Review of Incidence, Prevalence, and Stroke Subtypes. *Stroke* 2003;34:2103-2108.
13. Cruz HM, Del Brutto OH. Subtipos De Enfermedad Cerebrovascular: Análisis Del Registro De La Unidad De Ictus Del Hospital Clínica Kennedy. *Rev. Neur* 2007;16(2):77-82
14. Del Brutto OH; Mosquera A, Sanchez X, Santos J, Novoa CA. Stroke Subtypes among Hispanics Living in Guayaquil, Ecuador. *Stroke* 1993;24:1833-1836
15. Del Brutto Oh, Santibanez R Et Al. Stroke in Rural Ecuador: A Three Phase, Door-To-Door Survey. *Neurology* 2004;63(10):1974-5.
16. Schwamm L, Fayad P, Acker JE 3rd, Duncan P, Fonarow GC, Girgus M, et al. Translating Evidence In To Practice: A Decade of Efforts by the American Heart Association/American Stroke Association to Reduce Death and Disability Due To Stroke. *Stroke* 2010;41(5):1051-1065.
17. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke* 2009;40(4):1082-1090.
18. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex Differences in Stroke: Epidemiology, Clinical Presentation, Medical Care, and Outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):915–926.
19. Lloyd-Jones D, Adams R Et Al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121;E46-E215.
20. World Health Organization– WHO Global Infobase –Oct 2010.
21. Barradas J, Epstein M, Barros G, Oliveira G, Blankenburg C, Statsko K et al. Study on the Risk Factors for Stroke. *Rev Bras Clin Med,* 2009;7:171-173.
22. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Prospective Cohort Study in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Stroke.* 2005;36(7):1366-71
23. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyssönen K et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke in Middle-Aged Men. *Stroke* 2006;37(3):806-811.
24. Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk Factors For Stroke In Subjects With Normal Blood Pressure A Prospective Cohort Study. *Stroke* 2005;36(2):234-238.
25. Hankey GJ. Potential New Risk Factors For Ischemic Stroke: What Is Their Potential? *Stroke* 2006;37;2181-2188.
26. Moncayo J, Devuyt G, van Melle G, Bogousslavsky J. Coexisting causes of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2000;57:1139–1144.
27. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH et al. Dose-Response Relationship between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. *Stroke* 2008;39(9):2439-2443.
28. Howard VJ, Cushman M, Pulley L, Gomez G, Go R, Prineas R, et al.. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design. *Neuroepidemiology* 2005;25(3):135-43
29. Ortiz E, Ojeda O Et Al. Accidente Cerebrovascular En Poblaciones Situadas A Grandes Alturas: Revisión Y Análisis De Los Factores De Riesgo. *Rev. Neurol* 2008;17(1-3).

Carbamazepina y Valproato de Magnesio en el tratamiento de la Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial de debut

Dr. Guillermo Toledo Sotomayor; Dr. René Andrade Machado; Dra. Ariadna perez Montoto;
Dra. Anabel Rodríguez Dieguez; Dra. Arlety García Espinosa; Dra. Angela Susana Borges González

Resumen

Introducción: La Epilepsia del Lóbulo Temporal mesial es la epilepsia focal más frecuente del adulto. No existen estudios sobre eficacia, efectividad y tolerabilidad de la Carbamazepina y el Valproato de Magnesio en esta. **Objetivo:** Comparar la eficacia clínica y tolerabilidad de la Carbamazepina y el Valproato de Magnesio en el síndrome de Epilepsia del Lóbulo temporal medial al debut. **Método:** Se efectuó un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, con Carbamazepina y Valproato de Magnesio en pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal mesial. Los pacientes fueron seguidos por un 1 año. Se aleatorizaron 56 pacientes, 43 entraron al estudio cruzado y lo concluyeron 33. Se evaluó eficacia, efectividad y tolerabilidad de las drogas. **Resultados:** La eficacia terapéutica del Valproato fue mayor que la de la Carbamazepina luego del estudio cruzado, con una reducción de la tasa de crisis/mes de 7,9 a 2,6 ($p = 0,02$). Ninguna de los dos antiepilépticos disminuyó los niveles de gravedad de la depresión significativamente. Los pacientes con Valproato presentaron al año mejoría de más del 20 % de la calidad de vida ($p < 0,01$). El número de pacientes con efectos adversos no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos ($p > 0,05$), aunque el Valproato produjo una mayor variedad de reacciones adversas. **Conclusión:** La eficacia y efectividad del Valproato es superior a la Carbamazepina en pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal mesial de debut, aunque fue menos tolerado.

Palabras Claves: Epilepsia del Lóbulo Temporal mesial, carbamazepina, valproato, eficacia, efectividad, tolerabilidad.

Summary

Introduction: Mesial Temporal Lobe Epilepsy is the most frequent symptomatic focal epilepsy in adults. We do not know any prospective study which compares the efficacy and effectiveness of carbamazepine and valproic acid in this group of patients. **Objective:** to compare the efficacy, effectiveness and tolerability of Carbamazepine and Valproic Acid in patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Methods:** We conducted a prospective, controlled and randomized study of parallel groups in patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy at onset. The patients were followed-up for one year. Fifty six patients were recruited. Forty three patients participated in a cross-over study and only thirty three concluded it. We evaluated the efficacy, effectiveness and tolerability of two antiepileptic drugs. **Results:** After cross-over, the efficacy of Valproic Acid was superior to Carbamazepine reducing seizure frequency from 7,9 to 2,6 seizure by month ($p = 0,02$). None of antiepileptic drug were associated with an improving in Hamilton scale. Treatment with valproic Acid improved the quality of life by 20 % after a year of treatment ($p < 0,01$). The number of patients with side effects was not significant statistically. **Conclusion:** The effectiveness and efficacy of Valproic Acid in patients with mesial Temporal Lobe Epilepsy at onset is superior to carbamazepine although it is less tolerated.

Key words: Mesial Temporal Lobe Epilepsy, Carbamazepine, Valproic Acid, effectiveness, tolerability and efficacy.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

La Epilepsia del Lóbulo Temporal mesial (ELTm) es la más frecuente de las epilepsias en el adulto. La ILAE en el año 2006 estableció las guías de tratamiento de las epilepsias y encontró que no existen estudios con nivel de recomendación A o B relacionados con la eficacia y efectividad de los antiepilépticos en monoterapia inicial en esta enfermedad.¹ Para el presente estudio se buscó evidencia adicional en las bases de datos Cochrane and Pub-med con los siguientes descriptores utilizados en

inglés y español: Epilepsia, lóbulo temporal, epilepsia mesial temporal, ensayo clínico, monoterapia, Carbamazepina o Valproato; buscando en todos los campos, limitado a estudios controlados aleatorizados en humanos. Se hallaron tres estudios con estas características que examinaban la eficacia y efectividad de la monoterapia inicial con Carbamazepina o Valproato en las crisis parciales complejas, pero ninguno de ellos valoró la ELTm atendiendo a su expresión sindrómica, al control de crisis, repercusión en la calidad de vida y estado de ánimo.^{2,3-7}

Instituto de Neurología y Neurocirugía
Calle 29 y D, Vedado, Plaza
Ciudad de la Habana, Cuba

Correspondencia
René Andrade Machado
Almenares 105 entre san Isidro y Tejar, Managua, Arroyo Naranjo
Ciudad de la Habana, Cuba.
Dirección electrónica: rene@inn.sld.cu o arletygarcia@infomed.sld.cu

Con la presente investigación pretendimos comparar la eficacia y la efectividad de la Carbamazepina y el Valproato de Magnesio en un grupo de pacientes con este síndrome al debut, durante un año de seguimiento con un esquema flexible que simula la práctica clínica habitual.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y con grupos paralelos durante un año. Cuando un paciente no toleró un medicamento o este no fue eficaz se inició terapia con el medicamento alternativo de la lista aleatoria (estudio cruzado). Los pacientes que reunieron los criterios diagnósticos de Síndrome de ELTm al debut según la ILAE⁸ fueron de la Consulta de Orientación y Clasificación de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INN).

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años y menores de 60 años con diagnóstico de ELTm de debut sin tratamiento antiepiléptico previo que estuviesen de acuerdo en participar en el estudio previa firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión: los que no otorgaron el consentimiento para participar, cuando se diagnosticó una causa distinta que explicar a la epilepsia, o cuando existían enfermedades comórbidas.

Diseño del estudio: Fase de aleatorización: Los pacientes fueron aleatorizados con una lista aleatoria, construida por el programa estadístico Statistic versión 6.0. Comenzó la investigación un total de 56 pacientes, de ellos 29 fueron asignados al grupo de Carbamazepina (CBZ) y 27 al grupo de Valproato de Magnesio (VLP Mg) (Grupo de Intención de Tratar). Abandonaron el estudio 13 pacientes, 5 del grupo de CBZ y 8 del de VLP Mg,

quedando un total de 43 pacientes. Las causas que motivaron el abandono fueron: 2 pacientes no aceptaron el diagnóstico de la enfermedad, 7 pacientes no asistieron a consulta durante la etapa de incremento de la dosis, 1 paciente fue diagnosticado con metástasis cerebral como causa de su epilepsia y en 3 pacientes no precisamos la causa de abandono. La tasa de abandono terapéutico no fue significativamente diferente entre ambos grupos (test de probabilidad exacta de Fisher; $p = 0,34$).

Fase de seguimiento: Varios de los 43 pacientes restantes fueron cambiados de grupo de aleatorización (Estudio cruzado). Las causas del cambio fueron las siguientes: no se logró el control de las crisis, aparecieron efectos adversos importantes y/o complicaciones neuropsiquiátricas con el tratamiento, o se perdió la eficacia de la DAE. En esta fase del estudio, los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: 21 asignados al grupo de CBZ y 22 al de VLP Mg. De ellos, 9 pasaron del grupo de CBZ al de VLP Mg y 11 en forma inversa. El seguimiento se realizó a 26 pacientes asignados a la CBZ y 17 al VLP Mg.

Seguimiento durante el estudio cruzado: En esta etapa, salieron del protocolo 10 pacientes, 5 de cada grupo. Las razones que motivaron el abandono fueron la pérdida de la eficacia de la DAE o la no tolerabilidad. En estos casos, la tasa de abandono terapéutico tampoco fue significativa entre los grupos (probabilidad exacta de Fisher $p = 0,61$). Terminaron el estudio un total de 33 pacientes, 21 en el grupo de CBZ y 12 en el de VLP Mg.

Procedimientos con los pacientes: En la primera consulta se le realizó al total de pacientes ($n=56$) una historia clínica. Se determinó la tasa o frecuencia de crisis en los tres meses previos a esta primera consulta,

Tabla 1. Calidad de vida al inicio y luego del estudio cruzado según grupo de aleatorización.

Carbamazepina	Media (DE) [Rango] al inicio	Media (DE) [Rango] al año
Preocupación por las crisis	30,9 (23,3) [0-90]	42,5 (29,2) [0-95]
Calidad de vida Global	54,4 (19,8) [15-100]	64,5 (17,1) [35-100]
Bienestar	48 (16,9) [12-96]	58 (23,4) [24-100]
Energía y Fatigabilidad	48,8 (12,4) [25-80]	58,9 (19,8) [30-95]
Cognición	40,2 (21,4) [8,9-77]	44,5 (22,7) [26,7-94]
Efectos de las DAE	99,1 (4,2) [80,6-100]	57,8 (35,0) [0-100]**
Funcionamiento social	49,7 (33,8) [0-100]	63,7 (34,6) [0-100]
Calidad de Vida total	45,8 (16,5) [14-77]	51,1 (15) [27,6-81]
Valproato de Magnesio		
Preocupación por las crisis	49 (33) [0-100]	70 (23,5) [17-100]**
Calidad de vida Global	71,1 (18,3) [35-100]	70,9 (21,4) [30-100]**
Bienestar	59,8 (24,5) [24-100]	65,5 (18,8) [36-92]***
Energía y Fatigabilidad	60,4 (23,9) [20-100]	70 (18,2) [40-100]***
Cognición	51,2 (28,7) [2-100]	57 (31,2) [0-100]
Efectos de las DAE	99,3 (31,6) [0-100]	79,8 (21,2) [44,4-100]**
Funcionamiento social	68,4 (31,2) [10-100]	80,5 (23,9) [20-100]
Calidad de Vida total	58,4 (19,4) [28,8-93]	68 (20,1) [21,3-93]***

Test estadístico: Wilcoxon Matched Pair Test. Los asteriscos se refieren a los valores de significación estadística. ** $p \leq 0,05$, *** $p < 0,01$

Tabla 2. Pacientes con efectos adversos según grupo de aleatorización

Efectos adversos	Grupo de medicamento			
	Carbamazepina n (%)		Valproato de Magnesio n (%)	
	Intención de tratar	Estudio cruzado	Intención de tratar	Estudio cruzado
Sí	16 (55,2) *	3 (11,5) *	18 (66,6) *	6 (35,3) *
No	13 (44,8)	23 (88,5)	9 (33,4)	11 (64,7)

Los asteriscos significan el valor de probabilidad: Chi 2 = 2,3, GL= 1 * p > 0,05. Los porcentajes están calculados con relación al total de pacientes de cada grupo según el momento del estudio: Inicio: (CBZ) n=29, (VLP Mg) n = 27. Después del estudio cruzado: (CBZ) n=26, (VLP Mg) n=17.

definiéndose este período de tiempo en nuestro estudio como periodo basal. Se les aplicó Test de Hamilton para evaluar la gravedad de la depresión y Cuestionario de Calidad de vida QOLIE – 31. Indicamos un electroencefalograma (EEG). Se les indicó Resonancia Magnética Nuclear (RMN) como protocolo mínimo de evaluación de epilepsia y analítica sanguínea. Se remitieron los pacientes para evaluación neuropsicológica.

Procedimientos con los pacientes (grupo de intención de tratar): Una vez que a los pacientes se les indicó una u otra DAE, se procedió a iniciar el tratamiento con dosis mínima de 10mg/Kg/día (300mg/día) para la CBZ (tabletas de 200 mg) y 30mg/Kg/día (570mg/día) para el VLP Mg (tabletas de 190 mg). Las dosis se incrementaron cada 15 días hasta la dosis máxima tolerada. En el caso de la CBZ se monitorearon los niveles plasmáticos de la droga. No se realizó con el VLP Mg por no contar con esta posibilidad.

Procedimientos con los pacientes (estudio cruzado): En este período la dosis del nuevo medicamento se in-

crementó al igual a como se hizo durante el período de intención de tratar.

Los pacientes fueron seguidos en consulta cada 15 días, recogiendo la presencia o no de crisis, la frecuencia y características de las mismas. Se indagó acerca del estado de ánimo, eventos relacionados con la salud y la posible aparición o no de efectos adversos. Si el paciente logró una respuesta adecuada se mantuvo con esta dosis; si esto no ocurrió se prosiguió el incremento hasta la dosis máxima tolerada. Los pacientes podían asistir a consulta cuando tuvieran recurrencia de crisis o efectos adversos por la medicación.

En cada fase del estudio se evaluó la tasa de crisis y la tasa de abandono terapéutico. Se les realizó hemoquímica, se les aplicó el Test de Hamilton y el cuestionario QOLIE-31 al año de tratamiento. Aquellos pacientes que no respondieron a ninguna de las dos DAE fueron considerados como falta de respuesta al tratamiento y se excluyeron del protocolo, también a aquellos que no toleraron el fármaco o en los que se perdió la eficacia.

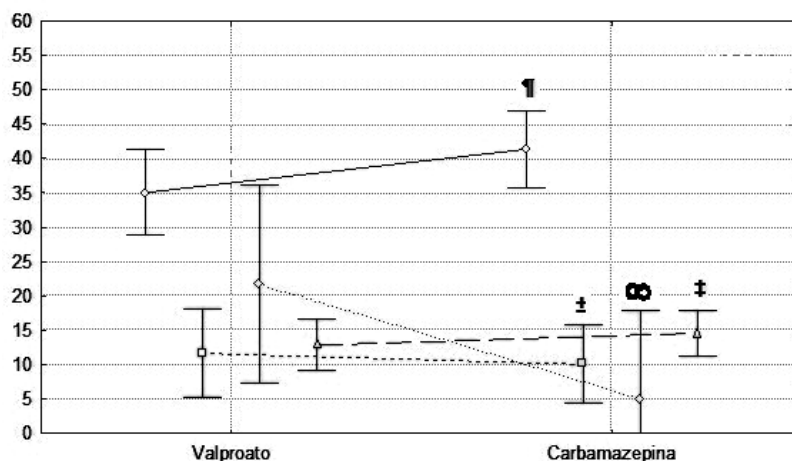


Gráfico 1: Variables neurobiológicas al debut de la enfermedad según grupo de aleatorización.

Anova one-way Wilks Lambda = 0,8, F (4,38)= 2,2 , p = 0,08

▲ edad

▲ Escala de Hamilton

± tasa de crisis por mes

∞ tiempo de evolución con la epilepsia

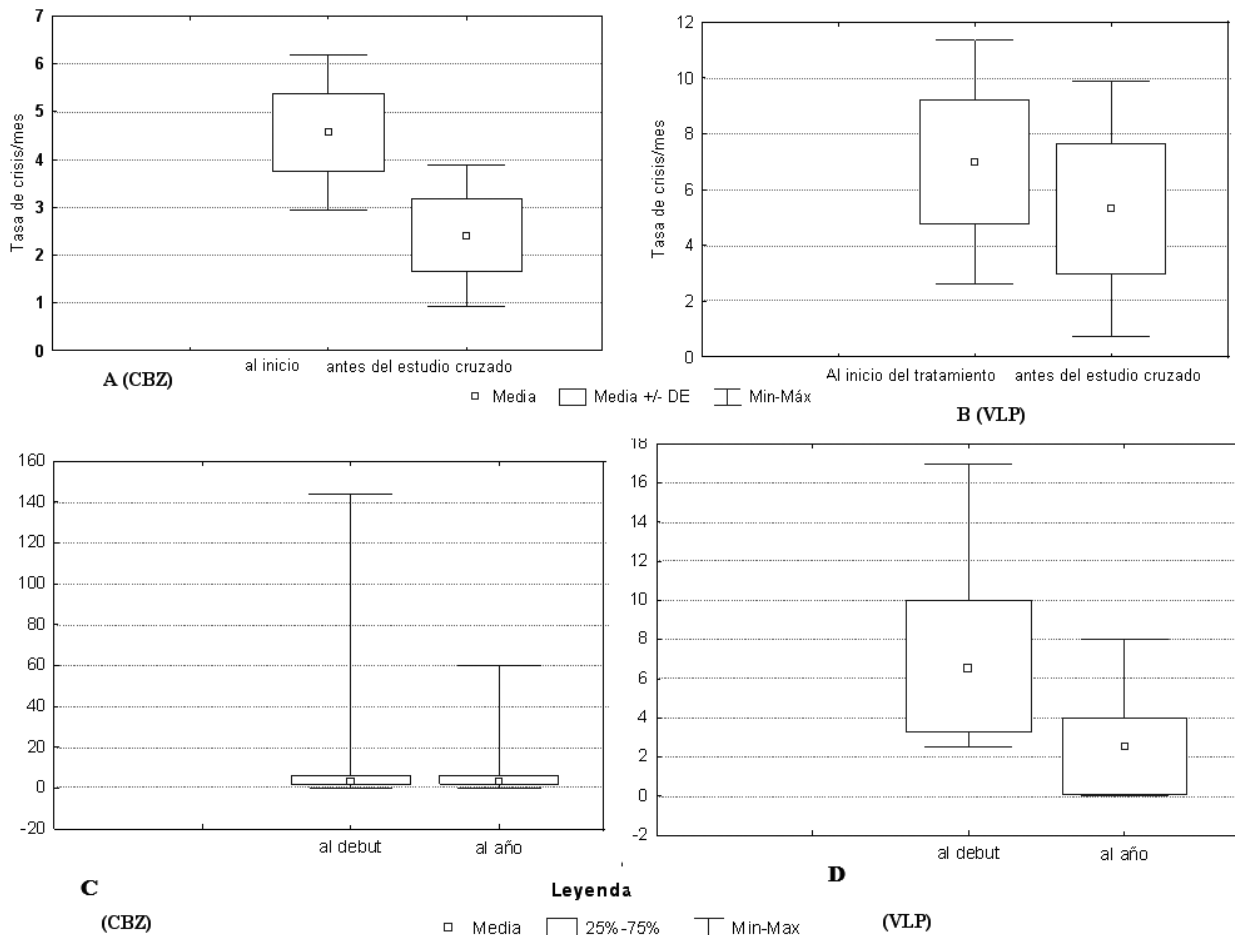


Gráfico 2. Tasa de crisis por mes según antiepilépticos en el Grupo de Intención de Tratar y al finalizar el estudio.

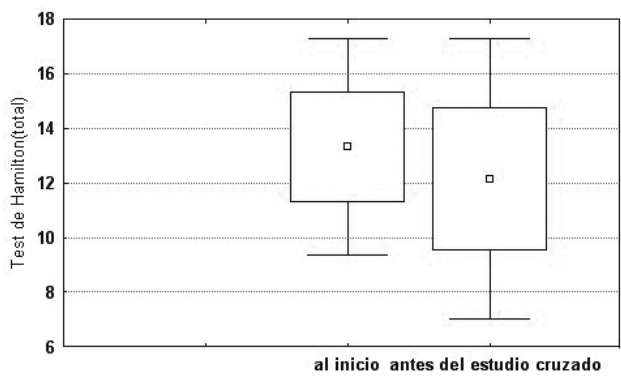
A) N = 29: Wilcoxon Matched test $p = 0,44$ (inicio $4,5 \pm 3,3$ [3-6,2], antes del estudio cruzado $2,4 \pm 2,6$ [1-3,9]). B) N = 26: Wilcoxon Matched test $p = 0,94$ (inicio $7,9 \pm 8,6$ [2,3-11,8], antes del estudio cruzado $5,3 \pm 8,4$ [0,4-10]). C) N = 21: Wilcoxon Matched test $p = 0,84$ (inicio $13,3 \pm 32,5$ [0,2-144], al año $9,3 \pm 17,3$ [0-60]). D) N = 12: Wilcoxon Matched test $p = 0,22$ (inicio $7,9 \pm 4,9$ [2,5-17], al año $2,6 \pm 2,5$ [0-8]) Escala NDDI-E

Definición de términos:

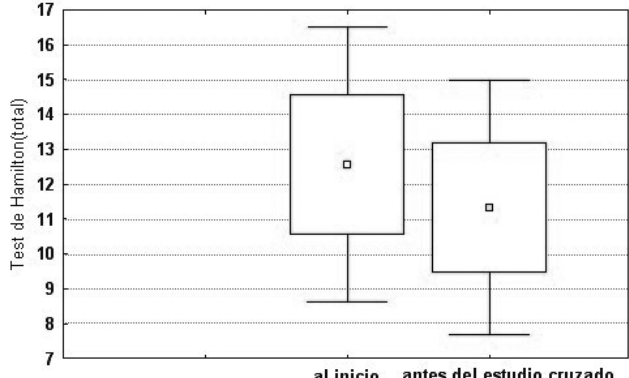
- Eficacia Terapéutica: Reducción mayor o igual a un 50% del número de crisis.
- Efectividad: Reducción mayor o igual a un 50% del número de crisis, más una mejoría en dos o más niveles de gravedad en el Test de Hamilton, o el paso a categoría “sin depresión”, y la no afectación de la calidad de vida, o una mejoría del 20% en el puntaje total de la misma, sin la presencia de efectos adversos.
- Tasa de crisis: Número de crisis / mes.
- Fallo Terapéutico: Número de pacientes que suspenden el tratamiento por efectos adversos, por no tolerabilidad de la DAE o en los que no se logra disminuir más de un 50% la tasa de crisis.
- Variables neurobiológicas: Incluye la edad, tiempo de evolución de la epilepsia, tasa de crisis y puntaje total del Test de Hamilton.

Análisis estadísticos

Los datos fueron incluidos en una base de datos en Statistic versión 6.0. Las variables cuantitativas continuas fueron analizadas mediante el test de Student, para análisis multivariados a variables cuantitativas continuas, utilizamos las mediciones repetidas de ANOVA (Wilk Lamda) con F de entrada de 3,5. Para la comparación de variables cuantitativas discontinuas se utilizó la estadística no paramétrica, test U de Mann y Whitney. Para realizar el análisis del tiempo necesario para alcanzar el control de crisis y la proporción de pacientes libre de crisis al año por medicamentos, utilizamos el análisis de supervivencia (curvas de Kaplan y Meier y la Regresión (Cox) de riesgo proporcional [Test Gehan Wilcoxon]). Cuando se quiso conocer el riesgo relativo de causar determinado efecto adverso se utilizó la Regresión Logística. Las comparaciones del control de crisis se analizaron atendiendo a las diferencias entre la proporción de efectos adversos causados por medicamentos y la proporción de

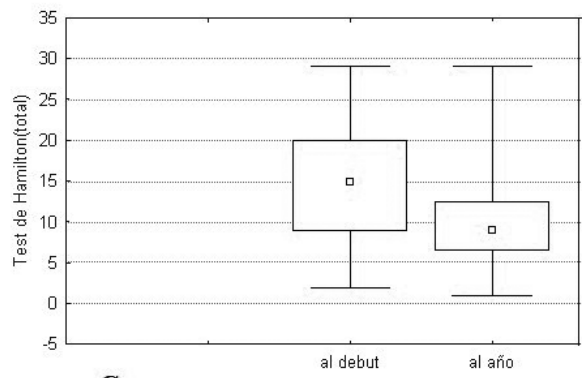


A (CBZ)

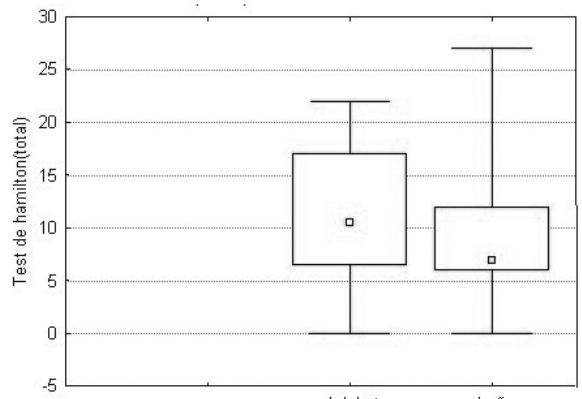


B (VLP)

Leyenda
 □ MEDIA □ MEDIA+/-DE ⊏ Min-Máx



C (CBZ)



D (VLP)

Leyenda
 □ Media □ 25%-75% ⊏ Min-Máx

Gráfico 3. Cambios en la gravedad de la depresión en el Grupo de Intención de Tratar y después del estudio cruzado

A) N = 29: Wilcoxon Matched test p = 0,56 (inicio 13,3±8,1[9-17], antes del estudio cruzado 12,1 ±9,4 [7-17]). B) N = 26: Wilcoxon Matched test p = 0,69 (inicio 12,6± 8,02 [9-17], antes del estudio cruzado 11,3 ± 7,2 [8-15]). C) N = 21: Wilcoxon Matched test p = 0,04 (al debut 15,1±8,2[2-29], al año 10,4 ±7,1 [1-29]). D)N = 12: Wilcoxon Matched test p = 0,44 (al debut 11,4± 7,2 [0-21], al año 9,3 ± 7,6 [0-27])

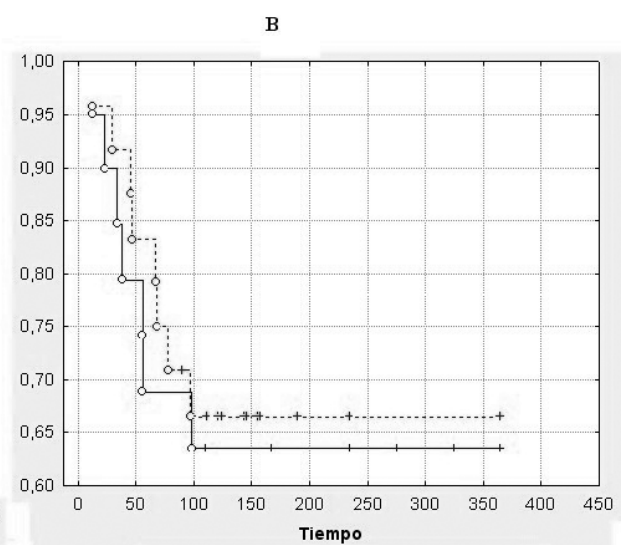
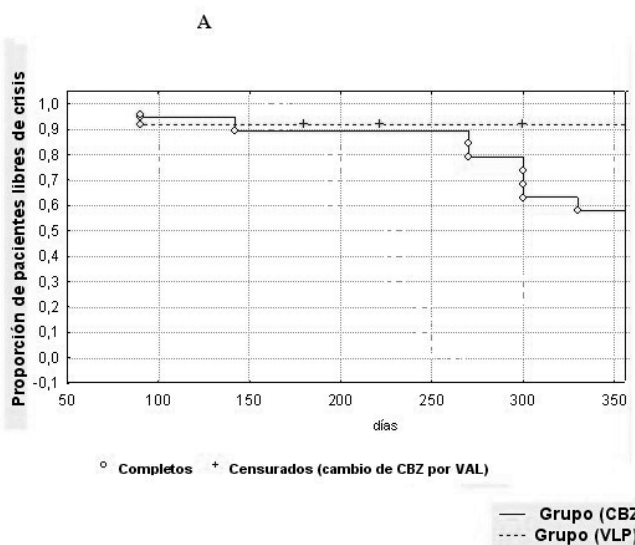


Gráfico 4: Proporción de pacientes libres de crisis en el Grupo de Intención de Tratar y en el Estudio Cruzado.

A) Test de Gehan-Wilconxon = 2,36; p = 0,004
 B) Test de Gehan-Wilconxon = -0,36; p = 0,84

La línea de puntos indica tratados con Valproato y la continua pacientes tratados con carbamazepina. + indica pacientes que salieron del estudio y el () pacientes que llegaron al final del estudio

eficacia de pacientes que mejoraron sus crisis en más de un 50 % según los medicamentos utilizados (diferencias de proporciones T-test). En todos los casos aceptamos como significativos niveles de $p \leq 0,05$.

Resultados

En el Gráfico 1 puede apreciarse que al inicio del estudio, ambos grupos eran homogéneos en cuanto a la edad, tiempo de evolución de la epilepsia (años), tasa de crisis por mes y puntaje total del Test de Hamilton ($p=0,8$).

Grupo de Intención de Tratar (GIT):

En el Gráfico 2 (A y B) se muestra que, a pesar de existir una disminución en la media de la tasa de crisis/mes en ambos grupos de aleatorización, esto no fue estadísticamente significativo (Gráfico 2 A: CBZ [$p = 0,44$] y gráfico 2B VLP [$p = 0,94$]). La tasa de abandono terapéutico tampoco fue estadísticamente significativa para ninguno de los dos grupos (Test de probabilidad exacta de Fisher; $p = 0,34$).

Estudio Cruzado:

En el Gráfico 2 (C y D) se muestra la comparación de la tasa de crisis/mes al inicio y al año de tratamiento en los pacientes que culminaron el estudio (se incluye en cada grupo, aquellos con tolerancia de la DAE desde el inicio y los que se añadieron luego del cruce). Se comprueba que los pacientes tratados con VLP Mg (2 D) sí presentaron una marcada disminución de la media de la tasa de crisis/mes: de $7,9 \pm 4,9$ a $2,6 \pm 2,5$, diferencia que alcanzó significación estadística ($p=0,02$). La tasa de abandono terapéutico tampoco fue estadísticamente significativa entre los grupos (probabilidad exacta de Fisher $p = 0,61$).

En el Gráfico 3 (A y B) se muestran los cambios en la gravedad de la depresión en el GIT (puntaje total del Test de Hamilton). Se constata que en el grupo asignado a la CBZ se logró una disminución discreta de la media: de $13,3 \pm 8,1$ a $12,1 \pm 9,4$. En los pacientes tratados con VLP Mg se aprecia una reducción de la media: de $12,6 \pm 8,02$ a $11,3 \pm 7,02$ y del rango, sin que estos cambios resultaran estadísticamente significativos ($p=0,54$ en la CBZ y $p=0,69$ para VLP Mg).

Estudio cruzado:

Al analizar el gráfico 3 C y D (pacientes que completaron un año bajo tratamiento) los asignados a la CBZ (3 C) mostraron una disminución significativa de la media del puntaje total del Test de Hamilton: de $15,1 \pm 8,2$ a $10,4 \pm 7,1$ ($p=0,04$). Por su parte, los pacientes del grupo de VLP Mg (3 D), presentaron una ligera disminución en los valores del Test: de $11,4 \pm 7,2$ a $9,3 \pm 7,6$, lo que no fue estadísticamente significativo ($p=0,44$). Ninguna de las dos DAE logró reducir los niveles de gravedad de la depresión.

En la Tabla 1 se comparan las puntuaciones de los distintos dominios de la Escala de Calidad de Vida en los grupos estudiados, al inicio del estudio y al año (pacientes en el estudio cruzado), a los pacientes que salieron del estudio no se le realizaron Escalas de Calidad de Vida evolutivas. Analizando la tabla se comprueba que en el grupo de la CBZ se constató solo un empeoramiento en los valores de la media de la percepción de los efectos adversos de la medicación antiepiléptica: de $99,1 \pm 4,2$ a $57,8 \pm 35$, diferencia que fue significativa estadísticamente ($p < 0,05$). Por el contrario, en los pacientes tratados con VLP Mg sí se obtuvo una mejoría en varios de los dominios (preocupación por las crisis, calidad de vida global, bienestar, energía vs fatigabilidad, y efecto de las DAE, así como en el puntaje total de la escala al año) todos con evolución hacia la mejoría, valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$ y $p < 0,01$).

La Gráfica 4 representa las curvas de Kaplan-Meier para los grupos de aleatorización en el Estudio Cruzado (Figura A) y en el Grupo de Intención de Tratar (Figura B). Puede verse en el estudio cruzado que la proporción de pacientes libres de crisis fue significativamente mayor en los tratados con VLP de Mg ($p = 0,004$). Sin embargo, en el Grupo de Intención de Tratar, la proporción de pacientes libres de crisis fue similar para ambos medicamentos ($p = 0,84$).

Análisis de la tolerabilidad.

El número de pacientes con efectos adversos no fue diferente estadísticamente entre ambos grupos de tratamiento ($p > 0,05$) (Tabla 2). En el Grupo de Intención de Tratar, al comparar los efectos adversos de los pacientes asignados al Valproato de Magnesio, con respecto a los tratados con Carbamazepina, se observa que los primeros presentaron un porcentaje mayor de efectos adversos sobre el sistema endocrino-metabólico ($94,1\%$ vs $5,9\%$) y gastrointestinal ($86,5\%$ vs $33,5\%$). La proporción de estos efectos en cada uno de estos sistemas alcanzó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Después del estudio cruzado, los pacientes que se encontraban en régimen terapéutico con Valproato de Magnesio manifestaron también mayor porcentaje de efectos adversos sobre los sistemas gastrointestinal ($63,6\%$ vs $36,4\%$) y endocrino-metabólico (100% vs 0%) con relación a los tratados con Carbamazepina, diferencia que alcanzó significación estadística ($p < 0,05$). En este período solo un paciente tuvo eritema y estaba en régimen de Carbamazepina.

No encontramos que el riesgo relativo de depresión alternativa, el fenómeno de normalización forzada y la severidad del riesgo suicida, se incrementara en los pacientes estudiados a causa de los medicamentos utilizados. (Intervalos de confianza que pasan por 1 o $p > 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 3. Efectos adversos por sistemas en el Grupo de intención a Tratar y luego del estudio cruzado.

Efectos adversos por sistemas	GIT		Estudio cruzado		Total n (%)
	CBZ n (%)	VLP Mg n (%)	CBZ n (%)	VLP Mg n (%)	
Sistema Nervioso Central	19 *		7 *		
Diplopía	3 (15,8)				3 (11,4)
Parkinsonismo				1 (14,3)	1 (3,8)
Psicosis				1 (14,3)	1 (3,8)
Cefalea	2 (10,5)	3 (15,8)	1 (14,3)		6 (22,8)
Ataxia, temblor y vértigo	4 (21)	2 (10,5)	1 (14,3)		7 (26,9)
Disartría			1 (14,3)		1 (3,8)
Insomnio		1 (5,3)			1 (3,8)
Somnolencia	3 (15,8)	1 (5,3)	2 (3,6)		6 (22,8)
Subtotal	12 (63,2)	7 (36,8)	5 (71,4)	2 (28,6)	26 (100)
Sistema gastrointestinal	22 ***		11 **		
Constipación	1 (4,5)			1 (9,1)	2 (6,1)
Diarrea		2 (9)			2 (6,1)
Anorexia		3 (13,5)		1 (9,1)	4 (12,2)
Epigastalgia, náuseas y vómitos	2 (9)	14 (63,6)	4 (36,4)	5 (45,5)	25 (75,5)
Subtotal	3 (13,5)	19 (86,5)	4 (36,4)	7 (63,6)	33 (100)
Sistema Endocrino-Metabólico	17 ***		4 **		
Acné, alopecia, edemas	1 (5,9)	6 (35,3)		2 (50)	9 (42,9)
Aumento de peso		5 (29,4)		2 (50)	7 (33,3)
Trastornos menstruales		3 (17,6)			3 (14,3)
Perdida de libido		1 (5,9)			1 (4,8)
Aumento de enzimas hepáticas		1 (5,9)			1 (4,8)
Subtotal	1 (5,9)	16 (94,1)		4 (100)	21 (100)
Inmunológico	8 **		1 *		
Eritema	1 (12,5)				1 (11,2)
Eritema (Lupus-like)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (100)		3 (33,3)
Stevens-Johnson	4 (50)	1 (12,5)			5 (55,5)
Subtotal	6 (75)	2 (25)	1 (100)	0 (0)	9 (100)

Los porcentajes están calculados con relación al total de efectos adversos por sistemas. Las diferencias están calculadas atendiendo a la proporción de efectos adversos por sistemas según medicamentos. Los asteriscos significan el valor de probabilidad: * $p > 0,05$; ** $p \leq 0,05$; *** $p < 0,01$.

Tabla 4. Complicaciones neuropsiquiátricas luego del estudio cruzado según grupo de aleatorización.

Complicación neuropsiquiátrica	Carbamazepina	Valproato de Magnesio
Depresión alternativa OR (IC) p	9 (1;1,2) *	7 (1;1,4) *
Normalización forzada OR (IC) p	17 (1;1,4) *	11 (2;2,3) *
Gravedad de Riesgo Suicida OR (IC) p	2 (1;1,4) *	3 (2;3) *

Los asteriscos significan el valor de probabilidad * $p > 0,05$.

Prueba estadística Regresión Logística: OR significa Riesgo relativo, (IC) intervalo de Confianza

En la Tabla 5 se muestra que en los tratados con VLP Mg, la droga logró una marcada efectividad con reducción de más del 50 % de las crisis en un 58 % de los pacientes, acompañándose esto de una mejoría mayor del 20 % en la calidad de vida y en la gravedad de la depresión. Las diferencias fueron significativas en comparación a las producidas por la Carbamazepina (cambios en la Calidad de Vida y la eficacia terapéutica).

Discusión

En la presente investigación se utiliza una dosificación e incremento de dosis flexibles, se realizó cambio terapéutico por falta de eficacia o no tolerabilidad simulando lo que se hace en la práctica clínica diaria. Hemos tenido en cuenta tanto a los pacientes que ingirieron alguna dosis de medicamento como los que terminaron el estudio. Los criterios de entrada y de salida no fueron forzados y se expusieron claramente. Analizamos la efi-

ca, la efectividad, y la tolerabilidad de las dos drogas. Se realizó el estudio cruzado por la existencia de una n pequeña, no obstante según las indicaciones de la ILAE para probar eficacia y tolerabilidad de un fármaco anti-epiléptico la n debe ser al menos de 10 satisfaciendo nuestro estudio esta especificación.^{5,9}

Al comienzo del estudio los dos grupos eran homogéneos en cuanto al sexo, la edad, el tiempo de evolución de la epilepsia, la tasa de crisis/ mes y el puntaje total del test de Hamilton.

El estudio mostró que la eficacia terapéutica lograda con el VLP Mg fue mayor que con la CBZ. En el estudio cruzado se hizo ostensible la superioridad del VLP Mg para lograr reducir las crisis en más de un 50 %. El potente efecto gabaérgico del VLP Mg que no posee la Carbamazepina, pudiera explicar el mayor efecto de este último sobre el control de las crisis.^{4,5,10-17} La ELT m es

Tabla 5. Mejoría clínica según grupo de aleatorización después del estudio cruzado.ación.

Criterios / medicamento utilizado	Eficacia terapéutica	Reducción del puntaje de Hamilton en dos o más niveles	Mejoría > 20 % de Calidad de vida
Valproato de Magnesio	7 (58 %) **	4 (33, 3 %)	8 (66, 7 %) ***
Carbamazepina	5 (23 %)	7 (33, 3 %)	4 (19 %)

Los asteriscos significan el valor de probabilidad: ** $p \leq 0,05$; *** $p < 0,01$. Los porcentajes se calcularon con relación al total de pacientes de cada grupo que finalizó el estudio: (CBZ) $n = 21$; (VLP Mg) $n = 12$

considerada refractaria al tratamiento medicamentoso, quizás los pacientes que mejoraron con el tratamiento represente formas benignas de la enfermedad.¹⁸⁻²³

La depresión es el desorden psiquiátrico más frecuentemente identificado en pacientes con epilepsia y se conoce que incrementa el riesgo de suicidio y empeora la calidad de vida.²⁴ Ninguno de los medicamentos usados mejoró significativamente la gravedad de la depresión, por lo que no deben usarse como terapia antidepressiva en estos pacientes, a pesar de su conocido efecto neuromodulador en el estado de ánimo, véase que los pacientes se mantuvieron en el mismo rango de gravedad dentro de la escala de Hamilton aunque con discretas mejorías.

La CBZ empeoró la calidad de vida al referir un empeoramiento en la percepción de los efectos de la medicación. Por el contrario, los pacientes tratados con VLP Mg sí mostraron cambios en varios de los dominios, todos con evolución hacia la mejoría. Esta mejoría puede guardar relación con el mayor control de las crisis que presentó este grupo.²⁵⁻²⁶

Aunque el número de efectos adversos efectos adversos no fue diferente entre ambos grupos de tratamiento, la proporción de aparición de reacciones adversas fue mayor para el grupo de enfermos que recibió tratamiento con VLP Mg. Con esta aparecieron un número importante de reacciones adversas sobre los sistemas endocrino-metabólico y gastrointestinal. Mientras tanto, las reacciones inmunológicamente mediadas como el Steven Johnson, y el eritema, se reportaron con más frecuencia en los pacientes tratados con CBZ, efectos adversos que se han descrito en múltiples series, aunque en el estudio SANAD no se encontró diferencias en este aspecto entre los medicamentos usados.²⁷⁻³³

Los cambios en la frecuencia de crisis tuvieron significación clínica y para la percepción de salud del paciente. Nosotros establecimos como criterio de mejoría, lograr el control en más de un 50% de las crisis, mejorar la calidad de vida al menos un 20% y cambiar la gravedad de la depresión a niveles que determinen menos complicaciones y riesgo suicida para el paciente. Así constatamos que aunque el VLP produce iguales cambios en la gravedad del trastorno afectivo que la CBZ, cuando es

tolerado, es más efectivo en el control de crisis y mejora más la calidad de vida que la CBZ.

Bibliografía

1. Glauser TA, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
2. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382-9.
3. Matson RH, Cramer JA, Colling JF, et al. Comparison of carbamazepine, Phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-151.
4. Lux S, Kurthen M, Helmstaedter C, et al. The localizing value of ictal consciousness and its constituents function: a video-EEG study in patients with focal epilepsy. *Brain* 2004; 125: 2691-8.
5. Glauser TA, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
6. Matson RH, Cramer JA, Colling JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondary generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-771.
7. Privitera MD, Brodie MJ, Matson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S, for the EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:165-175.
8. Heinz-Gregor W, et al. ILAE Commission Report: Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(6): 695-714.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The

- SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalized and unclassified epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 24; 369(9566): 1016-1026.
10. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg* 2005; 82: 220-7.
 11. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357-62.
 12. Semah F, Picot M-C, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 2005; 57: 1256-62.
 13. Fisher RS, van Emde BW, Blumer W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
 14. Foldavary N. Symptomatic focal epilepsies. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: Principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007. P. 467-474.
 15. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord* 2009; 3: 125-32.
 16. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2004; 2: 347-356.
 17. Marson A, Jacoby A, Jhonson A, et al. Immedited versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 35: 2007-13.
 18. Engel Jr J, Pedley T, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd ed., vols. 1-3. Philadelphia: Wolters Kluwers/ Lippincot Williams & Wilkins; 2007.
 19. Engel J Jr, Williamson P, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy, a comprehensive textbook*. New York: Raven Press, 2007: 2417-2.
 20. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49:1230-8.
 21. Velis D, Plonin P, Gotman J, et al. Recommendations regarding the requirements and applications for long term recording in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 379-84.
 22. Zaveri HP, Duckrow RB, de Lanerolle NC, et al. Distinguishing subtypes of temporal lobe epilepsy with background hippocampal activity. *Epilepsia* 2001; 42: 725-32.
 23. Wieser HG, Williamson P. Ictal semiology. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 2005:161-7.
 24. Glosser G, Zwil AS, Glosser DS, et al. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 8: 53-8.
 25. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, et al. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of Psychiatric complications. *Epilepsia* 2008; 39(5): 478-86.
 26. Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behav* 2004; 5: 97-80.
 27. Jacoby A, Baker GA. Quality of life trajectories in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy & Behav* 2008; 12: 557-71.
 28. Losher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2008; 50: 123-42.
 29. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 24; 369(9566): 1000-1015.
 30. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, et al; the American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsivant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007; 8: 1249-50.
 31. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 39: 579-584.
 32. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 329: 1383-88.
 33. Zaccara G, Franciotta d, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1233-44.

Propuesta Pedagógica para la Compensación de la Memoria Viso-espacial en Pacientes con Secuelas Neurológicas

Mercedes Caridad Crespo Moinelo, Reinaldo Gómez Pérez, Tania Francia González, María Luisa Bringas Vega, Odalys Boys Lam, Jenny Nodarse Ravelo, Maydané Torres Aguilar, Pedro Cárdenas Blanco

Resumen

Durante la percepción de un objeto, surge en el cerebro un sistema complejo de conexiones temporales, el cual refleja los vínculos y las relaciones existentes entre los objetos, sus partes y propiedades. **Objetivo:** Comprobar cómo influye la propuesta pedagógica diseñada en la compensación de la memoria viso-espacial en personas con secuelas neurológicas. **Material y Método:** Se realizó un pre-experimento pedagógico a un grupo de 20 pacientes. Se empleó una batería neuropsicológica que evaluaba memoria visual, viso-construcción, rapidez perceptual y motora, atención, funciones ejecutivas e inteligencia verbal (NEUROPSI) inicial y final para constatar el déficit de dicha memoria, se compararon los resultados hallando el por ciento de mejoría. **Resultados:** El rango de edad del grupo estudiado fue entre los 21 y 55 años. El principal rasgo encontrado fue la inexactitud en la reproducción del modelo por el déficit de atención latente. Los trastornos en los mecanismos de fijación de la memoria fue una de las mayores dificultades presentadas. Se obtuvo una mejoría en cada variable controlada en relación a la evaluación previa al tratamiento. **Conclusión:** La propuesta pedagógica diseñada influyó de forma positiva en la compensación de la memoria viso-espacial en el grupo de pacientes investigados.

Palabras claves: Memoria Viso-Espacial, Neuropsi, Compensación, Secuelas Neurológicas.

Summary

During the perception of an object, a complex system of temporary connections, which reflects the links and relationships between objects, their parts and properties in the brain appears. **Objective:** To check how the pedagogical proposal designed influences in the compensation of the viso- space memory in people with neurological sequels. **Material and method:** A pre pedagogical experiment in group of 20 patients was carried out. A neuropsychological battery was used evaluating visual memory, viso-construction, fast perceptual and speedboat, care, executive functions and verbal intelligence (NEUROPSI) initial and final to verify that memory deficit compared the results with the percent of improvement. **Results:** The studied group age range was between 21 and 55 years. The main feature found was the inaccuracy in the reproduction of the model latent attention deficit. Mechanism of fixing memory disorders was one of the greatest difficulties presented. An improvement in each variable to the evaluation prior to treatment was obtained. **Conclusion:** The designed pedagogical proposal influenced positively viso - space memory compensation in the group of patients under investigation.

Keywords: Viso-space memory, Neuropsi, Compensation, Neurological Sequels.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

Las funciones psíquicas son sistemas funcionales organizados complejamente, sociales por su procedencia, cuya localización presupone su amplia distribución dinámica por toda la corteza cerebral. Por ello se puede suponer que la base material de los procesos mentales superiores es todo el cerebro en conjunto, el cerebro como sistema altamente diferenciado, cuyas partes garantizan los diversos aspectos del todo únicos. Aquellos sistemas funcionales complejos de las zonas corticales que actúan conjuntamente y que constituyen su substrato material no aparecen en forma terminada, y no maduran independientemente, sino que se forman con el proceso de comunicación y de la actividad objetiva, adquiriendo

gradualmente el carácter de las complejas relaciones intercentrales que Leontiev, A. N. (1959) propone designar como órganos funcionales cerebrales.

Las funciones psíquicas superiores sólo pueden existir gracias a la interacción de estructuras cerebrales altamente diferenciadas, cada una de las cuales hacen un aporte específico propio al todo dinámico y participa en el funcionamiento del sistema, cumpliendo funciones propias.

El hemisferio derecho también llamado el hemisferio sintetizador, se encarga del procesamiento de toda la información viso-espacial.

La vista es, por tanto, una función cognitiva extremadamente compleja si tenemos en cuenta el número de informaciones que debe procesar para obtener el análisis de una

escena visual coherente. Ella nos permite también identificar los objetos que componen nuestro entorno, así como sus posiciones en relación a otros objetos y en relación a nuestro propio cuerpo. Así nos permite interactuar con el medio (coger objetos, orientarnos a través de ellos, etc.).

Para poder desarrollar un buen componente espacial es necesario un nivel normal de representación mental de las partes del cuerpo, por medio de la cual tenemos la noción de nuestra posición (brazos, cuerpo, piernas, etc.) relativa en el espacio. Estas nociones son integradas a los conocimientos adquiridos o que se desean adquirir de los objetos del entorno y su interacción con nuestro cuerpo.

El componente viso-espacial de la memoria se relaciona con la activación de zonas occipito-temporales y occipito-parietales. La memoria viso-espacial está constituida por procesos y representaciones activados en forma temporaria, “implicados en el control, la regulación y el mantenimiento activo de información relevante para una tarea, al servicio de la cognición compleja mediante red de áreas corticales liadas en la retención de un estímulo viso-espacial corteza prefrontal, áreas parieto-temporales y occipitotemporales.

Una adecuada evaluación por parte de todo el equipo multidisciplinario que interactúa con el paciente permitirá hacer una descripción de su situación cognoscitivo-conductual, que es en última instancia el dato fundamental del paciente en tanto ser humano. Por tal motivo la intención de todo el equipo multidisciplinario que interactúa con el paciente va dirigido a obtener la más exacta y detallada estimulación de las alteraciones cognoscitiva y conductuales de la disfunción cerebral. Este objetivo solo se logra al considerar la historia del paciente, los hallazgos médicos, la observación informal del sujeto, y la aplicación de una amplia serie de pruebas que permiten orientarse en la extensa gama de alteraciones que pueden producirse en el individuo que ha sufrido lesión cerebral.

Indudablemente, uno de los problemas más complejos en la práctica neuropsicológica, se vincula con la rehabilitación de las funciones que el paciente ha perdido a causa de un daño cerebral. Los factores que inciden son múltiples entre ellos figuran: etiología del daño y nivel premórbido del paciente. Esta particularidad de la recuperación tiene una implicación terapéutica fundamental, cualquier procedimiento rehabilitador que se aplique debe comenzar lo antes posible, ya que el período inicial es el más adecuado para lograr avances de importancia. La puesta en práctica del proceso terapéutico dirigido a incidir en el déficit cognitivo intenta por una parte suministrar al paciente una serie de estrategias útiles para superar su defecto y por otra parte organizar y sistematizar la rehabilitación manteniendo al paciente activo y graduando el orden de dificultad y complejidad de las tareas.

El educador especial tratará inicialmente de evaluar no solo la extensión del daño que presenta el paciente sino las habilidades que conserva puesto que estas servirán de base para la realización de la terapia.

La rehabilitación de las funciones perdidas en caso de daño cerebral constituyen uno de los problemas más complejos en la práctica neuropsicológica. Nuestros conocimientos acerca de los mecanismos implicados en la rehabilitación propician la búsqueda de estrategias alternas que permitan al menos parcialmente superar el defecto existente. Los avances en nuestra capacidad para rehabilitar pacientes que han sufrido daño cerebral dependerá necesariamente del conocimiento que logremos acerca de la organización cerebral de la actividad cognoscitiva-conductual.

De ahí que la investigación va encaminada a comprobar cómo influye la propuesta pedagógica aplicada en la compensación de la memoria viso-espacial en el grupo de sujetos investigados.

Material y métodos

El estudio se realizó con una muestra de 20 pacientes (11 mujeres y 8 hombres) con un promedio de edad de 53,6 años (mínimo 29, máximo 48). La totalidad de la muestra objeto de estudio presentaba afectación en las funciones psíquicas superiores, fundamentalmente (la memoria viso-espacial), y un tiempo de evolución de la enfermedad de 6 meses a 5 años.

Características que definen los grupos de sujetos consultados.

Dificultades en la ejecución de tareas que involucran el funcionamiento de la memoria viso-espacial incluyendo actividades que requieren mayor control mental, **el rendimiento de los procesos mnésicos** opera de forma inestable muy relacionado con las oscilaciones en la atención y del estado de ánimo, **ligera hipomnesia de fijación con interferencia, manifestaciones de contaminación en el recuerdo, persisten elementos perseverativos en el pensamiento, disminución de la velocidad en la recuperación de la huella a corto plazo**, sin un aumento significativo del volumen de retención de la información, **compromiso de funciones ejecutivas de planeación, programación, en las operaciones mentales y alteraciones neuroconductuales** consecuentes al daño cerebral.

Dentro de los instrumentos utilizados se realizó **la observación científica** la cual permitió la obtención y conocimiento de los hechos fundamentales que caracterizaron el objeto de investigación así como identificar sus necesidades y justificar la propuesta elaborada. Se analizaron los estudios de las historias clínicas, así como la exploración inicial, se aplicó la evaluación del funcionamiento cognitivo (**Neuropsi**) inicial y final con la finalidad de valorar el déficit de memoria manifiesto. Dicha batería evalúa un amplio espectro de funciones cognoscitivas incluyendo: orientación (tiempo, persona y espacio), atención y activación, memoria, lenguaje (oral y escrito), aspectos viso/espaciales y viso/perceptuales, y funciones ejecutivas.

Neuropsi (7)

Instructivo de administración y calificación.

III.- Codificación.

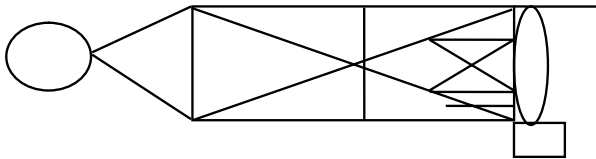
b) **Proceso visoespacial.** (Copia de una figura semi-compleja).

Se coloca la figura presentada en la lámina 1 del material anexo, frente al sujeto como lo ilustra el siguiente esquema:

Examinador

Paciente

Se le proporciona una hoja blanca y un lápiz y se le da la siguiente instrucción:



“Observe con atención esta figura y dibújela en esta hoja.”

No se permite utilizar regla ni mirar la orientación de la tarjeta modelo. No hay tiempo límite, sin embargo, se anota la hora en que se inicia la tarea con el propósito de calcular aproximadamente 20 minutos para solicitar su evocación.

Criterios de calificación: Se considera cada una de las doce partes que conforman la figura y se le asigna el siguiente puntaje:

0, si la unidad está ausente o no es reconocible.

0.5, si la unidad está dibujada correctamente pero es colocada en un lugar que no corresponde al modelo presentado, o bien, si la unidad está distorsionada, es reconocible y está adecuadamente colocada.

1, si la unidad es dibujada correctamente y se encuentra colocada en el lugar indicado en el modelo presentado.

El aplicador deberá utilizar la reproducción del dibujo que se encuentra en el formato de respuestas, señalando con un número, la secuencia seguida por el sujeto durante la realización de la tarea, considerando para ello cada una de las unidades de evaluación.

Unidad 0 0.5 1

1. Rectángulo central.
2. Línea vertical central.
3. Línea diagonal arriba - abajo.
4. Línea diagonal abajo - arriba.
5. Círculo.
6. Triángulo izquierdo.
7. Semicírculo derecho.
8. Cuadrado inferior derecho.
9. Rectángulo pequeño.

10. Diagonal arriba - abajo rect. peq.
11. Diagonal abajo - arriba rect. peq.
12. Línea horizontal abajo rect. peq.

El **puntaje máximo** es **12 puntos**.

VIII.- Funciones de evocación.

a) *Memoria visoespacial.* Después de haber transcurrido 20 minutos aproximadamente de la tarea de copia de la figura semicompleja, el examinador solicitará al sujeto que recuerde dicha figura y trate de dibujarla nuevamente, pero esta vez sin el apoyo del modelo; para ello se le proporcionará una hoja blanca y un lápiz.

La calificación se realizará con los mismos criterios utilizados en la tarea de copia.

Puntaje máximo posible: 12 puntos.

Propuesta Pedagógica aplicada

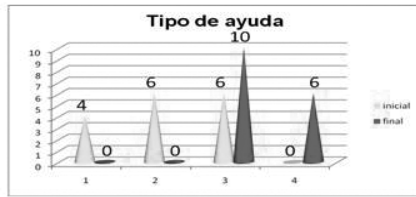
- Reproducción de figuras dadas.
- Completamiento de figuras.
- Completar los dibujos de la derecha para que sean igual al modelo (de la izquierda)
- Copiar los dibujos dados en el recuadro de al lado
- Copia de dibujos: 14
- Dibuja una cruz a la derecha de un círculo, pero a la izquierda de un triángulo.
- Dibuja un círculo arriba de un triángulo y a la derecha de una cruz.
- Dibuja una cruz debajo de un triángulo y a la derecha de un círculo.
- Dibuja una cruz a la derecha de un triángulo y a la izquierda de un círculo.
- Dibuja un cuadrado encima de un círculo y a la izquierda de un triángulo.
- Dibuja una cruz a la derecha de un cuadrado y encima de un triángulo.
- Dibuja un círculo a la izquierda de una cruz y debajo de un triángulo.
- Dibuja un cuadrado encima de un círculo y a la izquierda de una cruz.
- Dibuja un círculo a la derecha de un triángulo y a la izquierda de un cuadrado.
- Dibuja un cuadrado debajo de una cruz y a la derecha de un círculo.
- Dibuja un cuadrado encima de un triángulo y a la derecha de una cruz.
- Dibuja un triángulo a la derecha de una cruz y debajo de un círculo.

Resultados

Después de la aplicación de la escala inicial a la reproducción de un objeto, se detectaron errores en cuanto al tamaño, tenían tendencia a la macro-reproducción, incluían detalles, realizaban muchas intersecciones por lo que el tiempo de ejecución era tardío. Los trazos se reali-

Gráfico # 1

Resultados obtenidos inicial y final a través de la Guía de Observación.

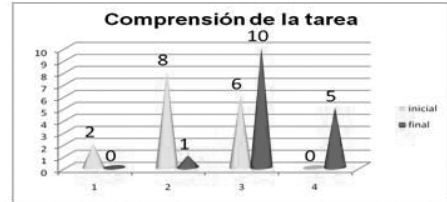


Escala para evaluar ayuda

- 4-no necesitan ayuda
- 3-ayuda parcial
- 2-necesitan total ayuda
- 1-ayuda a intervalos

Gráfico # 2

Resultados obtenidos inicial y final a través de la Guía de Observación

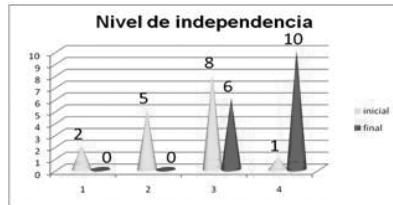


Escala para evaluar comprensión de la tarea

- 4-excelente comprensión
- 3-buena comprensión
- 2-regular comprensión
- 1- mala comprensión
- 0-muy mala comprensión

Gráfico # 3

Resultados obtenidos inicial y final a través de la Guía de Observación

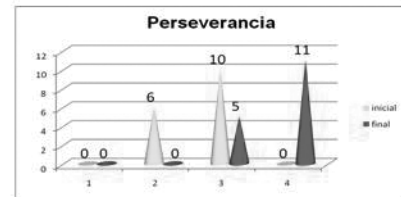


Escala para evaluar Nivel de independencia

- 4-Muy independiente
- 3- Independiente
- 2-Dependiente
- 1- Totalmente dependiente

Gráfico # 4

Resultados obtenidos inicial y final a través de la Guía de Observación

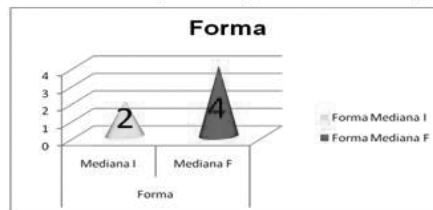


Escala para evaluar Perseveraciones

- 4- no se observan perseveraciones.
- 3-regular perseveraciones.
- 2-pocas perseveraciones.
- 1-abundantes perseveraciones.

Gráfico # 5

Resultados obtenidos inicial y final al reproducir el modelo según la forma.



zaban con cierta inestabilidad, la cantidad de elementos a desarrollar variaba con respecto al modelo, por lo que la reproducción era inexacta.

El orden operacional para realizar las actividades se manifestó de forma diferente en toda la muestra, dependiendo de las características psicológicas y cognitivas de cada caso. La afectación de otros procesos como atención, análisis y síntesis del pensamiento interrumpen la ejecución correcta de las reproducciones en este sentido.

Por todo lo anterior fue necesario propiciar la actividad ejecutando el modelo primeramente, repetir varias veces la orden según las dificultades, orientando espacial-

mente dentro de la hoja, brindar niveles de ayuda, señalar cada detalle del modelo para que lo visualice e incorpore en la ejecución, contar cada uno de los elementos que componen el modelo junto con el paciente.

La dispersión espacial a consecuencia de alteraciones en la orientación es otro de los aspectos que incidió en la desestructuración de las reproducciones creadas. Una adecuada orientación espacial y corporal es casi indispensable tanto para mejorar los problemas de apraxia como para la correcta ejecución de ejercicios sobre todo de coordinación bimanual, escritura, agarre y habilidades de la vida diaria.

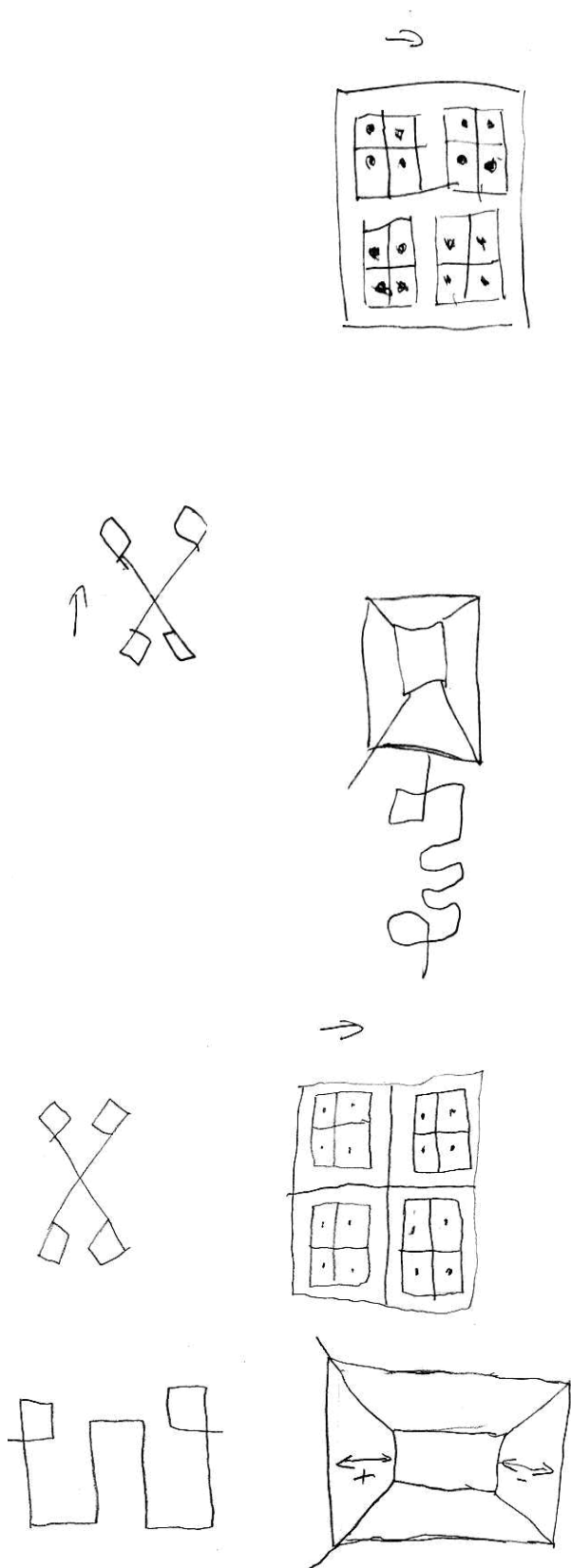


Gráfico 6a y 6b.

La orientación espacial, las nociones de izquierda-derecha y la experiencia del propio esquema corporal son aspectos muy importantes para una inteligencia imaginativa y creadora.

Para que exista una buena orientación temporoespacial, es preciso que funcionen bien los siguientes dispositivos psíquicos: atención, comprensión, pensamiento racional, percepción y memoria. Teniendo en cuenta la afectación que tienen los pacientes con secuelas de lesiones estáticas en estos procesos fue necesario dosificar los ejercicios partiendo de la ubicación en el propio cuerpo y después, la ubicación de unos objetos con respecto a otros hasta llegar al tiempo, ubicando paciente en ayer-hoy-mañana, antes, después. Estos ejercicios potencian las capacidades viso-motrices, las cuales son esenciales para el aprendizaje del proceso de escritura. (Gráfico 1)

El gráfico muestra los resultados iniciales y finales recogidos durante la observación, se aplicó la medida de tendencia central por ser una variable cualitativa ordinal para poder demostrar el desplazamiento de grupos de datos hacia la mejoría, dentro de los aspectos a medir se registró: Tipo de Ayuda, es significativo señalar el grupo de sujetos investigados se movieron entre el rango de ayuda a intervalos y ayuda parcial (**rango del 1 al 3**) hacia el rango de ayuda parcial y no necesitar ayuda del terapeuta (**rango del 3 al 4**), para el arribo a la solución de las tareas lo que evidencia un grado de significación a considerar.

Se realizaron observaciones en 20 sesiones de tratamiento. La autora empleó este método con el objetivo básico de determinar, según la consideración de los especialistas, que aspectos son imprescindibles reforzar en el trabajo correctivo compensatorio de los trastornos viso/espaciales para el éxito de la tarea que se presentan en estas personas, conocer la forma en que van llegando a la exigencia de la misma y las estrategias compensatorias empleadas por estos. (Gráfico 2)

El gráfico muestra los resultados iniciales y finales recogidos durante la observación, dentro de otros de los aspectos a medir se registró: Comprensión de la tarea, en la totalidad de la muestra se evidenció un franco compromiso en lo relacionado con asimilación y retención de la orden. Los pacientes de la investigación estuvieron contemplados y se movieron del rango que osciló desde mala comprensión-buena comprensión (**rango del 1 al 3**) hacia de regular comprensión a excelente comprensión del material (**rango del 2 al 4**) logrando arribar a la solución de las tareas con resultados satisfactorios, evidenciándose en el grado de significación obtenido. (Gráfico 3)

El gráfico muestra los resultados iniciales y finales recogidos durante la observación, dentro de los aspectos a medir se registró: Nivel de Independencia, los datos aportados resultan muy significativos, lo que propició; valorar la mejoría. Los pacientes de la investigación estuvieron contemplados y se movieron del rango que osciló desde total dependencia-independiente (**rango del 1 al 3**)

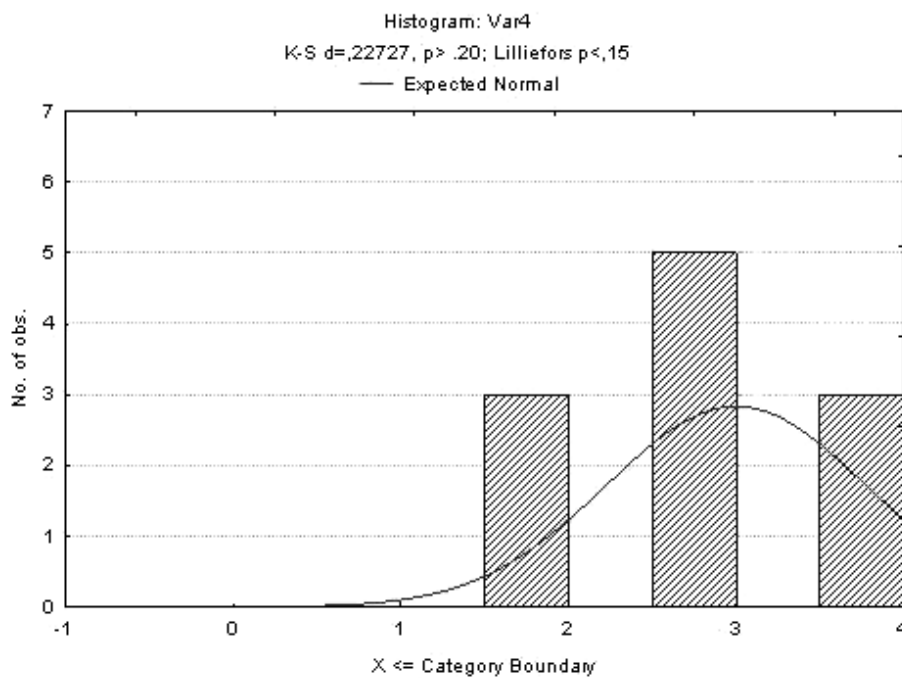
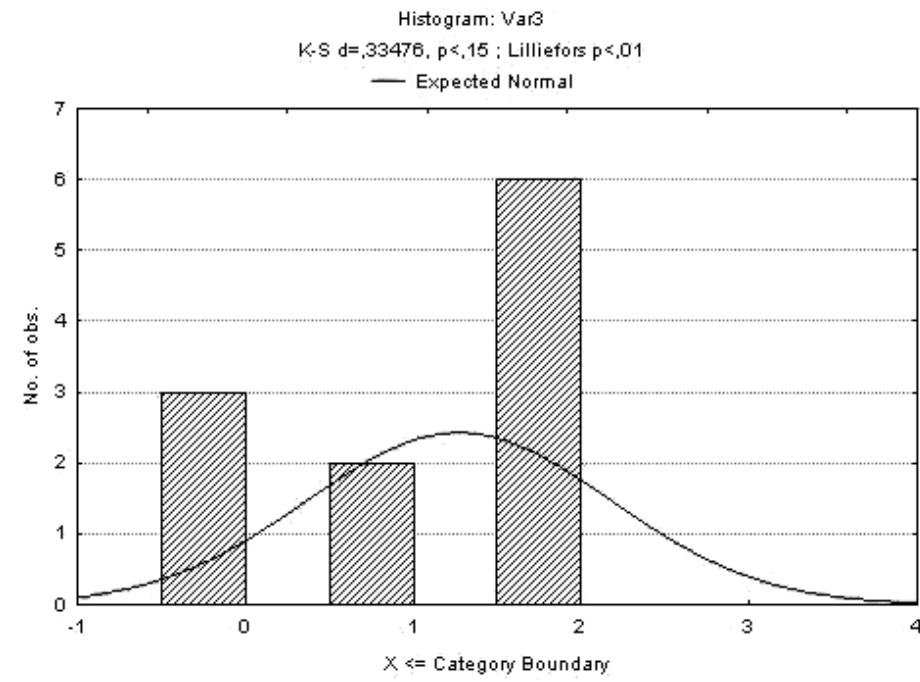


Gráfico 7a y 7b.

hacia total independencia (**rango del 3 al 4**) alcanzándose en el grupo de pacientes investigados resultados muy significativos. (Gráfico 4)

En los pacientes investigados al inicio de la reproducción del modelo no eran capaces de delimitar los detalles de las líneas rectas del diseño, persistía cierta inconstancia en la reproducción, pues insertaban con mayor constancia líneas curvas que no guardaban relación

con el modelo. El gráfico muestra los resultados iniciales y finales recogidos durante la observación, dentro de los aspectos a medir se registró: Perseverancia, los datos aportados resultan estadísticamente muy significativos, lo que propició; valorar la mejoría alcanzada. Los pacientes de la investigación estuvieron contemplados y se movieron del rango que osciló desde pocas perseveraciones-regular perseveraciones (**rango del 2 al 3**) hacia regular

perseveraciones-no se observan perseveraciones (**rango del 3 al 4**) alcanzándose en el grupo de pacientes investigados resultados significativos. (Gráfico 5)

El gráfico muestra los resultados iniciales y finales recogidos en la reproducción del modelo según la forma, se aplicó la medida de tendencia central por ser una variable cualitativa ordinal para poder demostrar el desplazamiento de grupos de datos hacia la mejoría, apreciándose índice de significación.

Se constató que luego de la percepción previa del modelo a reproducir por parte de los sujetos investigados hubo una tendencia a mostrar en el diseño reproducido la falta de muchas partes que eran características propias del modelo, el diseño era reproducido en una posición diferente a la que fue mostrado, no siempre se mantuvo en alguno de los casos la disposición espacial de las distintas partes del objeto.

El análisis de las imágenes visuales de los modelos a reproducir después de su percepción visual reveló que aunque se le pidió a los sujetos investigados reflejar exactamente el tamaño del objeto percibido la mayoría dibujó el triángulo, el reloj, la semicircunferencia, y los demás objetos visualizados disminuidos en un 20% (de su área) y en algunos casos hasta en un 60%. (Gráfico 6)

En lo relacionado con la ubicación del modelo a reproducir se pudo constatar según el gráfico una mayor concentración de los datos alrededor de la muestra.

Se evidenció muy mala conservación en la memoria las relaciones espaciales en las cuales se encuentran los objetos. En alguna de las reproducciones fue cambiada de la derecha a la izquierda algunas de las imágenes dadas, se percibió bajo nivel de abstracción del pensamiento, inestabilidad de la atención inhabilidad para separar las características esenciales del objeto.

Al inicio de la terapia se evidenció durante la reproducción inmediatamente después de ser observada la figura, se reveló claramente la insuficiencia de las representaciones, reproduciendo solamente la tercera parte de los objetos presentados en la figura. No siempre reprodujeron todas las partes del diseño y los objetos allí situados. En unos casos reprodujeron solamente los objetos representados en la parte derecha, en otros, en su parte izquierda, y en otros en el centro.

Al hablar de las representaciones visuales al reproducir modelos en estas personas con afecciones neurológicas, su particularidad característica reside en la falta de ideas sintetizantes para lograr las representaciones con la unidad lógica que se requiere.

Las alteraciones de la dinámica de los procesos nerviosos, dan lugar a que a que le análisis y la síntesis de los estímulos que actúan sobre el analizador de estas personas con necesidades educativas especiales se afecte en mayor o en menor grado. (Gráfico 7)

El gráfico muestra el desplazamiento de grupos de datos hacia la mejoría.

En 13 de los 20 casos investigados se evidenció

inexactitud en el proceso de recordación, y en la reproducción del material, poca asimilación del material a recordar. Es significativo señalar que después del tratamiento individualizado, la reproducción y construcción de objetos fueron más similares al modelo inicial. Por ello se hace necesario ir graduando las dificultades que se puedan presentar con vistas a lograr una óptima reproducción gráfica del modelo.

La influencia de la velocidad de procesamiento, funciones atencionales, memoria de trabajo y percepción visoespacial fueron elementos que tuvieron una incidencia significativa a la hora de reproducir el material. La localización espacial, el juicio de orientación de líneas en el momento de reproducir el material fueron elementos necesarios a considerar para el aprendizaje visoespacial en personas con afecciones neurológicas.

Nuestros resultados ponen de manifiesto una alteración temprana en las secuelas neurológicas de la percepción y memoria de trabajo visoespacial y, debido en gran medida a estas alteraciones primarias, un déficit de aprendizaje espacial. Estos resultados sugieren una amplia afectación de los procesos visoespaciales, explicable por la disfunción de los circuitos córtico-estriatales que implican tanto al córtex prefrontal como al córtex parietal posterior.

En el grupo de sujetos investigados no solo se apreció déficit específico en aprendizaje espacial, sino a un déficit en aprendizaje asociativo que afectaba tanto al aprendizaje de la localización espacial como al aprendizaje verbal. Durante la percepción de un objeto surge en el cerebro un sistema complejo de conexiones temporales, el cual refleja los vínculos y las relaciones existentes entre los objetos, así como también entre las partes y propiedades de los mismos.

La orientación espacial juega un papel muy importante en el desarrollo de los aprendizajes. Hay una red de áreas corticales implicadas en la retención de un estímulo viso-espacial (por ejemplo: corteza prefrontal, áreas parietotemporales y occipitotemporales) que son las que codifican las características sensoriales de los estímulos.

Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran que:

La propuesta pedagógica creada influyó de forma positiva en la compensación de la memoria viso-espacial en todos los pacientes investigados.

La batería neuropsicológica aplicada Neuropsi permitió incidir directamente en el problema viso-espacial más evidente del grupo de pacientes objeto de estudio.

Bibliografía

1. Burin DI, Duarte DA, Prieto G, Delgado A. Memoria de trabajo viso-espacial y aptitud de Visualización. *Cognitiva* 2004; 16: 95-113.
2. ogie RH. Visuo-spatial working memory. Hove: Lawrence Erlbaum Assoc, 1995.

3. Déficit de atención. Tomatis 2009 [cited 2008 Nov 3]; Available from: URL: [http://www.tomatis.cl/déficit atención.htm](http://www.tomatis.cl/déficit%20atención.htm)
4. Waylett-Rendall Y. Reentrenamiento y rehabilitación cognitivo-perceptivas. Madrid: Médica Panamericana; 2005.
5. Ardila A. Aspectos biológicos de la memoria y el aprendizaje. México: Trillas; 1985.
6. Ardila A, Rosselli M. Evaluación neuropsicológica del síndrome prefrontal. In: Pineda D, Ardila A, editors. Neuropsicología: Evaluación clínica y psicometría. Medellín: Prensa Creativa; 1991. p. 129-36.
7. Ardila A. Estructura de la actividad cognoscitiva: hacia una teoría neuropsicológica. *Neuropsychologia Latina* 1995; 1:21-32.
8. Álvarez E. Proyecto de Restauración Neurológica CIREN. Ciudad de la Habana: 2001.
9. Baddeley A. Memoria Humana. Teoría y práctica. Madrid: Mc Graw Hill; 1999.

Predictores de Ansiedad y Depresión en Cuidadores Primarios de Pacientes Neurológicos

Dr. Francisco Paz-Rodríguez

Resumen

Objetivo: Describir los predictores de ansiedad y depresión en cuidadores de pacientes de enfermos neurológicos. **Sujetos y Método:** A una muestra de 145 cuidadores, usuarios de la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se les recogieron variables sociodemográficas y administraron los siguientes cuestionarios: Modos de Afrontamiento al Estrés de Folkman y Lazarus, Escala de Carga de Zarit, Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria. Además se valoró actividad de la vida diaria. **Resultados:** El 97% de los cuidados son prestados por el sistema informal, suele ser una mujer (82%) con una edad media de 47.7 ± 15.1 años, ama de casa (60%) y familiar cercano de la persona afectada (78%). Sufren de algún padecimiento actual (48%) y en 62% éste se presentó posterior a cuidar. El modelo de regresión para ansiedad incluyó; impacto negativo, distanciamiento cognitivo, edad del paciente y escolaridad del cuidador. El de depresión: impacto negativo, escolaridad y distanciamiento cognitivo. Ambos explican 37% de varianza. **Conclusiones:** La ansiedad y depresión dependen de la habilidad y recursos del cuidador, la sobrecarga e impacto de la enfermedad. Se correlacionan con problemas físicos, mentales y socioeconómicos que afectan las relaciones sociales, intimidad y libertad del cuidador.

Palabras Clave: Afrontamiento. Ansiedad. Depresión. Cuidador Primario.

Abstract

Objective: To describe predictors of depression and anxiety in caregivers of neurological patients. **Methods:** To a sample of 145 caregivers, from the outpatient clinic of the National Institute of Neurology and Neurosurgery, sociodemographic variables were collected and the following questionnaires were applied: Ways of Coping with Stress of Lazarus and Folkman, Zarit Burden Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale. Additionally, Activities of Daily Living were assessed in patients. **Results:** 97% of caregivers were provided by the informal system, was usually a woman (82%) with an average age of 47.7 ± 15.1 , house-wife (60%) and close relative of the sick person (78%). They suffer from a current illness (48%) and 62% presented a condition after caregiving. The regression model included anxiety, impact negative, cognitive distancing, patient age and caregiver education. The depression, impact negative, caregiver education and cognitive distancing explained 37% of variance. **Conclusions:** Anxiety and depression depend on the skills and resources of the caregiver, the burden and impact of the disease. These correlate with physical, mental and socioeconomic issues that affect social relationships, intimacy and freedom of the caregiver

Keywords: Coping. Anxiety. Depression. Caregiver.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Agradezco los comentarios y sugerencias a versiones anteriores realizados por la Dra. Patricia Andrade Palos, y la asistencia técnica durante la aplicación de encuestas a la Psic. Áurea María del Pilar Llanos del Pilar. Este trabajo ha sido posible gracias a una ayuda para la investigación concedida por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México en los Fondos Sectoriales CONACYT-SALUD (SALUD2-2003-C01-35)

Introducción

En la última década se ha observado un incremento en el cuidado a personas dependientes, sea por enfermedad crónica o envejecimiento. Al momento de brindar atención a enfermos neurológicos, se conoce de antemano que estos requerirán cuidados por las secuelas de este tipo de padecimientos. Generalmente no se prevé el efecto de esta sobrecarga de trabajo en la dinámica familiar, donde el "cuidador" primario, designado como la persona

que llevará a cabo la mayor parte de este trabajo -mujeres, más que hombres se convierte en una pieza insustituible en la atención socio-sanitaria y de apoyo al paciente.^{1,2} El aumento en la expectativa de vida en nuestra sociedad, ha traído consigo un incremento de enfermedades neurodegenerativas en la población adulta,³ y en México este patrón se repite.⁴ La enfermedad de Alzheimer y Parkinson junto con los Accidentes Cerebrovasculares son las causas más frecuentes de incapacidad física y mental en

Departamento de Neuropsicología
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
México, DF

Correspondencia:
Francisco Paz Rodríguez
Departamento de Neuropsicología y Grupos de Apoyo
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur No 3877, Col La Fama, México D. F. CP 14269.
Teléfono (5255)-5528-7878
psic.francisco.paz@gmail.com; fpaz@innn.edu.mx

las personas mayores.²⁻⁵ Aunque aún no se cuenta con un tratamiento etiológico, las actuaciones terapéuticas son sintomáticas en algunos casos y paliativas en todos ellos, generan discapacidad, así como un terrible padecimiento físico y psíquico entre quienes las padecen y sus familiares. Además de acompañarse por alteraciones neuropsicológicas, emocionales y de la personalidad, como sucede en enfermedades neurológicas como: Epilepsia, Tumores Cerebrales, Esquizofrenia, etcétera, donde estos problemas, aumentan el alto riesgo de sobrecarga, estrés y las repercusiones en el bienestar físico y emocional en los cuidadores.⁶

Algunas investigaciones han encontrado que cuidar pacientes implica riesgos para la salud física y mental de los cuidadores.⁷⁻¹⁰ Las manifestaciones clínicas de las enfermedades y la progresiva atención que requieren los pacientes son una fuente importante de estrés para los cuidadores.^{7,8}

Las repercusiones psico-sociales son importantes, pues al propio proceso de la enfermedad se suma el impacto psíquico, la merma en la calidad de vida, la incapacidad laboral, la pérdida de habilidades sociales, la carga física, la atención social y sanitaria de todas estas personas. En México se sabe que existen diferencias de género en la dedicación de horas a estas actividades, siendo las mujeres quienes asumen la responsabilidad del cuidado.¹⁰ En España se reporta que el sistema de salud sólo brinda un 12% del tiempo de cuidado que consume un enfermo y el 88% de tiempo restante se incluye en el trabajo doméstico.³

Un estudio en enfermedades neurodegenerativas⁵ reporta que en un 31% de hogares se cuenta con ayuda familiar, 86% presta cuidado desde hace 8 años, y más de la mitad los realiza una mujer (87%), que además dedica en promedio 20 horas al cuidado. Lo cual implica que ser cuidador se percibe como una actividad que exige dedicación plena y “jornada completa” de trabajo.³ En enfermedades neurológicas los cuidadores reportan altos niveles de depresión (48%) y ansiedad (38%)⁶, siendo en su mayoría mujeres con edad de 47 años y un promedio de 11 meses de cuidar.¹¹

En lo referente a cuidadores, quienes se ocupan de mayores con demencia son el grupo que más atención ha recibido.⁷ Tal proliferación en dicha población se debe a que estos cuidadores se encuentran en una situación de mayor vulnerabilidad, que hace que desarrollen mayores problemas emocionales.¹² Describiendo las consecuencias negativas del cuidado como sobrecarga “*burden*”¹³, por ello se puede afirmar que prestar asistencia informal a personas con problemas de salud (funcionamiento físico, cognitivo, problemas de conducta etc.) constituye una situación generadora de estrés en los encargados del cuidado, con consecuencias en su bienestar físico, psicológico y social.^{14,15} Desde esta perspectiva tendría más sentido hablar de cuidadores de dependientes en general, tal y como plantea la presente investigación, donde se

describen las características de los cuidadores y pacientes con enfermedad neurológica, los estilos que estos actores adoptan para afrontar estos problemas y cómo esta situación de cuidado afecta sus vidas. El objetivo del trabajo es en la tarea del cuidador primario y sus consecuencias emocionales (ansiedad y depresión).

Material y Método

En este estudio transversal descriptivo, se seleccionó una muestra intencional¹⁶ que consistió en 155 cuidadores, reclutados en la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). Se definió al cuidador como la persona que convive con el paciente y manifestó expresamente ante el investigador, asumir la responsabilidad de prestación de cuidados del paciente (necesidades básicas e instrumentales) y supervisar en el domicilio su vida diaria; no siendo necesario que fuera un miembro de la familia o que viviese con él, participó un único cuidador de paciente con enfermedad neurológica o neurodegenerativa, mayor de 16 años y que realizó esta labor desde un periodo no menor a 6 meses antes de ser entrevistado. Al contacto inicial se explicó el objetivo y otros detalles del estudio asegurando confidencialidad y anonimato. Asimismo se les pidió su consentimiento verbal informado para participar de acuerdo a lo establecido en los principios éticos para investigaciones con sujetos humanos de la Declaración de Helsinki. Además el protocolo de investigación fue previamente aprobado por la comisión de evaluación de investigación del INNN. Se recogieron diversas variables con el fin de recabar datos para conocer las características sociodemográficas (sexo, edad, ocupación, parentesco, situaciones relacionadas con la actividad de cuidar, etc.), y de estrés psicológico en cuidadores para ello se administró una batería de cuestionarios estandarizada en cuidadores por Paz-Rodríguez¹⁷ para evaluar estrés emocional formada por: El Cuestionario sobre modos de Afrontamiento al Estrés de Folkman y Lazarus (AE),¹⁸ Escala de sobrecarga del cuidador de Zarit (BI) 19; La Salud del cuidador se midió con las respuestas que los sujetos dieron a las Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (HADS);²⁰ y en cuanto al deterioro del paciente se evaluó mediante el Cuestionario de Actividades de la Vida Diaria (Evaluación Funcional Multidimensional OARS).²¹

El AE ha sido traducido a varios idiomas y estandarizado en gran parte del mundo.²² El análisis factorial reporta tres factores que explican el 44.5% de la varianza. El primero “*Afrontamiento Centrado en la Emoción/Apoyo Social*” describe los esfuerzos para crear resultados positivos, manifestando optimismo, así como la búsqueda de apoyo informativo. El segundo “*Distanciamiento Cognitivo*” se interpreta como la evasión de todo contacto con el problema y su solución, con la intención de reducir la angustia que provoca. El tercero “*Afrontamiento Dirigido al Problema*” son acciones conductuales dirigidas a confrontar activamente al problema y tener efectos positivos en el bienestar de la persona.

El BI refleja sentimientos habituales en quienes cuidan a otra persona, es la versión más conocida e instrumento más utilizado para evaluar sobrecarga en cuidadores,²³⁻²⁶ se puede obtener un puntaje de 0 a 84, tiene 22 reactivos y buena confiabilidad test-retest con una correlación Pearson de 0.86^{13,25} y un punto de corte de 63 que es indicativo de estrés psicológico.²⁶ La estandarización encuentra tres factores que explican el 56.2% de la varianza. El primero "*Impacto Negativo*" es el impacto subjetivo de la relación de cuidados sobre la vida de los cuidadores, hace referencia a situaciones relacionadas con efectos del cuidado en relaciones sociales, tiempo personal, intimidad, agobio y salud del cuidador. El segundo "*Sentimientos de Rechazo*" se refiere a sentimientos que se producen con la relación que el cuidador mantiene con el paciente. El tercero "*Falta de Competencia*" refleja las creencias del cuidador de su capacidad y competencia para mantener el cuidado de su familiar.

El HADS es un instrumento para detectar estados de depresión y ansiedad en el marco de las consultas externas y en departamentos hospitalarios no psiquiátricos, validada para conocer la severidad de las alteraciones emocionales. Desarrollada por Zigmond y Snaith,²⁰ es un cuestionario autoaplicado de 14 ítems, integrado por dos subescalas de 7 ítems, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares). El rango de puntuación es de 0-21 para cada subescala, se usan los siguientes puntos de corte (0-7) normal, (8-10) dudoso y (> 11) rasgo clínico.^{27,28} Se encontraron dos factores que explican el 50.5% de la varianza. El primero "*Depresión*" puede ser interpretado como la pérdida del placer, ya que se centra en esa área (anhedonia). El segundo "*Ansiedad*" se interpreta como un estado emocional en el que se experimenta una sensación de angustia y desesperación permanente.

El OARS se usa para medir el deterioro funcional del paciente.²⁹ Mide la capacidad para el desarrollo de las actividades de la vida diaria (AVD), básicas (comer, vestirse, levantarse y acostarse, andar, afeitarse, etc.) e instrumentales (tareas domésticas, compras, cocinar, usar el teléfono, usar medios de transporte etc.). La versión usada incluye el uso y demanda de 14 AVD.²¹ Se encontraron dos factores que explican el 69.4% de la varianza. El primero "*Autocuidado Básico/instrumental*" puede interpretarse como actividades para su bienestar personal. El segundo "*Automanejo Complejo*" se refiere a actividades para el bienestar y desarrollo social.

Para el análisis de los resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 15.0. Se realizó estadística descriptiva para cada variable estudiada y comparaciones mediante chi cuadrada, Fisher, prueba de la t de Student o análisis de varianza (ANOVA), para determinar relaciones significativas entre datos sociodemográficos frente a estrés psicológico, Ansiedad y Depresión. Se empleó la correlación de Spearman para establecer el grado de asociación entre ansiedad, depresión y las características sociodemográficas, estrés psicológico y acti-

vidades de la vida diaria. Por último se realizó un análisis de regresión múltiple para ansiedad y depresión con las variables cuantitativas estadísticamente significativas en los análisis realizados para conocer los predictores más importantes de las consecuencias de ser cuidador.¹⁶

El análisis se realizó mediante el método de pasos sucesivos "stepwise". Cabe señalar que todos los estresores psicológicos (afrentamiento centrado en la emoción/apoyo social, distanciamiento cognitivo, afrontamiento dirigido al problema, impacto negativo, sentimientos de rechazo, falta de competencia, autocuidado básico y automanejo complejo), variables del cuidador (edad del cuidador, escolaridad del cuidador, tiempo de cuidado, horas de cuidado diario) y del paciente (edad del paciente, escolaridad del paciente) se consideraron variables independientes y la ansiedad y depresión cada una de ellas como variable dependiente una a la vez. Además de haberse realizado para cada modelo un diagnóstico de colinealidad no encontrando un valor significativo en los modelos.

Resultados

De los 155 cuidadores entrevistados se eliminaron 10 (1.5%) por estar incompleta la encuesta, quedando un total de 145 (98.5%). El 67.7% cuidadores de pacientes con enfermedad neurodegenerativa (CPEN) y el 32.3% cuidadores de pacientes con enfermedad neurológica (CPN). Los diagnósticos y otras características sociodemográficas pueden observarse en la Tabla 1.

En el 97% de la muestra los cuidados de salud son prestados por la red del sistema informal y suele ser una mujer (82%) con una edad media de 47.7±15.1 años, ama de casa (60%), familiar cercano (esposa, madre o hija) al afectado (78%) y en más de la mitad de los casos (52%) es el cuidador primario. Los pacientes una edad media de 48.3±19.7 años, un nivel bajo de autonomía para actividades de la vida diaria (11.57±9.5 rango 0-28) y enfermedad neurológica desde hace una media de 6.3 años (rango 1 a 37 años).

En lo referente al estado de salud, en 48% de los encuestados se reporta algún padecimiento actual y de éstos en el 62%, la enfermedad se presentó posterior a cuidar. Cabe mencionar que el 68% son CPEN; y el 32% son CPN, los padecimientos reportados son: hipertensión 34.8%, alteraciones gastrointestinales 20.9%, diabetes 16.3%, dolores de espalda 11.6% y otros padecimientos 16.3% (depresión (2), dolor de Cabeza (1), problemas coronarios (2), cuadros tiroideos (1))

Respecto al tiempo de cuidar, los CPEN tienen menor tiempo cuidando que los CPN (5.1±5.6 frente a 8.9±9.6; t=-2.571 p<0.013), en cuanto a los días a la semana que lo hacen o las horas que les toma diariamente, no existen diferencias significativas, aunque si se demuestra que el cuidado es constante ya que en promedio lo realizan 7 días a la semana y ocupan 19 horas diarias para llevar a cabo esta labor.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los cuidadores y pacientes

Variable	Cuidador n=145	Paciente n=145
Edad (x ds)	47.7±15.2	48.3±19.7
Escolaridad (x ds)	10.1±4.8	9.2±5.0
Sexo		
Masculino	26 (17.9)	57 (39.3)
Femenino	119 (82.1)	88 (60.7)
Estado Civil		
Casado/Unión Libre	98 (67.6)	75 (51.7)
Soltero	34 (23.4)	53 (36.6)
Divorciado/Viudo	13 (9.0)	17 (11.7)
Religión		
Católica	129 (89.0)	135 (93.1)
Otra	16 (11.1)	10 (6.9)
Recibe apoyo económico		
No	94 (64.8)	87(60.0)
Si	51 (35.2)	58 (40.0)
De que tipo		
Pensión Gubernamental ^A	21 (40.0)	19 (32.8)
Pensión Ocupacional ^A	3 (5.8)	6 (10.3)
Pensión de Incapacidad ^A	3 (5.8)	10 (17.2)
Dinero Familiares ^A	30 (57.7)	28 (48.3)
Ingreso por Rentas ^A	0 (0.0)	2 (3.4)
Enfermedad		
Ataxia		21 (14.5)
Esclerosis Múltiple		21 (14.5)
Esclerosis Lateral Amiotrófica		18 (12.4)
Demencia		17 (11.7)
Evento Vascular Cerebral		13 (9.0)
Parkinson		8 (5.5)
Crisis Convulsivas		17 (11.7)
Tumores Cerebrales		15 (10.3)
Otros Padecimientos Neurológicos ^B		15 (10.3)

A Respuestas positivas, los porcentajes varían debido a esto.

B Otros Padecimientos Neurológicos (Neurocisticercosis, Esquizofrenia, Trastorno obsesivo compulsivo, Trastorno bipolar, Parálisis facial, Compresión radicular).

Las diferencias entre las características sociodemográficas y estrés psicológico muestran que las personas de 41 a 53 años de edad utilizan más la estrategia de afrontamiento centrado en la emoción/ apoyo social, (9.7 de 16-40 años frente a 10.2 de 41-53 años y 8.1 de 54 o mas años; $F=3.643$; $p=0.029$). En cuanto a escolaridad las diferencias reportadas son percibir mayor falta de competencia (11.7 de 0-6 años, frente a 10.5 de 7-12 años y 8.5 de 13-17 años; $F=8.237$; $p=0.000$), depresión (7.2 de 0-6 años, frente a 7.9 de 7-12 años y 4.1 de 13-17 años; $F=6.692$, $p=0.002$) y ansiedad (8.4 de 0-6 años, frente a 9.0 de 7-12 años y 5.6 de 13-17 años; $F=5.761$; $p=0.004$).

En cuanto al tipo de padecimiento en cuidadores de pacientes con ELA respecto a otros padecimientos aún

neurodegenerativos se encontró puntuaciones más altas en autocuidado básico (20.2 de ELA frente a 12.0 de Ataxia, 13.1 de EM, 10.6 de CC, 12.5 de EVC, 10.8 de TC, y 11.2 de otros padecimientos neurológicos; $F=5.932$, $p=0.000$) y automanejo complejo (13.0 de ELA frente a 9.2 de EM, 8.1 de CC, 7.3 de TC, y 8.1 de otros padecimientos neurológicos; $F=4.906$; $p=0.000$). Los promedios de los puntajes obtenidos en la escala OARS, muestran diferencias significativas entre CPEN y CPN (11.6 frente a 4.7; $t= 5.077$ $p < 0.000$).

En cuanto al tiempo de cuidar al paciente se reporta una menor frecuencia de autocuidado básico en quienes tienen mas tiempo de realizar esta tarea (11.1 en mas de 5 años frente a 14.9 en menos de 2 años y 14.2 de 2 a

Tabla 2. Coeficientes de correlación de Spearman describiendo la dirección y naturaleza de la relación entre Ansiedad y Depresión con las Características sociodemográficas, Estrés psicológico y Actividades de la vida diaria

	ME (DS)	Ansiedad	Depresión
Características Sociodemográficas			
Variabes del Cuidador			
Edad	47.7±15.2	-.074	.022
Escolaridad	10.1±4.8	-.229**	-.292**
Tiempo de cuidado	6.3±7.3	-.072	-.077
Horas de cuidado diario	19.1±7.6	.016	.110
Variabes del Paciente			
Edad	48.3±19.7	-.219**	-.017
Escolaridad	9.2±5.0	-.118	-.224
Estrés Psicológico			
Afrontamiento			
Afrontamiento centrado en la emoción/apoyo social	9.4±4.1	.062	-.061
Distanciamiento cognitivo	5.3±3.5	.269**	.231**
Afrontamiento centrado en el problema	5.1±3.0	-.012	-.036
Sobrecarga			
Impacto negativo	12.5±6.6	.486**	.519**
Sentimientos de rechazo	5.6±3.1	.255**	.287**
Competencia y expectativas	10.3±3.9	.355**	.415**
Actividades de la vida diaria			
Autocuidado básico/instrumental	13.5±6.0	.219**	.271**
Automanejo complejo	9.8±3.8	.195*	.262**

p< 0,05; ** p< 0,01

Tabla 3. Resultados de la Regresión Múltiple explorando los antecedentes para la Ansiedad y Depresión

	Variable Dependiente Ansiedad			
	Beta Estandarizado	t	sig.	R ² Acumulado
Impacto negativo	0.483	7.147	.000	
Distanciamiento cognitivo	0.209	3.045	.003	
Edad del paciente	-0.193	-2.841	.005	
Escolaridad del cuidador	-0.147	-2.146	.034	.368
Variable Dependiente Depresión				
	Beta Estandarizado	t	sig.	R ² Acumulado
Impacto negativo	0.511	7.624	.000	
Escolaridad	-0.218	-3.220	.002	
Distanciamiento cognitivo	0.182	2.695	.008	.374

5 años; $F=5.895$; $p=0.003$) y respecto al tiempo diario de brindar cuidado los que lo realizan 24 horas diarias perciben mayor falta de competencia (10.8 frente a 9.2; $t=2.49$; $p=0.015$), autocuidado básico (14.1 frente a 12.2; $t=1.96$; $p=0.052$) y automanejo complejo (10.4 frente a 8.6; $t=2.73$; $p=0.008$).

Las mujeres reportan menor afrontamiento centrado en el problema que los hombres (4.8 frente a 6.5; $t=3.36$; $p=0.002$), y mayor falta de competencia (10.7 frente a 8.3; $t=2.98$; $p=0.005$). Por estado civil hay diferencias en los cuidadores que están casados o en unión libre, quienes reportan menor competencia a diferencia de los solteros, viudos o divorciados (9.1 frente a 10.9; $t=2.55$; $p=0.013$). Por otro lado si se es el padre, madre o esposa se percibe una mayor falta de competencia a diferencia si se es hijo o familiar del paciente (11.1 frente a 9.3; $t=2.909$; $p=0.004$), aún cuando el autocuidado básico es menor (12.6 frente a 14.6; $t=-1.964$; $p=0.051$). Respecto a la actividad principal del cuidador se muestran diferencias entre amas de casa y otra actividad (empleados, comerciantes, profesionistas, técnicos, estudiantes y jubilados), en los factores de impacto negativo (13.4 frente a 11.2; $t=1.972$; $p=0.051$), falta de competencia (11.4 frente a 8.6; $t=4.357$; $p=0.000$), depresión (7.3 frente a 5.5; $t=1.959$; $p=0.052$) y ansiedad (8.6 frente a 6.7; $t=2.114$; $p=0.037$).

Se compararon a los cuidadores que reportaron sufrir alguna enfermedad contra los que no reportaron tener enfermedad y se encontraron diferencias significativas en depresión (7.5 frente a 5.8; $t=2.018$; $p=0.045$), autocuidado básico (15.0 frente a 12.2; $t=2.860$; $p=0.005$) y automanejo complejo (10.6 frente a 9.1; $t=2.424$; $p=0.017$).

En la Tabla 2 se presentan los coeficientes de correlación y significancia describiendo la dirección y naturaleza de la relación entre ansiedad y depresión con las características sociodemográficas y estrés psicológico.

Las variables identificadas para predecir ansiedad incluyó en la ecuación el impacto negativo, distanciamiento cognitivo, edad del paciente y escolaridad del cuidador, con un porcentaje que explica el 37% de varianza. El modelo de regresión para Depresión incluye el impacto negativo, escolaridad y distanciamiento cognitivo, con un porcentaje que explica el 37% de la varianza (Tabla 3).

Conclusiones

Con base en los resultados las características del cuidador de paciente con enfermedad neurológica es similar a investigaciones revisadas en la literatura^{7,9,30-32} donde se habla predominantemente de mujeres, en edad productiva, amas de casa y familiar cercano al afectado. En cuanto a los pacientes, los resultados son similares a los reportados en otras investigaciones.^{2,5,6,11} Las comparaciones de las características sociodemográficas entre CPN frente a CPEN muestran pocas diferencias por realizar este rol, debido a esto se analizaron como un solo grupo, aún cuando queda de manifiesto que la discapaci-

dad que generan los padecimientos es heterogénea.

Los problemas de salud en cuidadores son frecuentes (48%), y en más de la mitad de los casos (62%) se dieron posterior al cuidar, confirmando que estar expuesto a estrés constante tiene alto riesgo para la salud.³²⁻³⁶ Aunque la ansiedad y depresión resultante dependen más de las propias habilidades y recursos del cuidador que de la problemática específica que presenta la persona cuidada.^{7,9,15} También se confirma que la percepción de sobrecarga e impacto de la enfermedad es mayor en CPEN que en CPN, y está relacionado a los problemas físicos, mentales y socioeconómicos que afectan sus actividades de ocio, relaciones sociales, de amistad, intimidad y libertad.

Esta situación repercute en el equilibrio del cuidador y en la capacidad de interacción social, hasta que se generan problemas de ansiedad y depresión. Tomando una puntuación superior a 8 como punto de corte, el 48.3% se puede considerar con sintomatología ansiosa y el 39.3% depresiva. Así mismo el 27.6% de los CPEN muestran distres psicológico de acuerdo a la escala Zarit, mostrando tensiones suficientemente importantes como para requerir tratamiento psicológico.

En lo referente a determinar relaciones entre datos sociodemográficos frente a estrés psicológico, ansiedad y depresión se encontró que en las personas con mayor escolaridad disminuyen los sentimientos de falta de competencia, depresión y ansiedad, algo similar a los que reporta en su investigación Abengózar y Serra.³⁷ Además los resultados muestran diferencias entre hombres y mujeres en afrontamiento centrado en el problema, sentimientos de competencia, ansiedad y depresión. Esto se debe, entre otros factores, a aspectos culturales y sociales relacionados al cuidado, a la implicación emocional en el problema y la búsqueda de soluciones por la mujer,^{10,38,39} por esto es que se admite al menos en un primer momento, que esto las puede llevar a mayores niveles de sobrecarga o de síntomas psiquiátricos.^{9,31,40}

Las tendencias mostradas en las respuestas obtenidas reflejan que el cuidado afecta más a quienes realizan solo actividades en el hogar, están casadas, en unión libre, o son la madre, padre o esposa del paciente, ya que percibirá mayor impacto negativo, falta de competencia, depresión y ansiedad, lo que demuestra que el cuidado y falta de tiempo para actividades fuera de esta labor de cuidado llevan a una mayor dedicación al enfermo, con las consecuencias de tener la responsabilidad principal.³⁸⁻⁴²

La presencia de estas alteraciones emocionales y las consecuencias de depresión y ansiedad en nuestra muestra coincide con lo encontrado en la literatura^{8,9,23,31,32,38,40-43} siendo un dato consistente que no necesita más contraste, aunque lógicamente es necesario reproducirlo si se quiere conocer e investigar más el papel de estas variable en el proceso.

En cuanto al tipo de padecimiento, los cuidadores de pacientes con ELA requieren mayor autocuidado básico y automanejo complejo, que se explica por lo discapaci-

citante de la enfermedad, por ello el impacto en la vida del cuidador es más notorio. Con esto queda claro que el tiempo de cuidado está en función del deterioro del paciente.^{44,45}

En cuanto a las correlaciones encontradas en ansiedad y depresión contra características sociodemográficas, estrés y actividades de la vida diaria se reportan valores modestos, a pesar de ser significativos, esto puede deberse a que los cuidadores se ajustan a esta situación y al estrés que conlleva el cuidar. Sin embargo por el resultado en el impacto negativo, la falta de competencias que perciban los cuidadores, y el distanciamiento cognitivo, se puede plantear la premisa que a mayor sobrecarga y un afrontamiento inadecuado más ansiedad o depresión reportarán los cuidadores.

El análisis de regresión mostró como la variable de mayor peso al impacto negativo para la predicción de las consecuencias (depresión y ansiedad) de cuidar. Lo que la sitúa con una influencia determinante en la aparición de la depresión, lo cual ya se reportado en otros estudios.⁴³ Esta situación crea un fuerte sentimiento de indefensión como resultado del poco control que el cuidador percibe en el mejoramiento del paciente lo que crea mayor desgaste, las respuestas individuales ante estas adversidades ya se han establecido como generadoras de problemas de salud y disfunción psicológica.⁴⁴ También se pudo observar la escolaridad como una variable importante en la aparición de la ansiedad y depresión. Esto se explica debido a que la escolaridad puede modular la autoeficacia, que cuando se pierde se percibe mayor falta de competencia que puede producirse por la exposición continua de situaciones en las que la conducta del cuidador no tiene ningún efecto sobre la conducta del enfermo y aumente la probabilidad de desarrollar pérdida de autoestima.³⁹ Otra variable que afecta a éstas es el distanciamiento cognitivo. Esto es importante sobre todo si se considera que estos resultados apoyan lo encontrados en investigaciones previas sobre el proceso de estrés y las consecuencias de brindar estos cuidados.^{36,39,41,42} La influencia de estos estresores ya ha sido bien examinada por ejemplo se sabe que la negación (distanciamiento cognitivo) como antecedente puede ser considerada como perjudicial o beneficiosa bajo ciertas circunstancias. El principio explicativo es que, cuando nada puede hacerse por alterar la situación o prevenir el daño futuro, ésta puede ser benéfica. Sin embargo ésta o la ilusión que se puede considerar como forma más sana de negación, impiden la necesaria acción adaptativa y es probable que sea perjudicial.^{37,46,47} Aunque se pueda usar como un modo de seguir sosteniendo el mandato del cuidado.³⁸

Finalmente, aunque la muestra empleada en esta fase no fue probabilística, sería razonable considerarla como representativa de las características particulares de cuidadores de pacientes neurológicos, ya que los resultados encontrados son similares a los reportados en otros estudios que hay respecto a padecimientos neurodegenerativos⁵ y neurológicos.⁶

Además aunque algunos autores señalan un posible sesgo metodológico al obtener la información a través del cuidador por la percepción que pueda tener, se deben de tomar con cautela estos datos, ya que es necesario continuar trabajando en formas más creativas de medir la manera de afrontar de estas personas, ya que como el mismo Lazarus³⁴ afirma. "Para entender los significados que subyacen al proceso de afrontamiento (manejo), su medición vía cuestionarios deberá sustituirse por entrevistas exhaustivas diseñadas para recoger las variables de personalidad implicadas y el modo en que el individuo valora lo que sucede" (p136). También es necesario trabajar con muestras donde se controlen variables que permitan disminuir el riesgo de llegar a interpretaciones inadecuadas o confusas y se confirmen los hallazgos encontrados.

Bibliografía

1. Flores Lozano JA, Adeva Cárdenas J, García MC, Gómez Martín MP. Psicopatología de los cuidadores habituales de ancianos. *Jano* 1997;3(1218): 261-72.
2. Sáenz de Pipaón I, Larrumbe R. Programa de enfermedades neurodegenerativas. *ANALES de Sis Navarra* 2001;24(supl. 3): 49-76.
3. Aznar TC, Aznar MLA, Bes CG, Alcalá NT, Andrés EE. Dependencia y necesidades de cuidados no cubiertas de las personas mayores de una zona de salud de Zaragoza. *Rev Esp Salud Pública* 2002;76: 215-226.
4. Castro V, Gomes-Dantes M, Negrete-Sánchez J, Tapia-Coiner R. Las enfermedades crónicas en las personas de 60-69 años. *Salud Pública Mex* 1996;38: 438-47.
5. Rodríguez MI, Millán CA, García CMM, Gutiérrez CP, Gonzalo JE, López FLA. Cuidadores familiares de personas con enfermedad neurodegenerativa: perfil, aportaciones e impacto de cuidar. *Aten Primaria* 2000;26: 25-34.
6. Kausar R, Powell E G. Coping and psychological distress in carers of patients with neurological disorders. In *Asia Pacific Disability Rehabilitation Journal* 1999;10(2): URL: <http://www.dinf.ne.jp/doc/english/asia/resource/apdrj/z13jo0400/z13jo0407.html>. [06/09/2009].
7. Lopez J, Crespo M. Intervenciones con cuidadores de familiares mayores dependientes: una revisión. *Psicothema* 2007;19(1):72-80
8. Garre-Olmo J, Hernández-Ferrándiz M, Lozano-Gallego M, Vilalta Franch J, Turón-Estrada A, Cruz-Reina M, Campos-Rovira G, López-Pousa S. Carga y calidad de vida en cuidadores de pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol* 2000;31:522-527
9. Navaie-Waliser M, Feldman PH, Gould AD, Levine C, Kuerbis AN, Donelan K. When the caregiver needs care: The plight of vulnerable caregivers. *Am*

- J Public Health 2002 Mar;92(3): 409-13.
10. Nigenda G, López-Ortega M, Matarazzo C, Juárez Ramírez C. La atención de los enfermos y discapacitados en el hogar. Retos para el sistema de salud mexicano. *Salud Publica Mex* 2007;49:286-294.
 11. Vázquez CCB, Carod-Artal FJ. Sobrecarga y estado anímico en cuidadores de sujetos discapacitados por lesión neurológica. En: *Comunicación en neuropsiquiatría. Primer congreso internacional de neuropsicología en internet. Uniendo horizontes en neuropsicología.* Noviembre 1 a Diciembre 15. 1999. URL: <http://www.uninet.edu/union99/congress/libs/npsy/nps08.html>. [02/09/2007]
 12. Pinquart, M., y Sörensen, S. Differences between caregivers and noncaregivers in psychological health and physical health. *Psychology and Aging* 2003;18: 250-267.
 13. Montorio I, Izal M, López A, Sánchez M. La entrevista de carga del cuidador. Utilidad y validez del concepto de carga. *An Psicol* 1998;14: 229-248.
 14. Bédard M, Molly W, Squire L, Dubois BA, Lever AJ, O'Donnell M. The Zarit Burden Interview: a new short version and screening version. *Gerontologist* 2001;41: 652-657.
 15. Crespo, M., López, J., y Zarit, S. Depression and anxiety in primary caregivers: A comparative study of caregivers of demented and nondemented older persons. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2005; 20: 591-592.
 16. Kerlinger F. *Investigación del comportamiento.* México: Ed. Mc Graw Hill Interamericana; 1988.
 17. Paz-Rodríguez Francisco. *Características y necesidades del cuidador primario en enfermedades neurodegenerativas. Diseño y evaluación de un programa de intervención.* Tesis doctoral. Universidad Nacional Autónoma de México. 2005.
 18. Lazarus R, Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping.* New York: Ed. Springer; 1984.
 19. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980;20(6): 649-55.
 20. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67: 361-370.
 21. Thomas VS, Rockwood K, McDowell I. Multidimensionality in instrumental and basic activities of daily living. *J Clin Epidemiol* 1998;51(4): 315-21.
 22. Lazarus RS. *Stress and emotion: a new synthesis.* New York: Ed. Springer; 1999.
 23. Shaw WS, Patterson TL, Semple SJ, Grant I, Yu ES, Zhang M, et al. A cross-cultural validation of coping strategies and their associations with caregiving distress. *Gerontologist*, 1997;37: 490-504.
 24. Baumgarten M, James AH, Infante RC, Battista RN, Becker R, Gauthier S. Health of family members caring for elderly persons with dementia. A longitudinal study. *Ann Intern Med* 1994;120:126-32.
 25. O'Rourke N, Tuokko H. Psychometric properties of an Abridged version of the Zarit burden interview within a representative Canadian caregiver sample. *Gerontologist* 2003;43: 121-127.
 26. Martín M, Salvadó I, Nadal S, Mijo LC, Rico JM, Lanz TMI. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Rev Gerontol* 1996;6: 338-46.
 27. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(3):216-21.
 28. Tejero A, Guimerá EM, Farré JM. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Psiquiatr Fac Med Barc* 1986;13: 233-238.
 29. Grau G, Eiroa P, Cayuela A. Versión española del OARS multidimensional Functional Assessment Questionnaire: Adaptación transcultural y medida de la validez. *Aten Primaria* 1996;17: 486-95.
 30. Stone R, Cafferata GL, Sangl J. Caregivers of the frail elderly: a national profile. *Gerontologist* 1987 Oct; 27(5): 616-26.
 31. Yee LJ, Schulz R. Gender differences in psychiatric morbidity among family caregivers: a review and analysis. *Gerontologist* 2000;40(2): 147-64.
 32. Peinado PAI, Garcés de Los Fayos REJ. Burnout en cuidadores principales de pacientes con Alzheimer: el síndrome del asistente desasistido. *Anales de psicología* 1998;14: 83-93.
 33. Lazarus RS. Progress on a cognitive-motivational-relational theory of emotion. *Am Psychol* 1991;46: 819-34.
 34. Lazarus RS. Cognition and motivation in emotion. *Am Psychol.* 1991;46: 352-67.
 35. Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med* 1993;55: 234-47.
 36. Pearlin LI, Mullan JT, Semple SJ, Skaff MM. Caregiving and the stress process: an overview of concepts and their measures. *Gerontologist* 1990; 30(5): 583-94.
 37. Abengózar M, Serra E. Empleo de estrategias de afrontamiento en cuidadoras familiares de ancianos con demencia. *Rev esp geriatr gerontol* 1997;32: 257-269.
 38. Stefani D, Seidmann S, Pano C, Acrich L. Los cuidadores familiares de enfermos crónicos: sentimiento de soledad, aislamiento social y estilos de afrontamiento. *Rev Latinoam Psicol* 2003;35: 55-65.
 39. Laserna AJ, Castillo A, Peláez EM, Navío LF, Torres JC, Rueda S, et al., Alteraciones emocionales y variables moduladoras en familiares-cuidadores de enfermos de Alzheimer. *Psicol Conduct* 1997;5: 365-375.

40. Schulz R, O'Brien AT, Bookwala MS, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: Prevalence, correlates and causes. *Gerontologist* 1995;35: 771-791.
41. Haley WE, Roth DL, Coletton MI, Ford GR, West CA, Collins RP. Appraisal, coping, and social support as mediators of well-being in black and white family caregivers of patients with Alzheimer's disease. *J Consult Clin Psychol* 1996;64: 121-9.
42. Deví J, Ruiz AI. Modelos de estrés y afrontamiento en el cuidador del enfermo con demencia. *Rev Mult Gerontol* 2002;12: 31-37.
43. Vedhara K, Shanks N, Anderson S, Lighthman S. The role of stressors and psychosocial variables in the stress process: A study of chronic caregiver stress. *Psychosom Med* 2000;62: 374-385.
44. Rabkin GJ, Wagner GJ, Bene AM. Resilience and distress among Amyotrophic Lateral Sclerosis patients and caregivers. *Psychosom Med* 2000;62(2): 271-9.
45. Paz-Rodríguez F, Andrade-Palos P, Llanos-Del Pilar A M. Consecuencias Emocionales del Cuidado del Paciente con Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Rev Neurol* 2005; 40: 459-464.
46. Lazarus RS. From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annu Rev Psychol* 1993;44: 1-21.
47. Lazarus RS, Lazarus BN. *Pasión y razón. La comprensión de nuestras emociones*. Barcelona: Ed. Paidós; 2000.

Influencia de la Reserva Cognitiva en la Función Ejecutiva en Sujetos Sanos y con enfermedad tipo Alzheimer de Inicio Tardío en una Muestra Portuguesa

Sara Margarida Soares Ramos Fernandes,¹ Juan Luis Sánchez Rodríguez²

Resumen

Introducción: El concepto de Reserva Cognitiva, entendido de forma general, como el efecto protector adquirido, está considerado por muchos autores como un mecanismo activo que se basa en la aplicación de los recursos aprendidos, debido a una buena educación, profesión y/o inteligencia pré-morbida. El Test de Stroop, se ha utilizado en la evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas, en enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer. **Objetivos:** Pretendemos estudiar la influencia de la Reserva Cognitiva en las funciones ejecutivas, en sujetos con Enfermedad tipo Alzheimer de Inicio Tardío y en sujetos sanos en una muestra portuguesa. **Método:** Se han utilizado dos muestras, una constituida por 91 sujetos sanos y una segunda muestra formada por 32 sujetos diagnosticados de Demencia senil tipo Alzheimer. **Resultados:** El grupo de sujetos sanos mostró un mejor rendimiento en el test, que el grupo con neuropatología. Se encontraron diferencias significativas en el grupo de sujetos sanos entre alta y baja Reserva Cognitiva. **Conclusiones:** El Test Stroop, muestra una alta sensibilidad en la determinación de alteraciones en las funciones ejecutivas así como la influencia de la reserva cognitiva en la ejecución del mismo.

Palabras Clave: Enfermedad de Alzheimer. Envejecimiento normal. Envejecimiento patológico. Funciones Ejecutivas; Reserva Cognitiva; Test de Colores y Palabras de Stroop.

Abstract

The Cognitive Reserve concept, generally understood as the acquired protective effect, is considered by many authors as an active mechanism that is based on the application of previously learned resources, due to a good education, profession and/or premorbid intelligence. The Stroop Test has been used in the neuropsychological assessment of executive functions in aging-related disease, such as Alzheimer's Disease. **Objectives:** We intend to study the influence of cognitive reserve in executive functions in subjects with late onset Alzheimer's disease, and in healthy subjects in a Portuguese sample. **Method:** We used two samples, one consisting of 91 healthy subjects and a second sample of 32 subjects diagnosed with senile dementia of the Alzheimer type. **Results:** The group of healthy subjects showed better performance on the test, than the pathologic group. Significant differences were found in the healthy group between high and low cognitive reserve subgroups. **Conclusions:** The Stroop Test, shows a high sensitivity in determining alterations in executive functions and the influence of cognitive reserve in that function.

Keywords: Alzheimer's disease. Cognitive reserve. Executive function. Normal aging. Pathological aging. Stroop Color and Word Test

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

La exploración neuropsicológica puede contribuir de forma significativa al diagnóstico precoz de los procesos neurodegenerativos, como es el caso de las demencias, ya que no hay marcadores biológicos precisos y las técnicas diagnósticas por neuroimagen, presentan poca sensibilidad y especificidad, en cambio, la evaluación neuropsicológica nos proporciona un alto grado de precisión y sensibilidad.¹

Las funciones del lóbulo frontal, son las primeras en sufrir un declive durante el envejecimiento,^{2,3,4} independientemente de las manifestaciones de los individuos en relación a sus capacidades.

De las alteraciones neuropsicológicas asociadas al envejecimiento patológico, las funciones ejecutivas suelen ser las que más implicaciones tienen en el funcionamiento global del individuo, a pesar de que la queja más frecuente sea la "falta de memoria". Basta entender las

1 Instituto de Psicologia e Ciências da Educação. Universidade Lusíada do Porto, Portugal

2 Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. España

Projecto financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) Portugal

Correspondencia:

Sara Margarida Soares Ramos Fernandes

Instituto de Psicologia e Ciências da Educação. Universidade Lusíada do Porto

Rua Dr. Lopo de Carvalho s/n

4369-006 Porto

Telephone: 917687556

E-mail: sara32fernandes@hotmail.com

múltiples conexiones que la región prefrontal tiene con las restantes áreas cerebrales, principalmente con las estructuras del sistema límbico, para entender algunas de las implicaciones que están asociadas a las alteraciones funcionales en esta región y a la queja subjetiva de pérdida de memoria.

Por otra parte, otros estudios,^{5,6,7,8,9} han puesto de manifiesto que la Reserva Cognitiva (RC) representa un proceso dinámico que evoluciona con la edad y que tiene implicaciones cruciales en la función cognitiva en la edad adulta. Estos estudios también han llegado a la conclusión de que existen variables que intervienen, como las capacidades innatas, factores socioeconómicos, educacionales, la profesión y actividades de ocio, entre otros.

El concepto de RC, entendido de forma general, como el efecto protector adquirido, está considerado por muchos autores como un mecanismo activo que se basa en la aplicación de los recursos aprendidos, debido a una buena educación, profesión y/o inteligencia prémorbidamente. El constructo de RC se ha definido como la capacidad de activación progresiva de redes neuronales en respuesta a contingencias crecientes, siendo un nuevo modelo teórico para el concepto de reserva cerebral.¹⁰

Así, dos personas pueden tener la misma cantidad de alteraciones histopatológicas, pero una de ellas puede mostrarse mucho más “demenciada” que la otra. Esta diferencia se puede explicar teniendo en cuenta el concepto de Reserva Cerebral o Reserva Cognitiva,^{5,6,7,8,9} es decir, los sujetos con mayor capacidad cognitiva natural y/o adquirida (cociente intelectual, cultura, estudios académicos, participación en actividades intelectuales y de esparcimiento como juegos de mesa, baile...) manifestarán la sintomatología de la enfermedad mucho más tarde, que los sujetos con menor reserva cognitiva y con la misma cantidad de lesiones histopatológicas cerebrales.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las patologías asociadas a la edad, más frecuentes y con mayor prevalencia en Portugal.¹¹ A partir de los datos de los Censos de 1991, García y colaboradores estimaron que en Portugal se han diagnosticado 92.500 individuos de demencia, de los cuales 49.000 padecen una EA.¹² Al actualizar los datos de los censos del año 2001, estos autores estimaron la existencia de 76.000 nuevos casos.¹³

Su prevalencia se duplica cada 5 años después de los 65 años,^{14,15,16} alcanzando el 16 % en pacientes con edades comprendidas entre 80 y 85 años,¹⁷ y constituyendo del 50 al 60% de los síndromes demenciales en estudios post mortem.^{14,16,18}

El *Test de Colores y Palabras de Stroop*¹⁹ es una prueba para la evaluación de las funciones ejecutivas que presenta una alta fiabilidad y validez, la cual nos permite, con buen rigor científico, utilizarla y asegurar los criterios de replicabilidad.

Este test ha sido utilizado en la EA para evaluar la

susceptibilidad para la interferencia y la posibilidad de déficit en la respuesta de inhibición de los pacientes.

Varios estudios han mostrado un déficit en el rendimiento del test, en pacientes con EA y las evidencias sugieren que este defecto se debe a la alteración en los procesos inhibitorios que ocurren tempranamente en el curso de la enfermedad.^{20,21,22,23,24,25}

Pretendemos analizar la posible influencia de la RC en el rendimiento del *Test de Colores y Palabras de Stroop*,¹⁹ en sujetos sanos y sujetos diagnosticados de EA, de nacionalidad portuguesa.

Pacientes/Sujetos y Método

Para la realización de este estudio hemos utilizado dos grupos de sujetos. Una primera muestra (muestra 1) constituida por 91 sujetos sanos con edades superiores a los 60 años, cuyos datos nos permitirán comparar los resultados con los sujetos incluidos en el grupo clínico; y una segunda muestra (muestra 2) constituida por 32 sujetos diagnosticados de Demencia Senil tipo Alzheimer de Inicio Tardío, necesaria para el estudio de la posible influencia de la RC en el rendimiento neuropsicológico del *Test de Stroop*.¹⁹ Los sujetos incluidos en las dos muestras en el momento de la exploración neuropsicológica, no presentaban historia de traumatismos craneoencefálicos, tumores, enfermedad cardiovascular, antecedentes de accidente cerebral vascular, hipertensión y diabetes, así como no tenían historia de alcoholismo o toxicomanía.

Muestra 1

La muestra estaba compuesta por 91 sujetos, 41 de los cuales son varones y 50 mujeres.

La edad media de la muestra es de 70,76 años (d.t.=6,33), con un intervalo situado entre los 60 y los 80 años. Los varones presentan una edad media de 69,46 años (d.t.=7,18), y las mujeres de 71,82 años (d.t.=5,39).

En cuanto a la procedencia de los sujetos, 12 son de la ciudad de Oporto, 14 pertenecen al municipio de Oporto y 65 fuera del municipio.

En relación al nivel educacional, 55 sujetos se sitúan en el nivel primario, 13 en el nivel medio, y 23 en el superior.

En relación al nivel socioeconómico (bajo, medio y alto), se han tenido en cuenta algunas variables entre las que destacamos: los ingresos económicos, el tipo y el número de viviendas y la situación profesional o laboral a lo largo de los últimos años.

En el nivel bajo, se han incluido a 29 sujetos. El nivel medio está constituido por 38, y el nivel alto por 24 sujetos.

En relación a la dominancia manual, 89 de los sujetos son diestros y 2 son zurdos.

En relación al estado civil, 2 de los sujetos son solteros, 26 casados, 21 viudos y 1 divorciado.

En relación al sexo masculino, el trabajo cualificado incluye a la mayor parte de los sujetos,²² seguido de los trabajadores no cualificados,⁹ comerciantes,⁵ empleados con 4 sujetos y finalmente, un sujeto con profesional liberal.

En cuanto al sexo femenino, 19 eran amas de casa y otras 19 trabajadoras cualificadas, 11 referían un trabajo no cualificado y una era comerciante.

En relación a las actividades de ocio practicadas, de los 41 sujetos pertenecientes al sexo masculino, 15 no tienen ninguna actividad. La lectura la llevan a cabo 7 sujetos y la de bricolaje 6, cinco sujetos practican algún juego de cartas, cuatro deporte y dos jardinería. En el sexo femenino, 20 no tienen ningún tipo de actividad de ocio, 13 hacen labores, 11 leen, cuatro deporte y 2 trabajos de jardinería.

De acuerdo con la distribución de los sujetos en grupos de reserva cognitiva baja o alta, de los 91 sujetos que componen la muestra, 51 sujetos (56%) pertenecen al grupo de Baja RC y 40 sujetos (44%) pertenecen al grupo de Alta RC.

Muestra 2

La muestra, constituida por 38 sujetos con probable diagnóstico de Demencia Senil tipo Alzheimer de Inicio Tardío, los cuales participaron de forma voluntaria en el estudio o lo hicieron con el consentimiento del familiar que les acompañaba.

Seis individuos fueron excluidos por no haber sido posible confirmar el diagnóstico. Así, la muestra definitiva quedó compuesta por 32 pacientes, 19 de los cuales son varones y 13 mujeres.

En cuanto al domicilio de los sujetos incluidos en la muestra, 13 son de la ciudad de Oporto, 17 pertenecen al municipio de Oporto y 2 son de fuera del municipio de Oporto.

La edad media de la muestra es de 72,66 años (d.t.=6,62), con un intervalo situado entre los 60 años y los 80 años. Los varones presentan una edad media de 73,11 años (d.t.=6,26). En el sexo femenino, la edad media es de 72 años (d.t.=7,31).

En relación al nivel educacional, y teniendo en cuenta los grupos anteriormente establecidos en la muestra 1, es decir, los niveles educacionales (nivel educacional primario, hasta 4 años de escolarización; nivel educacional medio, de 5 a 12 años; nivel educacional superior, más de 12 años de escolarización) en la muestra de pacientes, 16 sujetos se sitúan en el nivel primario, 14 en el nivel medio, y 2 sujetos en el nivel superior.

En relación al nivel socioeconómico (bajo, medio y alto), se han tenido en cuenta las mismas características que para la *muestra 1*.

En el nivel bajo, se han incluido a 7 sujetos. El nivel medio quedó constituido por 19, y el nivel alto por 6 sujetos.

En relación a la dominancia manual, la totalidad los sujetos eran diestros.

En relación al estado civil, 3 de los sujetos eran solteros, 22 casados, y 7 viudos.

La distribución de los sujetos de la muestra según su profesión se ha realizado de acuerdo con la profesión ejercida o anteriormente ejercida antes de la jubilación.

En relación al sexo masculino, el trabajo cualificado incluye a la mayor parte de los sujetos (8 sujetos), siguiéndole el de los empleados (5 sujetos) y el de los trabajadores no cualificados y los comerciantes, ambos con 3 sujetos. En relación al sexo femenino, de un total de 13 sujetos, 6 eran amas de casa, seguidas de 4 con trabajo cualificado, 2 trabajadoras no cualificadas y una comerciante.

En el sexo masculino predomina la profesión de empleado no cualificado, con el 100% de los sujetos. En relación a las restantes profesiones, la distribución por sexo es semejante.

El trabajo cualificado tiene una representación del 38% en relación a las otras profesiones, del cual el 67% de los sujetos pertenece al sexo masculino y el 33% al sexo femenino.

En relación a las actividades de ocio, se han tenido en cuenta las que practican o han practicado a lo largo de su vida con regularidad.

De los 19 sujetos del sexo masculino, 7 dedicaban tiempo a la lectura, seguidos de 6 sujetos que no presentaban ninguna actividad. Tres de ellos se dedicaban al bricolaje y en relación a la jardinería, deporte y juegos de cartas, encontramos un sujeto para cada actividad respectivamente. En cuanto al sexo femenino, de un total de 13 sujetos, 5 no tienen ningún tipo de actividad de ocio, tres ocupan su tiempo libre leyendo, otras 3 hacen labores, otra hace jardinería y una camina con regularidad.

De acuerdo con la distribución de los sujetos en los grupos de RC baja o alta, de los 32 sujetos que componen la muestra, 18 sujetos (56%) pertenecen al grupo de Baja RC y 14 sujetos (44%) pertenecen al grupo de Alta RC.

La valoración de cada sujeto de la muestra comprendía una entrevista semiestructurada sobre aspectos sociodemográficos y clínicos, una evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas mediante el Test de Colores y *Palabras de Stroop*,¹⁹ y para valorar la presencia de trastornos psicopatológicos, se ha utilizado la versión portuguesa del Inventario de Síntomas Psicopatológicos - B.S.I.²⁶ Con una puntuación $ISP \geq 1.7$, es probable encontrarse sujetos perturbados a nivel emocional y debajo de este valor, sujetos sin perturbación.

Para la evaluación del estado mental de los sujetos, se ha utilizado la adaptación portuguesa del Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE).²⁷

Es una prueba de screening de deterioro cognitivo. Se compone de 30 ítems y la puntuación global puede variar de 0 a 30.

Para la evaluación del nivel intelectual de los sujetos, se ha utilizado la versión española de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III (WAIS-III).²⁸

Los sujetos de este estudio, han participado voluntariamente y fueron informados de que sólo tendrían conocimiento de las funciones evaluadas después de concluida la evaluación, dado que su conocimiento podría influir en los resultados. El anonimato estaba absolutamente garantizado, y al concluir la exploración, podrían optar por abandonar el estudio, llevándose las mismas.

Todos los sujetos que aceptaron participar fueron sometidos individualmente a una sesión de unos 90 minutos (sin contar el tiempo de la entrevista).

El *Test de Stroop*¹⁹ y la WAIS-III,²⁸ así como las instrucciones de las mismas, fueron traducidas a lengua portuguesa.

Los instrumentos de evaluación se administraron de acuerdo con las normas relativas a los procedimientos expuestas en los respectivos manuales.

Los sujetos de la primera muestra fueron evaluados en el laboratorio de Neurociencias de la Universidad Lusitana de Oporto, o en locales más convenientes a los participantes que cumplieran los requisitos mínimos para que la evaluación se realizara sin interferencias.

Los sujetos con neuropatología (EA) fueron evaluados en dos ocasiones, con un año de diferencia en la Unidad de Neuropsicología del Servicio de Neurología del Hospital de S. João do Porto. En el presente trabajo presentamos los datos de la primera valoración, por considerar que así se garantiza que todos sujetos se encontraban en un estadio inicial de la enfermedad, incorporándose únicamente aquellos sujetos que confirmaron el diagnóstico de EA, tras la segunda valoración.

Todos los pacientes fueron valorados en el Servicio de Neurología del Hospital de S. João do Porto, y siguiendo los criterios de diagnóstico del DSM-IV-TR²⁹ y los criterios clínicos de diagnóstico de la EA de NINCDS-ADRDA,³⁰ alcanzaban el diagnóstico de posible o probable enfermedad de Alzheimer.

Con el objetivo de clasificar a los sujetos de la muestra en Alta o Baja Reserva Cognitiva, se han tenido en cuenta los siguientes criterios: años de escolarización, profesión y la puntuación obtenida en la prueba de vocabulario de la WAIS-III.³¹ Los años de escolarización fueron divididos en intervalos de ≤ 8 años e ≥ 8 años. Este criterio se ha establecido por considerar que 8 años de estudios es la media de años totales de estudios completos. La profesión se ha clasificado de acuerdo con el criterio de duración que se basa en el estudio de Stern y cols.³² y Sánchez y cols.³¹ Así se han dividido en las categorías de bajo nivel profesional (ama de casa, trabajador no cualificado, empleado) y alto nivel profesional (profesional cualificado, profesional liberal, comerciante). Finalmente, se ha obtenido la puntuación directa del subtest vocabulario

de WAIS-III, para calcular el punto de corte que divide en alta o baja puntuación, el resultado del vocabulario. Fue utilizado como criterio el valor de la mediana total de la muestra.

Teniendo en cuenta estos tres criterios, se clasificaban a los sujetos con 1 o 2 puntos. El resultado de la suma podría llegar a un mínimo de tres puntos (bajo valor en los tres criterios) y a un máximo de seis puntos (valor alto en los tres criterios).

Los sujetos con 5 o 6 puntos fueron considerados con una "*Alta Reserva Cognitiva*" y los sujetos con 3 o 4 puntos fueron considerados con "*Baja Reserva Cognitiva*".

Análisis estadístico

Después de la recolección de datos, se han introducido en una base de datos informática y procesados con el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences* – versión 16.0).

Los datos relativos a las características demográficas de la muestra se han sometido a diversos análisis estadísticos (determinación de medias, desviaciones típicas y frecuencias).

Para el análisis de la existencia de diferencias significativas en los resultados de los test, en relación al sexo, se ha realizado análisis T de *Student* para muestras independientes.

Para la comprobación de la existencia de diferencias significativas en el rendimiento de la prueba entre las muestras y, para analizar en cada una de las muestras la existencia de diferencias significativas entre los sujetos que presentaban alta reserva cognitiva y baja reserva cognitiva, hemos optado por el test no paramétrico de Mann-Whitney. Esta opción se ha debido al tamaño de la muestra de pacientes en el momento de dividirse en alta reserva cognitiva (N = 14) y baja reserva cognitiva (N = 18) que de acuerdo con lo que recomienda la literatura,³³ es un test de utilización preferible al test T, cuando se viola la normalidad para números menores o iguales a.³⁰

El valor del nivel de significación preestablecido ha sido de $p \leq .05$; $p \leq .01$ y $p \leq .001$

Resultados

El resultado medio del total del MMSE,²⁷ WAIS-III³¹ y BSI²⁶ presentado por estas dos muestras se encuentra reflejado en la tabla I.

Determinación de la existencia de diferencias significativas en el rendimiento de la prueba entre la muestra de sujetos mayores con y sin demencia tipo Alzheimer

Como podemos observar en la tabla II, las puntuaciones medias del grupo de sujetos sanos son superiores a las puntuaciones medias del grupo de pacientes en P, C, PC e interferencia.

Hemos utilizado el Test Mann-Whitney para la com-

Tabla 1. Resultado del MMSE, WAIS-III y BSI de la muestra de sujetos sanos y pacientes

GRUPO	MMSE	CIT	CIV	CIM	BSI
Grupo Sujetos Sanos (+60 años)	29	107	111	102	1,29
Grupo Pacientes	24	103	107	98	1,37

probación de la existencia de diferencias significativas en el rendimiento de la prueba entre la muestra de sujetos mayores sin neuropatología y con neuropatología.

En la puntuación de P, el grupo de sujetos sanos (N = 91), presentó una media de 66.5 y el grupo de pacientes (N = 32) una media de 49.20. El valor Z (U) = -2.363; p = .018, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de C, el grupo de sujetos sanos, obtuvo una media de 65.5 y el grupo de pacientes, una media de 52.05. El valor Z (U) = -1.838; p = .066, sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de PC, el grupo de sujetos sanos, presentó una media de 72.23 y el grupo de pacientes, una media de 32.92. El valor Z (U) = -5.373; p = .000, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de INT, el grupo de sujetos sanos, presentó una media de 70.43 y el grupo de pacientes, una media de 38.02. El valor Z (U) = -4.431; p = .000, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

Analizando los resultados, se comprueba que existen diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de P, PC e Interferencia. No existieron diferencias significativas en los resultados de la prueba C entre el grupo de sujetos sanos y grupo de pacientes.

Determinación de la existencia de diferencias signi-

ficativas en el rendimiento de la prueba de la muestra de sujetos mayores sin demencia tipo Alzheimer, entre Alta Reserva Cognitiva y Baja Reserva Cognitiva

Observando los resultados de los sujetos con Baja RC y Alta RC del grupo de sujetos sanos en las puntuaciones del *Test de Stroop*¹⁹ (tabla II), podemos comprobar que en P, C y PC, los sujetos con Alta RC presentan puntuaciones superiores en relación a los sujetos con Baja RC. En la puntuación de interferencia, los sujetos con Baja RC presentaron un resultado superior que los sujetos con Alta RC.

Como en el procedimiento anterior, hemos utilizado el *Test Mann-Whitney* para comprobar la existencia de diferencias significativas en el rendimiento de la prueba en la muestra de sujetos mayores sin patología entre Alta RC y Baja RC.

En la puntuación de P, el grupo con Baja RC (N = 51), presentó una puntuación media de 31.76 y el grupo con Alta RC (N = 40), una media de 64.15. El valor Z (U) = -5.811; p = .000, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de C, el grupo con Baja RC, obtuvo una media de 33.50 y el grupo con Alta RC de 61.94. El valor Z (U) = -5.103; p = .000, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de PC, el grupo con Baja RC, pre-

Tabla 2. Puntuaciones medias del resultado del Test Stroop en el grupo sujetos sanos y grupo de pacientes

Grupo	P (Palabra)		C (Color)		PC (Palabra/Color)		INT. (Interferencia)	
	MEDIA	D.t.	MEDIA	D.t.	MEDIA	D.t.	MEDIA	D.t.
Total Sujetos Sanos	87	3	56	2	38	1	4,8	0,9
Total Pacientes	70	5	50	3	26	2	-2,9	1,5
Sujetos Sanos Baja RC	69	24	50	16	36	10	7,2	8,5
Sujetos Sanos Alta RC	104	37	62	11	40	8	2,4	7,9
Pacientes Baja RC	60	9	45	14	23	11	-2,7	8,2
Pacientes Alta RC	81	20	54	13	29	6	-3,2	4,6

sentó una media de 37.64 y el grupo con Alta RC, de 56.66. El valor $Z(U) = -3.420$; $p = .001$, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de INT, el grupo con Baja RC, tiene una media de 52.49 y el grupo con Alta RC, de 37.73. El valor $Z(U) = -2.652$; $p = .008$, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

Analizando los resultados, se confirma que hay diferencias estadísticamente significativas en las cuatro puntuaciones del *Test de Stroop*¹⁹ (P, C, PC e Interferencia).

Comprobación de la existencia de diferencias significativas en el rendimiento de la prueba de la muestra de sujetos con demencia tipo Alzheimer entre Alta Reserva y Baja Reserva Cognitiva

En el grupo de pacientes se observa (tabla II) que las puntuaciones P, C y PC resultaron superiores en los sujetos con Alta RC en relación a los sujetos con Baja RC. En la puntuación de interferencia, los sujetos con Baja RC presentaron un resultado superior que los sujetos con Alta RC.

Los resultados del *Test Mann-Whitney* para la comprobación de la existencia de diferencias significativas en el rendimiento de la prueba de la muestra de pacientes entre Alta RC y Baja RC se presentan a continuación.

En la puntuación de P, el grupo con Baja RC ($N = 18$), presentó una media de 13.69 y el grupo con Alta RC ($N = 14$), de 20.11. El valor $Z(U) = -1.921$; $p = .054$, nos indica que no existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de C, el grupo con Baja RC, obtuvo una media de 15 y el grupo con Alta RC, de 18.43. El valor $Z(U) = -1.028$; $p = .319$, sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de PC, el grupo con Baja RC, presentó una media de 14.64 y el grupo con Alta RC, de 18.89. El valor $Z(U) = -1.274$; $p = .206$, nos indica la no existencia de diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación de INT, el grupo con Baja RC, presentó una media de 16.47 y el grupo con Alta, de 16.54. El valor $Z(U) = -.019$; $p = .985$, sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas.

Analizando los resultados, se constata que no existen diferencias estadísticamente significativas en ningún de los cuatro resultados del test.

Discusión

Se encontraron diferencias significativas en las pruebas P, PC y en el resultado de interferencia. No se han encontrado diferencias significativas en la prueba C, pero el rendimiento en esta prueba resultó ser inferior en el grupo de pacientes en relación al grupo de sujetos sanos.

Los resultados encontrados entre el grupo de sujetos sanos y los sujetos con patología, se sitúan en la línea

de los obtenidos por otros autores como Binetti y cols.²⁰, Bondi y cols,²¹ Fisher y cols,²² Koss y cols,²³ Luo²⁴ y Spieker y cols,²⁵ en los cuales se ha encontrado un déficit en el rendimiento del Test de Stroop¹⁹ en pacientes con EA.

Por otra parte estos estudios, hacen referencia a que los déficits en las funciones ejecutivas son una manifestación temprana de esta enfermedad.

Considerando que el grupo de pacientes de nuestro estudio está diagnosticado de EA en estadio inicial, podemos con seguridad afirmar que el *Test de Stroop*¹⁹ es una prueba de detección precoz de los déficit en las funciones ejecutivas y que diferencia bien los patrones de rendimiento de dicha prueba, entre envejecimiento normal y patológico.

Las diferencias significativas encontradas entre alta Reserva Cognitiva y baja Reserva Cognitiva, en los sujetos mayores sin neuropatología y, la no existencia de diferencias entre alta y baja Reserva en sujetos mayores con demencia Tipo Alzheimer, nos sugiere que el *Test de Stroop*¹⁹ diferencia bien los sujetos entre alta y baja Reserva Cognitiva en el grupo de sujetos mayores sanos, pero no los diferencia, entre individuos con demencia.

Estos últimos resultados no eran los esperados, si tenemos en cuenta las evidencias actuales de los estudios de Koespell y cols,³⁴ Starr y Lonie,³⁵ los cuales han encontrado en estadios iniciales de la enfermedad, diferencias entre sujetos con alta y baja Reserva Cognitiva, no encontrándolas, sin embargo, en estadios más avanzados del proceso neurodegenerativo.

Esta situación nos hace reflexionar, si los resultados se deben a que algunos de los pacientes de la muestra, diagnosticados de demencia tipo Alzheimer en estadio inicial, pueden presentar ya características neuropatológicas de un estadio más avanzado de la misma.

Si tenemos en cuenta la "*Teoría del Umbral*", en la que la hipótesis de la Reserva Cognitiva predice que cualquiera que sea el nivel clínico de severidad de la enfermedad, el grado de neuropatología de la EA está más avanzada en pacientes con alta Reserva Cognitiva que en sujetos con baja Reserva Cognitiva,^{36,37,38,39} entendemos que en la muestra de pacientes de nuestro estudio, puedan existir algunos sujetos con alta Reserva Cognitiva, que estén presentando una sintomatología clínica, compatible con un estadio inicial de la enfermedad, pero con una carga lesional histológica más avanzada, que los pacientes con baja Reserva Cognitiva. Esta situación justificaría la semejanza en el rendimiento del test, entre los sujetos de alta y baja Reserva.

La dificultad del diagnóstico precoz de la EA, se cuestiona desde hace algunos años. Ryan,⁴⁰ y Wimo y cols,⁴¹ ya hacían referencia al número de casos mal diagnosticados en el sistema de salud, debido a la dificultad del diagnóstico diferencial entre el Deterioro Cognitivo Leve y la fase inicial de la EA.

Compete a la comunidad clínica ser consciente de que pueden surgir casos en consulta en los que el avance de la neuropatología, no corresponda a los síntomas presentados por el paciente.

Si se pretende alcanzar un diagnóstico precoz, es necesario reflexionar sobre las distintas técnicas de diagnóstico complementarias que se han utilizado hasta ahora, y dar prioridad a las que han demostrado tener un mayor nivel de sensibilidad, validez y fiabilidad, como son las técnicas neurofuncionales (Resonancia Magnética Funcional y Magnetoencefalografía) y las técnicas neuropsicológicas. Estas reflexiones, podrán ayudar a diagnosticar precozmente a sujetos con un proceso neurodegenerativo con alta Reserva Cognitiva en estadios iniciales.^{42, 43,32}

Conclusiones

De acuerdo con los objetivos, y a partir de nuestros resultados, podemos extraer las siguientes conclusiones.

Las diferencias significativas encontradas en el rendimiento de la prueba entre la muestra de sujetos con y sin demencia Tipo Alzheimer, nos permiten asegurar que el test es una buena prueba de detección precoz de los déficit en la función ejecutiva de estos sujetos, y por ello debe integrarse en el protocolo de evaluación neuropsicológica.

El *Test de Stroop*, ha contribuido a determinar una caracterización más rigurosa del funcionamiento ejecutivo en el proceso de envejecimiento normal y patológico, y nos ayuda a diferenciar bien los sujetos sanos con alta y baja Reserva Cognitiva.

La Reserva Cognitiva influye en el rendimiento del *Test de Stroop* en la muestra de sujetos con y sin demencia Tipo Alzheimer y por ello, la metodología utilizada para la obtención de la Reserva Cognitiva, presenta validez en este estudio.

Bibliografía

1. De Pascale A. Predictores neuropsicológicos del deterioro cognitivo mínimo en ancianos. II International Congress of Neuropsychology in the Internet. URL: <http://www.serviciodec.com.congreso/pass/conferences/DePascale-Predic.html>. (10.12.2005)
2. West RL. Na application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin* 1996; 120: 272-92.
3. Zahr NM., Rohlfing T, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Problem solving, working memory, and motor correlates of association and commissural fiber bundles in normal aging: a quantitative fiber tracking study. *Neuroimage* 2009; 44: 1050-62.
4. Wecker NS, Kramer JH, Hallam BJ, Delis DC. Mental flexibility: age effects on switching. *Neuropsychology* 2005; 19: 345-52.
5. Ávila J. Los altos niveles de educación y la actividad intelectual podrían reducir el riesgo de desarrollar demencia. BBC Mundo Ciencia. http://news.bbc.co.uk/hi/spanish/science/newsid_6200000/6200429.stm. (10.06.2006).
6. Fuente-Fernández R. Impact of Neuroprotection on Incidence of Alzheimer's Disease. *Plos one* 2006; 1: 52-53.
7. Laakso M. MRI of hippocampus in incipient Alzheimer's disease. (Academic dissertation). Finland: University of Kuopio; 1996.
8. Martínez-Lage JM. Marcadores diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin* 1997; 109: 625-28.
9. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett, DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer's disease. *Neurology* 2007; 69: 1911-20.
10. Rodríguez M, Sánchez JL. Reserva Cognitiva y demencia. *Anales de Psicología* 2004; 20: 175-86.
11. Roriz J, Nunes B. A neurologia no século XXI. *Sinapse* 2006; 1: 4-17.
12. Garcia C, Costa C, Guerreiro M, Leitão O, Mendonça A, Umbelino J. Estimativa da prevalência da demência e da doença de Alzheimer em Portugal. *Acta Med Port* 1994; 7: 487-91.
13. Garcia C, Alves R. A experiência dos clínicos gerais-médicos de família portugueses com a demência. *Geriatrics* 2002; 15: 9-28.
14. Marín P. Manual de geriatría y Gerontología. Chile: Universidad Católica de Chile; 2002. p. 113-24.
15. Moreira PI., Oliveira CR. Fisiopatologia da doença de Alzheimer e de outras demências. In Castro-Caldas A, De Mendonça A, eds. *A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal*. Lisboa: Lidel Edições Técnicas; 2005. p. 41-60.
16. Rodríguez J, Guerra H, Milagros, A. Enfermedad de Alzheimer: Situación actual y estrategias terapéuticas. *Rev Cubana Med* 1999; 38: 134-42.
17. Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. *Ann Psychiatr Basic Clin Neurosci* 1997; 7: 2-7.
18. Padrino I. Extiende Cuba investigaciones sobre enfermedad de Alzheimer. *Medicina.CNCTV Granma*. <http://www.cnctv.cubasi.cu/noticia.php?idn=2865>. (13.10.2007).
19. Golden CJ. *Stroop-Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
20. Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *JNNP* 1996; 60: 91-93.
21. Bondi M, Chan A, Delis D, Serody A, Ebersone-Shumate S, Hansen, L, et al. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test per-

- formance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002; 16: 335-43.
22. Fisher LM, Freed DM., Corkin S. Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 745-58.
 23. Koss E, Ober B, Delis D, Friedland R. The Stroop Color-Word Test: Indicator of dementia severity. *Int J Neurosci* 1984; 24: 53-61.
 24. Luo CR. Semantic competition as the basis of Stroop interference: Evidence from color-word matching tasks. *Psychological Science* 1999; 10: 35-40.
 25. Spieler DH, Balota DA, Faust ME. Stroop performance in healthy younger and older adults and individuals with dementia of the Alzheimer's type. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1996; 22: 461-79.
 26. Canavarró M. Inventário de Sintomas Psicopatológico - B.S.I.. In Simões MR, Gonçalves M, Almeida LS. eds. *Testes e provas psicológicas em Portugal*. Braga: APPORT; 1999. Vol. II, p. 95-109.
 27. Guerreiro M, et al. *Mini Mental Test*. Portugal: Laboratório de Estudos de Linguagem do Centro de Estudos Egas Moniz, Hospital Santa Maria; 1993.
 28. Wechsler D. *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III*. Madrid: TEA Ediciones; 1999.
 29. Associação Americana Psiquiatria (APA). *Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais - DSM-IV-TR (4ª ed.)*. Lisboa: Climepsi; 2000.
 30. McKahann G, Drachmann D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
 31. Sánchez JL, Rodríguez M, Carro J. Influence of cognitive reserve on Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease type sporadic in subjects of Spanish nationality. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 113-22.
 32. Stern Y, Albert S, Tang MX., et al. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? *Neurology* 1999; 53: 1942-47.
 33. Pestana M, Gageiro J. *Análise de dados para ciencias sociais - a complementaridade do SPSS*. Lisboa: Edições Sílabo; 2005.
 34. Koespsell TD, Kurland BF, Harel O, Johnson EA, Zhon XH, Kukull WA. Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 1732-39.
 35. Starr JM, Lonie J. Estimated pre-morbid IQ effects on cognitive and functional outcomes in Alzheimer disease: a longitudinal study in a treated cohort. *Bio Med Central Psychiatry* 2008; 8: 27-28.
 36. Carnero-Pardo C. Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol* 2000; 31: 584-92.
 37. Cummings JL, Vinters HV, Cole G.M, et al. Alzheimer's disease: Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998; 51: 2-17.
 38. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 13-20.
 39. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 112-17.
 40. Ryan DH. Misdiagnosis in dementia: comparisons of diagnostic error rate and range of hospital investigation according to medical specialty. *Int J Geriatr Psychiatr* 1994; 9: 141-47.
 41. Wimo A, Winblad B, Grafstrom M. The social consequences for families with Alzheimer's disease patients: potential impact of new drug treatment. *Int J Geriatr Psychiatr* 1999; 14: 338-47.
 42. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA., Masse I., Amouyel P, et al. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 74-80.
 43. Scameas N, Albert SM, Manly, JJ, et al. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *JNNP* 2006; 77: 308-16.

Effect of cold irritation on peripheral white blood cell and ICAM-1, IL-1 β expression of brain tissue in rat

Li Le-Jun,^{1,2,3} Tian Jin-Zhou,^{1,2} Yin Jun-Xiang,¹ Shi Jing,¹ Zhang Liu-Tong,²
Chen Yu-Jing,¹ Zhang Lei-Ming¹

Abstract

Background: Some studies have showed that hypothermia is a neuroprotective factor for cerebral ischemic injury. And inflammation reaction play very important role in pathomechanism of neuron degeneration disease induced by cerebral ischemia. However whether there is relationship between cold irritation and inflammation reaction is not well known. **Subjective:** To explore effect of cold irritation on peripheral white blood cell and ICAM-1 \square IL-1 β expression of brain tissue in rat with cerebral ischemia. **Methods:** Model rats were put into low temperature water (0 \square) for cold irritation for 5 minutes one time every day for 20 days. MCAO rats were subjected to middle cerebral artery occlusion (MCAO) using an intraluminal suture method with permanent ligation of the ipsilateral common carotid artery. We assessed count of the peripheral white blood cells. The brains of all rats were cut at 1, 3, and 5 days after cerebral ischemia and frozen brain tissues were continuously sliced and stained immunohistochemically with Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) or Interleukin-1(IL-1) antibody. **Results:** Cold irritation model rats were associated with increased leukocyte at 1 and 3 days post-ischemia, increased ICAM-1-positive vessels at 1, 3, and 5 days, and increased interleukin-1(IL-1) at 3 and 5 days. Vascular pathology of the hippocampus at electron microscope levels showed that the blood vessel has inflammation infiltration at 1, 3 and 5 days. **Conclusion:** These data demonstrate that cold irritation significantly increased endothelial adhesion molecule expression, leukocyte infiltration, and vascular pathology of the hippocampus in rat. And the mechanism of neuron injury may be related to the inflammation reaction induced by cold irritation.

Keywords: cold irritation, inflammation reaction, interleukin-1, intercellular adhesion molecule

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N $^{\circ}$ 1-2, 2010

Introduction

A large number of studies have been conducted in recent years that have consistently shown hypothermia to be an effective means of reducing cerebral ischemic injury in both global and focal models of stroke. Interleukin -1L (IL-1) began to increase at 15 min and peak at 1-2 h later after transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO).¹ Polymorphonuclear leukocytes (PMNLs, or neutrophils), another central component, play an important role in the progress of inflammatory response. Neutrophils appear within hours of focal cerebral ischemia, peaking in 1-2 days later. And then they are replaced by monocytes/macrophages at 3-7 days.² At the same time, adhesion molecules which can be locked on the surfaces of leukocytes and endothelial cells were one key step of leukocyte rolling, margination and transendothelial migration.² Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)

was expressed in microvessels at 1-3 h, and peaked at 24-48 h and lasting for about 7 days² in brain of rats with focal cerebral ischemia.

Two hours hypothermia during ischemia can significantly reduce the brain infarct volume of rats at 1, 3 and 7 days following 2 h occlusion of the middle cerebral artery³(MCA). And inflammation reaction plays a very important role in pathomechanism of neuron degeneration disease induced by cerebral ischemia. While whether cold irritation (0 \square) show neuroprotective function or neuron damage in brain of rats is still not known. And whether there is relationship between cold irritation and inflammation reaction is not known too. So the purpose of this study will explore effect of cold irritation on brain tissue and peripheral white blood cell and ICAM-1 \square IL-1 β expression in brain of rat with cold irritation.

¹ BUCM Neurology Centre, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing P.R,China.

² Department of Preclinical Medicine, Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, P.R,China

³ Department of Neurology, Affiliated Lianyungang Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, P.R,China

Correspondencia:

Li Le-Jun, PhD

Department of Neurology,

Affiliated Lianyungang Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine.

Postcode: Lianyungang 222004,

Chaoyang road 160#, Lianyungang city, Jiangsu Province, P.R,China

Phone: 0086 (518) 8557-4272

Fax: 0086 (518) 8541-0021

Email lilejun999@163.com

Materials and methods

Experimental Procedures. Animal protocols were approved by the Stanford University Administrative Panel on Laboratory Animal Care. Institutional guidelines were followed in all protocols. All animal experiments were conducted in accordance with the NIH guide for the care and use of laboratory animals (NIH publication 80-23). All efforts were made to minimize animal suffering, and only the smallest number of animals were used to generate reliable scientific data.

Animals and Experimental groups. Adult male Sprague-Dawley rats, weighing 200-250 g, were obtained from the Experimental Animal Center of Beijing University, China. The environment condition: air temperature was $22 \pm 2^\circ\text{C}$ and air humidity was 60%. They were maintained under controlled lighting (lights on 07:00–19:00 h) and given free access to water and the commercial laboratory rodent diet. Twelve hours prior to experiment, the rats were fasted, but allowed free access to water. They were randomly divided into three groups (72 rats per group): 1, 3 and 5 days survival. Ice water group, MCAO group and normal group.

Preparing of cold irritation model rats. Model rats were put into low temperature water (0°C) for cold irritation for 5 minutes one time every day for 20 days. During the progress of cold irritation rats was ensured keeping their head or nose above water, and at the same time the body of rats were submersed into the cold water. Adding other ice into the cold water so that keeping water temperature. Rats were put mouse cages and permitted access to water and the commercial laboratory rodent diet after cold irritation.

Preparing of Middle Cerebral Artery Occlusion rats. Male Sprague-Dawley rats weighing between 290 and 320 g (Charles River, Wilmington, Del) were anesthetized with 3% halothane by facemask and were subsequently maintained with 1% halothane in 200 ml/min oxygen and 800 ml/min air. Depth of anesthesia was assessed every 15 min by hind-limb pinch. A thermistor probe was inserted 50 mm into the rectum and rectal temperature was maintained between 36.5°C and 37.5°C during ischemia. ECG leads were placed to monitor heart rate and respirations. Physiological parameters were monitored every 15 min and maintained in the normal range throughout surgery. The MCA was occluded using an intraluminal suture previously used by our lab.^{4,5} In brief, a midline incision was made in the neck to expose the common carotid (CCA), external carotid (ECA), internal carotid (ICA), and pterygopalatine (PPA) arteries. The CCA, ECA, and PPA were ligated with a 6-0 silk suture. Ischemia was induced by inserting an uncoated, 30-mm long segment of 3-0 nylon monofilament suture (tip rounded by flame) 19-20 mm from the bifurcation of the CCA to induce ischemia in the arterial territory supplied by

the MCA. After 2 h of ischemia, the suture was removed and the animal was allowed to recover. The rats must be feed 20 days, Just carry on MCAO model.

Plasma measurements and Counts of WBC cells. Measurement of the plasma concentration of various metabolites and hormones was carried out, either in trunk blood collected at time of death during ad libitum feeding (leptin) or in tail-tip samples obtained after overnight food deprivation, six at 09:00 h or 30 min after rats were given 2 g/kg glucose in water by gavage⁶. Six rats per group were respectively anesthetized at 1, 3 and 5 days post-ischemia, counts of the peripheral white blood cells was assessed.

Tissue Fixation. At the completion of the experiment, animals were killed at the specified time points with 10% Chloral Hydrate^a or halothane overdose and prepared for histological analysis. Animals were perfused intracardially with normal saline followed by 4% paraformaldehyde^b 10% formalin. Brains were quickly removed and sliced into 30-mm-thick coronal sections. Brain slices were then fixed in 10% buffered formalin (pH 7.4) for 1 week. For ICAM-1/IL-1 immunohistochemistry, animals were perfused with normal saline only. Brains were quickly removed and cryopreserved in 20% sucrose/phosphate-buffered saline (PBS) solution for 24 h at 4°C . Brains were then sliced into 30-mm-thick coronal sections, flash-frozen on dry ice in OCT (Miles) and stored at -70°C until use. $25\text{-}\mu\text{m}$ -thick sections were cut on cryostat from the frozen brain slices and placed on Superfrost Plus slides (Fischer Scientific). Sections were air dried for 24 h and then fixed for 10 min in 75% acetone/ 25% ethanol prior to use⁷.

Freeze Sectioning. Tissue blocks from five rats were cryoprotected by soaking in a 30% sucrose solution in PB until they sank. Parallel series of $50\text{-}\mu\text{m}$ thick coronal sections were then obtained on a freezing microtome. For cytoarchitectonic reference, one series of sections was mounted onto gelatin-coated glass slides, air-dried, stained with cresyl violet, dehydrated and coverslipped. Other series of sections from which the present material was taken were soaked in a buffered 20% ethylenglycol solution and stored at -20°C .

Immunohistochemistry for Light Microscopy. Prior to beginning the immunohistochemical protocol, a series of three to eight coronal sections that as a group covered a variety of rostrocaudal levels of the brain and brainstem were selected from each brain. Sections included samples from a wide variety of coronal levels across the cerebral hemispheres, thalamus, hypothalamus, mesencephalon, pons, rostral medulla oblongata and cerebellum; the olfactory bulbs were not included.

Sections were thoroughly rinsed in PB at 4°C for 48 h. Sections were then pretreated with a 1% hydrogen peroxide solution in phosphatebuffered saline (PBS) so-

Table 1. Changes of counts of WBC cells ($\times 10^9/L$) in rats of 1, 3 and 5 days post-ischemia. Counts of the peripheral white blood cells in Cold irritaton group and MCAO group increased at 1 and 3 days post-ischemia, Mean \pm SEM. n=8. *P<0.05, **P<0.01 vs normal group

# WBC cells (mean \pm S.E.M.)	1d	3d	5d
Normal group	4.25 \pm 1.28	4.26 \pm 1.22	4.24 \pm 1.18
Cold irritaton group	10.21 \pm 1.31*	11.02 \pm 1.43*	8.01 \pm 1.21
MCAO group	11.33 \pm 1.83*	11.38 \pm 1.92**	8.12 \pm 1.27

Table 2. Expression of ICAM-1 in CA1 region of hippocampus in rats of 1, 3 and 5 days post-ischemia. Expression of ICAM-1 in CA1 region of hippocampus in Cold irritaton group and MCAO group increased at 1, 3, 5 days post-ischemia, Mean \pm SEM. n=8. *P<0.05, **P<0.01 vs normal group

# OD Mean (mean \pm S.E.M.)	1d	3d	5d
Normal group	15.53 \pm 1.08	15.67 \pm 1.18	15.67 \pm 1.12
Cold irritaton group	20.86 \pm 1.12*	21.93 \pm 1.21*	21.05 \pm 1.34*
MCAO group	22.98 \pm 1.05**	21.67 \pm 1.05*	20.53 \pm 1.06*

lution for 20 min, rinsed, and subsequently blocked with 10% horse serum + 3% bovine serum albumin + 0.5% Triton X-100 in 0.1 M PBS. Sections were incubated for 48 h at room temperature, either in mouse monoclonal IgG 142 (1:400, Namur, Belgium), or mouse monoclonal IgG CR-50 (1:400, RIKEN, Japan). A biotinylated horse anti-mouse IgG (Pierce, Rockford, IL, 1:200) was used as secondary antibody. ICAM-1 staining was performed on fresh frozen tissue using a murine monoclonal Ab (1A29, Serotec, 1:50). Immunoreagents were diluted in 0.1 M PBS containing 3% normal horse serum and 0.1% Triton X-100. Sections were subsequently incubated in avidin-biotinylated horseradish peroxidase complex (ABC, Vector Laboratories, Burlingame, CA) in 0.1 M PBS for 1 h, and developed with 0.01% H₂O₂ + 0.04% 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) in acetate buffer pH 6. In some experiments, we enhanced the opacity of the reaction product by including 2.5% nickel sulfate in the developer medium (Ni-DAB). Multiple rinses in PBS were performed between each of the above steps. The specificity of the monoclonal antibodies used is well characterized⁸. In addition, each experiment included a control section processed without the primary antibodies and this always resulted in the absence of immunostaining. The concentration of primary antibodies was tested and optimized in preliminary experiments. Sections were mounted on gelatin-coated glass slides and air-dried. Some sections were lightly counterstained with cresyl violet. All sections were finally dehydrated in graded alcohols, cleared in xylene, and coverslipped with DePeX.

Ultrathin Re-sectioning and Electron Microscopy.

Cells with identifiable cellular morphology and evident Reelin immunostaining were selected (n = 6) from the semi-thin sections. These cells were photographed and their location recorded on detailed camera lucida drawings. Under a stereomicroscope, the tissue region (-2 mm²) containing each cell was then dissected, flat-mounted in Araldite, and re-sectioned in ultrathin (60–80 nm) sections.⁹ Some ultrathin sections were intensified with lead citrate (0.4%), while other sections were left without intensification. Sections were visualized at 1000–100 000x using a JEOL JEM 1010 transmission electron microscope. Sections were imaged for analysis with a Bioscan digital imaging system (Gatan, Pleasanton, CA, USA). For the purpose of illustration, the regions of interest were directly photographed on film.

Data analysis. From ICAM-1/IL-1-stained tissue, immunopositive vessels were counted in a blinded fashion from four adjacent fields (100 \times) in each of the four regions described above. Immunopositive vessels were expressed as mean number of vessels per field. All data was collected from single sections taken through the central region of the infarct.

Statistical analysis. Statistical analyses for continuous data were performed using a one-way analysis of variance followed by a multiple comparison procedure (Bonferroni post-hoc test). All data are expressed as mean \pm S.E.M. P<0.05 was considered significant.

Results

Changes of counts of WBC cells.

Counts of the peripheral white blood cells in cold irritation group and MCAO group increased at 1 and 3 days after ischemia. There were significantly different compared with normal group (*P<0.05, **P<0.01). But there were not significantly different compared between cold irritation group and MCAO group(P \geq 0.05)(Table 1).

Expression of ICAM-1 in CA1 region of hippocampus

Expression of ICAM-1 in CA1 region of hippocampus increased at 1, 3, and 5 days after ischemia in cold irritation group and MCAO group. The optical density mean (OD Mean) were significantly different compared with normal group (*P<0.05, **P<0.01). But there were not significantly different compared between cold irritation group and MCAO group(P \geq 0.05) (Table 2 □ Fig. 1).

Expression of IL-1 in CA1 region of hippocampus.

Expression of IL-1 in CA1 region of hippocampus increased at 3 and 5 days after ischemia, but not at 1 day in cold irritation group and MCAO group. The optical density mean (OD Mean) were significantly different compared with normal group (*P<0.05, **P<0.01). But there were not significantly different compared between cold irritation

Table 3. Expression of IL-1 in CA1 region of hippocampus in rats of 1, 3 and 5 days post-ischemia. Expression of IL-1 in CA1 region of hippocampus in Cold irritaton group and MCAO group increased at 3, 5 days post-ischemia, Mean±SEM. n=8. *P<0.05, **P<0.01 vs normal group

# OD Mean (mean ± S. E. M.)	1d	3d	5d
Normal group	20.76 ± 1.86	20.53 ± 1.67	20.73 ± 1.82
Cold irritaton group	20.98 ± 1.12	21.76 ± 1.12*	21.73 ± 1.58*
MCAO group	21.01 ± 1.90	22.45 ± 1.94**	21.82 ± 1.81*

group and MCAO group (P<0.05) (Table3 □Fig2).

Vascular pathology of the hippocampus at electron microscope.

Vascular pathology of the hippocampus at electron microscope levels showed that there was inflammation infiltration in brain microvessel at 1, 3 and 5 days, and there were a great deal of inflammation infiltration at 3

days. And there were angiostegnosis, swelling of endothelial cell mitochondria and micrangium periphery astrocyte cellular (Fig3).

Discussion

Hypothermia is a neuroprotective factor against cerebral ischemic injury. This study showed that cold irritation can increase positive expression of ICAM-1 in brain vessels at 1, 3, and 5 days, and increase positive expression of interleukin-1 (IL-1) at 3 and 5 days. Vascular pathology of the hippocampus at electron microscope levels showed that there were a great deal of inflammation infiltration in brain microvessel at 1, 3 and 5 days.

Leukocyte adhesion to endothelium is necessary for initiation of the peripheral immune response. Once activated, leukocytes bind to endothelial ICAM-1 through their CD11/CD18 leukointegrin. ICAM-1 constitutively

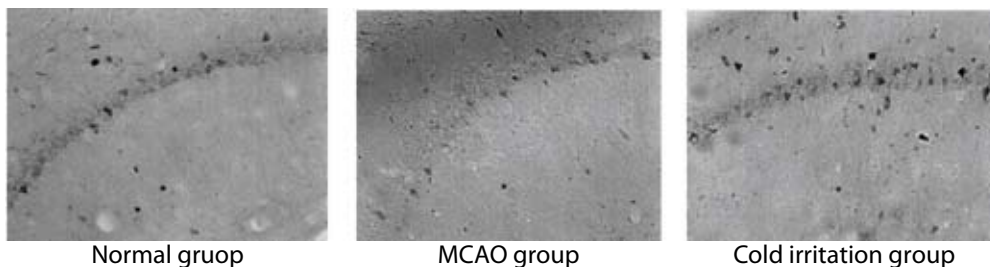


Figura 1. Expression of ICAM-1 in CA1 region of hippocampus in rats of 1, 3 and 5 days post-ischemia. Expression of ICAM-1 in CA1 region of hippocampus in Cold irritaton group and MCAO group increased at 1, 3, 5 days post-ischemia, Mean±SEM. n=8. *P<0.05, **P<0.01 vs normal group

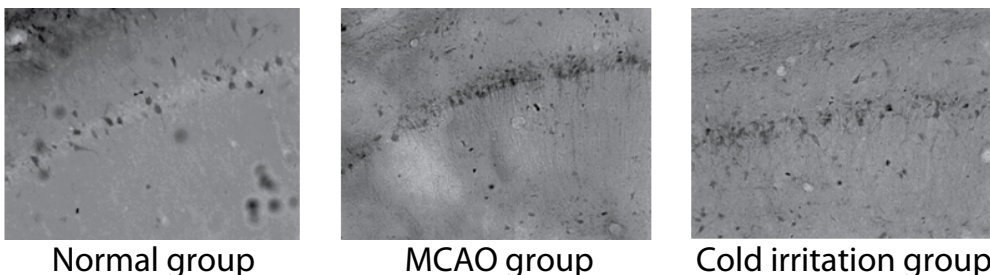


Figura 2. Expression of IL-1 in CA1 region of hippocampus. Expression of IL-1 in CA1 region of hippocampus increased in Cold irritaton group and MCAO group. Anti-IL-1-stained x10x10

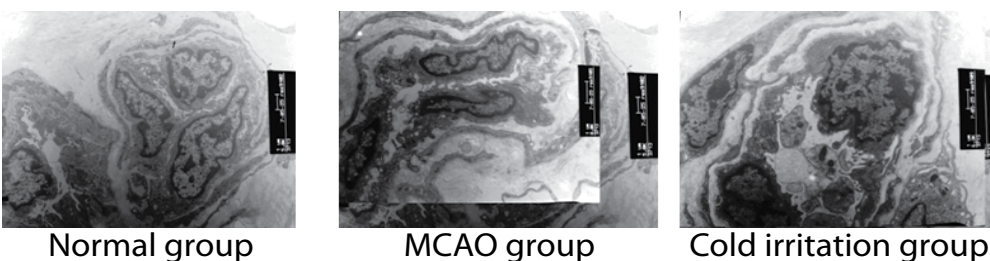


Figura 3. Vascular pathology of the hippocampus at electron microscope. Normal group (x5000); Cold irritaton group (x8000); MCAO group (x6300). Cold irritaton group and MCAO group angiostegnosis and endothelial cell mitochondria was swelling, micrangium periphery astrocyte cellular swelling

expressed at low level on vascular endothelium, but during the progress of ischemic insult and subsequent reperfusion, ICAM-1 has been shown to be dramatically upregulated in brain microvasculature¹⁰⁻¹⁴. ICAM-1 mRNA has been detected at 1 h post-ischemia, reaching peak levels at 10 h after reperfusion^{15,16}. Several studies have now shown that antagonists to adhesion molecules effectively reduce reperfusion injury after MCAO^{17,18}. Additionally, ICAM-1-deficient mice have been shown to be resistant to cerebral ischemic injury^{19,20}. Recently, Mabuchi and colleagues conducted a study which showed that microglia and macrophages, with their IL-1 β production, contributed significantly to the expansion of infarct following focal cerebral ischemia in rats²¹.

We explored the effect of cold irritation on the number of peripheral white blood cell and the protein expression of ICAM-1 and IL-1 β in brain tissue of Rat. Results indicated that cold irritation can lead neuron damage and increase endothelial adhesion molecule expression and enhance leukocyte infiltration in brain of rats. The mechanism of neuron damage may be related with the activation of inflammation reaction induced by cold irritation.

Acknowledgements

We are thankful to Mr. Congshun Song and Mr. Pengwen Wan for their help in experiment and manuscript preparation. This work was supported by the National Key Basic Research Program of China (973 Grant No:2003CB517104)

References

- Zhang, Z., Chopp, M., Goussev, A., Powers, C., 1998. Cerebral vessels express interleukin 1 β after focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 784, 210-21
- Barone, F.C., Feuerstein, G.Z., 1999. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 819-834.
- Maier, C.M., Sun, G.H., Kunis, D., Yenari, M.A., Steinberg, G.K., 2001. Delayed induction and long-term effects of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: neurological outcome and infarct size. *J. Neurosurg.* 94, 90-96.
- Maier, C.M., Ahern, K., Cheng, M.L., Lee, J.E., Yenari, M.A., Steinberg, G.K., 1998. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke.* 29, 2171-2180.
- Yenari, M.A., Palmer, J.T., Sun, G.H., de Crespigny, A., Moseley, M.E., Steinberg, G.K., 1996. Time-course and treatment response with SNX-111, an N-type calcium channel blocker, in a rodent model of focal cerebral ischemia using diffusion-weighted MRI. *Brain Res.* 739, 36-45.
- Marke, C.Y., Paula, T. K., Brian, W.R., Programming of Rat Muscle and Fat Metabolism Overexposure to Glucocorticoids. *Endocrinology.* 144(3):999-1007
- Wang, G. J., Deng H. Y., Maier C. M., Sun G. H., 2002, Hypothermia reduces ICAM-1 expression, neutrophil infiltration and microglia/monocyte accumulation following experimental stroke, *Neuroscience.* 114(4):1081-1090
- De Bergeyck V, Naerhuyzen B, Goffinet AM, Lambert de Rouvroit CA (1998) Panel of monoclonal antibodies against Reelin, the extracellular matrix protein defective in reeler mutant mice. *J Neurosci Methods.* 82:17-24
- Verónica Martínez-Cerdeño, María José Galazo, Carmen, 2002, Reelin Immunoreactivity in the Adult Primate Brain: Intracellular Localization in Projecting and Local Circuit Neurons of the Cerebral Cortex, Hippocampus and Subcortical Regions, *Cerebral Cortex,* 12(12):1298-1311
- del Zoppo, G.J., Schmid-Schoenbein, G.W., Mori, E., Copeland, B.R., Chang, C.M., 1991. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke,* 22, 1276-1283.
- Kawai, N., Okauchi, M., Morisaki, K., Nagao, S. (2000) Effects of delayed intras ischemic and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats. *Stroke,* 31, 1982-1989; discussion 1989.
- Garcia, J.H., Liu, K.F., Yoshida, Y., Lian, J., Chen, S., del Zoppo, G.J., 1994. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am. J. Pathol.* 144, 188-199.
- Kochanek, P.M., Hallenbeck, J.M., 1992. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke,* 23, 1367-1379.
- Matsuo, Y., Onodera, H., Shiga, Y., Nakamura, M., Ninomiya, M., Kihara, T., Kogure, K., 1994. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat. Effects of neutrophil depletion. *Stroke,* 25, 1469-1475
- Zhang, R.L., Chopp, M., Zaloga, C., Zhang, Z.G., Jiang, N., Gautam, S.C., Tang, W.X., Tsang, W., Anderson, D.C., Manning, A.M., 1995b. The temporal profiles of ICAM-1 protein and mRNA expression after transient MCA occlusion in the rat. *Brain Res.* 682, 182-188.
- Honkaniemi, J., Massa, S.M., Breckinridge, M., Sharp, F.R., 1996. Global ischemia induces apoptosis-associated genes in hippocampus. *Mol. Brain Res.* 37, 1-10.

Res. 42, 79-88

17. Yenari, M.A., Kunis, D., Sun, G.H., Onley, D., Watson, L., Turner, S., Whitaker, S., Steinberg, G.K., 1998. Hu23F2G, an antibody recognizing the leukocyte CD11/CD18 integrin, reduces injury in a rabbit model of transient focal cerebral ischemia. *Exp. Neurol.* 153, 223-233.
18. Zhang, R.L., Chopp, M., Jiang, N., Tang, W.X., Probst, J., Manning, A.M., Anderson, D.C. (1995) Anti-intercellular adhesion molecule-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occlusion in the Wistar rat. *Stroke* ,26, 1438-1442; discussion 1443.
19. Connolly, E.S., Jr., Winfree, C.J., Springer, T.A., Naka, Y., Liao, H., Yan, S.D., Stern, D.M., Solomon, R.A., Gutierrez-Ramos, J.C., Pinsky, D.J., 1996. Cerebral protection in homozygous null ICAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion. Role of neutrophil adhesion in the pathogenesis of stroke. *J. Clin. Invest.* 97, 209-216.
20. Soriano, S.G., Lipton, S.A., Wang, Y.F., Xiao, M., Springer, T.A., Gutierrez-Ramos, J.C., Hickey, P.R., 1996. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are less susceptible to cerebral ischemia-reperfusion injury. *Ann. Neurol.* 39, 618-624.
21. Mabuchi, T., Kitagawa, K., Ohtsuki, T., Kuwabara, K., Yagita, Y., Yanagihara, T., Hori, M., Matsumoto, M., 2000. Contribution of microglia/macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 31, 1735-1743.

Trastorno Obsesivo-Compulsivo: Hacia Un Modelo Integrados

Dra. Francesca Foghini,¹ Ps. Cl. Lucy Roldán²

Resumen

El propósito principal de este artículo es mostrar una visión general de los avances de las últimas tres décadas en lo referente a la conceptualización tanto como al tratamiento del fenómeno obsesivo-compulsivo. La frecuencia y heterogeneidad de este trastorno es hoy mayor de lo que creíamos. Se abordan aspectos biológicos y psicológicos, los cuales sugieren una tarea crucial para los clínicos e investigadores; la de desarrollar modelos integrados. Se hace énfasis en la importancia de tratamientos combinados que procuren el bienestar del paciente, su funcionamiento personal y social y la mejora de su calidad de vida.

Palabras clave: avances en TOC, modelos integrados, tratamientos combinados

Abstract

The main purpose of this paper is to present a general view of the advances in the last three decades concerning the conceptualization as much as the treatment of the OCD phenomena. This is a more frequent and heterogeneous disorder than it was thought before. Biological and psychological aspects suggest a crucial task for both, clinicians and researchers: to develop integrated models. Emphasis should be made on the importance of combined treatments to increase well being, social and personal functioning and quality of life...

Keywords: advances in OCD, integrated models, combined treatments

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

Basta con hacer una rápida mirada sobre algunos de los títulos de las publicaciones recientes acerca del Trastorno Obsesivo - Compulsivo (TOC) para darnos cuenta de cuán importantes son los avances alcanzados, tanto en su conceptualización como en su tratamiento. Las posturas son diversas y hablan desde la relación entre este cuadro clínico y otros desórdenes de ansiedad hasta la psicocirugía, pasando por la genética del espectro obsesivo, los tratamientos biológicos, los planteamientos acerca de aspectos cognitivos específicos, algunos intentos integrados y la evidencia, cada vez más confirmada, de las bondades de intervenciones combinadas (Psicofarmacológicas y de Terapia Cognitivo-Conductual).

El propósito de este artículo es entonces presentar una revisión general sobre algunos de los avances señalados, permitiendo una visión de conjunto que contribuya a ampliar el panorama de los clínicos comprometidos con el tratamiento de un trastorno tan complejo como fascinante.

Aspectos Generales

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) está reconocido como uno de los desórdenes psiquiátricos más comunes e incapacitantes. Según la Organización Mundial de la Salud es el cuarto en frecuencia, después de las fobias, del abuso de sustancias y de las depresiones. Se estima que presenta una prevalencia en el curso de la vida del 2% al 3% y una prevalencia anual de 0.6%, con un desempeño crónico que fluctúa en severidad y está relacionado con situaciones de estrés; se asocia con discapacidad significativa y disminución de la calidad de vida.¹ Las obsesiones son definidas como pensamientos, imágenes o impulsos que ocurren repetidamente y son experimentadas como intrusivas, inapropiadas y perturbadoras. Dada la ansiedad que provocan, la persona intenta suprimirlas o neutralizarlas con otros pensamientos o acciones y es justamente a esto a lo que llamamos **compulsiones**: comportamientos o actos mentales también repetitivos que el individuo siente la urgencia de llevar a cabo de acuerdo con ciertas reglas rígidas. Aunque estas

¹ Médico Psiquiatra

² Psicóloga Clínica
Grupo Hospitalario Kennedy
Guayaquil, Ecuador

Dra. Francesca Foghini
Casilla postal 09-04-459
franfo02@hotmail.com

últimas se intentan para reducir el malestar o prevenir un evento temido, son claramente excesivas y desvinculadas de forma realista con el evento que intentan prevenir.

Es una condición para el diagnóstico establecer si las obsesiones, las compulsiones o ambas le producen a la persona malestar significativo, le consumen más de una hora por día o interfieren con su rendimiento social o laboral. Además, el individuo debe reconocer, al menos en algún momento de la perturbación, que sus obsesiones o compulsiones son excesivas e irracionales.² Además de estos síntomas primarios, son comunes otros síntomas afectivos de miedo, preocupación crónica, depresión y en ocasiones ira, irritabilidad, como secundarias a las “condiciones que la mente exige” de llevar a cabo tareas complejas, las cuales con frecuencia toman mucho tiempo y concentración e imponen demandas sobre otras personas, afectando seriamente las relaciones interpersonales, tanto en el ámbito familiar como social.³

La herramienta más utilizada para evaluar la gravedad de la sintomatología es la Escala Yale - Brown (YBOCS, sigla en inglés) que mide la presencia de obsesiones y compulsiones y arroja datos según sea el tiempo que estos síntomas le demandan a la persona, el malestar que le generan, la interferencia con las actividades cotidianas, la resistencia del individuo y el control que este logra. La distinción entre lavadores y chequeadores (Rachman & Hodgson, 1980)⁴ ha sido apoyada en múltiples estudios y se han establecido al menos cuatro factores de síntomas: Obsesiones y chequeo, simetría y orden, limpieza y coleccionismo o acumulación. Rasmussen & Tsuang (1986) describieron que las obsesiones más comunes eran: miedo a la contaminación, pensamientos agresivos, miedos somáticos, pensamientos sexuales y religiosos.⁵ Las compulsiones más comunes: chequeo, limpieza y conteo. Estas tendencias fueron corroborados por Ramussen & Eisen (1992).⁶

Como bien expresa Cía (2006) a pesar de la variedad de contenidos, existen ciertas características que son homogéneas en todos los subgrupos: la ansiedad y la duda como síntomas dominantes, el temor de que algo terrible pueda sucederles a ellos o a otros, por lo cual serían responsables y cómo las compulsiones, aunque alivian inicialmente la ansiedad, se convierten en el factor principal del mantenimiento de las obsesiones.⁷

El inicio de la sintomatología suele ser en la adolescencia o en la adultez temprana, aunque puede empezar a cualquier edad y no es poco común en la infancia: 50% desarrollan TOC antes de 15 años, el 65% antes de los 25 años y no es común el inicio después de los 40 años; al parecer los hombres presentan un inicio más temprano que las mujeres. (Ramussen & Eissen, 1990).⁸ Con frecuencia los pacientes relatan condiciones de preferencia por la simetría, el orden, el rigor en la limpieza, preocupación con la posible ocurrencia de eventos negativos,

además de ciertos pensamientos “mágicos” como rasgos característicos previos a la conciencia del problema. Sin embargo, la mayoría identifica un suceso a partir del cual, se le hizo “necesario” llevar a cabo ciertos pensamientos o comportamientos. Sigue siendo tradicional que los pacientes tarden entre 6 y 17 años en realizar la primera consulta, por la vergüenza que les despiertan sus “ridículos” comportamientos, por miedo al estigma social o por considerarlos parte de su forma de ser. Este dato es impensable para otras patologías como la depresión o la esquizofrenia (Samuels, 1997). (9) Aunque las obsesiones y compulsiones pueden variar a lo largo de la vida del paciente, un miedo o preocupación particular aparece como dominante.

En general, estos pacientes tienen conciencia de lo que les ocurre (**al menos inicialmente** se agrega en algunas definiciones refiriéndose al carácter ego distónico de los pensamientos, ideas, imágenes o impulsos intrusivos); cuando no sucede así, se asocia con riesgo de mal diagnóstico de psicosis.¹⁰

La Relación Entre El Trastorno Obsesivo Compulsivo Y Otros Desórdenes

Como el resto de trastornos de ansiedad, el TOC rara vez se presenta de manera aislada. Se reporta una coexistencia alta con otros trastornos de ansiedad, del estado de ánimo (estos los más comúnmente citados, tanto en estudios previos como recientes), trastornos de personalidad, de abuso de sustancias, enfermedades neurológicas y otros trastornos del espectro obsesivo - compulsivo. Según datos citados por la Dra. Andrea Márquez López Mato (2008),¹ la mayor comorbilidad es con depresión mayor (55%), fobia social (23%), fobia simple (21%), ansiedad generalizada (20%) tricotilomanía, Tourette y trastorno dismórfico corporal (50%) y psicosis (14%). La importancia que tiene identificar y jerarquizar las otras patologías asociadas es poder establecer mejores criterios de tratamiento y de pronóstico.

En apoyo al DSM IV, que se sobreponga con otros desórdenes de ansiedad se debe al hecho de que compartan la misma diátesis o vulnerabilidad biológica o de rasgo o que quizá, las mismas características del desorden actúan como factores de riesgo para otros desórdenes. (Blashfield, 1990).¹¹

Estas observaciones de familias de desórdenes psiquiátricos y neuropsiquiátricos relacionados con TOC es a lo que se le denomina **desórdenes del espectro obsesivo compulsivo**, cuyos trastornos relacionados y a menudo comórbidos, presentan una prevalencia hasta del 10% en la población americana. (Hollander, 1993c; Mc. Elroy, Hudson, Phillips et al. 1993; Rasmussen, 1994).^{12,13,14} Se subdividen en tres grandes grupos: Si comparten **características similares con el fenómeno del pensamiento obsesivo** y tienen en común una marcada preocupación

con la apariencia, la sensación o imagen corporal (*grupo somático*); estarían en la misma línea los desórdenes somatoformes, dismórfico corporal, hipocondría y desórdenes de alimentación, particularmente la anorexia. **Si son características similares al aspecto compulsivo** y la semejanza está marcada por la impulsividad o una tendencia a la misma, conformarían el *grupo impulsivo* dentro del cual hoy se incluyen los desórdenes de control de impulsos, automutilación repetitiva, el juego patológico, las adicciones conductuales, la compra compulsiva, las parafilias y adicciones sexuales no parafilicas.

Se describe también el grupo neurológico en el que se incluyen trastornos que presentan conductas compulsivas o ritualísticas y alta comorbilidad con TOC (Hollander, 1993, Hollander & Wong, 1995, Hollander, Kwon, Stein y col 1997).^{15,16,17} Se incluyen en esta categoría el Autismo, el Trastorno de Asperger, Síndrome de Gilles De la Tourette y otros desórdenes del movimiento; la Corea de Sydenham cuya fisiopatología involucra los ganglios basales y presenta conductas repetitivas, compulsivas y gran ansiedad (Swedo, 1989).¹⁸

Las similitudes también se pueden establecer con relación a otras características tales como el curso de la enfermedad, los patrones de historia familiar, anormalidades biológicas y respuestas similares a diferentes tratamientos farmacológicos o psicológicos.

El TOC se clasifica como trastorno de ansiedad, aunque sus características fenomenológicas y neurobiológicas, lo diferencian de los demás (fobia específica, social, trastorno de pánico, de ansiedad generalizada o de estrés post-traumático). Por un lado, los límites entre los desórdenes del estado de ánimo y la ansiedad generalizada no son muy claros; sin embargo para autores como Foa y Kozak,¹⁹ el reconocimiento que hace el DSM IV sobre la presencia exclusiva de rituales mentales en el TOC, es específica. Por otro, existe un cuerpo de investigaciones que señalan que la ansiedad no parece central al TOC; es más un subproducto (Niman, 2003).²⁰

Una de las principales controversias actuales es sobre si el TOC debería permanecer clasificado como un desorden de ansiedad. (Ramussen & Eisen, 1992; Baer, 1994a).^{21,22} Argumentos que fundamentan este cuestionamiento son: la gran variabilidad de la respuesta afectiva (unos ansiedad, otros tensión y algunos sentimientos de no completación) y también una sustancial heterogeneidad en la presentación de TOC y el pronóstico.

Modelos Biológicos

La hipótesis de anormalidades en el sistema serotoninérgico, particularmente una hipersensibilidad en los receptores postsinápticos 5 H-T, se cree que está comprometida tanto en la patogénesis como en el tratamiento farmacológico del TOC. (Zohar & Insel, 1987).²³

Estudios acerca de la especificidad de respuesta a

ciertos medicamentos, marcadores periféricos de la función del sistema serotoninérgico y de reto farmacológico con agonistas o antagonistas serotoninérgicos, apoyan este planteamiento: la mejor respuesta presentada ante medicamentos que poseen un perfil serotoninérgico es la de los pacientes TOC, incluso mejor que la de otros pacientes con otros desórdenes de ansiedad.

Observaciones clínicas demuestran una mayor eficacia de la Clomipramina (CMI) y otros inhibidores de la recaptación de serotonina (SRIs) por encima de otros antidepresivos, incluyendo el tricíclico noradrenérgico Desipramine (Leonard et al., 1989).²⁴

Además, otros inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRIs) son antiobsesivos muy efectivos, tales como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina (Insel, Mueller, Alterman, Linnoila & Murphy, 1985; Wheaton, Bushnell & Steiner, 1993; Greist et al, 1995).^{25,26,27}

Las interacciones entre el sistema serotoninérgico y otros neurotransmisores no están claras aún. Es importante seguir investigando la relación con la dopamina, los neuropéptidos y el sistema autoinmune.

Modelo Neuropsiquiátrico

A partir del contenido de los síntomas y la comorbilidad con otros desórdenes, se plantean tres subtipos de TOC.

- Aquellos cuya sintomatología tiene que ver con una evaluación alterada del riesgo: duda patológica, ansiedad, comportamientos neutralizadores, indecisión paralizante y sentimientos extremos de responsabilidad.

- Los que presentan sentido de que algo está incompleto: perfeccionismo extremo; la racionalidad de sus acciones tiene que ver con una necesidad de llevar a cabo las cosas de cierta manera. Mayor comorbilidad con desórdenes del espectro del hábito tales como tics, tricotilomanía, Síndrome de Tourette

- Los que presentan pensamientos más egosintónicos: desórdenes del espectro psicótico. Mayor comorbilidad con dismorfofobia, dolor psicogénico y lentitud obsesiva. Este grupo es bastante resistente a cualquier tipo de tratamiento (Insel & Akiskal, 1986).²⁸

Algunas investigaciones hoy se focalizan en la importancia de procesos neurobiológicos en la reducción de síntomas obsesivo-compulsivos; se proponen incluso algunos procedimientos de neurocirugía para casos especiales difíciles de tratar, tales como capsulotomía, cingulotomía y leucotomía límbica.

Aproximaciones Psicológicas

La proposición clave en la que se basan las teorías psicológicas actuales es: “el pensamiento obsesivo está distribuido normalmente en la población, tiene su origen en pensamientos intrusivos normales, más que en otros cualitativamente diferentes”. Las observaciones reali-

zadas por Rachman y De Silva (1978)²⁹ sobre cómo los pensamientos intrusivos característicos de los pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos eran prácticamente indistinguibles de los “pensamientos obsesivos y de las compulsiones normales” de aquellos reportados por 90% de las personas pertenecientes a poblaciones no clínicas, han sido replicados una y otra vez con el mismo resultado (Salkovskis & Harrison, 1984).³⁰

Las teorías conductuales y cognitivo-conductuales parten de la hipótesis de que los problemas obsesivos surgen de la manera cómo estas “intrusiones normales” se empiezan a asociar con perturbaciones del estado de ánimo (u otras emociones negativas) y con comportamientos compulsivos. Los pensamientos intrusivos normales y las obsesiones, no difieren en la ocurrencia o controlabilidad de estos pensamientos, imágenes, impulsos o dudas, sino en la interpretación que el paciente obsesivo hace de sus intrusiones como una indicación de que él o ella pueden ser responsables por el daño esperado o su prevención (Clark, 1986; Salkovskis, 1999).^{31,32} Cualquier influencia sobre un resultado es igual a la responsabilidad sobre dicho resultado.

Supuestos de responsabilidad inflada son aprendidos en la infancia y posiblemente se forman como resultado de circunstancias o eventos inusuales o extremos. Algunos de estos supuestos característicos son descritos por Salkovskis (1985).³³

- Tener un pensamiento acerca de una acción es igual a ejecutar la acción
- Fallar en prevenir, o en tratar de prevenir, un daño a uno mismo o a otros, es lo mismo que haber causado el daño en primer lugar
- La responsabilidad no es reducida por otros factores tales como que algo sea improbable
- No neutralizar una intrusión cuando ha ocurrido es equivalente a buscar o desear que el daño involucrado en la intrusión ocurra
- Uno debería y puede ejercer control sobre los pensamientos de uno

Esta evaluación característica, también llamada **fusión pensamiento-acción**, es diferente de la de otros pacientes con otros desórdenes de ansiedad (como por ejemplo, las interpretaciones catastróficas de los pacientes con pánico sobre sus síntomas físicos) y por supuesto, de la que hacen los sujetos provenientes de las poblaciones no clínicas.

Coincidiendo con hallazgos experimentales, líneas de investigación y resultados de la terapia del comportamiento, inicialmente las teorías cognitivas hablaban de déficits cognitivos particulares tales como fallas en memoria, toma de decisiones y fracasos en la inhibición. Hoy son considerados como secundarios a la activación emocional y a las estrategias de afrontamiento contraproducentes que muestran quienes sufren el trastorno. En

otras palabras, el tratar de controlar por todos los medios el funcionamiento cognitivo, hace que en el camino otras funciones cognitivas se vean afectadas.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico así como el tratamiento cognitivo conductual son necesarios en un 100% de los casos. Es un cuadro que nunca responde al placebo, ni siquiera parcialmente. Entre el 40% y 50% por ciento es refractario a cualquier tipo de tratamiento y los que sí responden, lo hacen en forma parcial. Se evidencia que no es común la remisión de los síntomas en este tipo de pacientes.³⁴

La primera línea de tratamiento para estos trastornos es con inhibidores de la recaptación de serotonina y con terapia cognitivo comportamental. (Sólo una de estas o combinada; ver figura de la APA sobre algoritmo de tratamiento).³⁵ Sin embargo, el tiempo y las dosis de los medicamentos usados para el tratamiento de estos desórdenes difieren de aquellos usados en depresión y en otros trastornos de ansiedad (clomipramina, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina). Se debe esperar, para una máxima respuesta al fármaco de 8 - 12 semanas y también se recomienda esperar 10 semanas para aumentar la dosis. Una vez alcanzada la dosis máxima del fármaco, se recomienda mantenerlo al menos por 3 meses. Cuando no hay respuesta, se recomienda cambiar de fármaco por otro de la misma familia. Si fracasa 2 o 3 veces, se recomienda iniciar con clomipramina. Si la respuesta es parcial, la recomendación es conservar el antidepresivo y agregar antipsicóticos como haloperidol y hasta risperidona; se justifica agregar benzodiazepinas cuando el paciente presenta alto nivel de agitación, trastorno de ansiedad o insomnio.

Existe una subpoblación de pacientes que creen en la razonabilidad de sus obsesiones, razón por la cual pueden presentar pocos resultados en los diferentes tratamientos. Los casos de pobre respuesta o refractarios, se pueden beneficiar de estrategias de tratamiento integrales que incluyan aumento farmacológico y algunas técnicas de estimulación cerebral –terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal y estimulación cerebral profunda-. Personas con obsesiones relacionadas con coleccionismo, la simetría y orden, presentan peor respuesta a los fármacos de la recaptación de serotonina y se benefician si se les agrega antagonistas glutamatérgicos como riluzole o topiramato: por otra parte, para un subtipo de TOC incluido en los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados con estreptococos en la población infantil, se recomienda agregar antibióticos e inmunomoduladores. Se recomienda un tratamiento entre 1 o 2 años para prevenir recaídas.

MEDICACIÓN	DOSIS DE INICIO (mg)	RANGO DE DOSIS ÓPTIMA (mg)
Clomipramine	25	150 – 250
Fluvoxamine	50	200 – 300
Fluoxetina	20	40 – 80
Sertralina	50	150 – 200
Paroxetine	20	40 – 60

Tabla 1. Medicamentos y dosis indicadas.

La Terapia Cognitivo Conductual debe acompañar el tratamiento farmacológico. Las investigaciones muestran que cuando se agrega exposición intensa y prevención de respuesta, los resultados son superiores a cualquier forma de monoterapia.³⁶ En investigaciones conducidas por Foa y colaboradores³⁷ los grupos que tuvieron tratamientos combinados presentaban una eficacia entre el 70% y el 79%. El principal objetivo del tratamiento cognitivo-conductual para TOC es ayudar a los pacientes a concluir que los pensamientos, ideas, imágenes, impulsos o dudas obsesivas, aunque muy perturbadoras, son irrelevantes para la acción que les sigue; alterar la forma en que su ocurrencia es interpretada y que el control que intentan ejercer es innecesario.

A lo largo de las últimas décadas, los estudios psicológicos han demostrado en múltiples investigaciones la eficacia de la terapia cognitivo-conductual en la disminución de los síntomas de los trastornos de ansiedad y de depresión. Pero más interesante aún es dicha comprobación a través de la utilización de técnicas de neuroimagen funcional. Aunque existe un número muy limitado de estos estudios, por la complejidad de su ejecución, los datos de los que se dispone indican cambios en la actividad metabólica tras la terapia cognitivo-conductual. (Martínez-González, Piqueras y Rodríguez, 2010).³⁸

Conclusiones y Direcciones Futuras

Las características propias del trastorno, como cronicidad, sintomatología variable, interferencia con la calidad de vida, necesidad de tratamientos prolongados y escasa colaboración familiar hacen que el pronóstico frente al TOC haya sido reservado en general.

El concepto de espectro representa una visión dimensional de la psicopatología, lo cual es una perspectiva más amplia, que hace énfasis en el grado de las perturbaciones y que contribuye a realizar el diagnóstico diferencial, plantear alternativas interesantes de tratamiento, aunque todavía es un poco difuso en algunos casos. Se

espera que la investigación neurobiológica y los estudios de imágenes funcionales o marcadores biológicos ayuden a identificar si un determinado trastorno pertenece a cuál de las familias del TOC.

Existe también en el momento actual una serie de dudas acerca de la raíz ansiosa del TOC; a veces la relación parece más cercana con la depresión. Quizá la presencia de una, predisponga con mayor frecuencia a la otra; es posible que presenten mecanismos etiopatogénicos comunes. (Vallejo, 1995b)

Son necesarias también investigaciones futuras que ayuden a reducir este sentido de responsabilidad inflada característico de las interpretaciones obsesivas tanto en el corto como en el largo plazo y tratar de esclarecer cómo impactar sobre los otros déficits cognitivos que se presentan en estos intentos del paciente de ejercer control sobre sus pensamientos. Un abordaje de tratamiento combinado es ideal para posibilitar la reinserción del paciente a la vida familiar, social y laboral. Hoy, se hacen necesarias las propuestas integradoras entre lo biológico y lo psicológico como el camino que posibilita un verdadero avance en el conocimiento científico. Del enfoque integral de cada paciente depende que el pronóstico mejore.

Referencias

1. Márquez López Mato A, Illa G, Oyhamburu P y Velasco F. Trastorno obsesivo compulsivo, Curso de capacitación en PNIE 2008; www.intramed.net/57479-Argentina.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Ed, Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. Antony M, Downie F, Swinson RP. Diagnostic Issues and Epidemiology in Obsessive-Compulsive Disorder. In Richard P. Swinson et al. Obsessive-Compulsive Disorder: Theory, Research and Treatment, NY London: Guilford Press. 1998.

4. Rachman S, Hodgson R. Obsessions and Compulsions, Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1980.
5. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1986; 143: 317-322.
6. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 1992; 15: 743-758.
7. Cía A. El trastorno obsesivo-compulsivo y su espectro. Buenos Aires: Polemos S. A., 2006.
8. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1990; 51 (Suppl.): 10-13.
9. Samuels J, Nestadt G. Epidemiology and genetics of obsessive-compulsive disorder. *Int Rev Psychiatry* 1997; 9(1): 61-71.
10. Math SB, Janardhan Reddy YC. Issues in the Pharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Int J Clin Pract* 2007; 61(7): 1170-1180.
11. Blashfield R. Comorbidity and classification. In Maser J, Cloninger C. *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders*. Washington: APA, 1990.
12. Hollander E. (Ed.) *Obsessive-compulsive related disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association Press, 1993.
13. Mc Elroy SL, Hudson JI, Phillips KA, et al. Clinical and theoretical implications of a possible link between OCD and other disorders. *Depresión* 1993; 1: 121-132.
14. Rasmussen SA. Obsessive compulsive spectrum disorders. *J of Cl Psych* 1994; 55: 89-91.
15. Hollander E. Obsessive-compulsive spectrum disorders: An overview. *Psychiatric Annuals* 1993c ; 23: 355-358.
16. Hollander E, Wong CM. Body dysmorphic disorder, pathological gambling and sexual compulsions. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 7-12.
17. Hollander, E.; Kwon, J.; Stein, D. y cols.: Obsessive compulsive and spectrum disorders : Overview and quality of life issues. *J. Clin. Psychiatry* 57 (suppl 8), 3-6, 1996.
18. Swedo, SE et al. High prevalence of obsessive compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am. J. Psychiatry* 1989; 146: 246-249.
19. Foa EB, Kozak MJ. DSM-IV field trial: Obsessive-compulsive disorder. *Amer J of Pschy* 1995; 152: 90-96.
20. Niman PT. Obsessive-compulsive disorder: implications of the efficacy of an SSRI, Paroxetine. *Psychofarmacology Bulletin* 2003; 37: 89-96.
21. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psych Cl of North Amer* 1992; 15: 743-758.
22. Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive-compulsive disorders and their relation to personality and tic disorders. *J of Cl Psych* 1994; 55: 18-23.
23. Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: Psychobiological approaches to diagnosis, treatment and pathophysiology, *Biological Psychiatry* 1987; 22: 667-687.
24. Leonard H, Swedo S, Koby E, Rapoport JL, Lenane M, Cheslow D, Hamburger S. Treatment of obsessive compulsive disorder with cloripramine and desmethylimipramine in children and adolescents: A double-blind crossover comparison. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 1088-1092.
25. Insel TR, Mueller, EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder and serotonina: Is there a connection? *Biological Psychiatry* 1985; 20: 1174-1188.
26. Wheadon DE, Bushnell WD, Steiner M. A fixed dose comparison of 20, 40, or 60 mg paroxetine to placebo in the treatment of obsessive compulsive disorder. Paper presented at the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 1993. Honolulu, Hawaii.
27. Greist J, Chouinard G, DuBoff E. Double blind parallel comparison of three doses of sertraline and placebo in the treatment of outpatients with obsessive compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1995; 52: 289-295.
28. Insel TR, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: A phenomenologic analysis. *Amer J of Psych* 1986; 143: 1527-1533.
29. Rachman SJ, De Silva P. Abnormal and normal obsessions. *Beh Res and Ther* 1978; 16: 233-248.
30. Salkovskis PM, Harrison J. Abnormal and normal obsessions: A replication. *Beh Res Ther* 1984; 22: 549-552.
31. Clark, DM. A cognitive approach to panic. *Beh Res and Ther* 1986; 24, 461-470.
32. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy* 1999; 37(Suppl. 1): S29-S52.
33. Salkovskis PM, Obsessional-compulsive problems: A cognitive-behavioural analysis. *Beh Res and Ther* 1985; 23: 571-583.
34. Dell'Osso, B; Altamura, A. C; Mundo, E.; Marazziti, D.; Hollander, E. *Diagnosis and Treatment of Obsessive-compulsive Disorder and Related Disorders*. *Int J Clin Pract*. 2007; 61(1):98-104.
35. Work Group on Obsessive Compulsive Disorder. *Practice Guideline for the treatment of Patients with obsessive-compulsive disorder*. Arlington, VA:

American Psychiatric Association, 2007.

36. Foa EB, Kozak MJ, Steketee GS, McCarthy PR. Treatment of depressive and obsessive-compulsive symptoms in OCD by imipramine and behavior therapy. *Brit J of Cl Psychol* 1992; 31: 279-292.
37. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjernisted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson B, Tu X. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Exposure and Ritual Prevention, Clomipramine, and Their Combination in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 151-161.
38. Martínez-González AE, Piqueras, Rodríguez JA. Eficacia de la terapia cognitivo-conductual en trastornos afectivos y de ansiedad mediante neuroimagen Funcional. *Rev Neurol* 2010; 50 (3): 167-178. www.neurologia.com.
39. Vallejo J. Relación de los trastornos obsesivos con otras patologías psíquicas. Reflexiones en torno a la ubicación nosológica y la clasificación de los trastornos obsesivos. En J. Vallejo y G. Berríos. *Estados obsesivos*, 2a ed. Masson: Barcelona, 1995b.

ORIGINS OF ADDICTIVE BEHAVIOR: A NATURE HERITAGE OR A NEUROPSYCHIATRIC NURTURED REALITY?

Luis Maia, PhD

Abstract

In this paper we present a revision on the origins of Addictive Behavior and related neural basis. Although there are abundant specific bibliography and professions focusing on addictions treatment, the reasons why people started with addictive behaviors and consequently maintain are still not well understood. This article explores the construction, meaning, and impact of addiction in historical and psychological perspective. The challenge to the usual concept of addictions causes has significant implications for medical practice and for treatment programs. Furthermore, with this article we present the phenomena of Multifactorial Polygenic Heritage as a possible theory for the explanation of addictive behavior, being consequently important for its prevention and treatment. The roles of social, cultural, and population differences, as they may relate to addictive behaviors, are explored. Keywords: Electroneurography. Electromyography. Nerve injury. Accessory spinal nerve.

Keywords: Addiction; Vulnerability; History of Drugs, Neuropsychiatry of Drugs

Resumen

En este documento presentamos una revisión sobre los orígenes del comportamiento adictivo y sus bases neurales. Aunque hay abundante bibliografía específica y profesiones centrándose en el tratamiento de adicciones, todavía no se entienden bien las razones por lo que las personas comenzaron con comportamientos adictivos y los mantienen. Este artículo explora la construcción, significado e impacto de la adicción en una perspectiva histórica y psicológica. El desafío para el concepto habitual de causas de adicciones tiene importantes repercusiones para la práctica médica y para los programas de tratamiento. Por otra parte, con este artículo presentamos los fenómenos del patrimonio poligénico multifactorial como una teoría posible para la explicación del comportamiento adictivo, con consecuencias importantes para su prevención y tratamiento. Las funciones sociales, culturales y las diferencias de población, en lo que se puede referir a comportamientos adictivos son explorados.

Palabras clave: Adicción; Vulnerabilidad; Historia de las Drogas; Neuropsiquiatría de las Drogas.

Resumo

Neste artigo apresentamos uma revisão sobre as origens do comportamento aditivo e as suas bases neurais. Embora haja abundante bibliografia específica, bem como profissões no campo, enfocando o tratamento de dependências e os motivos que levam as pessoas a iniciarem os seus comportamentos de adição e, conseqüentemente, mantê-los, estes ainda não são bem compreendidos. Este artigo explora a construção, significado e impacto da dependência numa perspectiva histórica e psicológica. O desafio ao conceito usual de causas de dependências tem implicações significativas para a prática médica e para programas de tratamento. Além disso, neste artigo apresentamos os fenómenos da Herança Poligénica Multifatorial como uma possível teoria para a explicação do comportamento de dependência, sendo conseqüentemente importante para a sua prevenção e tratamento. São ainda explorados os papéis sociais, culturais e as diferenças de população, bem como eles podem incidir sobre os comportamentos de dependência.

Palavras chave: Adição, Vulnerabilidade; História das drogas; Neuropsiquiatría das Drogas

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Auxiliar Professor – Beira Interior University - Portugal.
Clinical Neuropsychologist, PhD (USAL - Spain)
Neuroscientist, MSc (Medicine School of Lisbon - Portugal)
Medico Legal Perit (Medicine Institute Abel Salazar - Oporto, Portugal)
Graduation in Clinical Neuropsychology (USAL - Spain)
Graduation in Investigative Proficiency on Psychobiology (USAL - Spain)
Clinical Psychologist (Minho University - Portugal)
Beira Interior University, e-mail: lmaia@ubi.pt

Correspondencia:
Clinical Psychologist (Minho University - Portugal)
Beira Interior University, e-mail: lmaia@ubi.pt

Introduction

The term “addiction” was initially used by medical and moral authorities as a medical condition to characterize what was till that time denominated of “habitual drunkenness”, used in the late 18th century.¹⁻² The term addiction did not exist before that date and rapidly evolved for the field of actual illegal drugs, which at that time only drugs were used in majority on the field of medicine, like the opiate morphine, in the case of Veterans of America Civil War (1861-1865). The terminology “Addiction” has been currently used as a general term to cover up a subject with a number of other expressions that has been used: particularly “alcoholism”; and well before, “inebriety,” in the extended records of talking with reference to alcohol; and “dependence,” in contemporary nosologies.³

The most widespread psychoactive drug used by mankind, since ancient and biblical times is alcohol, and a simple glance in the Old Testament demonstrate the importance in psychological effects, and even in terms of genetic influence, as well as moral, environmental and so forth(4-5). Alcohol and opiate substances were the first psychoactive substances used with this purpose already around 5,000 year b.C.⁶ The deleterious consequences of alcohol abuse or misuse were well recognized in the prehistoric age, and it took mankind a long time to make any real progress in providing help to those individuals who are affected.⁴ The production of alcohol is the oldest of all intentional psychoactive drugs production. In the same way, the historical searches indicate that fermentation of some fruit or honey is the first remote origin of the first psychoactive agent. Archaeological discoveries reveal that pieces to production and consumption already existed 8.000 b.C and that, at least, in 5.000 b.C. they were used to store honey; it is deduced that honey were fermented and diluted in water (mead or hydromel) and has been the first wine for human consumption.⁷

Still in biblical terms, alcohol utilization has been well described in quote several passages from bible and has been related alcohol use with inhalational anesthesia, hypnosis and amnesia, chronobiology, amongst other subjects.⁸ From the Bible Book of Proverbs (p. 123) they quote the Proverb 20: “Wine makes men foolish and strong drink makes men come to blows”, as well as the Book of Genesis, 19, “And that night they made their father take much wine... and the older daughter went into his bed; and he had no knowledge of when she went in or when she went away and so the two daughters of Lot were with child by their father”.

Parting from these passages, some authors made several extrapolations. They state that probably some grapes were left in some place, like a hole in a rock, about 6,000 years ago.⁸ Progressively, “they deteriorated and became a viscous mass, under the action of the sun and

invisible creatures (yeasts), which quenched the thirst of some primitive hungry man... alcohol’s stimulating-depressing effect had just been discovered”. In its review, the authors suggest that Ethanol was the first substance intentionally used in order to make surgery possible. As example of that, they state that ethanol was the only anesthetic drug (in form of wine) used by barber-surgeons from the Napoleonic army, that invaded Russian in 19th Century. This therapeutic utilization was interrupted because the non-significant therapeutic index and problems in intentionally awaking patients, and culminated with the interruption of these procedures in the early 20th Century.

In terms of curiosity, these inebriating and amnesic effects served as the basis for the first written known description of an incest relation between Lot (Abraham’s nephew) and his two daughters (altogether they have left from Sodome).⁸ From these relation got alive the origins of Moabite and Amanite tribes. According to the authors *this lascivious effect of alcohol to facilitate rape was replaced by the benzodiazepine flunitrazepam* (Rohipnol), legally banned in several countries (although they have been first developed as benzodiazepine drug used as a hypnotic and in anesthesia), because its capacity to cause semiconsciousness and memory blackouts (several unwanted sexual encounters were reported by victims of sexual assault under the influence of this drug).⁸ As another example of anesthetic effect of alcohol they quote the Book of Marc 15, “And they gave him wine mixed with myrrh; but he did not take it”, were the refuse from Jesus was considered has a refuse of the anesthetic effect of alcohol, preferring to suffer the pain of *crucifixion from 9:00 a.m. to 3:00 p.m. in the Golgotha hill*.

Pulque is, probably, the oldest fermented drink in pre-Hispanic Mexico.⁹ The culture of the Maguey (a variation of Pulque) is almost as old as the origins of agriculture in America. There are testimonies that inform on the culture of the maguey in the zone of Tehuacán towards year 6 500 b.C. Its utilization was strictly reserved to ritual purposes and only by tribal leaders or sorcerers, being its utilization by ordinary people severely repressed. In equal way “the earliest confirmed evidence for wine dates back to 5.000 b.C. This evidence is in the form of tartrate deposits on a pot from the Zagros Mountains of Iran. It is questionable whether wine could predate this discovery by more than a thousand years as it, perhaps, required the advances in pottery which took place at this time. Before this discovery, the oldest confirmed evidence for grapes within human settlements was in pips from wild vines dating from c 4500 BCE”.¹⁰ Some claim that there is evidence for cultivated grapes dating back to c 8000 BCE, in the so called Noah Hypothesis, although there is no evidence to relate founds of this period to cultivated varieties and also, the evidences found are so few

as to make this date doubtful.¹⁰ Like the historian Edward Gibbon, affirm that wine search was one of the reasons that had taken the Barbarians to invade the Europe.¹¹ Also, Grapevine is the most cited plant in the Bible and the first miracle of Jesus was to convert water into wine in the weddings of Canaan; also The Mediterranean armies, since the antiquity, had always drunk wine; The Justinian Code prescribed posca, sour wine and water, as part of the ration of the soldiers; The drunkenness of Alexander, the Great, and of its father, Filipe, became famous and proverbial; Passed two millennia, and the Napoleonic armies continued to receive wine; one hundred million liters had been more than bought for the French soldiers; In World War II the military ration of the Frenchmen arrived up to one liter daily; But in the year of 1917, the French army bought 120 million liters.¹¹

Other remarkable categories of agents that modify states of minds are vegetables, or herbal varieties, like plants. For instance, people from the Waley of Rivers Tigres and Eufrates (3.000 b.C) consumed Amapola (a plant) to produce euphoria and “well-being” (the same plant was reported in India, 1500 b.C, as a “wonderful plant”).⁹ Hallucinogenic *Solanaceae* use, like Belladonna, Datura and the Mandragora, goes back to old testimonies of Middle and Far East; in Europe, they were bound traditionally with witchcraft, being used in ceremonial and therapeutic contexts. Levitation phenomena are attributed to them, as well as telepathy and fantastic physical feats. In Eurasia the *muscaria amanita*, a psychoactive fungus used by shamans of Siberia in its rituals was very abundant.¹² The opium, juice of a type of poppy, is one of the most known versatile drugs; due its active ingredient, morphine, the opium induces lower pain, produces joy, induces dream and reduces afflictions; the plant of the poppy, well-known like narcotic, always was used like food, forage and oil, but there are historical registries which their psychotropic functions already were known in 3.000 b.C.¹³ The first written signs of Opium existence as a plant and its use overcome to the Sumerian times 3000 years b.C, although it is not but in the Ebers Papyrus in century XVI b.C where is found for the first time the reference to opium name in a product list of medical effects, with the following indication: “For children who shout too much hard.”¹⁴ Also, the Greek culture knows the plant entirely and therefore Hesiod in century VIII previously mentions it in his works, and cite Morpheus (that in century XIX would give name to Morphine), and until in the very same Odyssey appears the “Nepenthes” like the “drug of the forgetfulness.”¹⁴ However, the principles of their systematic use are tie logically to Hippocrates, Herodotus and Theophrastus in century III b. C., time in which already begins the controversy (that would never leave to us) on the medicinal double slide and of dangerous substance(14). Additionally, the Romans, heirs of

the Greek culture, know, indicate and use the Opium with naturalness, and thus Galen in century I b.C. introduces in his “*triacca magna*” and many great contemporary men used it with therapeutic aims like emperor Marco Aurelio who used it to calm his migraines. After a period of relative silence on its use, in the age it mediates the Arabs (who never let use it) spread the use of opium by all its occupied territories, being known that Avicenna dies intoxicated by himself in 1037.¹⁴ In Middle East, where he was very employed by medicine, it was extended towards India and, later, in century IX, until China, while in western Europe the opium acquired therapeutic importance in century XVI, after the trips of the doctor and Swiss alchemist Paracelsus, whom its spread for diverse aims in laudanum form or in tinctures.¹² Initially, in China, Opium was used orally as medicine, and in the later century XVII, the consumption of smoked opium became popular in that country.⁷ The consumption was increased in an alarming form and the internal production was not sufficient, so that in century XIX, 16.2 million Chinese citizens was addicted to smoked opium (6% of the adult population).² In China opium was well-known from century VIII although it began to be used to obtain medicine as a result of its introduction by the Arabs in Asia towards centuries IX and X.¹⁴ However, it was not but towards the century XVI that next to the introduction of the use of tobacco by the Dutch and Portuguese sailors that gradually opened the doors to its consumption like means of enjoyment and pleasure, which locates in century XVIII with an intense commerce of opium with India.¹⁴ *The business was served and thus the British Empire begins to monopolize the transaction of opium in Asia being happened to sell 300 Tons in 1821 to more than 3000 Tons in 1848.* According to several authors the attempt to restrain the opium commerce generated two successive wars (1839-1842 and 1856-1858), between England and China, culminating with the Chinese defeat and the obtaining of a series of privileges on the part of England, as the complete legalization of the commerce of Indian opium and the loss of the administration of Hong Kong.^{2,7}

In equal way, in Europe, in the heat of century XIX, Opium spreads slow but inexorably wrapped by an important tolerance and animated by intellectuals and essayists: Quincey, Musset, Coleridge, Dickens, Scott, Poe, Baudelaire, Gautier, Balzac, and thus one releases list of illustrious guarantee it; so that in the XX the spirit follows: Apollinaire, Modigliani, Toulouse-Lautrec, Picasso and thus until the stubborn defense that in 1929 makes Cocteau in its work “Opium”.¹⁴ The purification of opium alkaloids, that already the doctors of Napoleon, Derosne and Seguin, plus the invention of the syringe by Pravaz, causes that morphine extends like the analgesic powder like in all the Wars (Crimen, American Succession, etc.), and also by the richer social layers of Europe,

where the equipment of injection for morphine becomes sophisticated models of last fashion and the books on the wonders of the injection are multiplied.¹⁴ From this to its generalized prohibition in almost the entire occidental world was just a little step.

Other famous hallucinogens have also millenarian foundation. In America, the old indigenous civilizations also had the custom to use hallucinogenic plants in their ceremonies. After century X, b.C. there is stone-fungus between monuments of Izapa culture (actual Guatemala), as well as in Peru (pipes of ceramics of century IV b.C. with a figure of peyote, an hallucinogenic cactus that contains mescaline).¹² Thus Peyote fungus whose active principle is mescaline, goes back to the pre-Columbian American civilizations, and later its use is even very wide-ranging among North American Indians (Mescales Apaches, Comanches Kiowas and Cheyenes); Aldous Huxley, being one of the last intellectuals in proving it and spreading it to the own, in his book "*In the doors of the perception*" describes the effects of the hallucinogen in itself.¹⁵⁻¹⁶ Peyote, for the Indians was something religious, mythical, that the same provided invulnerability sensation that served to discover distant and hidden things; its main alkaloid is the mescaline, that produces an own dissociative syndrome like in schizophrenics, originating chromatic visions and hallucinations.¹⁷

The relation between witches with ointments (drugs) is a constant since an interrelation its supposed and was appraised and the spoor that suffered; one of the first that occurred account of this was doctor Andrés Laguna and more recently it has been shown by M.J. Harner, that has studied thorough the ointments that used, reaching the conclusion that if not all, the majority contain atropine, powerful alkaloid at least; the cane or broom on which many witches said to fly served to apply the plants that contained it to the sensible vaginal membranes and that that alkaloid produced a deep lethargy to those who of them were worth, to the way of our present drugs - "trips" also denominate the artificial paradises in which the drug addicts submerge day today is something in which they agree who approach the subject with rigor and seriousness.¹⁷

The popular nicotine also has some remarkable evidences. The acclimatization of the plant *Nicotiana tabacum* in Cuba was developed by the aravacas Indians 2,000 years old before Christ.¹⁸ Although some authors have affirmed that it was already present in the old organizations of the east, their most known origin is the American, being accepted that the first culture in using tobacco leaves to smoke them was the Mayan, from 2,000 b.C.¹⁹

Tobacco is a solanachea plant that grows mainly in the Eastern hemisphere, also cultivated in Turkey, Russia and other countries of Europe.²⁰ Columbus and the con-

querors that followed saw it the Indians of the Antillean islands, Mexico, Central America and Brazil smoking tobacco rolls. In a wake of Uaxactún, Guatemala, that dates from century X is the figure of a Mayan priest smoking, who demonstrates that the use of tobacco was well established long before the discovery of America, which also was confirmed by Sahagún.²⁰ The Indians of North America also smoked, in the region of Ontario in a zone called Tionontati (Tobacco Nation).²⁰ In Europe tobacco was first described in Chronicles of Colombian discoveries as well as India's adventures. Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdez (*Historia General de las Indias*, Sevilla, 1535), states "Among other reprobables customs the Indians have one is specially injurious and that consists of the absorption of a certain class of smoke to which some call "tobacco" to produce a stupor state (...) absorb the smoke by means of a hollow cane, that is what the Indians call "tobacco" and not to the grass".¹⁸ Also, Columbus was surprised by the use of tobacco in religious and social ceremonies, like those of peace and purification of the spirit, because for the Indians the tobacco had magical powers and pleased the Gods. Tobacco was considered a panacea, since it was used to fight the asthma, the fevers and convulsions, the intestinal and nervous upheavals and bites of animals.¹⁸ There are reports that supports that early in 1560 a.C. tobacco was known in Spain and Portugal. The author stresses the origin of the name Nicotine. According to him, the ambassador of France in Portugal, Jean Nicot, was interested in the use of the plant and when he returned to its country he took tobacco leaves with himself to offer to queen Catherine de Médicis. For that reason, tobacco was called "grass of the queen", "nicotiana" or "grass of the ambassador". Catherine de Médicis suffered from strong migraine and the ambassador recommended taking the plant inhaling it by the nose. The pains disappeared and the tobacco began to be used like medicine in France and the rest of Europe. When Linnaeus published its *Species Plantarum*, he chose the scientific name of *Nicotiana tabacum* in tribute to Nicot.¹⁸ In 1584, Walter Raleigh founded on North America the colony of Virginia, copied from natives the custom to smoke in pipe and the culture of the famous tobacco in Virginia, that was introduced in England in Isabel the Ist Era.¹⁸ The possible therapeutic virtues of tobacco, took the conquerors of Hispanic America to transfer the seeds for their culture to the old continent at the beginning of century XVI; the Spaniards also took their culture towards Prusia and Philippines (from where he moved towards China) and the Portuguese scattered it by Africa, Italy, Iran, Java, India and Japan.² Rapidly tobacco become the main economic resource of the English colonies and for that, the great marine trips of centuries XVI, XVII and XVIII around the world contributed to take tobacco and the habit to smoke until the coasts of

Asia, Africa and the Australian Continent(18). In several oriental countries like Japan, Russia, China and Turkey tobacco's use was strongly fought initially with drastic measures; for instance, Sultan Murad IV ordered the execution of numerous smokers and, in 1638, the Chinese authorities threatened beheading the tobacco dealers; Turks got up themselves to the world-wide market of tobacco and became heavy smokers, like the Chinese.¹⁸

The earliest reference of the medicinal properties of the cannabis dates from 2700 b. C., when in China was used for the treatment of flue, rheumatic malaria, pains and menstrual upheavals. After that, was widespread throughout history in India, Middle East, South Africa and South America.²¹ Hemp (*sativa cannabis*, *Marihuana*) has been cultivated in China for 4,000 years.⁶ The Ancient Greeks, and particularly Galen make references about cannabis. Also, Galen in his *De alimentorum facultatibus* (6, 549-550), write about cannabis' seed, compared to the seed of agnocastus; jointly with the reference in *De simplicium medicamentorum temperamentis ac facultatibus* and in *De victu attenuante*.²² Some of its very know effects by nowadays where already descript although being unknown the plethora of effects that are available today (in Galen passages some effects where cited like difficult to digest, cause pain in the stomach, migraine, spoils humors and also produced an altered state of mind in some people, particularly when it was smoked and not eaten. In equal way, *Greek people knew about its vapors, and obviously, about its special effects, and the fact that roughly nobody described abuse of this stupefacient in a straight line was maybe due to its rarity (cannabis was not believed to be originally from Greek) or its abnormal consumption*²²

Cannabis is part of THC drugs (Tetrahydrocannabinols). Its effects are well described: when the drug is smoked the effects appear quicker than when ingested, being the primary effects euphoria, relaxation and changes in the perception.²³ In heavy consumers more prominent delusions can occur, time notion are modified, the short term memory is affected, mental processes become confused, the person can forget the contents of conversations and be not able to communicate accurately; ultimately, other negative effect are paranoia, respiratory problems, dryness in mouth, cardiac acceleration, psychological dependence and, if the consumer have tendency to develop neuroses and psychoses, the use of cannabis can unchain the problem.²³

Morphine (name in honor to Morfeo, God of the dreams), was isolated of the opium at the beginning of century XIX by the German Fiedrich William Sertüner and happened to replace (along with codeine) the opium in the medical treatments, specially after the introduction of hypodermic injection like therapeutic, in 1855.²⁷ In 1874, was created the first semi synthetic opiate, diacetyl-

morphine, also well-known as heroin. It was commercialized by Bayer as substitute of the opium and morphine in the detox programs; its effects as a potent pain killer and stimulating effect lead to widespread commercialization and only many years later the commercialization for this aim was interrupted.¹² The heroin began to become popular like recreational drug in the United States and England first and, later, in almost the entire world, being sought as the symbol of pernicious effects of drugs.²⁴

Ecstasy was one of the most popular illegal psychotropic drugs back to the past 1980 era.²⁵ One of the most used drugs amongst youngsters that although most of medical references about de origins is methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, ecstasy) that makes references of its development as an appetite suppressor, by the German pharmaceutical company Merck in 1912, it is nothing but a common error.²⁶ Although MDMA had been developed in 1912 the first known study in humans was published in 1978, by Shulgin et al. about chemistry, kinetics, dosage, and psychotropic effects.²⁷⁻²⁸ Only in 1984 it was baptized as "Ecstasy" in California, USA.²⁶

What about cocaine? In America, the Inca empire (Andean) produced three annual harvests from cocaine leaf (*Erythroxylum coca* lam) which were used as analgesic and energizing of daily use, specially due to fatigue produced by height; in the Aztec society, was also used the ingestion of the so called *teonanacati* fungus and the consumption of peyote with religious aims.⁶ The leaf of Cocaine (*Erythroxylum Coca*, of Linnaeus), overcomes its beginnings in the historical knowledge by year 2000 b.C., being found artifacts and instruments for its mastication in Chilean and Peruvian coasts; the word Cocaine comes from Khoca that means literally "tree" or "plants",¹⁴ and when it emerges in all his splendor in the pre-Columbian times, locating itself like the center of the religious and social system of the Incas, for whom the plant was a divine gift.²⁹ Other authors states that the use of the stimulating cocaine in America is as old as the use of the alcohol, opium and the cannabis in the old continent and Asia, so that cocaine leaves already were chewed in the Andean region from approximately 5,000 b.C.(30). *Erythroxylum coca* grew at the beginning of wild way but it began to be cultivated in the century X a.C., by the Chibcha Indians of Colombia, that later spread it to south, being used in sacred rituals and medicine procedures.³¹ In Inca culture where mastication of Cocaine leaf was mainly reserved for aristocracy and the sacerdotal body, except for sometimes specific rituals or in some initiate processes, and the own Americus Vespucci in 1499 is noticed of the behavior of some Indians of Venezuela coast, apparently raised and without fatigue in spite of the work.¹⁴ *Before the era of great navigations in century XVI cocaine was not well-known in other places of the world. When the Spaniards arrived, they were surprised*

with the effects of the leaves chewed by the workers. At a first moment, by religious reasons, they tried to prohibit it but later they used it like stimulating in the operation of the silver mines.² The consumption by American Natives was attacked and condemned in the first celebrated Ecclesiastical Assembly in Lima in the year of 1551, once it was considered to be related to idolatry and witchcraft.³² It is praised and recommended by their active principle - the cocaine - and their pharmacological effects at the end of century XIX, when Sigmund Freud and Halsted and Hall, used it in their experiments of psychopharmacology and local anaesthesia, respectively.³²⁻³³

Amphetamine is a chemical derivative of ephedrine, synthesized for the first time in 1887 by Rumanian chemistry L. Edeleano, which baptized the substance as phenilisopropilamine. The experimental medical use of amphetamines began in 1920. The role of World War II that lead to its administration to the soldiers in a massive form, with the objective to fight the fatigue and to maintain them alert.² Almost all the armies used them. For instance, the American army distributed more than 180 million tablets to its combatants; amphetamines also have been used like an agent to improve physical and cognitive performance (doping effects).²

LSD was accidentally discovered by Swiss chemistry Albert Hoffman in 1938 when it tried to find an ana-

logous substance to stimulate circulatory system, being commercialized by Sandoz factory under the name of Delycid, with the alleged objective of facilitate psychotherapy and to fight some upheaval like chronic alcoholism, sexual anomalies, etc.; when it was verified that the drug produced unforeseeable effects, it was finally forbidden.⁶

At this point, let us remind the title of this paper: *Origins of Addictive Behavior: nature or nurture? And let us think a little about it.*

Some authors present a recent review about the denominated “paradox of drug reward in human evolution” and the evaluation of the paradox between evolutionary biology’s punishment model and neurobiology’s reward model.³⁴ The current existing models of drug reward have effectively bypassed the paradox by ignoring the evolved function of plant drugs and the probable co-evolution of plant defensive compounds and herbivore nervous systems. The principal conclusions was that there are some major assumptions underlying the current evolutionary reward models that should take into that: (a) “drugs are an evolutionary novelty; b) humans (and mammals) are inherently vulnerable; c) and hedonic reward best characterizes the psychological and physiological responses to drug exposure”.³⁴ They consider the contradictory evidence that shows that most of abuse drugs are derived

Tabla 1. Landmarks on addictive behavior (35)

a)	Archaeological records indicate the presence of psychotropic plants and drug use in ancient civilizations as far back as early hominid species about 200 million years ago.
b)	Roughly 13,000 years ago, the inhabitants of Timor commonly used betel nut (<i>Areca catechu</i>), as did those in Thailand around 10,700 years ago.
c)	At the beginning of European colonialism, and perhaps for 40,000 years before that, Australian aborigines used nicotine from two different indigenous sources: pituri plant (<i>Duboisia hopwoodii</i>) and <i>Nicotiana gossel</i> . North and South Americans also used nicotine from their indigenous plants <i>N. tabacum</i> and <i>N. rustica</i> .
d)	Ethiopians and northern Africans were documented as having used an ephedrine-analog, khat (<i>Catha edulis</i>), before European colonization.
e)	Cocaine (<i>Erythroxylum coca</i>) was taken by Ecuadorians about 5,000 years ago and by the indigenous people of the western Andes almost 7,000 years ago. The substances were popularly administered through the buccal cavity within the cheek. Nicotine, cocaine, and ephedrine sources were first mixed with an alkali substance, most often wood or lime ash, creating a free base to facilitate diffusion of the drug into the blood stream. Alkali paraphernalia have been found throughout these regions and documented within the archaeological record. Although the buccal method is believed to be most standard method of drug administration, inhabitants of the Americas may have also administered substances nasally, rectally, and by smoking. Many indigenous civilizations displayed a view of psychotropic plants as food sources, not as external chemicals

from toxic elements, developed to be toxic and avoid and repeal enemies (e.g. *Butolin Toxine*).³⁴ Also, the authors suggest that, as an hypothesis that the nature of human substance abuse could have evolved in order to exploit antiparasitic property of plant toxins, amongst other possibilities. Independently of the best hypothesis found, they suggest more and deeper neurochemical research to explain the apparent tendency for humankind drug abuse.³⁴

Considering the distribution of drugs in natural

environments in ancestral ages, if we consider that resources were limited and so probably the overactivity of salient (wanting) behavior. So, there is no reason to postulate the development of dopaminergic reward cortico-mesolimbic system in terms of a “built-in regulatory system of salience”.³⁵ By that reason, the author postulate that factors like genetic and environmental ones could have no consequences in ancient environments, because of their limitations. This could be a factor that could have leaved us more vulnerable to addictive behavior, mostly,

Tabla 1. Landmarks on addictive behavior (35)

a)	Archaeological records indicate the presence of psychotropic plants and drug use in ancient civilizations as far back as early hominid species about 200 million years ago.
b)	Roughly 13,000 years ago, the inhabitants of Timor commonly used betel nut (<i>Areca catechu</i>), as did those in Thailand around 10,700 years ago.
c)	At the beginning of European colonialism, and perhaps for 40,000 years before that, Australian aborigines used nicotine from two different indigenous sources: pituri plant (<i>Duboisia hopwoodii</i>) and <i>Nicotiana gossel</i> . North and South Americans also used nicotine from their indigenous plants <i>N. tabacum</i> and <i>N. rustica</i> .
d)	Ethiopians and northern Africans were documented as having used an ephedrine-analog, khat (<i>Catha edulis</i>), before European colonization.
e)	Cocaine (<i>Erythroxylum coca</i>) was taken by Ecuadorians about 5,000 years ago and by the indigenous people of the western Andes almost 7,000 years ago. The substances were popularly administered through the buccal cavity within the cheek. Nicotine, cocaine, and ephedrine sources were first mixed with an alkali substance, most often wood or lime ash, creating a free base to facilitate diffusion of the drug into the blood stream. Alkali paraphernalia have been found throughout these regions and documented within the archaeological record. Although the buccal method is believed to be most standard method of drug administration, inhabitants of the Americas may have also administered substances nasally, rectally, and by smoking. Many indigenous civilizations displayed a view of psychotropic plants as food sources, not as external chemicals altering internal homeostasis.
f)	The perceived effects by these groups were tolerance to thermal fluctuations, increased energy, and decreased fatigue, all advantageous to fitness by allowing longer foraging session as well as greater ability to sustain in times of limited resources.
g)	The plants were used as nutritional sources providing vitamins, minerals, and proteins rather than recreational psychotropic substances inducing inebriation. Due to limited resources within ancient environments, mammalian species most probably sought out CNS neurotransmitter (NT) substitutes in the form of psychotropic allelochemicals, because nutrient NT-precursors were not largely available in the forms of food. Therefore, drugs became food sources to prevent decreased fitness from starvation and death. It is believed that early hominid species evolved in conjunction with the psychotropic flora due to constant exposure with one another. This may be what eventually allowed the above civilizations to use the flora as nutritional substances, therefore increasing both their fitness and viability.

according to the author, the development of ancient psychotropic plant chemicals.³⁵

We present a table I with some landmarks of evolutionary addictive behavior and drug discover.

In the same line, psychotropic drugs could have evolved to present allelochemical reactivity in order to deal with threats from herbivores and pathogenic invasions, as if they were an imitation of mammalian neurotransmitter system, that act like competitive binders, obstructing normal functioning of central nervous system.³⁴⁻³⁵ This ideas reinforce that where the evolution of mammalian brains and psychotropic drugs were co-dependent, that is to say that existed an ecological interaction and influenced one another in terms of evolution.³⁴ One set of examples to reinforce this hypothesis, but maybe the most striking one is that in the mammalian CNS we found opioid receptors, but the truth is that the body do not provide any natural opioid substance by himself (so that could be pretty more logical that some environmental effect forced the mammalian organism to develop receptors to exogenous opioids).³⁵

Most of the times, the way to describe the beginnings of ancient drug utilization is based on the artifacts that remains from older eras and is target of the study of the so called archeobotany or archaeoethnobotany.³⁶

For example, considering hallucinogenic drugs, hallucinogenic plants are most of the times considered as the principal source of psychoactive drugs.³⁷ The authors state that these drugs must be used to reach deep altered states of consciousness. It's also stated that several investigators believe that this was particularly accurate during the Tiwanaku empire expansion, surrounding the era of 500-1000 A.D., along the Atacama Desert of Chile. In equal way, emphasize the roll that artifacts played in those conclusions, such as decorated snuffing tablets and tubes, as well as grave goods during this period (*"until now the type of drugs consumed in this paraphernalia has been unclear"*)³⁷

About the archeological discovers in Shumla Cave number 5, Rio Grande, Texas, USA, and states that the identification of mescaline, in that sample, strengthens the evidence that native North Americans considered and used the psychotropic properties of peyote for at least 5700 years ago.³⁸ Prior studies have shown that the utilization of psychotropic drugs in that region of North Mexican and South American border could be dated from 8500 BC.³⁹

There are several studies that stress a possible genetic factor in facilitation of drug use initiation like in nicotine,⁴⁰ alcohol⁴¹ and a plethora of drugs. For instance, in a study of two groups with more than one thousand female twins, monozygotic and dizygotic, were evaluated possible association of genetic influence on drug use.⁴² They found some evidences that genetic influences have

a say to vulnerability to drug use, and each category of drugs, apart from hallucinogens, presents distinctive genetic influences. The genetic influence of vulnerability was superior for heroin than for other drugs⁽⁴²⁾. In other separated studies including samples of twins of both sexes, suggest a superior genetic weight in men for vulnerability to drug abuse/dependency reaching 60-80% of the genetic weight in the development of drug use and abuse.⁴³⁻⁴⁴

Some authors presented a literature review on family and in two well known phases of drug addiction treatment and processes: engagement and treatment.⁴⁵ According to the cited sources, the article highlights the necessity for addict patients to be treated along with their families (some authors suggest Familiar Therapy) so that adequate results could be expected. The importance of socio-cultural issues can influence institutional treatment and call attention for the necessity that treatment of addict's patients and their families, as well as effective preventive action programs.⁴⁵ These point gains considerable relevance since it is well known the dependence developed by intra-uterine via in pregnant mothers that continues the use and abuse of drug during pregnancy, with proved deleterious effects for her siblings.⁴⁶ Some examples are the fetal alcohol syndrome,⁴⁷ neonatal withdrawal syndrome,⁴⁸ neonatal abstinence,⁴⁹ effects of pre-natal exposure by cocaine, amphetamines and heroin,⁵⁰⁻⁵¹ etc.

For example, in a recent study with 1836 subjects tried to *"examine substance use and dependence among cocaine dependent subjects and their siblings compared to individuals recruited from the same neighbourhood and their siblings in order to better understand family and neighbourhood contributions to the development of dependence"* (p. 14).⁵² Cocaine dependent subjects came from treatment centres and community-based subjects were sample-matched to cocaine dependent cases, with one full sibling for each case and community-based subject. The results show a higher risk rate of cocaine and other substances use in siblings of cocaine users. Nevertheless, the authors conclude that *Cocaine dependence is characterized by poly-substance use and dependence. Stressing that the prevalence of substance dependence in the community subjects was higher than reported for the general population*, they state that cocaine dependent cases probably live in higher-risk communities, characterized by an elevated prevalence of substance dependence.⁵²

Although all data presented, many researchers and also a great part of social general opinion, support ideas from the Institute for Health and Social Policy, from USA, that suggest that the most important factors for the initiation and continuation of drug utilization are societal factors, that could include the tolerance for drug utilization - *perceptions of negative social and health consequences of the use of these drugs* - as well as the availability and

the ways the drugs are set in the market.⁵³ In our opinion, this type of hypothesis appears not to consider the possible inner predisposition for drug consumption, based on the well known vulnerability model. Generally speaking, the idea is that in drug abuse (whether in initiation or in chronic abuse) at least three major factors should be taken into consideration: the psycho emotional subject, the environment and the “genetic subject”. This could be considered as a *Multifactorial Polygenic Heritage*. Several studies strongly suggests this for alcohol dependence starting in animal,⁵⁴ human first-degree relatives of alcoholics,⁵⁵ adopted Childs from alcoholic and non-alcoholic biologic parents,⁵⁶ monozygotic and dizygotic twins,⁵⁷ siblings of alcoholics compared with nonalcoholics in terms of risk factor.⁵⁸ The same hypothesis has been putted for other drugs although at a lower rate of published data. For the importance and clearness of ideas we transcribe here a part where this point is strongly approached:⁵⁹

If genetic factors are involved in drug abuse, what does this mean? First, we must realize that genes do not directly cause behavior.

No gene or set of genes, for example, will directly cause a person to become a drug abuser or to engage in drug-taking behavior.

Instead, genes are segments on chromosomes that code for the production of specific proteins (or serve to regulate the activities of other genes) that are important in the control of behavior. If a gene is absent, a protein that controls the development or function of a physiological system may not be produced. In certain cases, the impact may be obvious, as in the case of phenylketonuria, when failure of a gene to code for the enzyme responsible for metabolism of phenylalanine results in development of a severe form of mental retardation. In other cases, however, the impact of genes on behavior may be less obvious but just as real, as when genetic factors produce a tendency or predisposition to respond in a certain manner. Such is believed to be the influence of genes on a number of behavioral traits and disorders, including alcoholism and drug dependence. Thus, genes are not the sole determinant of alcoholism or drug dependence, but their presence (or absence) may increase the likelihood that a person will become alcoholic or drug dependent. Second, as the above statement indicates, genes do not act alone in determining whether a person will become alcoholic or drug dependent. Our experience in behavioral genetics suggests that both genetic and environmental factors will ultimately be implicated in the etiology of drug abuse. As with alcoholism, simple cause-and effect models will not be sufficient for explaining vulnerability. Rather, various combinations of biological and environmental factors are likely to be identified that function to attenuate or exacerbate an individual's likelihood for be-

coming drug dependent. Just because an individual has a genetic tendency for developing drug dependence does not mean he or she will necessarily develop the disorder. Whether the disorder develops will ultimately depend on environmental influences. Certain types of environmental influences are believed to be necessary for a genetically vulnerable person to develop drug dependence. For example, one environmental influence that is essential to the development of the disorder is that an individual must initially engage in drug-taking behavior. Thus, while a person may be genetically loaded for drug dependence, if drugs are never used, that person will never run the risk of becoming drug dependent. The presence of other environmental factors in the development of drug dependence (e.g., drug availability, the manner in which a person uses drugs) is also suspected. These may include environmental influences that operate within the immediate milieu (e.g., family and peer influences) or more broadly (e.g., cultural factors). Third, genes may influence a person's tendency to develop drug dependence in many ways. Most people believe that genetic influences operate by producing an aberrant or idiosyncratic biological response to drugs. For example, genes may make some people more (or less) sensitive to a drug's effect, or they may produce a qualitatively different drug effect in some people than in others. While this may indeed be the case, it is important to recognize that there are mechanisms other than pharmacological mechanisms that may account for genetic effects. One nonpharmacological mechanism is that genes may determine personality characteristics that increase the probability of drug abuse. For example, a person may inherit a sociopathic personality that increases the likelihood of contact and experimentation with drugs.

Cultural factors may in part be genetically determined, which may increase the likelihood of drug use that will eventually lead to increased rates of drug dependence.⁵⁹

Of course we do not lose of sight the social impact of drug abuse, like the one, for example, related with crime. For instance, substance abuse is habitually found in violent offenders.⁶⁰ He mentions data from DSM-IV (1994), “more than one-half of all murderers and their victims are believed to have been intoxicated with alcohol at the time of the murder”.⁶⁰

In terms of etiology, most attention in the drug abuse field has been focused on psychosocial factors that contributes to drug experimentation by adolescents.⁵⁹

A variety of community factors and individual vulnerabilities pressure drug abuse patterns and trends within a geographic area and throughout a particular phase and, contrasting with infectious diseases, drug abuse, and what kind of drugs are used by whom, is more prejudiced by social factors rather than biological ones. The

author states, on the other hand, once subjects start on drug abuse, their brains and bodies suffers some alterations and biological and physiological factors happen to be added as important factors.⁵³

Despite everything that was stressed in this paper, the actual implications of drugs in terms of personal and social levels are shocking. The prison reality (punishment vs. forced treatment during incarceration?),⁶¹⁻⁶² the social control strategies,⁶³ direct effects in ruining careers,⁶⁴ and in homelessness,⁶⁵ disruptive behaviours,⁶⁶ other health consequences, as altered states of cortical activation and neuronal malfunction,⁶⁷⁻⁶⁹ neuropsychological deficits,⁷⁰⁻⁷² and so on.

Furthermore, the complete disaster of scare strategies in drug use prevention is very important.⁷³ Also, the role of media messages about addictive behaviour and deleterious substances or habits should strongly be revised.⁷⁴ The future, as well as the real present, will probably force us to accept and implement more educative strategies than scaring or punishing strategies to avoid individual drug use initiation.

The answer to our work question: *Addiction – nature or nurture?* is, naturally, not available by now. However one thing seems to make sense to us. At the beginning of mankind drug use, most of them appear to be started as a recreational use, as part of rituals or cultural pantomimas. Furthermore, generations after generations, drugs utilization, or if we prefer, addictive behaviour, became probably coded in our inheritance. Understanding the phenomena of *Multifactorial Polygenic Heritage* (the interactions of the psycho emotional subject, the environment and the “genetic subject”) could probably be very helpful in preventing and treating addictive behavior.

References

1. Levine H. The Discovery of Addiction: Changing Conceptions of Habitual Drunkenness in America. *J Studies Alcohol*. 1979; 15:493-506.
2. Courtwright D. *Dark Paradise: Opiate Addiction in America Before 1940*. Cambridge: Harvard University Press; 1982.
3. Room R. The Cultural Framing of Addiction. *Janus Head* 2003; 6(2):221-34.
4. Mathew VM. Alcoholism in biblical profecy. *Alcohol Alcohol* 1992; 27(Jan. 1):89-90.
5. Marques ACPR. Alcohol use and the evolution of other drugs dependence concept and treatment. *Revista IMESC* 2001;(3):73-86.
6. Ganzenmüller C, Escudero JF, Vallina JF. *Drogas, sustancias psicotrópicas y estupefacientes*. Barcelona: Ed. Bosch; 1997.
7. Arriazu JP, Valladolid GR. *Historia General de las drogas*, in *Manual de drogodependencias para enfermería*. Madrid: Diaz de Santos; 2002.
8. Do Vale NB, Delfino J. Nine Biblical Anesthetic Premises. *Rev Bras Anestesiol* 2005; 53 (1):127-36.
9. San Vicente LE. *Reseña de las adicciones en México*. Primera parte. México, DF: División de Educación Continua – Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México; 2006.
10. Jordan DH. *An Offering of Wine: An Introductory exploration of the role of wine in the Hebrew Bible and ancient Judaism through the examination of the semantics of some keywords*. [Thesis Doctor of Philosophy (PhD)]. Department of Semitic Studies/ University of Sydney; 2002.
11. Philips R. *Uma breve história do vinho*. Rio de Janeiro: Record; 2003.
12. Escototado A. *Historia Elemental de las drogas*. Barcelona: Editorial Anagrama; 2005.
13. Hodgson B. *Opio, un retrato del demonio celestial*. Madrid: Ed. Turner; 2004.
14. Cabrera Forneiro J. *Las drogas de abuso como sustancias psicotrópicas y neuro tóxicas: breve historia de las drogas*. [Acceso 08 Mayo 2008]. Disponible en línea: <http://www.doctorjosecabrera.es/pdf/articulo10.pdf>.
15. Cabrera Bonet R, Cabrera Forneiro J. *Las drogas de abuso: Un reto sanitario*. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 1994.
16. Cabrera Forneiro J, Fuertes Rocían JC. *Psiquiatría y Derecho*. Madrid: Ed. Cauce; 1997.
17. Blázquez Miguel J. *Brujas e inquisidores en la América colonial (1569-1820)*. Madrid: Espacio, Tiempo y Forma; 1994. Serie IV, i-i. Moderna. 7, 71-98.
18. Sagregra JE. El tabaco. *Droga mágica, medicamento y veneno*. *O F F A R M*. 2006; 25: 98-104.
19. Sanjuan MA, Lopez PI. *Todo sobre las drogas legales e ilegales*. Madrid: Dykinson; 1992.
20. Sabido RC, Cicero LS, Fernández PC. El consumo de tabaco. Desde los mayas al siglo XXI Algunos puntos de vista. *Rev Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2003; 16:103-7.
21. Lobo AO. Cannabis: ¿medicina o droga? *Psiquiatría Pública* 1998; 10:68-72.
22. Arata L. Nephentes and Cannabis in Ancient Greece. *Janus Head* 2004;7(1):34-49.
23. Mikosz JE. *Substâncias Psicoativas e Religião*. FPOLIS : Cad Pesqui Interdisciplinar Ciênc Humana; 2006.
24. Gamella J. *Drogas: la lógica de lo endovenoso*. *Rev Claves de la Razón Práctica* 1991; 18: 72-80.
25. Freudenmann R. W. ‘Ecstasy’, the drug of the techno generation: clinical aspects. *Nervenheilkunde* 2005; 24:557–72.
26. Freudenman RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S. *The Origin of MDMA (ectasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents*.

- Addiction 2006; 101(9):1241-5.
27. Shulgin AT, Nichols DE. Characterization of three new psychotomimetics. In: Stillman R. C, Willette RE, editors. *The psychopharmacology of the hallucinogens*. New York: Pergamon Press; 1978.
 28. Anderson GM. III, Braun G, Braun U, Nichols DE, Shulgin A. T. Absolute configuration and psychotomimetic activity. 'QuaSAR'. Res Monograph. National Institute of Drug Abuse 1978; 20:8-15.
 29. García Díaz F. El consumo de drogas en los pueblos precolombinos. Rev Electrónica de Ciencia Penal y Criminología. 4-r3; 2002. [Acceso en: 08 Mayo 2008]. Disponible en línea: <http://criminet.ugr.es/re-cpc>
 30. Pascual Pastor F. Aproximación histórica de la Cocaína. De la Coca a la Cocaína. Cocaína - Rev Encuentro Nacional para Profesionales. 2002; 13 (2):7-21.
 31. Conyer Tapia R. La cocaína, origen, botánica e historia, in *Las adicciones: dimensión, impacto y perspectivas*. México: Manual Moderno; 2001.
 32. Castaño GA. Cocaínas fumables en Latinoamérica. Adicciones 2000; 12 (4):541-50.
 33. Querol M. Freud, la Coca y la Cocaína. En: *Psicoactiva*. Rev Científica. Centro de Información y Educación para la Prevención del Abuso de Drogas 1996; 14(10):81-101.
 34. Sullivan RJ, Hagen EH, Hammerstei P. Revealing the paradox of drug reward in human evolution. *Proceedings of the The Royal Society*; 2008. doi:10.1098/rspb.2007.1673.
 35. Saah T. The evolutionary origins and significance of drug addiction. *Harm Reduction J*. 2005; 2:8.[Access 16 April 2008]. Available from: <http://www.harmreductionjournal.com/content/2/1/8>.
 36. Schultes RE, von Reis S. *Ethnobotany: Evolution of a Discipline*. Portland, Oregon: Dioscorides Press; 1995.
 37. Ogalde JP, Arriaza BT, Soto EC. Prehistoric psychotropic consumption in Andean Chilean mummies. [Access 18 April 2007]. *Nature Precedings*: hdl:10101/npre.2007.1368.1. Available from: <http://precedings.nature.com/documents/1368/version/1>.
 38. El-Seedi HR, De Smet PAGM, Beck O, Possnert G, Bruhn JG. Prehistoric peyote use: Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *J Ethnopharmacol* 2005; 101:238-42.
 39. De Smet PAGM, Bruhn JG. Ceremonial peyote use and its antiquity in the Southern United States. *HerbalGram* 2003; 53:30-3.
 40. Kandel DB, Hu M-C, Griesler PC, Schaffran C. On the development of nicotine dependence in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence* 2007; 91:26-39.
 41. Rose RJ. A development behaviour-genetic perspective on alcoholism risk. *Alcohol Health Res Wld* 1998; 22(2):131-43.
 42. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:967-72.
 43. Kendler K, Prescott C. Cocaine use, abuse and dependence in a population based sample of female twins. *Br J Psychiatry* 1998; 173:345-50.
 44. Van den Bree MB, Johnson EO, Neale MC, Pickens RW. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence* 1998; 52 (3):231-41.
 45. Schenker MC, de Souza Minayo M. The importance of family in drug abuse treatment: a literature review. *Cad Saúde Pública* 2004; 20 (3):649-59.
 46. ACOG At-Risk Drinking and Illicit Drug Use: Ethical Issues in Obstetric and Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5 Pt 1): 1021-31.
 47. Claren SK, Smith DW. Medical Progress - The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298:1063-978.
 48. Desmond MM, Schwanecke RP, Wilson GS, Yasunaga S, Burgdorff I. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal syndrome. *J Pediatrics* 1972; 80(2): 190-7.
 49. Finnegan LP. Neonatal abstinence. In: Nelson NM, editor. *Current Therapy in Neonatal-perinatal*. St. Louis: Mosby; 1985. p. 262.
 50. Eriksson M, Arsson G, Winbladh B, Zetterström R. The influence of amphetamine addiction on pregnancy and the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1978;67(1):95-9.
 51. Fuhroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and or heroin in útero. *Am J Dis Children* 1989; 143(8):905-10.
 52. Bierut LJ, Strickland JR, Thompson JR, Afful SE, Cottler LB. Drug use and dependence in cocaine dependent subjects, community-based individuals, and their siblings. *Drug and Alcohol Dependence* 2008; 95:14-22.
 53. Sloboda Z. Drug abuse epidemiology: an overview. *Bull Narcotics* 2002; 59(1-2).
 54. Deitrich RA, Spuhler K. Genetics of alcoholism and alcohol actions. In: Smart RG, Cappell HD, Glaser FB, Israel Y, Kalant H, Popham RE, et al., editors. *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*, v. 8. New York: Plenum Publishing Corporation; 1984.
 55. Cotton NS. The familial incidence of alcoholism. *J Studies of Alcohol* 1979; 40:89-116.
 56. Goodwin., Schulsinger F, Hermansen L, Guze S, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised

- apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:238-43.
57. Kaij L. Alcoholism in Twins: Studies on the Etiology and Sequelae of Abuse of Alcohol. Stockholm: Almqvist and Wiksell; 1960.
 58. Schuckit M. Studies of populations at high risk for alcoholism. *J Psychiatr Dev* 1985; 3: 31-63.
 59. Pickens RW, Svikis DC. Genetic Vulnerability to Drug Abuse. In: *Biological Vulnerability to Drug Abuse*. USA: National Institute on Drug Abuse; 1998. Research Monograph Series, 89.
 60. Diamond SA. Violence as Secular Evil: Forensic Evaluation and Treatment of Violent Offenders from the Viewpoint of Existential Depth Psychology. *J Appl Psychoanal Studies* 2004; 5(1):21-45.
 61. Cheibub WB. Disciplinary practices and drug use: Illegalism management in contemporaneous scene. *Psicol Ciênc Profissão* 2006; 26 (4):548-57.
 62. Nascimento AB. Public Policie's Attempts to reduce the drugs use either by criminating or treating the drug user. *Psicol Estudo* 2006; 11 (Jan./Apr. 1):185-90.
 63. Fernandez O. Conversações Abolicionistas: uma crítica do sistema penal e da sociedade punitiva. São Paulo: IBICICrim; 1997. p. 117-27.
 64. Kendall TD. Durable good celebrities. *J Economic Behav Organ* 2008; 66:312-21.
 65. Allgood S, Warren RS Jr. The duration of homelessness: evidence from a national survey. *J Housing Economics* 2003; 12:273-90.
 66. Room R. Intoxication and Bad Behavior: Understanding Cultural Differences in the Link. *Soc Sci Méd* 2001; 53:189-98.
 67. Fagundo AB, Martín-Santos R, Abanades S, Farré M, Verdejo-García A. Neuroimagen y adicción I: Correlatos neuroanatómicos y funcionales de la administración aguda, el craving y el consumo crónico de psicoestimulantes. *Rev Española Drogodependencias* 2007; 32 (4):465-87.
 68. Vultos J. Abordagem Imagiológica na Toxicodependência. *Rev Toxicodependências*. Edição IDT 2003; 9(2):23-9.
 69. Sell LA, Morris JS, Bearn J, Frackowiak RSJ, Friston KJ, Dolan RJ. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 60:207-16.
 70. Acker C. Neuropsychological Deficit in Alcoholics: the relative contributions of gender and drinking history. *Br J Addiction* 1986; 81:395-403.
 71. Iruarrizaga I. Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo y la politoxicomanía. [Tesis Doctoral]. Dpto. Psicología Básica (Procesos Cognitivos)/Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid; 1999.
 72. Landa N, Fernandez-Montalvo J, Ustarroz N. Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo: una revisión sobre la afectación de la memoria y las funciones ejecutivas. *Adicciones* 2004; 16(1):41-52.
 73. Jennifer R. Decades of Drug Use: Data From the '60s and '70s. Gallup Poll Tuesday Briefing 7/2/2002, p1; 2002.
 74. Karthikeyan C. Escalation of Destructive Behavior Due to Advertising: An Empirical Study on Adults. *ICFAI J Consumer Behav* 2008; 3(1):36-51.

Muerte Encefálica: Revisión de la literatura y actualización del tema

Carlos Valencia Calderón, Alberto Aparicio Caballero, Alexei Marnov, Pablo López Ojeda

Resumen

Una de las situaciones más complejas a las que se enfrenta el neurólogo es el diagnóstico de la muerte encefálica. Siendo una situación dolorosa para la familia del paciente, constituye por otro lado en una esperanza para quien espera la donación de un órgano. Es fundamental entonces tener claro el concepto para llegar a un diagnóstico y manejo correctos de esta delicada situación.

Abstract

One of the most complex situations that neurologists face is brain death. It is a painful state for the patient's family, but by the other hand, it constitutes the hope for patients waiting for organ donation. Therefore it is essential to have a clear concept to achieve a correct diagnosis and management of this delicate situation.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

La formación es una necesidad ineludible, una herramienta fundamental y una obligación ética para los profesionales que deben ejercer con rigor los cometidos relacionados con el cuidado del paciente.

Dentro del campo de las neurociencias una de las situaciones más complejas y con graves repercusiones familiares y sociales es el diagnóstico de la muerte encefálica ya que muchos de estos pacientes pueden ser candidatos a ser donantes de órganos.

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión práctica y actualizada sobre el diagnóstico de la muerte encefálica, trabajo que coincide con la puesta en marcha de donación de órganos en Ecuador.

Materiales y Métodos.

Se han revisado diferentes artículos que se identificaron a través de los servicios de **PubMed**, **Imbiomed** y el **Official reprint from UpToDate** en el período comprendido entre 2005 y 2010, mediante las palabras clave **brain/death/transcranial doppler**. Se han seleccionado los artículos relacionados con el diagnóstico de la muerte

encefálica y se han recuperado referencias bibliográficas citadas en los artículos seleccionados de dicha búsqueda así como documentos relacionados con la muerte encefálica en la base de datos de la **Cochrane Library**. Asimismo, y de cara a alcanzar el principal objetivo del trabajo, se ha obtenido información relacionada con la implantación y grado de desarrollo de las unidades coordinadoras de los trasplantes de órganos. Finalmente presentamos como anexo, el protocolo de muerte encefálica propuesto en nuestro centro.

Muerte Encefálica.

El cese irreversible de las funciones intracraneales del sistema nervioso central o muerte encefálica (ME) equivale conceptualmente a la muerte del ser. No obstante, no existe, en la actualidad, consenso sobre el nivel de disfunción neurológica necesario para establecer el diagnóstico de ME. De ello se deriva la existencia de tres principales definiciones de ME: la ME global, la muerte troncoencefálica y la muerte neocortical.¹

Para los que propugnan el concepto de ME global (más utilizado en los Estados Unidos), para establecer

el diagnóstico de muerte, es preciso, por una parte, la constatación clínica de la ausencia de todas las funciones neurológicas del sistema nervioso central y, por otra, la demostración de fenómenos intracraneales hemisféricos vinculados a la muerte encefálica. Estas manifestaciones fisiopatológicas (ausencia de actividad bioeléctrica cerebral, el cese de la circulación intracraneal, etc.) apoyan la irreversibilidad del proceso.^{2,3}

Los defensores del concepto de muerte troncoencefálica (Inglaterra) demandan la ausencia de función del tronco del encéfalo como requisito fundamental para la constatación de la muerte. En este caso, la ausencia de funciones neurológicas dependientes de los hemisferios cerebrales y la existencia de los fenómenos antes citados (cese circulatorio, cese de la actividad eléctrica) son fenómenos que pueden estar presentes o ausentes, pero se requiere la demostración mediante exploración clínica de la ausencia de actividad troncoencefálica para el establecimiento del diagnóstico.⁴

Criterios Clínicos

El diagnóstico de ME generalmente se suele realizar clínicamente a la cabecera del paciente. Los criterios de ME requieren ciertas condiciones médicas así como la evidencia de una lesión encefálica y de la ausencia de función cerebral (ver anexo 1).

Existen tres pre-requisitos que debemos tener en cuenta antes de considerar a un paciente en ME.

1. evidencia clínica o por neuroimagen de una lesión encefálica catastrófica compatible con el diagnóstico de ME, es decir, la causa de la ME debe ser conocida.

2. exclusión de condiciones médicas que puedan confundir la valoración clínica del paciente (trastornos endocrinológicos, metabólicos, hidroelectrolíticos; intoxicaciones farmacológicas o tóxicas).

3. excluir hipotermia; existe poca evidencia para escoger el umbral de la temperatura, sin embargo actualmente se considera como mínimo una temperatura superior a 34 °C.^{5,6,7}

Examen neurológico.

El examen físico debe demostrar ausencia de función troncoencefálica en todos los siguientes ítems:

- coma profundo: la profundidad del coma deberá ser valorada por la ausencia del estado de alerta y la ausencia de movimientos cerebrales espontáneos o inducidos por estímulos. Los movimientos que se originan en el cerebro incluyen movimientos con propósito, posturas de descebración y de decorticación, muecas faciales y convulsiones. Los movimientos que se originan en el cordón espinal o en nervios periféricos pueden ocurrir en la ME, son comunes (33 a 75%) y pueden ser disparados por estímulos táctiles o también espontáneamente; estos pueden ser: movimientos de flexión de los dedos, aducción de los hombros, flexión de los codos, supinación o pronación de las muñecas, contracción de la musculatura abdominal

(que cuando llega a levantar el tronco se llama signo de Lázaros).⁸

- la valoración de los reflejos del tronco encefálico y sus vías aferentes-eferentes se resumen en el anexo 1.

El test de apnea

Deberá ser realizado por un solo explorador, después de la exploración neurológica y de haber confirmado un estado euvolémico, una temperatura superior a 36,7° C y una presión sistólica superior a 90 mmHg. Si existe ME no hay respuesta o movimientos respiratorios a una PaCO₂ mayor de 60 mmHg o superior a 20 mmHg de su situación basal.^{9,10}

Tiempo de observación y número de examinadores

Previamente se requería un tiempo de observación de al menos 24 horas en el diagnóstico de ME; posteriormente este periodo se modificó en función de la edad de los pacientes, siendo de 48 horas para menores de 2 meses, de 24 horas para pacientes entre 2 y 12 meses, de 12 horas en edades entre 1 y 18 años y variable (entre 6 y 24 horas) para adultos.

Por otra parte, el número de especialistas necesarios para confirmar la ME, al igual que el tiempo de observación, varía de un país a otro, y en ocasiones difiere entre estados de un mismo país. Sin embargo, se suele requerir que el examinador que confirme la ME sea diferente del especialista que trata al paciente y diferente al médico encargado de la coordinación de trasplantes de órganos, siendo este último el encargado de solicitar a los familiares o representantes legales del paciente la donación de los órganos.⁶

Pruebas Complementarias

Una exploración clínica rigurosa suele ser suficiente y superior a las pruebas complementarias en el diagnóstico de ME. Sin embargo, en ocasiones los criterios clínicos no pueden ser aplicados (tabla 1) y en estas situaciones las pruebas complementarias son mandatorias. Además, algunos países exigen la confirmación de la ME mediante pruebas objetivas.

Una prueba complementaria ideal para el diagnóstico de ME debería reunir los siguientes criterios:

1. No debería tener “falsos positivos”, es decir, que cuando la prueba confirma la ME no debería haber la recuperación o el potencial de recuperación clínica del individuo.

2. La prueba debería ser suficiente por sí misma para establecer si existe o no la ME, es decir, si hay una total e irreversible lesión destructiva del tronco encefálico o de todo el cerebro.

3. La prueba no debería ser susceptible a “factores de confusión”, tales como los efectos de drogas o alteraciones metabólicas.¹¹

4. La prueba debería ser segura, estar disponible y ser aplicada rápidamente en todos los centros médicos

con unidades de cuidados intensivos.

Desafortunadamente, no todas las pruebas complementarias disponibles actualmente cumplen todos estos criterios.

Estudios electrofisiológicos

1. *Electroencefalografía*. El silencio eléctrico cerebral o electroencefalograma (EEG) plano fue una de las primeras pruebas diagnósticas de la ME en las primeras guías publicadas. Existe un EEG plano si no se encuentra potencial eléctrico mayor de 2 mV durante un registro de 30 minutos a sensibilidad incrementada. El EEG suma potenciales sinápticos de la corteza cerebral y no capta los potenciales de las estructuras subcorticales, como el tronco o el tálamo. Esto explica la probabilidad de un EEG plano o isoelectrico en presencia de neuronas viables en el tronco cerebral. El EEG también puede modificarse a estado plano o isoelectrico por “factores de confusión” tales como la sedación farmacológica, la ingestión de tóxicos, la hipotermia o alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas. Además, y de forma especial en las unidades de cuidados intensivos, pueden registrarse algunas señales eléctricas de fuentes no identificadas (cerebro o aparatos eléctricos frecuentes en la UCI?).^{11,12,13}

2. *Potenciales evocados*. Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y los potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) también tienen utilidad limitada en el diagnóstico de la ME. En los PESS, la ausencia bilateral de respuesta cortical parietal sensitiva tras estimular el nervio mediano apoya el diagnóstico de ME. La ausencia de una respuesta de tronco a un estímulo auditivo (ondas III a V) en presencia de una respuesta coclear preservada (onda I) es requerida para un PEAT diagnóstico de ME. Los potenciales evocados son altamente específicos, es decir, activan una determinada vía sensitiva siendo incapaces de examinar la integridad funcional del SNC.

Estudios que valoran el flujo sanguíneo cerebral.

Los pacientes que evolucionan a ME a consecuencia del desarrollo de una lesión intracraneal supratentorial con hipertensión endocraneal grave presentan decremento de la presión de perfusión cerebral hasta valores de cero o cercanos a este, lo que constituye el principal mecanismo generador del proceso de ME. En estos casos el cese de la circulación intracraneal no es un fenómeno secundario a la misma, sino su principal mecanismo generador y precede, por tanto, a su desarrollo. En estos pacientes, la existencia de lesiones ocupantes de espacio de volumen creciente, o el incremento del volumen cerebral (edema cerebral, etc.) genera el compromiso de la circulación intracraneal. El descenso progresivo de ésta determina un deterioro neurológico gradual de evolución rostrocaudal, que evoluciona finalmente al cese total de las funciones encefálicas.

En los casos en que la lesión intracraneal se sitúe en

el compartimento infratentorial, el desarrollo del proceso es diferente. La existencia de signos clínicos de ausencia de actividad troncoencefálica antecede al cese circulatorio intracraneal. En dicha situación el paro circulatorio o la extinción de la actividad bioeléctrica cerebral son fenómenos más tardíos y, probablemente, secundarios, entre otras causas al cese de las aferencias que utilizan el tronco del encéfalo como vía de conexión con el exterior. En estos pacientes, las pruebas instrumentales dirigidas a la demostración del cese circulatorio o de la actividad eléctrica encefálica utilizadas en períodos inmediatos al cese de las funciones neurológicas, pueden mostrar la persistencia de ambos fenómenos. En este punto podría establecerse el diagnóstico de muerte troncoencefálica pero no de muerte encefálica global. Para el diagnóstico de ésta es preciso el cese circulatorio, el cual suele desarrollarse horas o días después del cese de la actividad neurológica dependiente del tronco del encéfalo.

Las pruebas que demuestran la parada circulatoria cerebrovascular son las que generalmente establecen el diagnóstico de ME, aunque debemos subrayar que la presencia de algún flujo sanguíneo cerebral no excluye el diagnóstico de ME (ver más adelante).^{14,15}

Las pruebas que valoran el flujo sanguíneo cerebral pueden dar resultados falsos negativos en caso de traumas, cirugías, drenajes ventriculares, suturas craneales abiertas, entre otras. Estas pruebas son: la angiografía cerebral, la angiotomografía, la angioresonancia magnética, las pruebas de medicina nuclear y el doppler transcraneal.

1. *Angiografía cerebral*. La arteriografía cerebral completa de los cuatro vasos (carótidas y vertebrales) ha sido considerada tradicionalmente como la prueba estándar de referencia (gold estándar) entre todas las que valoran el flujo sanguíneo cerebrovascular. Esta prueba es invasiva y requiere trasladar al paciente (a menudo inestable) a la sala de radiología. En caso de ME, la angiografía demuestra ausencia de flujo sanguíneo a nivel de la bifurcación carotídea o el polígono de Willis. El sistema carotídeo externo debe ser permeable. En pocos casos la angiografía puede demostrar retraso del llenado de los vasos intracraneales como estadio evolutivo a la ausencia de llenado (16)

2. *Angiotomografía (angioTC)*. Esta prueba y la tomografía computarizada de perfusión son pruebas que al igual que la anterior requieren material de contraste y son suficientes para diagnosticar ME al evidenciar la ausencia de circulación cerebrovascular (17).

3. *Angioresonancia (angioRM)*. Al igual que la anterior prueba, la angioRM también es capaz de diagnosticar ME al objetivar parada circulatoria cerebrovascular, pero tiene el inconveniente que consume más tiempo que la angioTC y que por su naturaleza paramagnética puede interferir o ver interferida por los aparatos de soporte vital del paciente (18).

4. *Pruebas de medicina nuclear*. La tomografía por

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA Para la extracción de órganos de donante fallecido					
NOMBRE					
EDAD					
N. H:					
CAUSA DE LESIÓN ENCEFÁLICA					
INICIO DE LESIÓN					
INICIO DEL COMA					
		fecha		hora	
CONDICIONANTES PREVIAS A LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA					
Descartar:					
1. Hipotermia (temperatura <32°C)		Temperatura	Tensión arterial		
2. Fármacos o tóxicos:		Bloq. Neuromusc.	Benzodiacepinas		Otros
3. Shock o trastornos metabólicos		Hipoglucemia	Insufi. Hepát.	Ins. renal	Otros
EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA					
Se realizará por tres médicos especialistas, con más de cinco años de experiencia hospitalaria:					
A) Médico responsable. B) Neurocirujano o Neurólogo. C) Un tercer médico.					
Ninguno de ellos debe estar relacionado con los equipos de trasplante de órganos					
La desconexión de la ventilación mecánica para el test de la apnea la realizará un solo explorador.					
La exploración se realizará:					
- a las 6 horas de las lesiones estructurales encefálicas					
- a las 12 - 24 horas del coma anóxico					
- en cualquier momento del coma de origen desconocido ó para acortar el tiempo de observación, y siempre apoyada en un estudio de flujo encefálico (DTC, gammagrafía HM-PAO, arteriografía)					
	Fecha		Evaluador		
A. CRITERIOS CLÍNICOS	Día	Hora	A	B	C
1. Determinar respuesta al dolor					
2. Reflejos de tronco encefálico:					
a. Fotopupilar (Mesencéfalo. II - III)					
b. Corneal (V-VII)					
c. Respuesta motora facial (V - VII) estímulo nociceptivo supraclavicular					
d. Oculovestibular Comprobar integridad ambos tímpanos. 50 ml. de agua fría durante 30" a 30° desvía la mirada al lado estimulado Pontomesencefálico. VIII-III y VI)					
e. Oculocefalogiro Comprobar integridad cervical. Girar cabeza planos horizontal y vertical Desvía la mirada al lado contrario Pontomesencefálico. FLM*, VIII-III y VI)					
e. Nauseoso y Tusígeno Mover y aspirar el tubo. IX - X)					
3. Test de la apnea: Preoxigenar durante 10' con O ₂ 100% Realizar gasometría: PaCO ₂ basal debe estar entre 36 y 40 mmHg. Desconectar de la ventilación mecánica durante 10 minutos. Mantener sonda o cánula de O ₂ a 6 l/m por el tubo endotraqueal. Observar 8-10 minutos. ¿Hay movimiento respiratorio espontáneo? NO. Realizar gasometría La PaCO ₂ debe superar los 60 mmHg al final del periodo de desconexión, o ser mayor de 20 mmHg del basal Reconectar a ventilador					
4. Test de la atropina: 3 mg de atropina en bolo por catéter central. ¿Se incrementa la frecuencia cardiaca en más 5 latidos o más del 10% en los dos minutos siguientes?					
B. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS					
1. Electroencefalograma Demostrar la ausencia de actividad eléctrica cerebral.	- Montaje: mínimo 8 pares de electrodos de superficie y una referencia situados en Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2 en ambos lados. Distancia interelectrodos de al menos 10 cm. - Sensibilidad de hasta 2µV/mm durante al menos 30 minutos de registro. - Impedancia de electrodos entre 100 y 5000 . - Filtros por debajo de 1 Hz y por encima de 30 Hz. - Evaluar la reactividad del paciente con aplicación de estímulos exógenos: auditivo, somatosensorial o visual. - Electrocardiograma simultáneo. - Equipo de registro adecuado y técnico cualificado.				
2. Estudio de flujo encefálico DTC (con la enfermera del paciente como testigo) (ausencia de circulación encefálica)	Ventana insonorizada: _____ Vaso sanguíneo insonorizado: _____ Velocidad media de flujo < 10 cm/seg: Flujo diastólico invertido: SI NO Picos sistólicos de escasa amplitud sin flujo diastólico: Índice de pulsatilidad > 1:				

FLM: fascículo longitudinal medial

emisión de fotones simples (siglas inglesas SPECT) con trazador tecnecio 99 es la prueba de medicina nuclear más común para diagnosticar ME. La ausencia de captación del isótopo indica la ausencia de perfusión cerebral y confirma el diagnóstico de ME (19).

5. *Doppler transcraneal.* El doppler transcraneal (DTC) es un procedimiento seguro, no invasivo, barato y reproducible a la cabeza del paciente (14, 15,20), de aquí, por su eficacia y eficiencia nos entenderemos en su detalle.

El DTC ha supuesto un avance significativo en el diagnóstico del cese circulatorio cerebral que acompaña a la muerte encefálica. En esta situación, las modificaciones observadas en el DTC en un paciente que va desarrollando un paro circulatorio cerebral por el incremento progresivo de la presión intracraneal consisten en:

Fase previa a la parada circulatoria cerebral. Patrón de alta resistencia

Los valores de la presión intracraneal (PIC) se acercan a los de la presión arterial media (PAM), descendiendo el flujo sanguíneo cerebral (FSC). El DTC muestra un patrón de alta resistencia al flujo, con descenso de la velocidad media, presencia de flujo anterógrado a lo largo de todo el ciclo cardíaco (aunque con significativo descenso de la velocidad al final de la diástole), e incremento del índice de pulsatilidad (IP). Este patrón, presente en algunos pacientes que posteriormente desarrollan ME, debe ser considerado indicativo de una emergencia neurológica, y puede ser reversible cuando se establece la terapéutica apropiada. En ningún caso debe considerarse como un patrón asociado a la ME.

Fase de parada circulatoria. Patrón de separación diástole-sístole

Representa el primer estadio del cese circulatorio. Se caracteriza por la presencia en el DTC de una onda sistólica de flujo anterógrado

(pico sistólico) asociada a la existencia de una onda de flujo, también anterógrado, de escasa duración durante el período mesodiastólico. En protodiástole y telediástole, el flujo es cero. El patrón de separación diástole-sístole representa el primer estadio del cese circulatorio, y es el patrón registrado con menor frecuencia dado que su presentación suele ser corta en el tiempo. Se continúa con la presencia del denominado patrón de flujo reverberante.

Fase de parada circulatoria. Patrón de flujo reverberante

El DTC en esta fase muestra la existencia de un pico sistólico positivo seguido de una onda diastólica retrógrada o invertida. La duración de ésta puede ser variable, siendo inicialmente holodiastólica, para convertirse en fases posteriores en una espiga mesosistólica de flujo retrógrado aislada.

Fase de parada circulatoria. Patrón de espigas sistólicas aisladas

Se caracteriza por la existencia de una onda de flujo positiva de muy corta duración y baja velocidad, coincidente con el inicio del ciclo cardíaco. No existe ningún registro sonográfico a lo largo del resto del ciclo. La intensidad de la señal acústica en este período puede ser muy baja, y difícil de registrar. Para su utilización para el diagnóstico de la parada circulatoria cerebral, es aconsejable la modificación de los valores de filtros habitualmente empleados (aumentar el volumen y la potencia), a fin de evitar artefactos.

Fase de parada circulatoria. Ausencia de señal de flujo

En los estadios avanzados del cese circulatorio, la obstrucción al flujo sanguíneo se extiende más allá de las arterias intracraneales hasta las arterias de la base del cráneo. En consecuencia, en esta fase, los ultrasonidos no son capaces de mostrar la presencia de ningún tipo de señal sónica en estas arterias. La ausencia de señal tiene validez como soporte para el diagnóstico de parada circulatoria cerebral solo cuando previamente, en el mismo paciente, ha sido posible la insonación de las arterias de la base del cráneo. En todos los casos de ausencia de señal de flujo intracraneal, es aconsejable el estudio del flujo en arterias extracraneales.

Una de sus principales ventajas del DTC es su nula influencia tanto de las intervenciones terapéuticas así como de las interferencias de los aparatos utilizados en las UCIs.

Una de las principales limitaciones de esta técnica es la hiperostosis craneal presente en el 10^a 25% de la población que evita la evaluación ultrasonográfica de los vasos del polígono de Willis. El empleo del DTC en las UCIs se ha incrementado notablemente en los últimos años. Su disponibilidad las 24 horas del día, la posibilidad de realizarlo a pie de cama, su fácil reproducibilidad y sensibilidad para detectar cambios en la circulación intracraneal son algunas de las razones para su difusión. De hecho puede considerarse como una técnica cotidiana.

Son varios los prerequisites que han de cumplirse para otorgar validez a los hallazgos ultrasonográficos en pacientes en que se sospecha muerte encefálica. Como cualquier técnica confirmatoria del diagnóstico de ME el DTC solamente presenta eficacia diagnóstica cuando simultáneamente existen signos clínicos de ME. Al igual que la exploración clínica o cualquier otra de las pruebas instrumentales (estudios neurofisiológicos, arteriografía, etc.), para la validación de los hallazgos sonográficos, es exigible al explorador una suficiente experiencia en la técnica. En todos los casos en que se plantea el diagnóstico de ME se requiere la realización de un estudio que incluya las principales arterias de la base del cráneo. Los estudios sonográficos dirigidos al establecimiento del cese circulatorio cerebral deben incluir tanto la circulación dependiente de las arterias carótidas, como la circulación posterior. Solamente la existencia simultánea de signos de parada circulatoria cerebral, tanto en el territorio de la circulación anterior como en el de la circulación posterior, es compatible con el diagnóstico de cese circulatorio global y, por tanto, con la situación de ME.

La hipotensión arterial puede condicionar un descenso de la presión de perfusión cerebral y en consecuencia un descenso del flujo sanguíneo cerebral y generar un cese transitorio de la circulación intracraneal evidenciable mediante DTC por la presencia de alguno de los patrones compatibles con ME. Igualmente, la existencia de elevaciones transitorias y reversibles de la presión intracraneal (por ejemplo ondas A de Lundberg) pueden condicionar un cese circulatorio intracraneal transitorio evidenciable mediante DTC. Por ello es requisito indispensable para establecer que los hallazgos sonográficos de cese circulatorio sean compatibles con muerte encefálica, que la presión arterial media se encuentre en rangos de normalidad, y que los valores de ésta y de la presión intracraneal se mantengan estables. Se puede afirmar que no ha sido descrito ningún caso de reversibilidad si el cese circulatorio objetivado mediante DTC se ha mantenido más allá de 30 minutos.

Otras pruebas.

El test de atropina examina la respuesta de la frecuencia cardíaca a la inyección intravenosa de 1 a 3 mg de atropina. Un incremento menor del 10% en la frecuencia cardíaca apoya el diagnóstico de ME (ver anexo 1).

Conclusiones.

Tras la ME, a los pocos días sucede la muerte somática global. La isquemia o infarto cerebral lleva al colapso del sistema nervioso simpático con la subsecuente vasodilatación y disfunción cardíaca. La diabetes insípida y el edema pulmonar, que son consecuencias frecuentes y tempranas de la ME, también pueden precipitar la insuficiencia cardiopulmonar. De aquí la importancia de conservar al potencial donante y de confirmar con prontitud el diagnóstico de ME.¹⁵

La solicitud de donación de órganos a los familiares deberá hacerse con la mayor consideración y respeto posibles, ya que constituye la propuesta más osada en el momento más duro de los familiares.

En este sentido, es necesario fomentar por diferentes medios una conciencia pública sobre la importancia de la donación de órganos, donación que siempre deberá ser un acto altruista por parte de los familiares y siempre libre de intereses materiales, es decir en el que nunca aparezca la compensación económica, de lo contrario se abriría una puerta a situaciones irregulares de magnitudes insospechadas.

El aspecto legal de la donación de órganos deberá estar claramente enmarcado en nuestra constitución. El tema de la donación de órganos implica a todos los países que deseen entrar en la línea del desarrollo y del progreso científico, tema que lleva implícito un trabajo serio, riguroso, en equipo y multidisciplinar en el que el Neurólogo y/o el Neurocirujano llevan, por su condición, una de las partes más cefálicas: el diagnóstico de la muerte encefálica.

Bibliografía.

1. Shemie SD, Pollack MM, Morioka M, Bonner S. Diagnosis of brain death in children. *Lancet Neurol* 2007;6:87-92
2. Mathur, M, Petersen, L, Stadler, M, et al. Variability in pediatric brain death determination and documentation in southern California. *Pediatrics* 2008; 121:988.
3. Greer, DM, Varelas, PN, Haque, S, Wijdicks, EF. Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. *Neurology* 2008; 70:284.
4. Agarwal R, Singh N, Gupta D. Is the patient brain-dead? *Emerg Med J.* 2006 Jan;23(1):e5.
5. Joffe, AR, Kolski, H, Duff, J, deCaen, AR. A 10-month-old infant with reversible findings of brain death. *Pediatr Neurol* 2009; 41:378.
6. Shemie, SD, Doig, C, Dickens, B, et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. *CMAJ* 2006; 174:S1.
7. Shemie, SD, Langevin, S, Farrell, C. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: another confounding factor in brain-death testing. *Pediatr Neurol* 2010; 42:304;.
8. Saposnik, G. Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death. *Am J Med* 2005; 118:311.
9. Wijdicks, EF, Manno, EM, Holets, SR. Ventilator self-cycling may falsely suggest patient effort during brain death determination. *Neurology* 2005; 65:774.
10. Wijdicks, EF, Rabinstein, AA, Manno, EM, Atkinson, JD. Pronouncing brain death: Contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology* 2008; 71:1240.
11. American Clinical Neurophysiology Society. Guide-
line 3: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol* 2006 Apr;23(2): 97-104.
12. Firosh Khan S, Ashalatha R, Thomas SV, Sarma PS. Emergent EEG is helpful in neurology critical care practice. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(10):2454-9.
13. Guerit JM. Electroencephalography: the worts traditionally recommended tool for brain death confirmation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1937-44
14. de Freitas GR, Andre C. Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases. *Acta Neurol Scand.* 2006 Jun;113(6):426-32.
15. Valencia C, Cardona P. Recomendaciones del Doppler Transcraneal en el Diagnóstico de la Muerte Encefálica. *Neurología.* 2008;23:397-8
16. Savard, M, Turgeon, AF, Garipey, JL, et al. Selective 4 vessel angiography in brain death: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 2010; 37:492.
17. Yu, SL, Lo, YK, Lin, SL, et al. Computed tomographic angiography for determination of brain death. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29:528.
18. Duyn, JH, van Gelderen, P, Talagala, L, et al. Technological advances in MRI measurement of brain perfusion. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22:751.
19. Munari, M, Zucchetta, P, Carollo, C, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med* 2005; 33:2068.
20. Kuo JR, Chen CF, Chio CC, Chang CH, Wang CC, Yang CM, Lin KC. Time dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial Doppler sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):646-9.

Emociones y Neurociencia. Una aproximación desde la productividad científica

Pablo Vera-Villarroel,^{1a} Sebastián Lillo,^b Andrea Slachevsky,^{2c} Jaime R. Silva^{3d}**Resumen**

La aproximación neurocientífica de las emociones ha sido llamada neurociencia afectiva. Este marco multidisciplinario se ha transformado en una fuente influyente de datos y teoría para las ciencias básicas, clínicas y aplicadas. El objetivo del estudio fue realizar un análisis bibliométrico sobre la producción científica en el campo de la neurociencia afectiva. Como en la mayoría de las áreas científicas, la productividad científica en neurociencia afectiva es liderada por los centros de investigación norteamericanos. La investigación en este campo de estudios en América Latina es marginal. Esta observación asimétrica es una advertencia para los investigadores latinoamericanos así como un incentivo para mejorar la productividad científica en el campo de la neurociencia afectiva.

Palabras Clave: Neurociencia Afectiva, productividad científica

Abstract

The neuroscientific approach to the emotion has been termed affective neuroscience. This multidisciplinary approach has emerged as an influential source of data and theory for the basic, clinical and applied sciences. The aim of this study was to perform a bibliometric analysis over the scientific production in the affective neuroscience field. As in most scientific areas, the scientific productivity in affective neuroscience is lead by North American research centers. Latin-American research in the field is marginal. This asymmetrical observation is a warning to the Latin-American researchers as well as an incentive to improve the scientific productivity in the affective neuroscience field.

Keywords: Affective Neuroscience, scientific productivity

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

El comienzo del estudio científico de la emoción se atribuye a dos grandes pioneros de la biología evolucionista y la psicología, respectivamente; Charles Darwin y William James.¹⁻⁴ Ambos autores, con diferente énfasis, dedicaron parte de su obra a la descripción y explicación del fenómeno emocional bajo una perspectiva biopsicológica. Darwin concibió las emociones humanas como la expresión de conductas evolutivamente primigenias, que eran observables en una buena parte del reino animal. Complementariamente, describió la existencia de un repertorio definido de emociones, que posteriormente recibió el nombre de “emociones básicas”, cuya expresión era común a todas las culturas. La concepción de Darwin implícitamente involucra la existencia de una

determinación biológica importante en la conformación del dominio afectivo humano, teniendo la evolución un rol central en ello. William James por su parte es el coautor de la llamada “teoría periférica de las emociones”. Según su explicación, las emociones serían una forma de percepción, principalmente de los cambios somáticos asociados a una reacción emocional. Este planteamiento fue cuestionado por Cannon⁵ y Bard⁶ al proponer la “teoría central de las emociones”, cuya tesis fundamental sostiene que las emociones son producto del sistema nervioso central.

Aunque desde el inicio del abordaje científico de las emociones hubo un fuerte acento en los aspectos biológicos, no fue hasta la delimitación del circuito de Papéz⁷, y posteriormente la introducción del concepto de sistema

1 PhD en Psicología Clínica

2 PhD en Neurociencia Cognitiva

3 PhD en Psicobiología

a Escuela de Psicología, Universidad de Santiago de Chile USACH

b Universidad de Santiago de Chile USACH

c Departamento de Farmacología, Instituto de Ciencias Biomédicas

y Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, U.

de Chile. Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de

Neurología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

d Departamento de Salud Mental y Psiquiatría, Universidad de La

Frontera

Correspondencia:

Dr. Pablo Vera-Villarroel

Avenida Ecuador 3650. Tercer Piso. Escuela de Psicología,

Universidad de Santiago de Chile USACH

Correo electrónico: pablo.vera@usach.cl

Área	Número	% de 573
Neurosciences	210	37%
Psychology, Experimental	83	14%
Psychiatry	81	14%
Psychology, Multidisciplinary	74	12%
Psychology	56	9%
Behavioral Sciences	52	9%
Psychology, Clinical	35	6%
Clinical Neurology	33	6%
Multidisciplinary Sciences	30	5%
Psychology, Biological	25	4%
Psychology, Developmental	25	4%

Tabla 1. Áreas y disciplinas que integran emociones y neurociencias. Se mencionan las 10 primeras áreas disciplinarias

Institución	Número	% de 573
Univ Wisconsin	32	55846%
Harvard Univ	26	45375%
Univ Calif Los Angeles	24	41885%
Nimh	23	40140%
Stanford Univ	17	29668%
Columbia Univ	14	24433%
Mcgill Univ	13	22688%
Univ Pittsburgh	11	19197%
Penn State Univ	10	17452%
Ucl	9	15707%
Univ Chicago	9	15707%
Univ Illinois	9	15707%
Univ Iowa	9	15707%
Univ Michigan	9	15707%
Univ Sydney	9	15707%
Univ Toronto	9	15707%

Tabla 2. Instituciones que más artículos en Neurociencia y emociones. Se presentan las primeras 10 instituciones.

Autor	Número	% de 573
Davidson, Rj	26	45375%
Decety, J	8	13962%
Leibenluft, E	8	13962%
Ochsner, Kn	8	13962%
Pine, Ds	8	13962%
Williams, Lm	7	12216%
Adolphs, R	5	0.8726%
Blair, Rjr	5	0.8726%
Canli, T	5	0.8726%
Lieberman, Md	5	0.8726%
Moll, J	5	0.8726%
Nitschke, Jb	5	0.8726%
Panksepp, J	5	0.8726%

Tabla 3.. Principales autores en neurociencia y emociones. Se presentan los 10 primeros autores

límbico,^{8,9} que se planteó la existencia de sistemas cerebrales para la emoción. Tanto Papéz como McLean enfatizaron estructuras subcorticales como los componentes esenciales del sistema cerebral emocional. Si bien esta idea tuvo una influencia positiva en el avance y comprensión de los sustratos neurobiológicos de la afectividad, favoreció la creencia que las emociones eran una función cerebral exclusivamente subcortical. Esto explica en parte el tardío avance del conocimiento del rol corteza cerebral en la afectividad. De hecho, fuera de algún reporte anecdótico en pacientes con daño cerebral cortical, no hubo un estudio sistemático de la participación de la corteza cerebral en las emociones hasta al menos los años seten-

ta.¹⁰ Gracias al explosivo aumento en cantidad y calidad de la investigación neurocientífica, no sólo se ha puesto en entredicho la validez anatomofuncional del concepto de “sistema límbico”,¹¹ sino que además se considera a la afectividad como una función cerebral representada en todo el eje neuronal, en múltiples regiones y estructuras. En ese contexto emerge la Neurociencia Afectiva, disciplina que examina el sustrato cerebral de las emociones valiéndose de principios, métodos y técnicas de diversas áreas científicas afines (neurociencia cognitiva, psicobiología, psiquiatría, psicología, etc.).¹²⁻¹⁵

Es importante notar que el llamado “cerebro

Cantidad de Artículos en Neurociencia y emociones desde 1992 a 2009

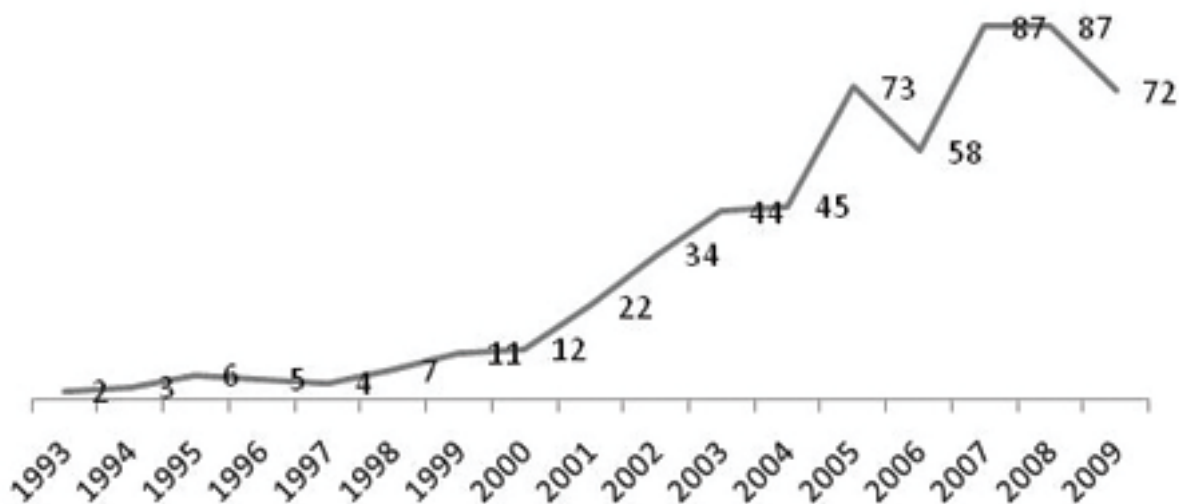


Gráfico 1. Cantidad de artículos en neurociencia y emociones desde 1992 a 2009

emocional¹⁶, más que un sistema claramente delimitado, es una compleja red de estructuras interconectadas cuya función en ningún caso es exclusivamente delimitada al ámbito afectivo. De hecho, a través de un meta-análisis, Phan y colaboradores,¹⁷ reportan tal variedad y distribución de los hallazgos en neuroimagen asociados a la emoción que es difícil proponer la existencia de un sistema cerebral netamente especializado. La evidencia apunta

más bien a que la respuesta emocional humana se distribuye y representa en múltiples regiones de la corteza y de las estructuras subcorticales. Independiente de esta observación, es un hecho que el estudio de la relación cerebro-emociones es ámbito de desarrollo científico de enorme relevancia en la actualidad. Por un lado, la neurociencia avanza exponencialmente en el esclarecimiento de las bases cerebrales de la conducta humana, por el otro, el estudio de la emoción devela que la afectividad y sus componentes juegan un rol clave en la aparición de la conciencia humana y por ende son fundamentales para comprender su conformación.^{18,19}

Considerando los argumentos expuestos, no resulta extraño que para los estudiosos y clínicos interesados en las bases biológicas del comportamiento, en general, y las emociones, en particular, resulta de alto interés y relevancia conocer cómo se desenvuelve la investigación en la neurociencia afectiva. Esto incluye conocer los hallazgos sustanciales del campo de investigación pero también tener una perspectiva amplia de la productividad científica en el área. El presente trabajo procura abordar este último aspecto, entregando una visión preliminar y general de los indicadores de productividad asociados a la neurociencia afectiva. Por ello, se propone como estrategia metodológica la realización de un estudio bibliométrico seminal que constituya una primera aproximación a la temática abordada y que sienta las bases para la realización de estudios posteriores de mayor especificidad y alcance.

País	Número	% de 573
Usa	353	616056%
England	49	85515%
Canada	43	75044%
Germany	43	75044%
Japan	26	45375%
Netherlands	23	40140%
France	21	36649%
Australia	14	24433%
Spain	12	20942%
Switzerland	12	20942%

Tabla 4. Principales países que generan conocimiento científico en emociones y neurociencias. Se nombran los 10 primeros países.

País	Número	% of 573	Ranking
Brazil	7	12216%	13
Chile	2	0.3490%	23
Mexico	2	0.3490%	26
Argentina	1	0.1745%	29
Uruguay	1	0.1745%	41

Tabla 5. Países Latinoamericanos que publican en neurociencias y emociones. De un total de 41 países 5 corresponden a países latinoamericanos. En la columna ranking se indica su posición en el listado general.

Material y Método

Para la extracción y análisis de las publicaciones se utilizó la base de datos ISI Web of Knowledge 4.8, incluyendo las bases de datos Science Citation Index Expanded (SCI), Social Science Citation Index (SSCI) and Arts & Humanities Citation Index (A&HI) desde 1992 a 2009.

Se ingresaron las palabras neurociencias (Neuroscience) y emociones (Emotion, Mood, Affectivity) .

Resultados

Como se aprecia en la primera tabla, la mayoría de los artículos que trataron sobre emociones y neurociencias se clasifican o tienen relación con alguna especialidad de la psicología (298). De manera interesante, la clasificación Neurociencia ocupa el primer lugar como disciplina aislada. Por último, la Psiquiatría, Ciencias

Comportamentales, Neurología y Ciencias Multidisciplinarias también registra una cantidad importante de publicaciones.

Como se observa el gráfico 2, la cantidad de artículos en neurociencia y emociones ha crecido de manera constante desde 1992. Esto da cuenta de la relevancia ascendente de la incorporación de la neurociencia en el estudio de las emociones para la comunidad científica.

En cuanto a las instituciones más productivas en este ámbito, la Universidad de Wisconsin que tiene un centro interdisciplinario dedicado al estudio de la Neurociencia con más de 170 “neurocientistas” a su haber. La siguen la Universidad Harvard y la Universidad de California, Los Ángeles (ver tabla 3).

Revista	Número	% de 573
Neuroscience Research	24	41885%
Annals Of The New York Academy Of Sciences	16	27923%
Neuroimage	15	26178%
Neuroscience And Biobehavioral Reviews	11	19197%
Biological Psychiatry	10	17452%
Brain And Cognition	10	17452%
Cognition & Emotion	9	15707%
Current Directions In Psychological Science	9	15707%
Trends In Cognitive Sciences	9	15707%
Annual Review Of Psychology	7	12216%
Behavioral And Brain Sciences	7	12216%
Journal Of Cognitive Neuroscience	7	12216%
Neuropsychologia	7	12216%
Psychological Bulletin	7	12216%
Zygon	7	12216%

Tabla 6. Principales revistas que publican en neurociencias y emociones. Se muestran las diez primeras.

Tal como se aprecia en la tabla 4, el autor individual más productivo pertenece a la Universidad de Wisconsin. En su laboratorio, se han especializado en el análisis de los substratos corticales y subcorticales de la emoción y desordenes afectivos.

En la tabla 5 se observan los países que más desarrollan investigación en este ámbito. Destaca de forma significativa Estados Unidos por sobre los demás países. De los países iberoamericanos solo aparece España dentro de los diez más productivos.

En Latinoamérica el avance ha sido más lento, quizás debido en parte al costo de los equipos involucrados en este tipo de investigación. La investigación, casi marginal, revela que el área se encuentra en sus inicios y constituye un desafío mayúsculo para las disciplinas científicas involucradas (ver tabla 6).

La variedad de revistas que publican en este ámbito revela que la neurociencia como disciplina, la psicología y la psiquiatría son las que más aportan al estudio de las emociones desde esta perspectiva (Tabla 7).

Conclusiones

El objetivo del presente estudio fue evaluar el desarrollo de la investigación en neurociencias específicamente en el aporte al estudio de las emociones. Los resultados encontrados muestran por un parte el carácter interdisciplinario de esta línea de investigación, observándose revistas científicas que publican en este tema desde diferentes disciplinas. Efectivamente, se abordan las emociones desde la neurociencia como una disciplina independiente, biología, psiquiatría, psicología, ciencias del comportamiento y una importante cantidad de publicaciones en multidisciplinarias, lo que revela la importancia de aprovechar las diferentes perspectivas para llegar al fenómeno en cuestión.

De la misma forma, se observa un avance sostenido en la productividad en este ámbito desde 1992 en adelante. Aún cuando el enfoque neurocientífico de las emociones es relativamente vanguardista, el aumento de la cantidad de artículos es sostenido pero conservador (máximo de 87 a nivel mundial).

Por otra parte los principales países productores son Estados Unidos, Inglaterra y Canadá. Esta es una distribución conocida y quizás acentuada por el hecho de utilizar una base de datos anglófona. Aún así, es relevante mencionar que Alemania, Francia, Suiza y los países bajos comienzan a mostrar niveles de publicación significativos. Será interesante conocer las líneas distintivas de investigación que surgirán desde ese polo.

De manera concordante con los resultados por países, las Universidades y Centros más productivos son norteamericanos (Wisconsin, Harvard, UCLA, NIMH, Stanford). Los autores más productivos pertenecen a esas casas de estudio, y en general cuentan con laboratorios

propios donde desarrollan investigación multidisciplinaria con el resto de las facultades.

En Latinoamérica la situación es bastante preocupante. Apenas cinco países desarrollan investigación en esta área, y en cantidades bastante marginales. Siguiendo la tendencia, Brasil cuenta con la mayor cantidad de publicaciones seguido por Chile y México. Luego, Argentina y Uruguay con apenas un artículo. Eso puede deberse a múltiples causas, pero indica claramente un rezago significativo con respecto a las tendencias de investigación en emoción.

Es necesario resaltar las limitaciones de este estudio, principalmente el sistema de búsqueda tan acotado. Es posible que otras publicaciones relacionadas con el tema no pudieran aparecer en los estudios analizados por no cumplir necesariamente con los conceptos utilizados. De esta forma los datos presentados deben ser considerados con cautela, sin embargo también muestran una tendencia a ser consideradas por la neurociencia y las disciplinas relacionadas en el estudio de las emociones.

Bibliografía

1. Davidson, R.J., Darwin and the neural bases of emotion and affective style. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. 1000: p. 316-36.
2. Ekman, P., Emotions inside out. 130 Years after Darwin's "The Expression of the Emotions in Man and Animal". *Ann N Y Acad Sci*, 2003. 1000: p. 1-6.
3. Darwin, C.R., The expression of emotions in man and animals. 1872, London: John Murray.
4. James, W., What is an Emotion? . *Mind*, 1884. 9: p. 188-205.
5. Cannon, W.B., The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. By Walter B. Cannon, 1927. *Am J Psychol*, 1987. 100(3-4): p. 567-86.
6. Bard, P., A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *American Journal of Physiology*, 1928. 84: p. 490-515.
7. Papez, J.W., A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995. 7(1): p. 103-12.
8. Maclean, P.D., Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1952. 4(4): p. 407-18.
9. Maclean, P.D., The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1955. 73(2): p. 130-4.
10. Kolb, B. and T. Taylor, Neocortical substrates of emotional behavior, in *Psychological and biological approaches to emotion*, N.L. Stein, B. Leventhal,

- and T. Trabasso, Editors. 1990, Lawrence Erlbaum Assoc: Hillsdale, NJ.
11. LeDoux, J.E., Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 2000. 23: p. 155-84.
 12. Davidson, R.J. and S.K. Sutton, Affective neuroscience: the emergence of a discipline. *Curr Opin Neurobiol*, 1995. 5(2): p. 217-24.
 13. Silva, J.R., Biología de la regulación emocional: Su impacto en la psicología del afecto y la psicoterapia. *Terapia Psicológica*, 2003. 21: p. 163-172.
 14. Silva, J.R., Asimetrías funcionales frontales en el trastorno depresivo mayor. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 2005. 43: p. 305-313.
 15. Panksepp, J., Affective neuroscience: A conceptual framework for the neurobiological study of emotions, in *International reviews of emotion research*, K. Strongman, Editor. 1991, Wiley: Chichester, UK. p. 59 –99.
 16. Dalglish, T., The emotional brain. *Nat Rev Neurosci*, 2004. 5(7): p. 583-9.
 17. Phan, K.L., et al., Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 2002. 16(2): p. 331-48.
 18. Cabanac, M., A.J. Cabanac, and A. Parent, The emergence of consciousness in phylogeny. *Behav Brain Res*, 2009. 198(2): p. 267-72.
 19. Izard, C.E., Emotion theory and research: highlights, unanswered questions, and emerging issues. *Annu Rev Psychol*, 2009. 60: p. 1-25.

Improving writer's cramp dystonia after prolonged muscle stimulation. Report of two cases

Dr. Fernando Alarcón, Dr. Roberto Salinas

Abstract

Focal primary dystonia has been recognized as a motor disorder; nevertheless, some studies suggest that sensory dysfunction might be involved. We report two patients who improved their writer's cramp dystonia after deep muscle stimulation using acupuncture needles. We support the hypothesis that deep and prolonged stimulation of muscles related to dystonia can modify the cortical sensory-motor response and improve writer's cramp.

Keywords: Writer's cramp. Deep muscle stimulation. New approach.

Resumen

La distonía focal primaria ha sido reconocida como un trastorno motor. Sin embargo, algunos estudios sugieren que una disfunción sensorial puede estar involucrada. Nosotros reportamos dos casos clínicos que corresponden a pacientes que mejoraron su distonía de calambre del escribiente después de la estimulación muscular utilizando agujas de acupuntura. Nosotros apoyamos la hipótesis de que la estimulación profunda y prolongada de los músculos relacionados con la distonía pueden modificar la respuesta sensitivo-motora cortical y mejorar el calambre del escribiente.

Palabras Clave: Calambre del escribiente. Estimulación muscular profunda. Nuevo enfoque

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introduction

Focal primary dystonia (FPD) has been recognized as a motor disorder, although clinical, neurophysiological and imaging observations suggest that sensory dysfunction might also be involved.¹⁻⁴

Underlying mechanisms that involve frequent, repetitive and temporarily related stimuli could be a factor triggering focal dystonia. It has been shown that the primary sensory cortex (S1) and secondary parietal cortex record increased activity during dystonic posture.⁵ Some studies have found that, in patients with focal hand dystonia, there is an abnormal representation in S1 and that this abnormality may be related to the severity of the dystonia.⁵ In these patients, there may be a loss of the cortical inhibition, and an increase in neuronal plasticity.⁶

We report two patients with writer's cramp dystonia who responded well to prolonged and repeated stimulation of their hand muscles with acupuncture needles.

Patient 1

Sixty-year-old, right-handed male patient, writer by profession, with a right writer's cramp dystonia that started four years earlier. One year before he had been administered a treatment with botulinum toxin, which improved the dystonia for six months.

We performed a muscle puncture in his right hand using acupuncture needles in the abductor pollicis brevis and first interosseus dorsalis muscles for 30 minutes. After this procedure, the patient showed significant improvement in his writing for more than 72 hours. The

Neurology Department, Hospital Eugenio Espejo
Quito, Ecuador.

Correspondencia:
Dr. Fernando Alarcón
Chief of Neurology Department
Hospital Eugenio Espejo
P.O. Box 17-07-8991
Quito, Ecuador
South America
Phone: (593-2) 222-1202
Fax: (593-2) 250-7916
E mail: falarcon@ramt.com
alyosha@access.net.ec

procedure was repeated twice a week for a month and then once a week. The patient has shown a significant improvement until one year after of the first puncture .

Patient 2

Seventy-two-year-old, right-handed male patient, lawyer, with a writer's cramp dystonia that started five years earlier. He has been working as a writer for 30 years. He had not been able to write for one year before treatment (Figura 1a). We performed a muscle puncture in his right hand using acupuncture needles in the abductor pollicis brevis and first interosseus dorsalis muscles for 30 minutes. Immediately after the first muscle puncture the patient was able to write again with mild difficulty (Figura 1b). The procedure was repeated twice a week for a month and then once a month for six months. The patient has been able to return to his previous work as a writer. The patient has continued working until one year after of the first stimulation with acupuncture needles (Figura 1c). The patient did not take any medication for dystonia during treatment.

Discussion

Our results show that writer's cramp dystonia may improve with deep repeated muscle stimulation in the abductor pollicis brevis and first interosseus dorsalis, with the consequent mitigation of its severity and persistence over time.⁷ Despite the evident motor manifestation of idiopathic focal hand dystonia, it has been recognized that the sensory system performs an important role in this condition.^{1,2,3,4,8} There is much evidence substantiating sensory dysfunction in patients with dystonia: sensory symptoms may precede the appearance of dystonia; certain sensory tricks used by patients may help to relieve dystonic postures and sensory training such as the one used for Braille reading³ and peripheral blockage may relieve the dystonic posture of the hand.^{9,10} Sensory dysfunction may contribute to a loss of sensory-motor integration and abnormality of the motor output in focal dystonia.^{1,5,11}

The sensory system is a major drive for the motor system and the basal ganglia perform an important role in the central processing of the somato-sensory drive.^{4,5,11} The temporal discrimination a function of the basal ganglia, and the spatial discrimination a function of S1, are impaired in dystonia

The sensory dysfunction, however, if not the primary event in dystonia, may certainly contribute to impaired sensorimotor integration and abnormal motor output.⁵

In patients with focal hand dystonia, various abnormalities have been shown at different levels of sensory processing^{8,12} In experiments with animals, sensory studies with highly repetitive stimuli induce an abnormal

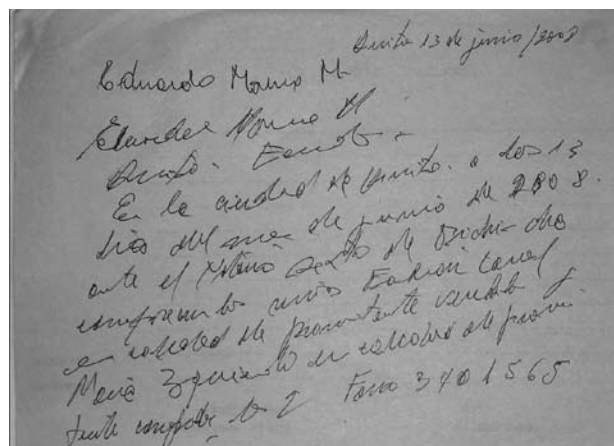


Figura 1a. Patient's writing before puncture of the muscles

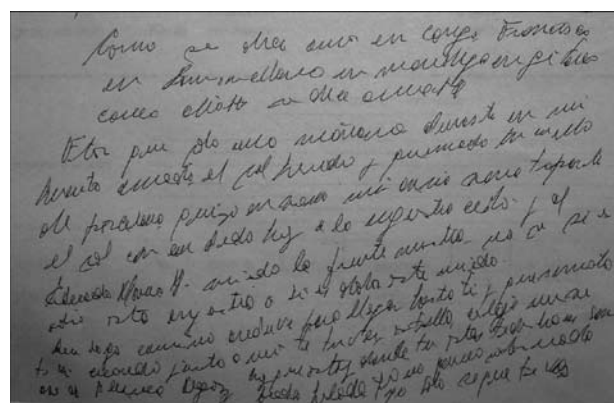


Figura 1b. Patient's writing immediately after of the first puncture of the muscles

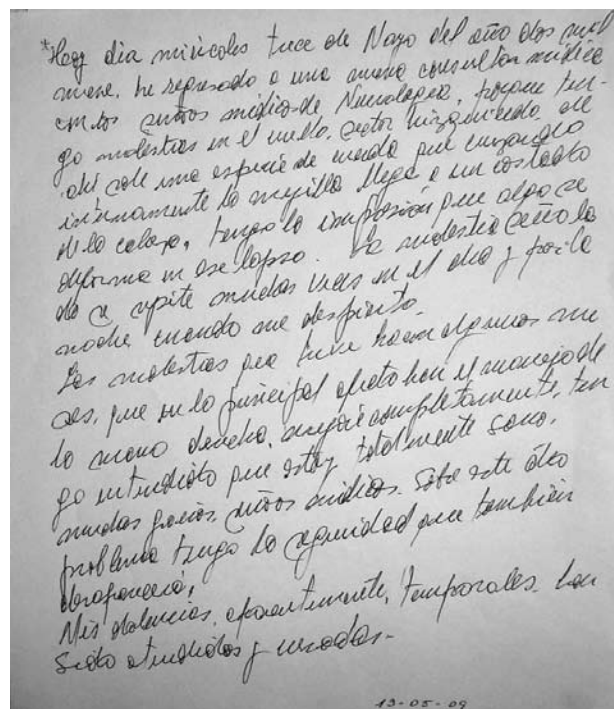


Figura 1c. Patient's writing immediately after of the first puncture of the muscles

process of sensory information and a remodeling of the neuronal plasticity of the primary somato-sensory cortex.¹³ Imaging studies of patients with writer's cramp indicate an increased output from the basal ganglia to the thalamus and the cortical areas, with an upregulation of the pre-motor and motor cortex with co-contraction and dystonic posture.¹⁴ Studies with fMRI in patients with focal hand dystonia have shown an abnormality in the cortical representation of individual digital in the primary somato-sensory cortex. In these patients, the cortical representation of the fingers of the hand is compressed and disorderly. Increase and overlay of the receptive fields have been found, as well as an occasional inversion of the digital representation⁸ and a loss of the cortical inhibitory function, probably with fluctuation in the activity of inter-neurons in S1 and M1.⁶ The hypersensitivity and expansion of the cortical sensory-motor representation corroborates the hypothesis that dystonia is a sensory disorder produced by an environmental experience.¹⁴ Neurophysiological research has revealed cortical abnormalities in patients with focal dystonia that reflect an underlying genetic component.¹⁵

Our results suggest that prolonged and repeated stimulation of certain muscles of the hand related to writer's cramp produce a favorable therapeutic response that persists over time, this contributes to demonstrating the sensory participation of dystonia but also shows that intense peripheral sensory input could achieve modification of the cortical sensory-motor response.

We do not know about the neurophysiological mechanisms whereby intense and prolonged stimulation of the muscle is capable of producing a therapeutic response that persists over time. It is probably due to a modification related to neuronal plasticity of the cortical inter-neurons. Our findings open up new avenues of physiopathological and therapeutic research.

Bibliografía

1. Hallet M. Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol* 1995; 78:11-8.
2. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;121:1195-212.
3. Zeuner KE, Bara Jimenez W, Noguchi PS, Goldstein SR, Dambrosia JM, Hallet M. Sensory training for patients with focal hand dystonia: *Ann Neurol* 2002;51:593-5988.
4. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallet M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain* 2003; 126:2175-2182.
5. Bara-Jiménez W, Shelton P, Sanger TD, Hallet M. Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2000; 47:377-380.

6. Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, Ou B, Vorbach S, Kakigi R, Hallet M. Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Movement disorders* 2007; 23:558-565.
7. Alarcón F, Salinas R. *Mov Disord* (abstract) 2008; 53 (Suppl 1):S183.
8. Butterworth S, Francis S, Nelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle G. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: An fMRI study. *Movement Disorders* 2003; 6:663-682.
9. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38:155-162.
10. Grunewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ. Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing?. *Brain* 1997; 120:2179-2185.
11. Kaji R, Murase N. Sensory function of basal ganglia. *Mov Disord* 2001; 16:593-594.
12. Fioro M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti S. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol* 2003;53:630-635.
13. Byl N, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: learning-induced differentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996;47:508-520.
14. Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, Naumann M. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 2001; 248:10-17.
15. Hallet M. Pathophysiology of dystonia. *J Neurol Trans Suppl* 2006; 70:485-488.

Rehabilitación de la motricidad articularia en el Síndrome Moebius

Yarelis Castellanos – Vargas, C. Mayda Nelía López Hernández

Resumen

El Síndrome Moebius descrito en 1892 por el profesor P.J. Moebius, es una compleja anomalía congénita caracterizada por la falta de expresión facial, limitación frecuente de la movilidad ocular y compromiso de otros músculos de la cara. Estas limitaciones pueden reflejarse en funciones como la alimentación (deglución-masticación) y el habla (motricidad articularia) de ahí el interés para los especialistas en logopedia. En este trabajo se presenta el caso clínico de una menor con Síndrome Moebius, atendida en la consulta de logopedia en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), con el objetivo de comprobar la influencia de la terapia de logopedia en la rehabilitación de la motricidad articularia. Se utiliza como método el preexperimento, como técnicas: ejercicios práxicoarticularios, técnicas para el control del exceso de salivación y modificación de la alimentación. Se realizó una evaluación inicial utilizando la batería de exploración de praxis articularia y una final después de un ciclo de tratamiento, la cual estuvo dirigida a fortalecer toda musculatura orolinguofacial. Logramos introducir en la niña la masticación de texturas semisólidas, lo cual permitió mejorar la movilidad de los órganos implicados en el lenguaje, los procesos motores del habla, articulación y la sialorrea. Concluimos que: a) La combinación de la rehabilitación de la motricidad articularia y la modificación de la alimentación en el síndrome Moebius permite mejorar la deglución y movilidad de los órganos implicados en el lenguaje; b) la rehabilitación oportuna en individuos portadores de Síndrome Moebius eleva la calidad de vida de los mismos.

Palabras Clave: Síndrome Moebius, terapia de lengua

Abstract

The Moebius Syndrome described in 1892 by Professor P.J. Moebius, is a complex congenital anomaly characterized by the lack of facial expression, frequent limitation of the ocular mobility and commitment of other facial muscles. These limitations can be reflected in functions such as feeding (swallowing and chewing) and speech (articulatory motricity). This is the reason of interest for specialists in logopedics. In this paper we report the clinical case of a female infant with the Moebius Syndrome, assisted at the Logopedics service at the International Centre of Neurologic Restoration (CIREN), with the aim of checking the influence of logopedics therapy in the rehabilitation of articulatory motricity. This issue is used as a method to the pre-experiment, as to the following techniques: praxic-articulatory exercises, techniques for the control of the excess of saliva and modification of feeding. An initial evaluation was conducted using the exploratory battery of articulatory praxis, and at the end of treatment, aimed to strengthen all the orolinguo-facial musculature. We managed to introduce in the child, to chew semi-solid textures, which permitted to increase the mobility of the implied organs in language, motor processes of speech, articulation and sialorrhoea. We conclude that: a) the combination of rehabilitation of the articulatory motricity and the modification of feeding habits in the Moebius Syndrome allow to improve swallowing and the mobility of organs involved in language, b) the rehabilitation in individuals carriers of the Moebius Syndrome increases their quality of life..

Keywords: Calambre del escribiente. Estimulación muscular profunda. Nuevo enfoque

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Neurorrehabilitación del Lenguaje
Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)
Calle 216 Esquina 13 Siboney.
Playa Ciudad de la Habana. Cuba.
Código postal 11300

Correspondencia:
Lic. Yarelis Castellanos Vargas
Calle 166 # 604 Playa Baracoa, Bauta,
La Habana. Cuba
Email : ycastellanos@neuro.ciren.cu
castellanosyarelis@yahoo.es

Introducción

En 1892 el profesor P.J. Moebius describe una anomalía congénita caracterizada por la falta de expresión facial, limitación frecuente de la movilidad ocular y compromiso de otros músculos de la cara. El síndrome que actualmente lleva su nombre, Síndrome Moebius, es un desorden raro caracterizado por parálisis facial y estrabismo. Los individuos portadores de síndrome Moebius no pueden sonreír o fruncir el seño, y no puede mover a menudo sus ojos de lado a lado. En algunos casos, el síndrome también se asocia con problemas físicos de otras partes del cuerpo.

¿Cuáles son los síntomas? Los síntomas más evidentes se relacionan con las expresiones y la función faciales. En infantes recién nacidos, la primera muestra es una incapacidad deteriorada de aspirar. El babear excesivo y los ojos cruzados pueden estar presentes. Además, puede haber deformidades de la lengua y de la quijada, e incluso algunos miembros del cuerpo, incluyendo los pies deformados y/o los dedos pegados. La mayoría de los niños tienden a tener tono bajo de los músculos, particularmente del cuerpo.

Los especialistas en rehabilitación del lenguaje mostramos interés en casos como estos teniendo en cuenta su rareza y que las características clínicas reflejan limitaciones en funciones como la alimentación donde incluimos deglución y masticación y el habla que incluye motricidad articularia.

Las manifestaciones clínicas de forma general incluyen:

- Dificultades iniciales para deglutir (pueden llevar a problemas en el desarrollo).
- Falta de sonrisa (expresión facial).
- Sialorrea.
- Dificultades en el habla y problemas de pronunciación.
- Los problemas dentales aparecen pronto y reflejan la incapacidad del niño para una apropiada auto-limpieza después de la comida y al estado entreabierto de la boca.
- Estrabismo y limitación del movimiento / ulceración de la cornea y otros hechos asociados con el pobre funcionamiento de los párpados.

Pares craneales afectados:

- Los nervios más comúnmente afectados son el VII, el cual controla la expresión facial, y el VI, que controla el movimiento lateral de los ojos.
- Los siguientes nervios afectados normalmente son el glosa-faríngeo (IX) y vago ó neumogástrico (X), respectivamente. Los problemas de desarrollo de estos nervios, conducen a dificultades para tragar, problemas de vómitos y habla nasal. Seguidamente el nervio más afectado es el hipogloso (XII). Este afecta a la movilidad de la lengua y como conse-

cuencia, puede acarrear problemas para tragar, de habla y auto-limpieza bucal. El siguiente más afectado es el nervio oculomotor (III), el cual se encarga de los movimientos medios de los ojos.

Etiología

La gran mayoría de casos de Síndrome de Moebius es esporádica. Las causas de este síndrome son desconocidas, sin embargo, hay cuatro teorías que tienen algún mérito:

- La teoría más comúnmente aceptada es la que se basa en una atrofia en el núcleo craneal. Esto está probablemente relacionado con un problema vascular en el desarrollo inicial del embrión.
- La segunda teoría indica que hay destrucción ó daño del núcleo de los nervios craneales.
- La tercera teoría indica anormalidades en nervios periféricos en el desarrollo mental.
- La cuarta teoría propone que los músculos son el problema primario, y como secundario se produce la degeneración del núcleo de los nervios periféricos y del cerebro.

Aunque la gran mayoría de casos son esporádicos, hay descritos algunos casos hereditarios. Esto parece ser debido a un gen dominante con una expresividad variable y una penetración incompleta.

Realizamos una revisión profunda de la historia clínica, además la observación directa del paciente e interrogatorio a la madre sobre los posibles factores que durante el embarazo pudieron llevarlo a esta anomalía, nos referimos a algún factor externo. Se realizó discusión interactiva con el neurólogo que realizó el diagnóstico.

Reporte del Caso

Una paciente portadora de Síndrome Moebius, 2 años de edad, atendida en la Clínica de Neurología Infantil del CIREN, por 2 ciclos de tratamiento de 28 días cada uno y con una frecuencia de 1 hora diaria, a través de la terapia de logopedia.

Para el análisis de los resultados analizamos comparativamente al inicio y al final las características de la movilidad de los órganos articulatorios, para lo cual se aplicó la Escala de Evaluación de Praxis Articularias.

También se evidenció parálisis facial y estrabismo convergente derecho; afectación del nervio hipogloso.

Síntomas específicos del caso:

- Falta de expresión facial / imposibilidad para sonreír.
- Mala oclusión.
- Predisposición a infecciones respiratorias altas.
- Estrabismo.
- Problemas para deglutir y alimentarse.
- Lengua pequeña, deformada y con movimientos limitados.

Afectación severa	1
Afectación moderada	2
Afectación ligera	3
Normal	4

Tabla 1.

- Paladar hendido.
- Babeo excesivo.
Las técnicas utilizadas fueron:
 - Ejercicios prácticos articulatorios
 - Técnicas para el control del exceso de salivación.
 - Modificación de la alimentación.

Estas técnicas fueron aplicadas a través de la terapia de lenguaje.

Resultados

Utilizamos la escala de praxis articulatorias, la cual evalúa sobre la base de 4 puntos teniendo en cuenta el grado de afectación. La relación entre el grado de afectación y la puntuación queda establecida de la siguiente manera:

Se evaluó al inicio y al mes de tratamiento utilizando la escala de praxis articulatorias donde podemos observar la siguiente mejoría.

Es efectiva la rehabilitación del lenguaje en el paciente portador del síndrome Moebius a través del tratamiento logopédico, obteniendo resultados significativos luego de 1 ciclo de tratamiento. De las siete praxis evaluadas, 5 se modificaron significativamente teniendo en cuenta la limitación del caso. La sialorrea o babeo -inicialmente con una afectación severa- logra al final del tratamiento una afectación moderada, indicando una acción positiva del mismo. En el caso de la movilidad lingual -inicialmente con afectación severa- logra mejorías evidentes en la extensión de la misma, alcanzando a tocar el labio inferior así como movilizar el bolo alimenticio dentro de la boca. La extensión labial se vió favorecida con el tratamiento, pudiendo lanzar besos, con un grado de afectación moderada que se registra en la evaluación final.

La masticación que era una de las preocupaciones mayores para la familia y el resto de los especialistas que atienden el caso, se vió favorecida pues se modificó la alimentación. Otra de las prioridades en el tratamiento lo tuvo la deglución la cual también tenía una afectación severa. Inicialmente la menor se alimentaba a través de una jeringuilla para el paso de los alimentos en forma líquida sin necesidad del uso de sonda. Se le aplicó en cada tratamiento masaje facial e intrabucal, tanto manual como mecánico, con un tiempo de duración de 10-15 minutos. Esto permitió lograr elasticidad en la musculatura orolingual, lo cual se evidencia en una mejor apertura

	Categoría Inicial	Puntos	Categoría final	Puntos
SIALORREA	severa	1	moderada	2
MOVILIDAD LINGUAL	severa	1	moderada	2
EXTENSIÓN LABIAL	severa	1	moderada	2
MASTICACIÓN	severa	1	ligera	3
DEGLUCIÓN	severa	1	moderada	2
REFLEJO NAUSEOSO	moderada	2	moderada	2
ELEVACIÓN DEL VELO	moderada	2	moderada	2

Tabla2

bucal permitiendo la masticación asistida. De esta manera después de 28 días de tratamiento comenzó a masticar de manera independiente con patrón vertical y al final del mismo logra masticación independiente de texturas semisólidas con adecuada movilización del bolo alimenticio dentro de la boca. En el caso del reflejo nauseoso y la elevación del velo del paladar mantienen afectación severa con necesidad de continuar tratamiento.

Este análisis nos permite además señalar que en la misma medida en que la motricidad articular se fortalece y mejora su funcionamiento, asimismo el lenguaje oral va desarrollando habilidades, teniendo en cuenta que son los mismos órganos para ambas funciones (habla-lenguaje). La utilización del tratamiento logopédico favorece la movilidad de los órganos implicados en el lenguaje, mejora los procesos motores del habla y su articulación, así como la sialorrea.

Conclusiones

- La combinación de la rehabilitación de la motricidad articular y la modificación de la alimentación en el síndrome Moebius permite mejorar la deglución y movilidad de los órganos implicados en el lenguaje.
- La rehabilitación oportuna en individuos portadores de Síndrome Moebius eleva la calidad de vida de los mismos.

Bibliografía

1. Síndrome de Moebius: La vida sin sonrisas, (Reimpreso con el permiso de la fundación de Moebius), Minnesota Síndrome de Moebius Grupo de Apoyo en la Red, 2000. Internet
2. Suker, Ronald: ¿Sabe ud. qué es el Síndrome de Moebius? IntraMed, 2008.
3. El Síndrome De Moebius: Una Afección Poco Común comunidad de autores en internet, 2008.
4. Fejerman N., Fernández E.: Neurología Pediátrica. 2 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1977. p. 899.
5. Shepard, TH. Comments on Moebius syndrome: animal model-human correlations and evidence for a brainstem vascular etiology. *Teratology* 199; 43: 559-60.
6. Pitner, SE., Edwards, JE., McCormick, FW. Observations on the pathology of Moebius Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 362-74,
7. M. Martí-Herrero, J.C. Cabrera-López, síndrome de Moebius. Tres formas diferentes de presentación *REV NEUROL* 1998; 27: 975-8].
8. Pascual-Castroviejo 1, Palencia, R. El síndrome de Moebius, signo o síntoma, su estudio a través de 19 casos personales. *Am Esp de Pediatr* 1973; 6: 43.
9. Coelho, HL et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993 May 1993 15; 341 (8855): 1261-3.

Síndrome de POEMS, reporte de un caso con doble patrón monoclonal

Carlos Rafael Méndez Herrera (1), Damisela Cordoví Rodríguez (2), Carlos Ricardo Suárez Monteagudo (1), José Antonio Cabrera Gómez (1), Janet Seoane Piedra (1), Yuhaiquel Pérez Pérez (1), Francisca Zamora Pérez (1)

Resumen

El Síndrome de POEMS es un raro trastorno multisistémico de origen paraneoplásico caracterizado por la presencia de una polineuropatía de franco predominio motor asociada a otras manifestaciones como organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y lesiones de la piel. Reportamos el caso de una mujer de 36 años que cumple los criterios diagnósticos de esta entidad, con la particularidad de presentar un doble patrón monoclonal de tipo IgG e IgA demostrado mediante inmunofijación

Palabras Clave: Síndrome de POEMS, Síndrome de Crow- Fukase, gammapatía monoclonal, polineuropatía, paraneoplásico, electroforesis de proteínas.

Abstract

POEMS syndrome is an uncommon multisystemic paraneoplastic disorder characterized by the presence of a predominantly motor polyneuropathy associated with other manifestations like organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes. We report a case of a 36 years old female with diagnostic criteria for this disorder, and a particular double monoclonal pattern IgG and IgA type., demonstrated by immunofixation.

Keywords: POEMS syndrome, Crow-Fukase syndrome, monoclonal gammopathy, polyneuropathy, paraneoplastic, protein electrophoresis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción:

El Síndrome de POEMS o Síndrome de Crow- Fukase es un raro trastorno multisistémico paraneoplásico secundario a una discrasia de células plasmáticas de tipo Mieloma Osteoesclerótico. La manifestación clínica más prominente del síndrome suele ser una polineuropatía predominantemente motora, la cual constituye el principal motivo de consulta de estos pacientes.^{1,2}

El acrónimo POEMS hace referencia a algunas de las manifestaciones más frecuentes del síndrome: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel. Otras múltiples manifestaciones forman parte de este trastorno, entre ellas podemos citar la presencia de niveles elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), hiperproteíorraquia asociado o no a signos de hipertensión endocraneana y papiledema, además de lesiones osteoescleróticas en hueso, enfermedad de Castleman, trombocitosis, policitemia, edemas periféricos y serositis múltiples.^{2,3}

Scheinker en 1938 fue el primero en reportar la asociación entre plasmocitoma y polineuropatía sensorimotora; posteriormente varios autores hicieron referencia a esta asociación, entre ellos Crow quien realizó una pormenorizada descripción de dos pacientes con polineuropatía, mieloma osteoesclerótico y lesiones de la piel.⁴⁻⁶ Finalmente fueron Bardwick y colaboradores en 1980 quienes propusieron el acrónimo POEMS cuyo término ha quedado acuñado por el uso.⁷

La incidencia de este síndrome es realmente baja, siendo más frecuente en hombres cuya edad promedio de presentación suele ser los 45 años. En países asiáticos como China y Japón se reporta una incidencia superior con respecto a los países caucásicos.⁸⁻¹⁰

La polineuropatía que caracteriza al Síndrome de POEMS precede hasta en dos años a las manifestaciones dependientes del mieloma osteoesclerótico, esto junto al hecho de que tanto clínica como electrodiagnósticamente

1 Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) Cuba
2 Policlínico Docente Comunitario " Efraín Mayor Amaro

Correspondencia:
Carlos Rafael Méndez Herrera
Edificio 86 apto 27, Alberro, Cotorro, Ciudad de la Habana. Cuba
Correo electrónico: carlos.rafael@neuro.ciren.cu
Conflicto de intereses: No existen conflicto de intereses.

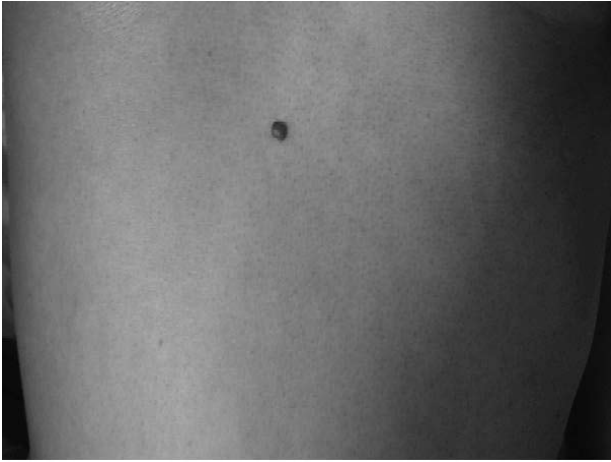


Figura 1. Hemangioma glomeruloide en región epigástrica.

suele ser muy similar a la CIDP (Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica), es causa de errores diagnósticos.^{2,9} Los primeros síntomas suelen ser sensitivos sobre todo relacionado con fenómenos positivos como sensación de frialdad o pinchazos, posteriormente se instaura una debilidad motora de predominio distal que generalmente compromete primero a los miembros inferiores, con una progresión lenta en el curso de meses, llegando a causar una incapacidad importante e incluso la postración en unos dos años de evolución.^{9,11,12}

La patogénesis de esta enfermedad multisistémica es compleja, aunque se sabe que los pacientes con este trastorno presentan niveles elevados de citoquinas pro-angiogénicas y pro-inflamatorias como la IL-1 β , TNF- α , IL-6 los cuales estimula la producción del VEGF.^{9,13,14} Este último está relacionado directamente con muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad como es por ejemplo la presencia de edema periférico, serositis, lesiones en la piel en especial los llamados angiomas glomeruloides e incluso la polineuropatía, pues se ha demostrado tanto en humanos como en modelos animales que a nivel de los nervios periféricos ocurre un marcado aumento de la permeabilidad vascular induciendo la producción de edema endoneural, además del paso de sustancias como fragmentos del complemento y trombina procedentes del suero que resultan tóxicas para el nervio periférico.^{13,15,16}

La presencia de gammapatía monoclonal es un elemento indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad. La cadena pesada es usualmente IgG o IgA y las cadenas ligeras son del tipo lambda, a diferencia de lo que ocurre en el Mieloma múltiple donde las cadenas ligeras son del tipo kappa.^{9,11,17} El caso que nos ocupa tiene la particularidad de tener un doble patrón monoclonal IgG e IgA lambda confirmado mediante inmunofijación por lo que nos pareció de interés su reporte ya que no existe un precedente similar en la literatura revisada.

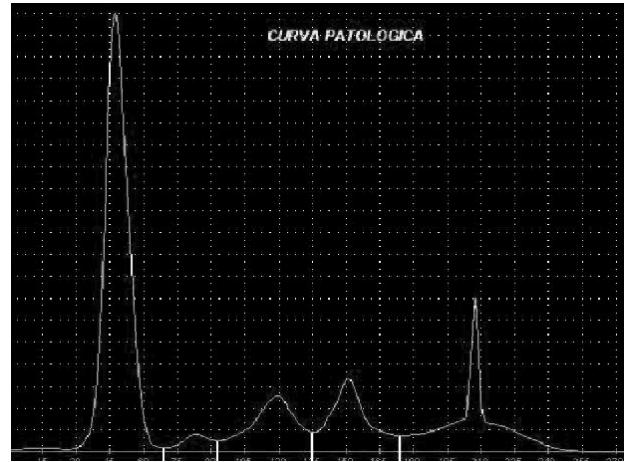


Figura 2. Electroforesis de proteínas con elevación ligera de la alfa globulina 2 y patrón de gammapatía monoclonal

Reporte del caso

Historia de la enfermedad actual:

Se trata de una paciente femenina de 36 años de edad con antecedentes de epilepsia controlada con tratamiento farmacológico. La enfermedad comenzó en diciembre 2008 a presentar sensación de adormecimiento de los miembros inferiores que posteriormente se acompañó de disminución de la fuerza muscular de igual localización con la instauración de pies péndulos bilaterales. Esta debilidad fue progresando paulatinamente, comprometiendo la marcha hasta llegar a la silla de ruedas. En noviembre 2009 presentó manifestaciones similares en ambas miembros superiores con compromiso de las habilidades manipulativas y la presencia de atrofia importante de la musculatura intrínseca de ambas manos.

Examen físico:

El examen físico general revela signos vitales dentro de límites normales, tensión arterial de 120/ 80 mmHg, frecuencia cardíaca de 72 latidos por minutos, pulsos periféricos presentes, simétricos y sincrónicos y frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minutos, en piel se aprecian lesiones redondeadas de color rojo vino de tipo angiomatosas que hacen relieve (Figura 1) y además se constatan edemas blandos de ambos miembros inferiores. Al examen neurológico las funciones psíquicas superiores fueron normales, no alteraciones meníngeas, cerebelosas ni de pares craneales, tampoco se apreciaron movimientos involuntarios. Los movimientos voluntarios activos y la fuerza muscular se encontraron muy disminuidos a nivel distal de las extremidades, 1/5 según la Medical Research Council (MRC), así también se constató la presencia de hipotonía severa de igual distribución, y arreflexia osteotendinosa generalizada. Al explorar la sensibilidad se halló compromiso de todas las modalidades de la sensibilidad con una distribución en guantes y calcetines. En ambas manos se apreció una importante atrofia de la musculatura de la región tenar, hipotenar e interóseos.



Figura 3. Inmunofijación en la que se evidencia una doble respuesta gamma monoclonal con cadenas pesadas IgG e IgA y cadenas ligeras Lambda.

Exámenes complementarios:

Los estudios hemoquímicos y hemocitométricos realizados fueron normales, excepto por la presencia de hormonas tiroideas T3 y T4 disminuidas con TSH elevada con valores de 1.34 nmol/l, 66 nmol/L y 5.82 UI/L respectivamente, además de dosificación en suero de ácido fólico (2.47 pg/ml) y vitamina B12 (182 ng/ml) disminuidos.

Se realizó estudio de conducción nerviosa motora y sensitiva con electrodos de superficie explorándose los nervios medianos, peroneos profundos y surales en los que se encontró ausencia total de respuesta, lo cual corresponde a un trastorno neuropático mixto con compromiso axonal y mielínico severo.

El análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo mostró un líquido de aspecto turbio, opalescente con pH 9 y una marcada hiperproteinorraquia: 500 mg/dl. La electroforesis sérica de proteínas evidenció una ligera elevación de la alfa globulina 2 y componente monoclonal en la banda gamma (Figura 2) y mediante inmunofijación se demostró una doble respuesta gamma monoclonal con cadenas pesadas IgG e IgA y cadenas ligeras lambda (Figura 3).

Se realizó un rastreo óseo encontrándose a nivel de la columna dorsal una disminución de la densidad del cuerpo de la 7ma vértebra dorsal (D7), lo cual se corroboró en estudio de Resonancia Magnética Nuclear donde se apreció una hipointensidad de señal en todas las secuencias de igual localización (Figura 4). Por este motivo se realizó una gammagrafía ósea que mostró captación intensa del radiofármaco a nivel de D7 y de ambas rótulas.

Discusión:

La forma más típica de presentación del síndrome de POEMS es la polineuropatía de predominio motor como



Figura 4. Resonancia Magnética Nuclear de columna dorsal en vista sagital y ponderada en T1 en la que se aprecia una lesión hipointensa en la porción anterior del cuerpo vertebral de D7 con bordes irregulares.

en el caso que nos ocupa.^{8,9,11,12} Nuestra paciente, además del trastorno polineuropático, cumple con otros criterio para el diagnóstico de esta entidad según lo planteado por Dispenzieri y cols.^{3,8,9} Cumple con tres de los criterios mayores necesarios para el diagnóstico que son lesiones óseas, polineuropatía y gammapatía monoclonal, aunque con la particularidad de presentar una doble respuesta monoclonal lo cual no ha sido reportado con anterioridad en la literatura revisada. Entre los criterios menores presenta edema en miembros inferiores, angiomas glomeruloides, hipotiroidismo, pérdida de peso y niveles bajos de ácido fólico y vitamina B12.

Las lesiones óseas de nuestra paciente son de tipo osteolíticas lo cual ha sido descrito previamente,¹⁸ aunque lo más frecuente es que se trate de lesiones osteoescleróticas o de tipo mixtas e incluso puede no encontrarse lesiones visibles a nivel óseo.^{9,10}

Los cambios reportados a nivel de la piel en este síndrome son múltiples e incluyen hiperpigmentación, engrosamiento de la piel, cambios esclerodérmicos e hipertriosis, además de edemas periféricos y angiomas glomeruloides como los descritos en nuestro caso.^{10,19} Estas alteraciones de la piel responden a la elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular que origina por una parte aumento de la permeabilidad vascular y extravasación del líquido al espacio intersticial y por otro lado hiperplasia del propio endotelio produciendo tortuosidad de los vasos de la piel y dando el aspecto, de glomerulos, desde el punto de vista histopatológico.^{14,15}

La organomegalia se presenta hasta en el 50 por ciento de los casos, en nuestra paciente no se encontró, pero la ausencia de la misma no excluye el diagnóstico. Lo más frecuente es la hepatomegalia y la adenomegalia. La presencia de hiperplasia linfonodular debe hacer sospechar la posibilidad de una enfermedad de Castleman.^{9,11}

Las alteraciones endocrinas presentes en este síndrome generalmente están relacionadas con disfunción del eje hipotálamo- hipofisario cuyas manifestaciones más frecuentes son: Hiperprolactinemia, amenorrea, acromegalia, Diabetes, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo.²⁰ A nuestra paciente se le realizó diagnóstico de hipotiroidismo, cuya endocrinopatía es muy frecuente en asociación con este síndrome,^{20,21} aunque dada su alta prevalencia en la población general no se considera suficiente como único criterio menor.³

El Síndrome de POEMS tiene generalmente un curso crónico con una supervivencia superior a los 10 años. El pronóstico depende de la intensidad de las manifestaciones sistémicas y del momento evolutivo en que se realice el diagnóstico.⁹ No existen en estos momentos ensayos clínicos controlados y randomizados en pacientes con Síndrome de POEMS pero según la opinión de expertos existen terapias que parecen ser beneficiosas entre ellas se cita la radioterapia en caso de lesiones osteoescleróticas simples o múltiples limitadas a un área pequeña, así como tratamiento sistémico con corticoesteroides y quimioterápicos del tipo del Melfalán con muy buena respuesta en un porcentaje elevado de casos,^{22,23} además se reportan resultados alentadores con el empleo de trasplante autólogo de células madre.^{22,24} En contraste con la CIDP la inmunoglobulina endovenosa y la plasmáferesis no producen beneficio clínico.⁹

Este síndrome es poco frecuente, pero no debemos dejar de sospecharlo ante todo paciente con cuadro de polineuropatía de franco predominio motor de evolución crónica. En esta situación se impone la búsqueda de gammopatía monoclonal mediante la electroforesis de proteínas con inmunofijación, así como la realización de un rastreo óseo para detectar posibles lesiones osteoescleróticas.

Bibliografía:

- Hsu HL, Liu KL. Osteosclerotic myeloma with POEMS syndrome. QJM 2010 Jan 3.
- Goranova-Marinova VS, Chernev KG, Goranov SE. Poems syndrome--a rare variant of plasma cell dyscrasia. Case report and review of literature. Folia Med (Plovdiv) 2009 Apr; 51(2):5-11.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003 Apr 1; 101(7):2496-506.
- CROW RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. Br Med J 1956 Oct 6; 2(4996):802-4.
- Morley JB, Schwieger AC. The relation between chronic polyneuropathy and osteosclerotic myeloma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1967 Oct; 30(5):432-42.
- Mayo CM, Daniels A, Barron KD. Polyneuropathy in the osteosclerotic form of multiple myeloma. Trans Am Neurol Assoc 1968; 93:240-2.
- Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1980 Jul; 59(4):311-22.
- Dispenzieri A. POEMS Syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; 360-7.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome. Blood Rev 2007 Nov; 21(6):285-99.
- Molina Martin LA, Mustelier BR, Lestayo OF, Molina Martin JC, Hernandez SY. [POEMS syndrome without myeloma, a case report and review of the literature]. Rev Neurol 2004 Apr 1; 38(7):694-7.
- Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. Hematol Oncol 2008 Jun; 26(2):55-65.
- Ashawesh K, Prasad MY, Murthy N, Fiad TM. Polyneuropathy in POEMS syndrome. Eur J Haematol 2008 Nov; 81(5):403.
- Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, Gallia F, Nozza A. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. Neurology 2009 Mar 17; 72(11):1024-6.
- Gutgemann I, Stevens K, Loftus D, Schmidt-Wolf IG, George TI. VEGF and osteosclerosis in POEMS syndrome. Ann Hematol 2008 Mar; 87(3):243-5.
- Dyck PJ, Engelstad J, Dispenzieri A. Vascular endothelial growth factor and POEMS. Neurology 2006 Jan 10; 66(1):10-2.
- Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del BR, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. Brain 2005 Aug; 128(Pt 8):1911-20.
- Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem 2009 Aug; 55(8):1517-22.
- Chandia M, Salomone C, Bertin P, Gonzalez S. [POEMS syndrome with an isolated lytic lesion and glomeruloid hemangiomas: report of one case]. Rev Med Chil 2009 May; 137(5):680-4.
- Phillips JA, Dixon JE, Richardson JB, Fabre VC, Callen JP. Glomeruloid hemangioma leading to a diagnosis of POEMS syndrome. J Am Acad Dermatol 2006 Jul; 55(1):149-52.
- Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc 2007 Jul; 82(7):836-42.
- Dun XY, Zhou F, Xi H, Yuan ZG, Hou J. Thyroid

- function and its clinical significance in POEMS syndrome. *Leuk Lymphoma* 2009 Dec;50(12):2013-6.
22. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD006828.
 23. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment options for POEMS syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2005 Jun;6(6):945-53.
 24. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008 Nov 18; 71(21):1691-5.

Metástasis orbitaria e intracraneal: primera manifestación clínica de cáncer de tiroides

José Aneiros-Fernández, Clara Chamorro, Alina Nicolae, Ovidiu Preda, Francisco Javier Martínez, Ángel Concha MD

Resumen

La metástasis de carcinoma folicular de tiroides es muy rara. Nosotros reportamos un caso de un paciente de 42 años de edad que presenta metástasis retroorbitaria e intracraneal como primera manifestación clínica de un cáncer de tiroides.

Abstract

Metastatic follicular thyroid carcinoma is very rare. We report a case of a 42 years old patient with a retro-orbital and intracranial metastases, as first clinical manifestation of thyroid cancer.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

En el cáncer de tiroides, el carcinoma papilar es el más frecuente y se han reportado numerosos casos de metástasis intracraneales e intraorbitarias.¹ Sin embargo solo se han publicado menos de 5 casos de carcinoma folicular de tiroides (CFT) afectando la región fronto-temporal e intraorbitario.² La metástasis intraorbitarias con afectación intracraneal son muy raras y representan el 3 % de los tumores intraorbitarios. La procedencia más frecuente de las metástasis orbitarias son la mama, próstata, riñón y melanoma.³ El carcinoma de tiroides folicular metastatiza por vía sanguínea afectando con mayor frecuencia hueso y pulmón, siendo infrecuente la localización retro-orbitaria⁴

Nosotros presentamos una secuencia inusual en el diagnóstico clínico de un paciente diagnosticado de metástasis de carcinoma de tiroides folicular retroorbitario con invasión intracraneal como primera manifestación clínica del carcinoma en tiroides.

Presentación del caso clínico

Varón de 42 años de edad que acude a consulta por presentar un aumento lento, progresivo e indoloro del te-



Figura 1. El TC craneal muestra una masa sólida localizada en pared posterior de la órbita produciendo proptosis y desplazamiento del nervio óptico. La tumoración destruye e infiltra hueso temporal y fosa media derecha

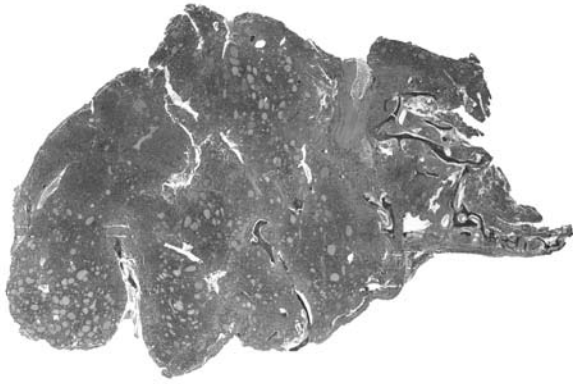


Figura 2. La tumoración está constituida por una proliferación celular folicular, mostrando infiltración ósea (Panorámica, Hematoxilina & Eosina).

jido subcutáneo en región temporal derecha con proptosis unilateral de meses de evolución. No tiene historia de diplopía ni alteraciones visuales.

A la exploración física del cuello y abdomen no presenta alteraciones. Se realiza una tomografía computarizada de la cabeza que muestra una masa sólida hiperdensa 4 x 3,5cm de localización retroorbitaria que destruye parcialmente el hueso temporal, pared lateral y posterior de la órbita con invasión intracraneal afectando la porción anterior de la fosa media derecha con compresión de la punta del lóbulo temporal. El componente tumoral intraorbital produce exoftalmos y desplazamiento del nervio óptico. Se realiza toma biopsia para tipificar la lesión. El estudio histológico muestra una tumoración constituida por estructuras foliculares de tipo tiroideo

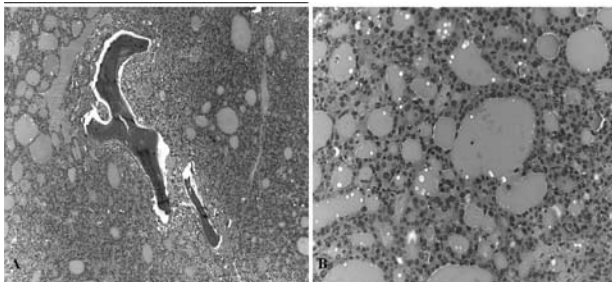


Figura 3a. Células foliculares de tiroides infiltrando hueso temporal (Aumento x20, Hematoxilina & Eosina), (B) A mayor aumento presenta células foliculares sin cambios citológicos atípicos (Aumento x40, Hematoxilina & Eosina).

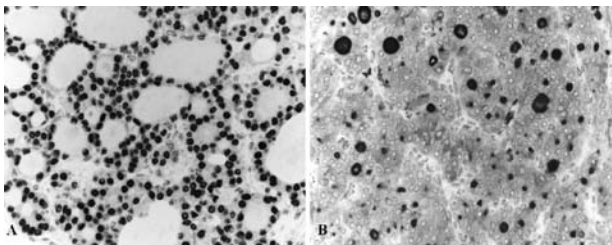


Figura 3b. Presenta positividad para Tiroglobulina y (B) TTF-1 en las células tumorales (Aumento x40)

separado por un estroma fibrovascular. El componente folicular presenta escasa atipia debido a su grado bien diferenciado. Se realiza estudio inmunohistoquímico evidenciando positividad para tiroglobulina y TTF-1 en las células tumorales. Se realiza el diagnóstico de metástasis de carcinoma de tiroides de tipo folicular bien diferenciado. Se realiza estudio radiológico del tiroides evidenciando un nódulo hipoecoico de menos de 1 cm. El estudio de extensión mostró una lesión osteolítica afectando al cuerpo vertebral de C4 con extensión al pedículo derecho apreciándose una disminución en la altura del cuerpo vertebral sugerente de lesión metastásica.

Al paciente se realizó extirpación quirúrgica parcial de la lesión craneal y se remite a consulta de cirugía para tiroidectomía total.

Discusión

El carcinoma papilar de tiroides es el tumor maligno más frecuente en el tiroides, siendo el CFT solo el 15% de los cánceres de tiroides.⁵ Usualmente el CFT metastatiza con frecuencia a ganglios linfáticos, pulmón y hueso, la afectación cerebral es muy rara, representando un 1% de los carcinomas de tiroides.⁶ Se han reportado metástasis en otras localizaciones raras como en piel, pituitaria, maxilar superior, laringe y en el timo.⁷⁻¹¹

La metástasis retroorbitaria suele presentarse con una sintomatología de disminución de la agudeza visual, proptosis, dolor ocular, diplopía, ptosis, cefalea y tumefacción palpebral.^{1,2}

Ante una proptosis unilateral hay que realizar diagnóstico diferencial entre procesos expansivos intracraniales. Las pruebas de imagen con el TAC y RMN son de gran ayuda para realizar una orientación diagnóstica, aunque el diagnóstico definitivo se realiza por biopsia.

Nosotros consideramos que el carcinoma folicular de tiroides aunque es muy raro, debe ser tenido en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de masas retroorbitales de origen metastásico con clínica neurológica y oftalmológica.

Las opciones de tratamiento para CFT son resección quirúrgica de la tumoración primaria y metastásica, terapia con yodo radioactivo, hormona estimulante de tiroides, quimioterapia y radioterapia externa.²

Bibliografía

1. Rocha Filho FD, Lima GG, Ferreira FV, Lima MG, Hissa MN. Orbital metastasis as primary clinical manifestation of thyroid carcinoma-case report and literature review. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:1497-500.
2. Anoop TM, Mini PN, Divya KP, Nikhil S, Jabbar PK. Clinical images. Thyroid follicular carcinoma presenting as intraorbital, intracranial, and subcutaneous metastasis. *Am J Surg.* 2010;199:72-4.

3. Amemiya T, Hayashida H, Dake Y. Metastatic orbital tumors in Japan: a review of the literature. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:35–47.
4. Robbins J, Merino MJ, Boice JD Jr, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med* 1991;115:133–47.
5. Burrow GN. The thyroid; nodules and neoplasia. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill; 1995:521–53.
6. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356–62.
7. Ochiai H, Nakano S, Goya T, et al. Pituitary metastasis of thyroid follicular adenocarcinoma—case report. *Neurol Med Chir* 1992;32: 851–3.
8. Koller EA, Tourtelot JB, Pak HS, et al. Papillary and follicular thyroid carcinoma metastatic to the skin: a case report and review of the literature. *Thyroidology* 1998;8:1045–50.
9. Hefer T, Manor R, Zvi Joachims H, et al. Metastatic follicular thyroid carcinoma to the maxilla. *J Laryngol Otol* 1998;112:169–71.
10. Varghese BT, Mathews A, Pandey M, et al. Unusual metastasis of papillary thyroid carcinoma to larynx and hypopharynx a case report. *World J Surg Oncol* 2003;1:7.
11. Nam MS, Chu YC, Choe WS, et al. Metastatic follicular thyroid carcinoma to the thymus in a 35-year-old woman. *Yonsei Med J* 2002;43:665–9.

CICLOPÍA CON SINOFTALMÍA EN UN FETO DE 27 SEMANAS

Harry Pachajoa MD, PhD

Resumen

La ciclopía es una malformación congénita rara e incompatible con la vida, caracterizada por la presencia de un solo ojo en posición central, secundaria a holoprosencefalía alobar. La ciclopía es de etiología heterogénea, con una prevalencia de 1,05 en 100.000 nacimientos. Presentamos un caso de ciclopía con sinoftalmía en un feto de 27 semanas.

Palabras Clave: Ciclopía, holoprosencefalía alobar.

Abstract

Cyclopia is a rare congenital malformation which is non-compatible with life, is characterized by the presence of a single eye in a central positional, secondary to alobar holoprosencephaly. The cyclopia is of heterogeneous etiology, and has a prevalence of 1,05 per 100.000 births. We report a case of cyclopia with synophthalmia in a fetus at 27 weeks.

Keywords: Cyclopia, alobar holoprosencephaly.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

La ciclopía es una malformación congénita mayor, producto de una secuencia que se inicia con un defecto en la división del cerebro anterior que conlleva a holoprosencefalía alobar y la fusión de los ojos resultando en un ojo central. Se caracteriza por presentar una sola órbita que contiene la estructura ocular, además puede haber al mismo tiempo una estructura cilíndrica que se denomina proboscis, y usualmente se ubica por encima de la órbita^{1,2}

La prevalencia de esta malformación se ha estimado en 1,05 por 100.000 nacimientos incluidos los mortinatos, siendo más frecuente en fetos de sexo femenino.¹

Las formas más severas de la holoprosencefalía resultan en severas deformaciones faciales. Estas anomalías incluyen la ciclopía, la etmocefalia, cebocefalia y labio fisurado central. La ciclopía es el fenotipo más severo de la holoprosencefalía, la cual puede dividirse en alobar, donde se incluye la ciclopía, en semilobar y lobar (Tabla 1). Nosotros reportamos un caso de holoprosencefalía con ciclopía con sinoftalmía

Reporte de caso

Se presenta un paciente con ciclopía, hijo de padres no consanguíneos, madre de 23 años, padre de 27 años. Es el producto del cuarto embarazo, de madre con antecedente de dos abortos espontáneos y un embarazo sin complicaciones. La madre consulta a nuestra institución por óbito fetal con diagnóstico prenatal del segundo trimestre de gestación de restricción del crecimiento intrauterino, holoprosencefalía alobar y ciclopía. Al nacimiento se encuentra feto de sexo femenino de 27 semanas de gestación, peso de 300 gramos, talla de 28cm, y perímetro cefálico de 18cm, al examen físico se encuentra ciclopía, sinoftalmía y sindáctila de las falanges proximales de los dedos tercero y cuarto y de los artejos proximales segundo al cuarto (Figura 1 y 2). Al nacimiento se toma muestra para cariotipo la cual fue normal (46, XX). Los padres autorizan la autopsia donde se encuentra holoprosencefalía alobar con talamos fusionados.

Tipo de holoprosencefalia	Características morfológicas
Alobar	Un solo lóbulo cerebral, el prosencéfalo, con un ventrículo único y los tálamos fusionados.
Semilobar	Dos hemisferios cerebrales parcialmente separados por una fisura posterior, y unidos anteriormente observándose en forma de herradura, con un ventrículo único y tálamos fusionados.
Lobar	Con dos hemisferios, dos ventrículos, dos tálamos pero con defectos en la línea media como anomalías del cuerpo caloso, septum pelucidum o bulbos olfatorios.

Tabla 1. Clasificación de la holoprosencefalia



Figura 1. Aspecto general de feto de 27 semanas con ciclopía con sinoftalmía.



Figura 2. Feto con ciclopía con sinoftalmía, nótase la presencia de dos iris en una sola órbita.

Discusión

Las anomalías craneofaciales más frecuentemente asociadas a la holoprosencefalia son las anomalías genitales (24%), polidactilia postaxial (8%), defectos vertebrales (5%), defectos por reducción de las extremidades (4%), y la transposición de los grandes vasos (4%). Otras anomalías encontradas incluyen la sinoftalmia (presencia de dos eyeballs) y microftalmia.¹

Los mecanismos de la patogenia de la ciclopía no

son claros, y la etiología de la ciclopía se considera heterogénea debido a que se han relacionado agentes ambientales, teratogénicos, cromosómicos y monogénicos. El factor teratogénico más importante es la diabetes que aumenta el riesgo en 200 veces; otros factores son la infección por citomegalovirus, el consumo de etanol y salicilatos en el primer trimestre.^{2,3} Un número de genes han sido asociados a holoprosencefalia y ciclopía, se incluyen Sonic Hedgehog (SHH),^{2,3} ZIC2, SIX3, TGIF, y otros.² Entre las alteraciones cromosómicas relacionadas con ciclopía, la trisomía 13 es la más frecuente,² la cual fue descartada en nuestro paciente por cariotipo convencional. Otras alteraciones asociadas a la holoprosencefalia son la trisomía 18, la triploidía, la delección 7q, la delección 18p y la trisomía parcial 3p5,11.^{2,3}

La búsqueda de la etiología de la holoprosencefalia en los pacientes es necesaria para una asesoría genética, que debe de incluir un cariotipo de alta resolución, estudios para diabetes, infecciones perinatales y estudios moleculares que incluyan mutaciones para al menos SHH, ZIC2, SIX3 y TGIF, estos últimos no estudiados en nuestro paciente. Recientemente Pineda-Alvarez y colaboradores (2010) recomendaron un algoritmo de estudio genético en holoprosencefalia.²

Bibliografía

1. Liu DP, Burrotos DM, Qureshi MN. Cyclopia: craniofacial appearance on MR and three-dimensional CT. *AJNR*, 1997;18: 543-6.
2. Bendavid C, Dupe' V, Rochard L, Gicquel I, Dubourg C, David V. Holoprosencephaly: An update on Cytogenetic abnormalities. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:86–92.
3. Källén B, Castilla EE, Lancaster PAL, Mutchinick O, Knudsen LB, Martínez-Frías ML, et al. The cyclops and the mermaid: an epidemiological study of two types of rare malformation. *J Med Genet*. 1992; 29: 30-5.
4. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:13–21.
5. Marcorelles P, Laquerriere A. Neuropathology of holoprosencephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:109–119.
6. Cohen MM Jr, Shiota K. Teratogenesis of Holoprosencephaly. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 109:1–15.
7. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK. Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet*. 1987; 28: 61-5.
8. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet*. 1998; 78: 140-5.
9. Belloni E, Muenke M, Roessler E, Traverso G, Siegel-Bartelt J, Frumkin A, Mitchell HF, Donis-Keller H, Helms C, Hing AV, et al. Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996;14:353–356
10. Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, Beachy PA. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature* 1996; 383:407–413.
11. Brown LY, Hodge SE, Johnson WG, Guy SG, Nye JS, Brown S. Possible association of NTDs with a polyhistidine tract polymorphism in the ZIC2 gene. *Am J Med Genet*. 2002;108:128–131.
12. Wallis DE, Muenke M. Molecular mechanisms of holoprosencephaly. *Mol Genet Metab*. 1999;68:126–138
13. Gripp KW, Wotton D, Edwards MC, Roessler E, Ades L, Meinecke P, et al. Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. *Nat Genet*. 2000;25:205–208
14. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:8.
15. Pachajoa H, Saldarriaga W, Tabares K, Quintero JC, Isaza C. Diagnóstico prenatal de ciclopía asociada con trisomía 13. *Colomb Med* 2008; 39(1): 80-85.
16. Thakur S, Singh R, Pradhan M, Phadke SR. Spectrum of holoprosencephaly. *Indian J Pediatr*. 2004; 71: 593-7.
17. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Síndrome de delección del 18p por traslocación balanceada 6p/18p materna asociada a holoprosencefalia alobar. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2007; 16 (2): 147-150.
18. Pineda-Alvarez DE, Dubourg C, David V, Roessler E, Muenke M. Current recommendations for the molecular evaluation of newly diagnosed holoprosencephaly patients. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:93–101.

Pseudotumor Inflamatorio del Seno Frontal asociado a Crisis Comiciales

Magaly Padilla-Deza MD¹, Amadeo Muntané Sánchez PhD², Sandra Ruiz Osuna MD³, Sonia Aixut Lorenzo MD²

Resumen

El pseudotumor inflamatorio de senos paranasales es una enfermedad rara, crónica y benigna que da lugar a una sintomatología según la localización de la lesión. Algunas veces puede ser localmente invasivo, por lo que debe diferenciarse de los procesos malignos. Reportamos el caso de una paciente que se presentó con cefalea y crisis convulsivas, y en quien se diagnosticó histológicamente un pseudotumor inflamatorio. No se han documentado casos de afectación del seno frontal asociado a crisis comiciales por invasión intracraneal. El diagnóstico diferencial con otras entidades es difícil a pesar de los estudios de imagen por lo que la biopsia y la anatomía patológica son determinantes.

Palabras Clave: Crisis comiciales. Granuloma de células plasmáticas. Pseudotumor inflamatorio. Seno frontal. Senos paranasales

Abstract

Inflammatory pseudotumor of the paranasal sinuses is a rare, chronic, benign entity that results in symptoms according to the location of the lesion. Sometimes it can be locally invasive, so it must be distinguished from malignant processes. We report a case of a patient who presented with headache and seizures in whom an inflammatory pseudotumor was diagnosed histologically. To our knowledge there are not documented cases of frontal sinus involvement and partnership with seizures, intracranial invasion. The differential diagnosis with other entities is difficult despite imaging studies so that the biopsy and pathology are determinants.

Keywords: Seizures. Plasma cell granuloma. Inflammatory pseudotumor. Frontal sinus. Sinuses.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 19, N° 1-2, 2010

Introducción

El pseudotumor inflamatorio es una entidad rara, de etiología desconocida, que se caracteriza por la aparición de lesiones ocupantes de espacio compuestas por histiocitos, macrófagos y células inflamatorias.¹

Su localización más frecuente es en el pulmón, aunque puede presentarse en cualquier órgano del cuerpo; en cabeza y cuello, se encuentra principalmente en las órbitas y más raramente en senos paranasales, vías aéreas, cavidad oral, tiroides y parótida. Entre los senos paranasales, los senos maxilares son los más afectados, no habiéndose descrito ningún caso de afectación del seno frontal.^{1,2}

Normalmente es de curso clínico benigno, como una inflamación localizada, sin embargo, puede ser lo-

calmente invasivo, destruyendo las estructuras vecinas como una neoplasia.^{3,4}

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio anatomopatológico, que muestra las características típicas. El tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica de la lesión aunque se han descrito recidivas frontal.^{5,6,7}

Caso clínico

Mujer de 34 años, sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora, no otros hábitos tóxicos, con historia de cefalea frontal izquierda pulsátil desde hace 1 año que cede con analgesia convencional, sin estudios complementarios.

1. Médico Residente del Servicio de Radiodiagnóstico
2. Médico Radiólogo del Departamento de Neurorradiología
3. Médico Radiólogo del Departamento de Radiología Abdominal
Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona, España

Correspondencia:
Magaly Padilla Deza
Feixa Llarga s/n 08907- L'Hospitalet- Barcelona
magalymdp@hotmail.com

Acude a urgencias por segunda crisis convulsiva tónico clónica generalizada. La paciente refiere cefalea frontal izquierda sin foto, ni sonofobia. No presentaba náuseas, ni vómitos, ni otra clínica acompañante. La cefalea estaba bien controlada con analgesia convencional y no impedía una vida normal, no afectaba el descanso nocturno, ni empeoraba con maniobras de Valsalva. Cinco días antes de su ingreso mientras estaba comiendo hizo una primera crisis de movimientos tónico clónicos de extremidades y posición tónica de extremidades inferiores sin relajación de esfínteres, con periodo postcrítico y recuperación ad integrum. Desde entonces hasta el momento de su ingreso refería aumento de frecuencia e intensidad de la cefalea frontal izquierda habitual. La noche de su ingreso a urgencias aumenta la intensidad de cefalea sin otra clínica acompañante que impedía el correcto descanso nocturno y presenta nuevo episodio de crisis tónico clónicas de extremidades superiores, con posición tónica de extremidades inferiores sin desviación oculo cefálica, relajación de esfínteres, ni mordedura de lengua con periodo postcrítico y recuperación ad integrum posterior en 30 minutos aproximadamente, persistiendo la cefalea.

Al examen físico los signos vitales eran estables, y en la exploración física no se encontró ningún hallazgo que llamase la atención y ningún signo neurológico post ictal.

Se realizó una analítica que consistió en una bioquímica sanguínea básica, hemograma y perfil de coagulación sin alteraciones. Un electrocardiograma resultó sin alteraciones y una radiografía de tórax fue normal. La tomografía computarizada (TC) mostró un marcado engrosamiento mucoso del hemiseno frontal izquierdo con un adelgazamiento en las paredes óseas anterior y posterior, donde se apreciaba una solución de continuidad, la cual comunicaba el hemiseno con la cavidad craneal. En el espacio extraaxial subyacente al defecto en la pared posterior del hemiseno frontal izquierdo, se evidenciaba el engrosamiento y el realce de las estructuras meníngeas que se asociaba a una discreta disminución en la densidad del parénquima frontal ipsilateral que podría corresponder a un área con edema. Estructuras de la línea media no desplazadas. Sistema ventricular de tamaño y configuración normales.

Debido a una segunda crisis comicial se realiza un electroencefalograma (EEG) donde destacó una actividad epileptiforme focal intercrítica frontal izquierda.

Debido a los hallazgos en la TC y al EEG patológico se orienta como una sinusitis complicada y se decide palear tratamiento anticomicial con valproato, antibioticoterapia con amoxicilina clavulánico, corticoides y realizar una intervención quirúrgica.

Se realizó una sinusectomía frontal en donde se observó ocupación por un tejido friable y polipideo. Se

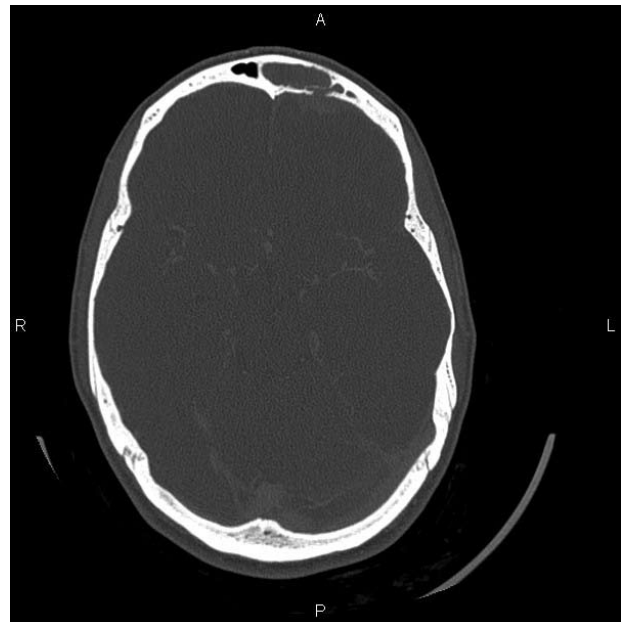


Figura 1. TC cráneo sin contraste (corte axial ventana de hueso) : se observa ocupación del seno frontal derecho por un material de atenuación de partes blandas y adelgazamiento cortical con solución de continuidad ósea adyacente.

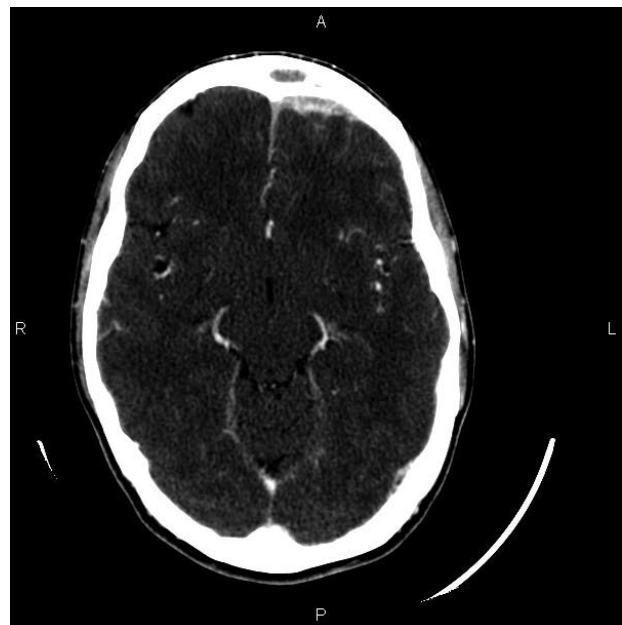


Figura 2. TC de cráneo con contraste (corte axial): hiperdensidad a nivel frontal izquierdo, que corresponde a engrosamiento y realce meníngeo.

realizó limpieza de todas las cavidades sinusales y cierre de la dehiscencia ósea con osteoplastia frontal izquierda.

En la pieza operatoria analizada en anatomopatología se encontró un epitelio normal, con infiltrado de células plasmáticas en el corion, compatible con pseudotumor inflamatorio en seno frontal, etmoidal y maxilar.



Figura 3. TC de cráneo con contraste (corte axial): se observa hipodensidad a nivel de corteza frontal que traduce un área de edema .

Discusión

El pseudotumor inflamatorio fue observado por primera vez en el pulmón y descrito por Brunn en 1939 y nombrado por Umiker en 1954 debido a su tendencia a imitar, clínicamente y radiológicamente a un proceso maligno.¹

El término pseudotumor inflamatorio es utilizado para designar a aquella proliferación celular reactiva y no neoplásica de carácter benigno.

Esta entidad, se ha nombrado de distintos modos como granuloma de células plasmáticas, cuando predominan las células plasmáticas, xantogranuloma o histiocitoma.^{4,5} Las células inflamatorias se encuentran en un estroma fibroso con delgados capilares, con fibroblastos e histiocitos. Aunque la histología no es específica, esta muestra dos tipos células típicas los miofibroblastos y las células inflamatorias que consisten en linfocitos, plasmocitos y granulocitos en proporciones variables.⁶

Su etiología permanece incierta y no se ha encontrado asociación a otra enfermedad sistémica,⁴ aunque algunos autores han propuesto una relación entre esta entidad y procesos hematológicos en niños, como anemia hipocrómica microcítica, hipergammaglobulinemia y elevación de la velocidad de sedimentación globular.² Se ha propuesto su posible relación etiológica con agentes bacterianos o fúngicos, aunque actualmente se acepta que podría representar una reacción inmunológica exagerada frente a un agente desconocido ya sea infecciosos, neoplásicos o cuerpos extraños en diferentes partes del

cuerpo. Se han encontrado porciones de genes de virus de Epstein Barr en algunos de los casos reportados.^{7,8}

Su localización más frecuente es en el pulmón, pero puede aparecer en cualquier órgano del cuerpo. En cabeza y cuello se localiza con mayor frecuencia en la órbita siendo raro encontrarlo fuera de ésta, aunque se han documentado casos localizados en laringe, fosas nasales, senos paranasales, espacio parafaríngeo, oído medio e interno y en ganglios linfáticos.^{2,3,5,7-13}

El pseudotumor inflamatorio de los senos paranasales no tiene predisposición por una edad concreta y se ha documentado que la localización más frecuente es en el seno maxilar. Dependiendo de la localización la sintomatología puede ser variable: dolor o asociarse a obstrucción nasal, epistaxis, proptosis, adenopatías, disfagia o disfunción de pares craneales, y son raros los síntomas sistémicos.^{7,9,14-19}

En la TC se observa como hallazgo una masa con una atenuación similar a la de las partes blandas sugestivo de lesión inflamatoria.³ En ocasiones hay signos que sugieren malignidad, como la destrucción de las paredes óseas, de tal manera que puede ser muy difícil diferenciarlo de un proceso neoplásico localmente invasivo siendo necesaria la biopsia. El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras entidades inflamatorias de curso crónico, como infecciones fúngicas, o con neoplasias como carcinomas o linfomas.^{2,4,8}

En el caso de nuestra paciente, se presenta con sintomatología diferente a la del resto de pseudotumores inflamatorios descritos, refiriendo cefalea frontal izquierda de larga evolución, así como crisis convulsivas. Esta sintomatología no es propia de los pseudotumores inflamatorios de los senos paranasales. La ocupación del seno frontal y la afectación por contacto de estructuras intracraneales explica la sintomatología peculiar como cefalea y convulsiones. Se han descrito convulsiones y cefalea tan sólo en los pseudotumores de la base de cráneo que invaden meninges y parénquima cerebral, sin embargo no se ha descrito esto en pseudotumores inflamatorios de los senos paranasales.

Como primer paso en el tratamiento se encuentran los corticoides, sin embargo, los pseudotumores de los senos paranasales tienen menor respuesta.² La cirugía de exéresis se realiza si no remite el proceso o ante la sospecha de malignidad, teniendo en cuenta ante todo que es un proceso benigno, evitando planteamientos radicales que puedan conllevar secuelas funcionales o estéticas importantes.

Si la resección quirúrgica no puede ser completa o no está indicada, se recomienda la radioterapia. Esta modalidad terapéutica se ha utilizado más en los casos que afectan a la órbita, en los que la cirugía puede resultar demasiado radical. La radioterapia en los casos que asientan en los senos paranasales puede llegar a obtener

buenas respuestas hasta en el 75% de los casos según algunos autores, aunque su valor terapéutico no está aún claro.^{2,6}

Bibliografía

1. Das Narla L, Newman B, Spottswood S, Narla S, Kollu R. Inflammatory Pseudotumor. *RadioGraphics* 2003; 23:719-729
2. Escobar Sanz-Dranguet P, Márquez Dorsch FJ, Sanabria Brassart J, Gutiérrez Fonseca R, Villacampa Aubá JM, Pastormerlo G. Inflammatory pseudotumor of paranasal sinuses. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002 Feb;53(2):135-8.
3. Moon Hee Han, Je G. Chi, Myung Soon Kim, Kee Hyun Chang, Kwang Hyun Kim, Kyung Mo Yeon, Man Chung Han. Fibrosing Inflammatory Pseudotumors Involving the Skull Base: MR and CT Manifestations with Histopathologic Comparison. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996 ;17:515-521
4. Som P, Brandwein M, Madjan C, Reino A, Lawson W. Inflammatory pseudotumor of the maxilar sinus :CT and MR findings in six cases.*AJR* 1994;163:689-692
5. McKinney A, Short J, Lucato L, SantaCruz K, McKinney Z, Kim Y. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Orbit with Associated Enhancement of the Meninges and Multiple Cranial Nerves *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:2217-20
6. De Toledo G, Sasaki F, Aguiar R, Voegels R, Butugan O .Inflammatory pseudotumors the paranasal sinuses. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74(2): 297-302.
7. De Vuysere S, Hermans R, Sciote R, Crevits I, Marchal G. Extraorbital Inflammatory Pseudotumor of the Head and Neck: CT and MR Findings in Three Patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1133-1139
8. Nakayama K, Inoue Y, Aiba T, Kono K, Wakasa K, Yamada R. Unusual CT and MR Findings of Inflammatory Pseudotumor in the Parapharyngeal Space: Case Report *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1394-1397
9. Lacson A, Washington K, Tuite G, Nuttall R. Pathological Case of the Month. *ARCH PEDIATR ADOLESC* 2001 ; 155
10. Maruya S, Kurotaki H, Hashimoto T, Ohta S, Shinkawa H, Yagihashi S. Inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) arising in the maxillary sinus. *Acta Otolaryngol.* 2005 Mar;125 (3):322-7.
11. Radi-Bencteux S, Proust F, Vannier JP, Marret S, Laquerrière A. Intracerebral inflammatory pseudotumor in a 16-month-old boy. *Neuropediatrics.* 2003 Dec;34 (6):330-3.
12. Häusler M, Schaade L, Ramaekers VT, Doenges M, Heimann G, Sellhaus B. Inflammatory pseudotumors of the central nervous system: report of 3 cases and a literature review. *Hum Pathol.* 2003 Mar;34 (3):253-62.
13. Tekkök IH, Ventureyra EC, Jimenez CL. Intracranial plasma cell granuloma. *Brain Tumor Pathol.* 2000;17 (3):97-103.
14. Chuang CC, Lin HC, Huang CW. Inflammatory pseudotumor of the sinonasal tract. *J Formos Med Assoc.* 2007 Feb;106(2):165-8.
15. McCall T, Fassett DR, Lyons G, Couldwell WT. Inflammatory pseudotumor of the cavernous sinus and skull base. *Neurosurg Rev.* 2006 Jul; 29 (3):194-200.
16. Tay E, Gibson A, Chaudhary N, Olver J. Idiopathic orbital inflammation with extensive intra- and extracranial extension presenting as 6th nerve palsy-a case report and literature review. *Orbit.* 2008;27 (6):458-61.
17. Mahr MA, Salomao DR, Garrity JA. Inflammatory orbital pseudotumor with extension beyond the orbit. *Am J Ophthalmol.* 2004 Sep; 138 (3):396-400.
18. Lin PW, Lin HC, Tsai CK. Radiology quiz case 1. Sinonasal idiopathic inflammatory pseudotumor (IIP) with orbital invasion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Aug;136 (8):836, 838.
19. Mangiardi JR, Har-El G. Extraorbital skull base idiopathic pseudotumor. *Laryngoscope.* 2007 Apr;117 (4):589-94.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

Abril

9- 16 Honolulu, HI (USA)

63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology
Información: American Academy of Neurology
Tel: (800) 879-1960 (U.S.);
(651) 695-2717 (International)
e-mail: memberservices@aan.com
http://www.aan.com

9- 14 Denver, CO (USA)

American Association of Neurological Surgeons (AANS) 79th Annual Meeting
Información: AANS
Tel: (888) 566 2267; fax: (847) 378 0629
e-mail: aansam@aans.org
http://www.aans.org

29-Mayo 1 Seoul, Korea

6th World Congress World Institute of Pain - WIP
Información: Kenes International
1-3 Rue de Chantepoulet
PO Box 1726
CH-1211 Geneva 1 Switzerland
Tel: + 41 22 908 0488;
fax: + 41 22 732 2850
e-mail: wip@kenes.com
http://www.kenes.com/wip

Mayo

28-31 Lisboa, Portugal

21st Meeting of the European Neurological Society
Información: European Neurological Society Association House
P.O. Box, 4002 Basel, Switzerland
Tel: +41 61 691 51 11;
fax: +41 61 686 77 88
e-mail: info@ensinfo.org
http://www.ensinfo.org

Junio

5- 9 Toronto, Canada

The Movement Disorder Society's International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders
Información: The Movement Disorder Society
555 E. Wells Street, Suite 1100
Milwaukee, WI 53202
Tel: 414-276-2145; fax: 414-276-3349
http://www.movementdisorders.org

15-17 Vancouver, Canada

Canadian Congress of Neurological Sciences Annual Scientific Meeting
Información: Conference Secretariat
The Canadian Congress of Neurological Sciences
7015 Mcleod Trail SW, Suite 709
Calgary, AB T2H 2K6, Canada
Tel: (403) 229-9544; fax: (403) 229-1661
e-mail: web@ccns.org
http://www.ccns.org

23-26 Berlin, Alemania

15th Congress of the International Headache Society
Información: Kenes International
1-3 Rue de Chantepoulet PO Box 1726
CH-1211 Geneva 1 Switzerland
Tel: + 41 22 908 0488;
fax: + 41 22 732 2850
e-mail: wip@kenes.com
http://www.kenes.com/ih2011

Julio

16-21 Paris, Francia

International Conference on Alzheimer's Disease 2011
Información: Alzheimer's Association
225 North Michigan Avenue, Suite 1700
Chicago, Illinois 60601-7633
Tel: (312) 335-5790
e-mail: icad@alz.org
http://www.alz.org/icad

September

10-13 Budapest, Hungría

15th Congress of the European Federation of Neurological Societies
Información: EFNS
Queries: EFNS Head Office
Breite Gasse 4-8
1070 Vienna, Austria
Tel: +43 1 889 05 03
e-mail: headoffice@efns.org
http://bit.ly/dSQWps

14-17 San Francisco, CA (USA)

American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine (AANEM)
58th Annual Meeting
http://www.aanem.org/Meetings
25- 28 San Diego, CA (USA)
136th American Neurological Association Annual Meeting
Información: ANA 5841 Cedar Lake Road
Suite 204
Minneapolis, MN 55416
Tel: (952) 545-6284
http://www.aneuroa.org

Octubre

1-6 Washington, DC (USA)

61st Congress of Neurological Surgeons
Información: Congress of Neurological Surgeons
10 North Martingale Road, Suite 190
Schaumburg, IL 60173
Phone: 847 240 2500
e-mail: info@ICNS.org
http://www.neurosurgeon.org/meetings

13-16 Beijing, China

The 5th World Congress on Controversies in Neurology:

Life Course Related Conditions (CONy) - Asia Pacific
http://comtecmed.com/cony/2011

20-23 Riga, Letonia

7th International Congress on Vascular Dementia
Información: Kenes International
1-3 Rue de Chantepoulet
PO Box 1726
CH-1211 Geneva 1 Switzerland
Tel: + 41 22 908 0488;
fax: + 41 22 732 2850
e-mail: vascular@kenes.com
http://www.kenes.com/vascular

26-29 Savannah, GA (USA)

40th Annual Meeting of the Child Neurology Society
Información: CNS National Office
1000 West County Road E, Suite 290
Saint Paul, MN 55126
Tel: (651) 486-9447; fax: (651) 486-9436
e-mail: nationaloffice@childneurologysociety.org
http://www.childneurologysociety.org

Noviembre

12-16 Washington, DC (USA)

Annual Meeting of the Society for Neuroscience
Información: Society for Neuroscience
1121 14th Street, NW, Suite 1010
Washington, DC 20005
Tel: (202) 962-4000; fax: (202) 962-4941
e-mail: info@sfn.org
http://www.sfn.org

Diciembre

2- 16 Baltimore, MD (USA)

American Epilepsy Society Annual Meeting
Información: American Epilepsy Society (AES)
342 North Main Street
West Hartford, CT 06117-2507
Tel: (860) 586-7505
e-mail: info@aesnet.org

