

Editorial

- 9 La formación de los neurólogos del siglo 21.
Enrique Díaz-Calderón.

Artículos Originales

- 10 Tamaño de muestra a considerarse en un estudio de resonancia magnética funcional (RMF) con un equipo de resonancia magnética de 1.5 T.
Daniel Fernando Aguirre Reyes.
- 15 Raíz conjunta lumbo sacra simulando hernia discal.
Bernardo Boleaga-Durán, Eduardo Guzmán Nuñez.
- 19 Análisis demográfico comparativo de pacientes adultos con y sin enfermedad neurológica que asisten a una consulta externa de neurología en Guayaquil, Ecuador.
Victor J. Del Brutto, Oscar H. Del Brutto.
- 24 Sistema de Actividades para la Compensación del Déficit Motor de las Habilidades Manipulativas en Pacientes con Parálisis Cerebral Adulta.
Grethel Ortiz Antón, Katia Cepero Ávila, Reinaldo Gómez Pérez, Mercedes Caridad Crespo Moinelo, Lissette Morales de la Cruz
- 29 Adaptación del test de colores y palabras de Stroop: su importancia en la detección precoz de los déficits en las funciones ejecutivas.
Sara Margarida Soares Ramos Fernandes, Juan Luis Sánchez Rodríguez, Carlos Fernandes da Silva.
- 37 The value of adding transcutaneous neuromuscular electrical stimulation (VitalStim) to traditional therapy for post-stroke dysphagia: A randomized controlled study.
Lejun Li, Junxiang Yin, Yongtao Shen, Benyu Qiao, Yumei Li, Jiong Shi.
- 43 Intervención neurolingüística en la respiración y la voz en pacientes con lesiones estáticas encefálicas portadores de trastornos disártricos.
Mayda Nelía López-Hernández, Yarelys Castellanos-Vargas, Yanely Real-González, Niurka Armenteros-Herrera, Mercedes González-Murgado, Neivis Torriente-Herrera, Yohandra Herrera-Díaz, Reinaldo Gómez-Pérez.
- 49 Trastornos del sueño: conocimiento de apnea obstructiva del sueño en médicos no neurólogos y su manejo perioperatorio.
Andrea Lubkov Guzmán, Sofía Garcés Narváez, Iván Cherrez Ojeda.
- 55 The impact of rheumatoid arthritis in neuropsychology, depression and anxiety. A case-control study, with 90 Portuguese female subjects.
Luis Alberto Coelho Rebelo Maia.

Artículos de Revisión

- 61 Esclerosis Lateral Amiotrófica: Criterios de El Escorial y la Electro-miografía en su Temprano Diagnóstico.
Miriam Bucheli, Mauricio Campos, Diana Bermudes, Jean Chuquimarca, Katherin Sambache, Katie Cheverrez, Jonathan Niato, Johana Montalvo, Andrés Andino, Cristian Calero M., Pilar Guerrero.
- 69 El estrés crónico, ¿factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer?
Mary García-Acero, Mauricio Avila-Guerra, Cristina Blanco, Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Bryann Avendaño, David Casillimas.
- 78 Neurobiología del estrés agudo y crónico: Su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria.
Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Mary García-Acero, Pamela Franco.
- 91 Consideraciones en la monitorización intraoperatoria del nervio facial.
Luisa Fernanda Guzmán Molano, Carlos Humberto Guinand Vives, Juan Carlos Luque Suarez, Antonio Meza Gaviria.
- 96 Disfagia en el paciente con enfermedad cerebrovascular.
Guillermo Antonio Orozco-Benavides, Érika Fernanda Garrido-Barriga, Víctor Ezequiel Paredes-González.

Reportes de Casos Clínicos

- 102 Demencia y parkinsonismo como síntomas iniciales en un paciente con SIDA.
Fernando Alarcón, Robert Salinas, Mayra Morales.
- 106 Enfermedad de Osler-Weber-Rendu y neuroinfección: a propósito de un caso.
Patricio Emilio Abad, Gonzalo Dueñas, Alejandra Carrillo-Fierro.
- 111 Epilepsia parcial benigna atípica de la infancia: presentación de un caso peculiar y revisión de la bibliografía.
Antonio Díaz-Negrillo.
- 115 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura.
Javier Sánchez Espinoza, Mirella Centanaro Valencia, Julio Kuon Yeng Facuy, Shirley Lucero Salazar, Tyrone Lara Medina.

Revista Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL



Publicación Oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Neurología, de la Liga Ecuatoriana Contra la Epilepsia y de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular



Vol. 21 N° 1-3 • 2012 • ISSN 1019-8113
www.medicosecuador.com/revecuatneurolog

SYNCHROMED II



Bomba de infusión de droga intratecal para tratamiento
de espasticidad y dolor crónico.

Guayaquil: Av. José Santiago Castillo #17-18 y Justino Cornejo
Kennedy Norte. PBX: (593-4) 2568212 Fax: (593-4) 2303761.
P.O. Box 09-01- 4302

Quito: Av. Shyris N 36-188 y Naciones Unidas, Edificio Shyris Park
piso 5. Oficina 511. Teléfono: (593-2) 2926168 Fax: (593-2) 2926169

Portoviejo: Av. Manabí y Callejón Robles, Edificio Medical Plaza piso
2. Oficina 226. Teléfono: (593-5) 2638476

INVIMEDIC



La calma esperada llegó con seguridad

EN DOLOR NEUROPÁTICO, FIBROMIALGIA
ANSIEDAD Y EPILEPSIA

4 Presentaciones
Marcan la diferencia

**Medicamentos
confiables y accesibles**

Para información comuníquese a Laboratorios Roemmers S. A.
Alpallana N° 289 y Av. Diego de Almagro, Ed. Alpallana, Piso 2.
Tel.: 2508 734 al 741. Quito- Ecuador.

Pensado en el valor de la salud...

Eficacia, comodidad y seguridad en el tratamiento de:

- Dolor neuropático
- Fibromialgia
- Ansiedad generalizada
- Epilepsia

LA PRIMERA PREGABALINA CON CUATRO PRESENTACIONES

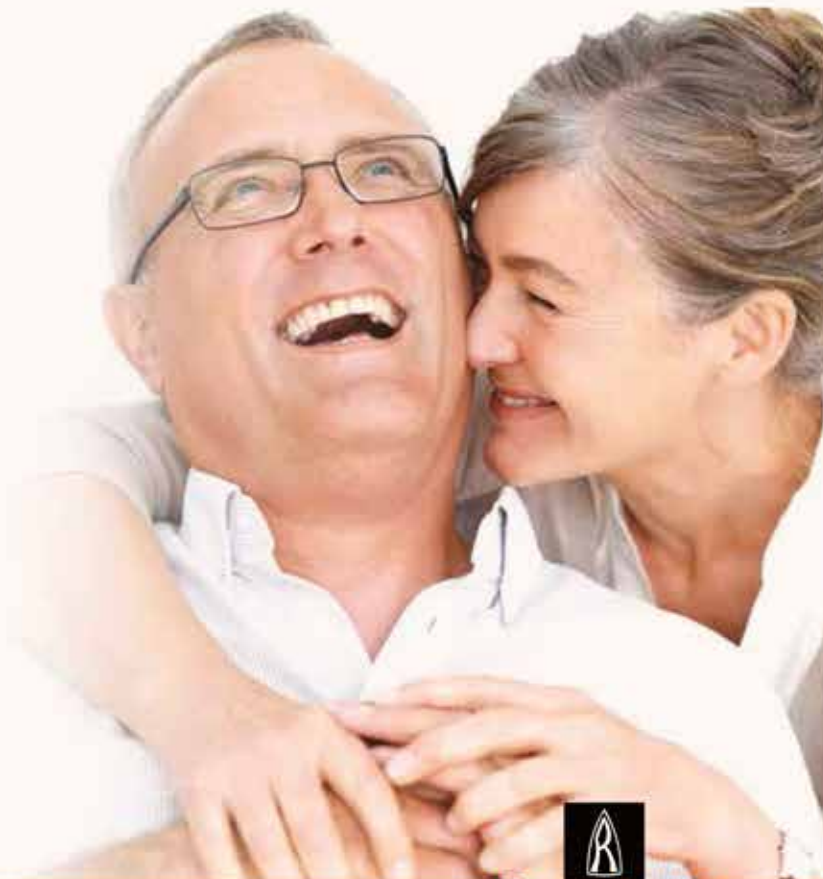


Por un mundo más verde

CONCIENCIA POR LA VIDA

MENUIX[®]
RASAGILINA

Primer antiparkinsoniano
que enlentece la evolución de
la enfermedad



Suma **Eficacia**

Único con probada eficacia en etapas avanzadas de la Enfermedad de Alzheimer como monoterapia o en combinación con anticolinesterásicos. (1,2,3)

Suma **Protección**

El antagonismo de memantina sobre los receptores NMDA provee **NEUROPROTECCIÓN** en cada estadio del curso de la enfermedad.

Suma **Seguridad**

Sin diferencias clínicamente relevantes vs. placebo. (1,2,3,6,7)

Muy baja probabilidad de interacciones farmacocinéticas (combinable con otros fármacos). (1,2,3,4,5,6)

Suma **Adherencia**

Excelente perfil de seguridad y tolerabilidad (no demostró diferencias en las tasas de abandono vs. placebo). (2,3,4,5,6)

Reduce la tasa de institucionalización y la dependencia de los cuidadores.

- (1) Rogawski MA, Wenk GL. The Neuropharmacological Basis for the Use of Memantine in the Treatment of Alzheimer's Disease. CNS Drugs Reviews, Vol.9, Nº3 275-308, 2003.
- (2) Scarpini E, Scheltens P, Fekelman H. Treatment of Alzheimer's Disease: current status and new perspectives. Review. The Lancet Neurology 2003; 539-47.
- (3) Tariot P, Farlow M, Grossberg G, Graham S, McDonald S. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's Disease already receiving donepezil. JAMA 2004 Vol.291, Nº 3.
- (4) Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Mobius H. Memantine in Moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 1333-41.
- (5) Danysz W, Parsons C. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatic and neuroprotective treatment of Alzheimer's Disease. Int J Geriatric Psychiatry 2003; 18:23-32.
- (6) Cummings JL. Alzheimer's Disease Review Article. N Engl J Med 351;1, 2004.



Eutebrol[®]
memantina 10 mg

la suma de las partes

MEDICAMENTA ECUATORIANA S.A.
Filial de TECNOFARMA S.A. INTERNACIONAL



Medicamenta Ecuatoriana S.A. - Vía Bolívar 1346 - QUITO - TEL: 22511111
E-mail: info@medicamentaecuadoriana.com.ec
www.medicamentaecuadoriana.com.ec
TECNOFARMA S.A. - Vía Bolívar 1346 - QUITO - TEL: 22511111



1-800
Saludable
725834

Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 21, Nº 1-3, 2012 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 (2011-2013)

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

Directiva LECE (2011-2013)

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

Corrección de Textos

Valeria Santibáñez Briones

Diseño Editorial

Director de Arte: José Daniel Santibáñez
Diseño y Diagramación:
Daniela Santibáñez

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 formación de los neurólogos del siglo 21.

Enrique Díaz Calderón.

Artículos Originales

10 Tamaño de muestra a considerarse en un estudio de resonancia magnética funcional (RMF) con un equipo de resonancia magnética de 1.5 T.

Daniel Fernando Aguirre Reyes.

15 Raíz conjunta lumbo sacra simulando hernia discal.

Bernardo Boleaga-Durán, Eduardo Guzmán Nuñez.

19 Análisis demográfico comparativo de pacientes adultos con y sin enfermedad neurológica que asisten a una consulta externa de neurología en Guayaquil, Ecuador.

Victor J. Del Brutto, Oscar H. Del Brutto.

24 Sistema de Actividades para la Compensación del Déficit Motor de las Habilidades Manipulativas en Pacientes con Parálisis Cerebral Adulta.

Grethel Ortiz Antón, Katia Cepero Ávila, Reinaldo Gómez Pérez, Mercedes Caridad Crespo Moinelo, Lissette Morales de la Cruz

29 Adaptación del test de colores y palabras de stroop: su importancia en la detección precoz de los déficits en las funciones ejecutivas.

Sara Margarida Soares Ramos Fernandes, Juan Luis Sánchez Rodríguez, Carlos Fernandes da Silva.

43 Intervención neurolingüística en la respiración y la voz en pacientes con lesiones estáticas encefálicas portadores de trastornos disártricos.

Mayda Nelia López-Hernández, Yarelys Castellanos-Vargas, Yanely Real-González, Niurka Armenteros-Herrera, Mercedes González-Murgado, Neivis Torriente-Herrera, Yohandra Herrera-Díaz, Reinaldo Gómez-Pérez.

49 Trastornos del sueño: conocimiento de apnea obstructiva del sueño en médicos no neurólogos y su manejo perioperatorio.

Andrea Lubkov Guzmán, Sofía Garcés Narváez, Iván Cherrez Ojeda.

55 El impacto de la artritis reumatoide en la neuropsicología, la depresión y la ansiedad. Estudio de caso control con 90 mujeres portuguesas.

Luis Alberto Coelho Rebelo Maia.

Artículos de Revisión

61 Esclerosis Lateral Amiotrófica: Criterios de El Escorial y la Electromiografía en su Temprano Diagnóstico.

Miriam E. Bucheli, Mauricio Campos, Diana B. Bermudes, Jean P. Chuquimarca, Katherin Sambache, Katie Cheverrez, Jonathan F. Niato, Johana Montalvo, Andrés Andino, Cristian Calero M., Pilar Guerrero.

69 El estrés crónico, ¿factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer?

Mary García-Acero, Mauricio Avila-Guerra, Cristina Blanco, Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Bryann Avedaño, David Casilimas.

78 Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria.

Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Mary García-Acero, Pamela Franco.

91 Consideraciones en la monitorización intraoperatoria del nervio facial.

Luisa Fernanda Guzmán Molano, Carlos Humberto Guinand Vives, Juan Carlos Luque Suarez, Antonio Meza Gaviria.

96 Disfagia en el paciente con enfermedad cerebrovascular.

Guillermo Antonio Orozco-Benavides, Érika Fernanda Garrido-Barriga, Víctor Ezequiel Paredes-González.

Reportes de Casos Clínicos

102 Demencia y Parkinsonismo como síntomas iniciales en un paciente con SIDA.

Fernando Alarcón, Robert Salinas, Mayra Morales.

106 Enfermedad de Osler-Weber-Rendu y Neuroinfección: a propósito de un caso.

Patricio Emilio Abad, Gonzalo Dueñas, Alejandra Carrillo-Fierro.

111 Epilepsia parcial benigna atípica de la infancia: presentación de un caso peculiar y revisión de la bibliografía.

Antonio Díaz-Negrillo.

115 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura.

Javier Sánchez Espinoza, Mirella Centanaro Valencia, Julio Kuon Yeng Facuy, Shirley Lucero Salazar, Tyrone Lara Medina.

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 **21st century neurology training.**
Enrique Díaz Calderón.

Original Articles

- 10 **Sample size in functional resonance imaging with 1.5 T equipment.**
Daniel Fernando Aguirre Reyes.
- 15 **Lumbosacral joined root mimicking herniated disc.**
Bernardo Boleaga-Durán, Eduardo Guzmán Nuñez.
- 19 **Demographic comparative analysis of adult patients with and without neurologic disease who assist to ambulatory neurologic consultation in Guayaquil, Ecuador.**
Victor J. Del Brutto, Oscar H. Del Brutto.
- 24 **System activities to compensate for the motor deficit of manipulative skills in patients with adult cerebral palsy.**
Grethel Ortiz Antón, Katia Cepero Ávila, Reinaldo Gómez Pérez, Mercedes Caridad Crespo Moinelo, Lissette Morales de la Cruz
- 29 **Stroop color and word test adaptation: its importance in early detection of executive function deficits.**
Sara Margarida Soares Ramos Fernandes, Juan Luis Sánchez Rodríguez, Carlos Fernandes da Silva.
- 43 **Neurolinguistic intervention in breathing and voice of patients of brain lesions with dysarthria.**
Mayda Nelía López-Hernández, Yarelys Castellanos-Vargas, Yanelly Real-González, Niurka Armenteros-Herrera, Mercedes González-Murgado, Neïvis Torriente-Herrera, Yohandra Herrera-Díaz, Reinaldo Gómez-Pérez.
- 49 **Obstructive sleep apnea knowledge in non neurologist physicians and its perioperative management.**
Andrea Lubkov Guzmán, Sofía Garcés Narváez, Iván Cherrez Ojeda.
- 55 **The impact of rheumatoid arthritis in neuropsychology, depression and anxiety. A case-control study, with 90 portuguese female subjects.**
Luis Alberto Coelho Rebelo Maia.

Review Articles

- 61 **Amyotrophic lateral sclerosis: El Escorial criteria and elec-**

tromyography in its early diagnosis.

- Miriam E. Bucheli, Mauricio Campos, Diana B. Bermudes, Jean P. Chuquimarca, Katherin Sambache, Katie Cheverrez, Jonathan F. Niato, Johana Montalvo, Andrés Andino, Cristian Calero M., Pilar Guerrero.*
- 69 **Chronic stress, risk factor for Alzheimer's disease?**
Mary García-Acero, Mauricio Avila-Guerra, Cristina Blanco, Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Bryann Avedaño, David Casilimas.
- 78 **Acute and chronic stress biology: its effect on hypothalamus-hypophysis-adrenal axis and memory.**
Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Mary García-Acero, Pamela Franco.
- 91 **Facial nerve intraoperative monitoring considerations.**
Luisa Fernanda Guzmán Molano, Carlos Humberto Guinand Vives, Juan Carlos Luque Suarez, Antonio Meza Gaviria.
- 96 **Dysphagia in the cerebrovascular disease patient.**
Guillermo Antonio Orozco-Benavides, Érika Fernanda Garrido-Barriga, Víctor Ezequiel Paredes-González.

Case Reports

- 102 **Dementia and parkinsonism as initial symptoms in an AIDS patient.**
Fernando Alarcón, Robert Salinas, Mayra Morales.
- 106 **Osler Weber Rendu disease and nervous system infection: case report.**
Patricio Emilio Abad, Gonzalo Dueñas, Alejandra Carrillo-Fierro.
- 111 **Atypical benign partial epilepsy in childhood: case report and literatura review.**
Antonio Díaz-Negrillo.
- 115 **Creutzfeldt-Jakob disease. Case report and literatura review.**
Javier Sánchez Espinoza, Mirella Centanaro Valencia, Julio Kuon Yeng Facuy, Shirley Lucero Salazar, Tyrone Lara Medina.

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.

NUEVAS NORMAS PARA 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 deben ser enviados al correo electrónico de la Revista Ecuatoriana de Neurología: revecuatneuro@gmail.com. Los trabajos aceptados lo serán bajo 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 la Revista Ecuatoriana de Neurología.

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 Contra la Epilepsia.

Los autores deben ajustarse a las siguientes normas en la preparación de manuscritos:

A. Los manuscritos deben ser realizados en *Microsoft Word*. Se debe enviar el documento junto con las tablas y figuras correspondientes al correo electrónico: revecuatneuro@gmail.com.

B. La página inicial debe 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 de que se desee incluirlo— serán unidos por un guión.

C. Los Artículos Originales deben incluir, en la 2da. página, un resumen de 200 palabras o menos, en el que se enfatice el objetivo del trabajo, sus resultados y las conclusiones principales. El resumen debe ser enviado en español e inglés. Los trabajos de revisión y los reportes de casos clínicos también deben tener un resumen, cuya extensión dependerá de la tamaño del manuscrito.

D. Los Artículos Originales deben tener las siguientes secciones: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. Su longitud debe ser no mayor a 30.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos. Se pueden incluir un máximo de 6 figuras y 3 tablas.

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. Su longitud debe ser no mayor a 20.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos —hasta 3 figuras y 2 tablas.

El formato de **los Trabajos de Revisión** queda a libre criterio de los autores, pero con una extensión máxima de 40.000 caracteres, incluyendo espacios, título, resumen, tablas, pies de figuras y anexos. Se aceptarán hasta 6 figuras y 3 tablas.

E. Las Cartas al Editor son bienvenidas. Deben ser escritas a doble espacio, y no mayor 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 deben ser incluidas en una página aparte, numeradas consecutivamente de acuerdo a su ubicación en el texto. Deben llevar a un pie explicativo conciso. Se evitará el exceso de tablas, evitando repetir en el texto lo que se exprese en ellas. **Si las tablas han sido hechas en Excell, deben adjuntarse, también, los documentos originales.**

G. Los gráficos y fotografías deben ser enviados por separado, en formato JPEG o EPS, y en alta resolución (300 dpi) —*nunca deben estar incluidos en el documento de Microsoft Word*—, en un tamaño no menor a 10 cm de ancho, y deben estar claramente identificadas con el número de la figura y la leyenda correspondiente. **Si los gráficos han sido realizados en Excell, deben adjuntarse, también, los documentos originales.**

Los pies de foto deben estar en un documento separado de *Microsoft Word*. Se recomienda utilizar únicamente aquellas fotografías que contribuyan significativamente al texto. Las fotografías en 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 deben ser escritas en una página aparte, a doble espacio, y estar 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, Víctor M. *Principles of Neurology*, 3rd Ed, New York: McGraw-Hill, 1986.

I. Los trabajos recibidos deben ajustarse a las normas arriba descritas; de lo contrario, serán devueltos. Una vez que cumplan 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 las figuras de dicho manuscrito. Los autores cuyos manuscritos sean aceptados para publicación deben firmar un *Certificado de Transferencia de Derechos de Autor*, que será enviado por el Comité Editorial de la revista.

La Formación de los Neurólogos del Siglo 21

“Educar es preparar al hombre para la vida” - Jose Martí

Sin lugar a dudas, la medicina es la más noble de todas las profesiones. Eso hace que el médico deba ser un miembro selecto de la población, no sólo por su capacidad intelectual y por sus conocimientos, sino también porque debe poseer altos valores éticos y humanos.

A la luz de lo anterior y al ser una especialidad médica que evoluciona vertiginosamente (básicamente por el acelerado desarrollo tecnológico e informático que caracteriza al mundo), la Neurología nos obliga a estar en continuo proceso de aprendizaje. Esa sola circunstancia hace impostergable que nos preguntemos, si los actuales programas de postgrado para los residentes de neurología deberían ser reformados.

Tomemos en cuenta, además, que muchas enfermedades neurológicas, como la enfermedad cerebrovascular, la epilepsia, la demencia, la enfermedad de Parkinson, las cefaleas, entre otras, dada la incidencia que tienen, constituyen problemas de salud pública y demandan que se realicen cambios en la formación de los nuevos residentes de neurología.

¿Cuánto han cambiado los sistemas educativos y los planes y programas de postgrado en neurología, en las últimas décadas?

Creo que tales sistemas, planes y programas ameritan cambios. Vivimos en los tiempos de la medicina basada en evidencias. Es hora de enseñar más neurología en el mismo tiempo. Hay que olvidarse de las clases magistrales de antaño e insistir más en la docencia junto a la cabecera del paciente; insistir en “rounds” de temas específicos, dar guías diagnósticas actualizadas, manejar criterios de tratamientos unificados y aceptados por instituciones científicas internacionales reconocidas. Hay que alcanzar la mejor docencia para los residentes de neurología, y hay que evitar a toda costa el uso de

programas percederos, carentes de proyección preventiva, de clínica y de investigación. La investigación debe generar conocimientos que repercutan en mejores tratamientos para el paciente.

En un país como el Ecuador, en el que hay carencia de neurólogos, es inconcebible que no existan postgrados de neurología, no los hay desde hace varios años. Deberíamos exigir su reapertura con un plan de estudios y sílabos ajustados a la medicina y a la neurología de esta época.

La piedra angular de todo servicio de neurología moderno es la organización y la ejecución de un muy buen programa de Residencia, que, además de estar inserto en un ambiente de aprendizaje y trabajo, incluya rotaciones en las diversas unidades que haya: epilepsia, trastornos del sueño, neuromuscular, movimientos anormales, neuroradiología, etcétera. Así es como se podría garantizar la formación integral que el nuevo neurólogo requiere. Y ello trae consigo el deber de todo Hospital Docente del país, de dar todo el apoyo indispensable y toda la colaboración necesaria para la ejecución de los programas docentes, que, de otra parte y en poco tiempo, elevarán el nivel científico de dichos hospitales, pero sobre todo redundarán en beneficio del paciente.

Los fundamentos, la inspiración y la responsabilidad que se pongan a la reforma, deberán ser la mejor motivación para que, en 3 o 4 años, los nuevos residentes se transformen en los nuevos neurólogos del siglo 21, formados por especialistas ecuatorianos.

Dr. Enrique Díaz Calderón
Past Presidente Sociedad Ecuatoriana de Neurología
enridiazcalderon@gmail.com

Tamaño de Muestra a Considerarse en un Estudio de Resonancia Magnética Funcional (RMF) con un Equipo de Resonancia Magnética de 1.5 T.

Daniel Fernando Aguirre Reyes

Resumen

Este trabajo presenta un análisis de las herramientas y consideraciones necesarias para desarrollar investigación a nivel cerebral utilizando resonancia magnética funcional en un equipo de resonancia magnética con un campo de 1.5 T. Se presenta el tamaño de la muestra a usarse y el tiempo de tarea necesario para la presentación de resultados.

Palabras clave: Procesamiento digital de imágenes, resonancia magnética funcional, tamaño de muestra, resonador magnético, 1.5 Teslas.

Abstract

This work presents an analysis of the necessary tools and special considerations to develop investigation in brain using fMRI with a magnetic resonator of 1.5 T field. This work presents the sample size and the necessary task time to use for showing results.

Keywords: Digital image processing, functional magnetic resonance, sample size, 1.5 Tesla magnetic resonance.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

Desde el nacimiento del análisis estadístico han surgido preguntas acerca de cuál es el tamaño de la muestra necesario para dar una respuesta estadísticamente fuerte y de esa manera obtener una inferencia o conclusión lo suficientemente aceptable.¹

Existen tablas estadísticas ya elaboradas² por medio de las cuales se puede determinar el tamaño de la muestra (N) considerando variables diversas como: tamaño del efecto (Eff.), poder estadístico (1- β), nivel de confianza (1- α), probabilidad de error Tipo I (α), y, probabilidad de error Tipo II (β).

En la Tabla 1 se indica el tamaño de la muestra para algunas pruebas y con valores de las variables nombradas para una potencia estadística del 80%, tamaño del efecto (Eff.) con valores específicos de 0.1 (small), 0.3 (medium) y 0.5 (large), y, valor α de 0.01, 0.05, y 0.1.

En la actualidad existe el cuestionamiento de si la investigación desarrollada a nivel cerebral puede ser elaborada con un equipo de un campo magnético de 1.5 T a diferencia de las desarrolladas con equipos comerciales de mayor teslaje (3 T).

Lo que se pretende enfocar en este trabajo son las consideraciones necesarias que se deben tomar para hacer investigación con un equipo de 1.5 T y presentar las diferencias con relación a un equipo de 3 T.

Materiales y métodos

Las variables estadísticas con las que se va a trabajar son las siguientes: N es el tamaño de la muestra, y corresponde al número de personas, sujetos o pacientes que participarán del experimento. Potencia estadística, cuyo valor mínimo para ser importante se sugiere es 0.82, y es igual a $1 - \beta$. La probabilidad de cometer un error tipo 1 o α , cuyo valor máximo aceptables es 0.2, quiere decir que es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H0) cuando ésta es verdadera (por ejemplo: H0= El paciente está sano. Al cometer este error, se afirma que el paciente está enfermo cuando éste se encuentra sano) Es equivalente a un resultado falso positivo. La probabilidad de cometer un error tipo 2 o β , cuyo valor aceptable es desde 0.05 hasta 0.2, quiere decir que es la probabilidad de que este error se cometa. Este error ocurre cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula siendo ésta falsa en la población. Es equivalente a la probabilidad de encontrar un falso negativo.

MSc. Física Médica
Universidad Técnica Particular de Loja
Av. Marcelino Champagnat, San Cayetano Alto s/n, C.P. 11-01-608,
Loja, Ecuador
daguirre1@utpl.edu.ec

Correspondencia:
MSc. Física Médica
Universidad Técnica Particular de Loja
Av. Marcelino Champagnat, San Cayetano Alto s/n, C.P. 11-01-608,
Loja, Ecuador
E-mail: daguirre1@utpl.edu.ec

Tabla 1. Tamaño de la muestra para potencia estadística del 80%, tamaño del efecto (Eff.) con valores específicos de 0.1 (small), 0.3 (medium) y 0.5 (large), y, valor α de 0.01, 0.05, y 0.1²

N for small, medium and large ES at Power = 0.80 for $\alpha = 0.01, 0.05, \text{ and } 0.10$									
Test	α								
	0.01			0.05			0.10		
	Sm	Med	Lg	Sm	Med	Lg	Sm	Med	Lg
1. m_A vs m_B for independent means.	586	95	38	393	64	26	310	50	20
2. Significance of product moment r	1163	125	41	783	85	28	617	68	22
3. r_A vs r_B for independent r_s .	2339	263	96	1573	177	66	1240	140	52
4. $P = 0.05$ and the sign test	1165	127	44	783	85	30	616	67	23
5. P_A vs P_B for independent proportions.	584	93	36	392	63	25	309	49	19
6. χ^2 Chi-square for goodness of fit and contingency									
1 df	1168	130	38	785	87	26	618	69	25
2 df	1388	154	56	964	107	39	771	86	31
3 df	1546	172	62	1090	121	44	880	98	35
4 df	1675	186	67	1194	133	48	968	108	39
5 df	1787	199	71	1293	143	51	1045	116	42
6 df	1887	210	75	1362	151	54	1113	124	45
7. ANOVA One way analysis of variance									
2g ^a	586	95	38	393	64	26	310	50	20
3g ^a	464	76	30	322	52	21	258	41	17
4g ^a	388	63	25	274	45	18	221	36	15
5g ^a	336	55	22	240	39	16	193	32	13
6g ^a	299	49	20	215	35	14	174	28	12
7g ^a	271	44	18	195	32	13	159	26	11
8. Multiple and multiple partial correlation									
2k ^b	698	97	45	481	67	30			
3k ^b	780	108	50	547	76	34			
4k ^b	841	118	55	599	84	38			
5k ^b	901	126	59	645	91	42			
6k ^b	953	134	63	686	97	45			
7k ^b	998	141	66	726	102	48			
8k ^b	1039	147	69	757	107	50			

Note: N = Sample size, ES = Population effect size, Sm = small, Med = medium, Lg = large, diff = difference, ANOVA = analysis of variance.
^aNumber of groups. ^bNumber of independent variables.

Para comprender más acerca del error tipo 1 y tipo 2, se debe considerar el significado de la hipótesis nula y la hipótesis alternativa. Hipótesis nula es lo que se desea comprobar, por ejemplo, “el paciente está sano.” La hipótesis alternativa (H1) es lo opuesto “el paciente NO está sano,” es decir, “el paciente está enfermo.” Rechazar la hipótesis nula quiere decir que se da por verdadera la hipótesis alternativa.

En la figura 1³ se muestra la diferencia que existe al tener una muestra pequeña (A) y una muestra grande (B). Considérese el umbral (threshold) como el nivel alfa. Cuando la muestra es menor existe menor área bajo la distribución de H1 en comparación con el área de la misma distribución cuando la muestra es mayor. A menor área menor probabilidad de rechazar la H0 si ésta es falsa.

Incrementando el tamaño de la muestra, la potencia aumenta debido a que el error estándar decrementa por la raíz cuadrada de N.³

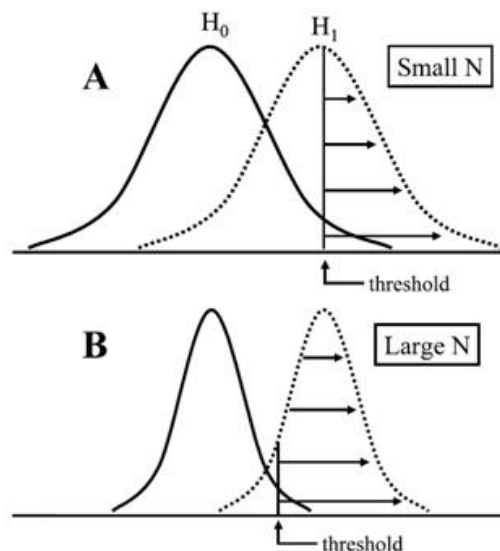


Figura 1. Diferencias en las áreas bajo la curva de una muestra menor (A) y una mayor (B).³

La relación señal/ruido (SNR) de una prueba de RMF es típicamente baja y es por esa razón que la prueba debe durar más tiempo ya que de esta forma se puede recolectar mayor información de la tarea desempeñada por el paciente o sujeto. El tiempo total de adquisición se encuentra entre 3 y 15 minutos tomándose volúmenes de tiempo entre 1 y 4 segundos. De acuerdo a Murphy,⁴ 1 minuto equivale a 30 puntos en el tiempo. Esto quiere decir que por cada uno de los 50 hasta 400 puntos en el tiempo, producto del tiempo total de adquisición, se crea una serie de tiempo por cada uno de los aproximadamente 120 000 voxels que conforman cada adquisición.

Resultados

De las pruebas realizadas por Desmond & Glover³ utilizando un equipo de 3 T General Electric (GE), los resultados obtenidos de entre un grupo de sujetos a quienes les aplicaron algunas tareas para medir la actividad cerebral, el resultado fue que el número necesario de sujetos que deben participar en un experimento es de 12, considerando un poder estadístico de 80% y una probabilidad de encontrar un error tipo 1 de 5%. Si se desea mantener la misma potencia estadística con un valor α menor al 5%, se debe doblar el tamaño de la muestra. Para el caso específico de un valor α de 0.000002 el número de sujetos es de 25.

Enfocándonos en el área de neuroimagen, la hipótesis nula (H_0) indica que ninguna señal es esperada, a diferencia de la hipótesis alternativa (H_A o H_1) que indica que se espera activación en algunas zonas cerebrales.

En el trabajo desarrollado por Hayasaka,⁵ se considera un equipo GE de 1.5 T en donde participan 41 sujetos respondiendo a cierta tarea específica de donde se tomaron 5 de los mapas resultantes de forma aleatoria e hicieron análisis de acuerdo a la capacidad de detección en diferentes zonas. En respuesta a esta actividad determinaron que la actividad cerebral a nivel cerebral con una potencia del 80%, el número de sujetos necesarios es de 12, y si se desea trabajar con regiones de interés (ROI), es decir, análisis focalizado, el número de sujetos es de 7. Hablando de mapas cerebrales desarrollados considerando el tamaño del efecto, el número de sujetos participantes varía desde 13 hasta 15. Esto para el uso de una estadística corregida para campos Gaussianos, FWE (Family Wise Error) con un nivel de significancia $p < 0.05$.

En otro estudio realizado por Friston⁶ donde se considera un porcentaje de la población con cierta característica que los determina, el tamaño de la muestra responde a una curva donde participan el valor alfa o especificidad (probabilidad de encontrar un resultado positivo bajo la hipótesis nula de que el sujeto no muestra el efecto considerado) y el valor beta o sensibilidad (probabilidad de un resultado positivo bajo la hipótesis alternativa del que el sujeto muestre el efecto considerado).

En la figura 2 se considera una $p < 0.05$ para un valor alfa de 5% y un rango de valores beta desde 1, 0.9, 0.8, y 0.6.

Krasnow⁷ investigó las diferencias que existen entre RMF de 1.5 T y de 3 T. La diferencia encontrada es que la cantidad de actividad detectada en zonas específicas del cerebro por medio de un equipo de 1.5 T es menor en un 23% a la cantidad de actividad detectada utilizando un equipo de 3 T. Esto no desmiente ni descarta que ambos equipos detecten las zonas cerebrales tratadas de forma específica, sin embargo, la diferencia de actividad detectada entre ambos equipos varía.

En la figura 3 se muestra un análisis de estas diferencias en algunas zonas cerebrales como: giro frontal superior, giro frontal medio, giro frontal inferior parte opercular, giro frontal inferior parte triangular, giro frontal inferior parte orbital, corteza anterior cingulada, corteza inferior parietal, giro angular y cerebelo. Además se indica el umbral estadístico de Z donde se aprecian las diferencias de actividad en equipos de 3 y 1.5 Teslas.

Otra pregunta que existe en ésta área es cómo llegar a igualar una señal de un equipo de 3 T con un equipo de 1.5 T. Para lograrlo, se necesita de una relación temporal señal ruido mayor. En la figura 4 se puede apreciar los valores de la relación señal ruido (SNR) y la relación temporal señal ruido (TSNR) desarrollada por Murphy⁸ para equipos de diferente campo magnético: 1.5 T, 3 T y 7 T.

En la figura 4 se muestran valores en mm^3 . Estos valores se refieren a la resolución de la matriz y al tamaño del voxel. Estos a su vez están relacionados con el número de puntos en el tiempo (figura 5). En una tarea de RMF, 30 puntos en el tiempo son equivalentes a 1 minuto, 60 puntos en el tiempo son equivalentes a 2 minutos y 1800 puntos en el tiempo equivalen a 30 minutos de tarea.

La relación obtenida con SNR para el valor de TSNR obtenida en la figura 4, es llevada a la figura 5 en donde se puede utilizar el tamaño del efecto (Eff.) y de acuerdo a éste, determinar cuántos puntos en el tiempo se necesitan para lograr una tarea con el nivel de SNR deseado. Por ejemplo, al hacer una comparación para una resolución de 1 mm^3 entre un equipo de 1.5 T y uno de 3 T observamos en la figura 4 (TSNR vs SNR) que el valor de 3 T es de aproximadamente 30 para SNR y de 30 para TSNR. Si estos valores los llevamos a la figura 5 (TSNR vs N) para un tamaño de efecto (Eff.) del 1%, el valor de N es aproximadamente 160 puntos en el tiempo lo que llevaría a una tarea de 5.3 minutos. Ahora, queremos saber cuántos puntos en el tiempo se necesitan para obtener el mismo nivel de actividad para un equipo de 1.5 T. Tomando el valor de 1.5 T en la figura 4 (TSNR vs SNR) el valor de SNR es de aproximadamente 20 y el valor de TSNR es de aproximadamente 16. Si este valor de TSNR lo llevamos a la figura 5 (TSNR vs N) para un tamaño de efecto (Eff.) del 1%, el valor de N es aproximadamente 650 puntos en el

tiempo, lo que llevaría una tarea de 21.6 minutos. Esto nos lleva a la conclusión de que para obtener la misma cantidad de actividad de un equipo de 3 T con un equipo de 1.5 T la tarea debe ser aproximadamente 4 veces más larga.⁸

Esto se puede desarrollar para el caso en que se desee obtener la misma cantidad de actividad detectada. En la práctica esto no es tan estricto ni necesario como parece. Las zonas encontradas en el cerebro con ambos equipos son válidas, con la diferencia de que el equipo de mayor teslaje obtendrá una mayor cantidad de activación detectada en el tejido cerebral por medio de la técnica BOLD.

En la figura 6 se muestra las diferencias de detección de actividad en las regiones de la amígdala. Lo de color rojo corresponde a ambos equipos, lo de color púrpura no corresponde a ninguno de los dos, y lo que está en verde corresponde únicamente al equipo de 3 T.⁷

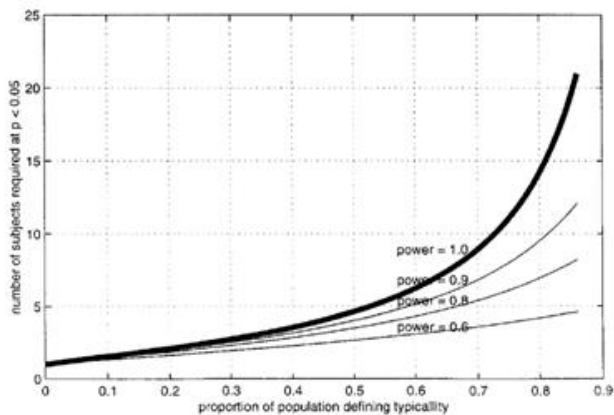


Figura 2. Relación entre el número de sujetos requeridos para una investigación en RMF considerando la proporción de la población que responde a cierta característica con diferentes valores de sensibilidad.⁶

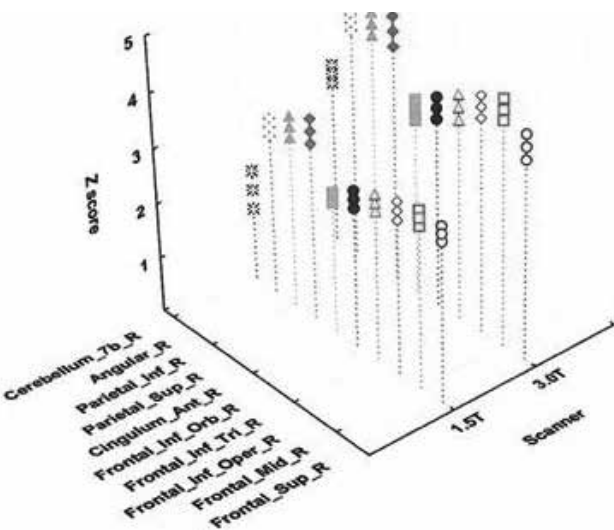


Figura 3. Diferencias de cantidad de actividad detectada entre un equipo de 1.5 T y uno de 3 T.⁷

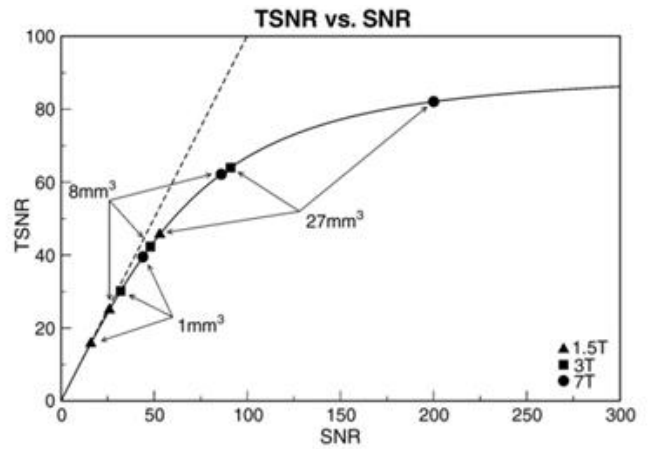


Figura 4. Relación señal / ruido temporal vs relación señal / ruido.⁸

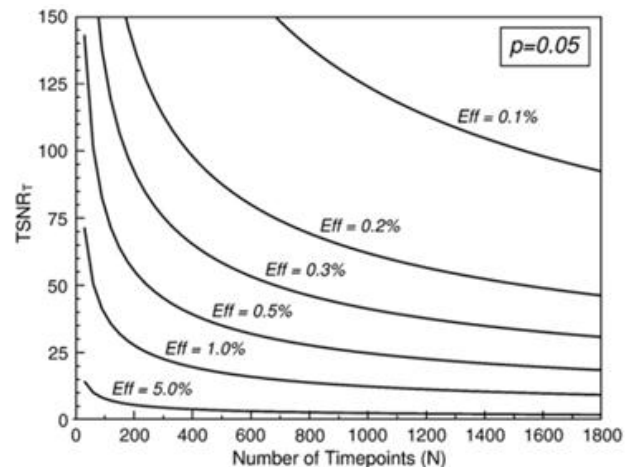


Figura 5. Relación señal / ruido temporal vs número de puntos en el tiempo.⁸

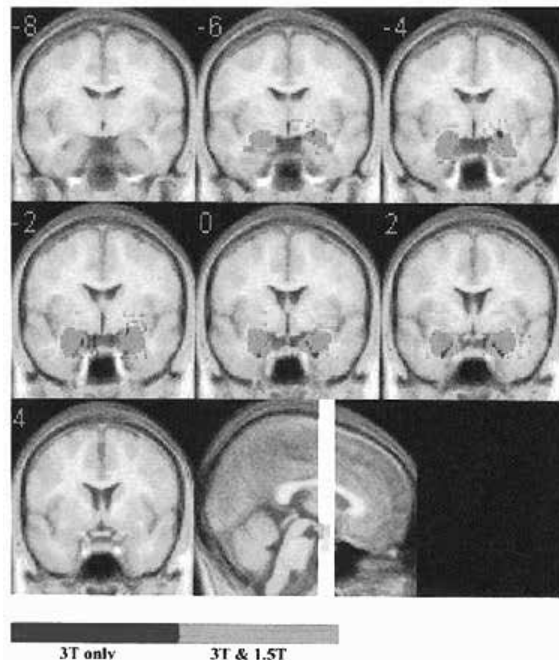


Figura 6. Actividad detectada de la amígdala. En rojo, ambos equipos. En verde, únicamente el equipo de 3 T. En púrpura, ninguno de los dos.⁷

Conclusiones

En base a estos estudios se puede determinar el tamaño de muestra de 16 sujetos para una tarea específica en RMF cuando hablamos de un equipo de 1.5 T. En el caso de hablar de investigaciones con equipos de 3 T, el tamaño de la muestra se ha fijado en 12 sujetos. El tiempo de la tarea está considerado alrededor de los 240 segundos especificando el número de volúmenes según sea el valor del tiempo de repetición (TR), tiempo de eco (TE) y el número de volúmenes en estado de reposo y actividad. Si se trabaja con un TR = 3000 ms y un TE = 35 ms se tendrá una cantidad de volúmenes adquiridos de 80, divididos en cuatro grupos de 20 volúmenes, donde en cada grupo, los primeros 10 volúmenes corresponden al estado de reposo y los otros 10 volúmenes corresponden al estado de tarea o actividad. En el caso de un TR = 2000 ms manteniendo el TE se tendrá una cantidad de volúmenes adquiridos de 120, divididos en cuatro bloques de 30 volúmenes, donde en cada bloque, los primeros 15 volúmenes corresponden al estado de reposo y los otros 15 volúmenes corresponden al estado de tarea o actividad. Por tanto, debido al valor de TR que se considere para el experimento, se tendrá un número de volúmenes de 80 o 120.

Para el caso considerado con un total de tiempo en la tarea de 240 segundos, igual a 4 minutos, existe una correspondencia de 120 puntos en el tiempo, que si se relaciona con la figura 5 se obtiene un valor aproximado de 35 en TSNR para un tamaño de efecto (Eff.) del 1%, y, si se aplican estos valores en la figura 4, se obtiene un valor de SNR aproximado de 40 que es un valor muy similar al que se obtiene con el equipo de 3 T para una resolución de 1 mm.³

Referencias

1. Altman DG. Statistics And Ethics In Medical Research: Study Design. *The British Medical Journal*. 1980;281(6250):1267-1269. Available at: Accedido Marzo 21, 2011.
2. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-159. Available at: Accedido Marzo 17, 2011.
3. Desmond JE, Glover GH. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*. 2002;118(2):115-128. Available at: Accedido Marzo 17, 2011.
4. Murphy K, Garavan H. An empirical investigation into the number of subjects required for an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2004;22(2):879-885. Available at: Accedido Marzo 17, 2011.
5. Hayasaka S, Peiffer AM, Hugenschmidt CE, Laurenti PJ. Power and sample size calculation for neuroimaging studies by non-central random field theory. *NeuroImage*. 2007;37(3):721-730. Available at: Accedido Marzo 17, 2011.
6. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ. How many subjects constitute a study? *Neuroimage*. 1999;10(1):1-5. Available at: Accedido Marzo 17, 2011.
7. Krasnow B, Tamm L, Greicius MD, et al. Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive, and affective processing. *NeuroImage*. 2003;18(4):813-826. Available at: Accedido Marzo 17, 2011.
8. Murphy K, Bodurka J, Bandettini PA. How long to scan? The relationship between fMRI temporal signal to noise ratio and necessary scan duration. *Neuroimage*. 2007;34(2):565-574. Available at: Accedido Marzo 17, 2011.

Raíz Conjunta Lumbo Sacra Simulando Hernia Discal.

Bernardo Boleaga-Durán,¹ Eduardo Guzmán Nuñez²

Resumen

Los estudios de Resonancia Magnética (RM) de la región lumbo sacra realizados en 11 años, se incluyeron para determinar la frecuencia de similitud por imagen, entre un fragmento discal extruido y una raíz conjunta. En nuestra casuística de 7,117 estudios de esta región, se detectó raíz conjunta en 175 (2.4 %), simulando extrusión de un fragmento discal adecuadamente definida por las imágenes de RM, que excluyeron esta patología. Se revisa la bibliografía relacionada con raíz conjunta y se concluye que la RM constituye el estudio de elección para diferenciar una raíz conjunta de un fragmento discal extruido.

Palabras clave: Hernia Discal. Raíz Conjunta.

Abstract

MRI examinations of lumbosacral region during eleven years were included to determine frequency of imaging similarity between an extruded discal fragment and a conjoint root. In 7,117 studies included in our casuistic we detected conjoint root in 175 (2.4 %), resembling an extruded discal fragment which is usually well shown by MRI but in our observations corresponded to a conjoint root. Bibliography related with conjoint root was reviewed. Our conclusion support that MRI is the method of choice to differentiate a conjoint root from an extruded discal fragment.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

En imágenes axiales de Tomografía Computada (TC) o de RM puede observarse, con cierta frecuencia, obliteración del receso lateral del canal espinal, con mayor frecuencia en la parte baja de la región lumbar, que sugiere la presencia de un fragmento discal libre alojado en esta porción del canal espinal y que puede o no apoyarse en un cuadro clínico sugestivo de compresión radicular. Esta posibilidad permite incluir entre las alternativas terapéuticas una cirugía, por lo que es conveniente la precisión diagnóstica, con la intención de determinar la conducta terapéutica a seguir. Similar aspecto puede mostrar una raíz conjunta lumbo sacra, conformada por la salida del saco dural de dos raíces nerviosas, como una anomalía congénita que puede simular por imagen, una hernia discal.

Objetivos

El presente trabajo muestra las bases de diagnóstico por imágenes, para diferenciar entre una raíz conjunta lumbo sacra y una hernia discal.

Material y Métodos

Desde Enero de 1989 hasta Junio del 2000 se realizaron 28.422 estudios de RM en la Unidad de Resonancia Magnética de la Clínica Londres, México, D. F. De estos,

el 25.04% (7,117) corresponden a la región lumbo sacra, en su mayoría referidos por lumbalgia, ciatalgia o por la combinación de ambos. En 6.263 casos el diagnóstico clínico fue de probable hernia discal. Todos los estudios se realizaron en un equipo General Electric Signa 0.5 Tesla, utilizando secuencias T1 y T2 en planos sagital, coronal y axial, agregándose secuencias con efecto mielográfico en los planos sagital y coronal. El análisis de las imágenes obtenidas, fue llevado a cabo por un solo Médico Neurorradiólogo, a fin de mantener un mismo criterio diagnóstico. Se incluyeron todos los estudios que se practicaron en la región lumbo sacra, independientemente de la posibilidad diagnóstica degenerativa, neoplásica, traumática o de cualquier otra etiología, a fin de evaluar la incidencia global de raíz conjunta lumbo sacra.

Resultados

De 7.117 estudios de RM, realizados en la región lumbo sacra, 175 casos (2.4%) mostraron raíz conjunta; 96 en el lado derecho, 71 en el izquierdo y 8 en ambos lados, a diferente nivel pero sin evidencia de compresión radicular. De estos 175 casos, 38 de ellos (21.7%) en el mismo lado de la sintomatología y 33 de estos en el mismo nivel de la raíz conjunta, con manifestaciones clínicas en los territorios de distribución radicular, tanto de L5 como de

¹Médico Neurorradiólogo. Mérida, Yucatán. México. Académico por Radiología e Imagen y Representante Peninsular en Mérida, Yucatán, México, de la Academia Mexicana de Cirugía. Académico Fundador de la Academia Yucateca de Medicina y Cirugía.

²Coordinador y Médico Radiólogo. Centro de Imágenes de Interhospital. Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Bernardo Boleaga
Calle 26 # 234, Col. Montes de Amé. Mérida, Yucatán. México. CP 97115.
bernardobleaga@prodigy.net.mx
Dr. Eduardo Guzmán
E-mail: eduardo_guzman_n@hotmail.com

S1. En 97 casos se observó raíz conjunta lumbo sacra en el lado opuesto a la sintomatología principal, por lo que se consideró a la raíz conjunta, como hallazgo incidental, sin relación con el cuadro clínico. El 38% de las imágenes observadas en los estudios con raíz conjunta, simulaban una hernia discal no existente, diferenciable con las secuencias en densidad de protones y T2, en la totalidad de estos casos.

Discusión

La expresión de raíz conjunta se refiere a la existencia de dos raíces nerviosas que se originan simultáneamente del saco dural, mostrándose en estudios de imagen, como una masa en la porción ventro lateral del canal espinal, también conocida como receso lateral.¹ Esta disposición, en la emergencia de dos raíces nerviosas, suele ser unilateral y se considera por algunos autores una variante anatómica normal y por otros una anomalía congénita. Se presenta del 1 al 3% de la población y se detecta como un hallazgo incidental, con o sin correlación con síntomas clínicos dolorosos o sensitivos, específico para el nivel radicular involucrado.²

Embriológicamente se produce una anomalía de segmentación de las raíces nerviosas. Esta anomalía origina un par de raíces en una vaina radicular dural única y que, durante su trayecto, puede salir del canal por un mismo agujero intervertebral, o separarse y emerger en dos niveles contiguos. En este último caso la raíz nerviosa inferior sigue una mayor distancia en el espacio epidural, antes de abandonar el canal espinal.³ Esta variante se presenta principalmente en L5-S1 y con menor frecuencia en S1-S2.

La presencia de un proceso patológico que cause compresión radicular, puede afectar el nivel donde se localice una raíz conjunta, produciendo efecto compresivo en las dos raíces nerviosas incluidas en la vaina conjunta, con el consecuente cuadro clínico referido a dos territorios nerviosos, sugiriendo la existencia de dos lesiones compresivas en diferente nivel espinal, en vez de una sola lesión en un solo nivel.⁴ Las manifestaciones clínicas en este caso, pueden ser paresias y ciática hiperalgésica.⁵

La manifestación clínica de un problema compresivo, en una o varias estructuras radiculares raquídeas, depende de varios factores, entre los que resaltan la presencia de una osteocondrosis intervertebral, mejor conocida como degeneración discal o discopatía degenerativa, con protrusión o extrusión del contenido nuclear y compresión de una raíz nerviosa. Otro factor etiológico de la compresión radicular puede ser una formación osteofítica, aislada o combinada con una hernia discal, a lo que suele denominarse “complejo osteofítico discal.” Existen otros procesos patológicos responsables de una compresión radicular como estenosis espinal (“canal estrecho”) central o lateral, traumatismos, neoplasias y fibrosis post quirúrgica, que no fueron considerados en el presente trabajo.⁶

Por imagen axial de TC, la vaina radicular conjunta se muestra hipodensa identificándose, en algunos casos, las dos raíces nerviosas discretamente hiperdensas en su interior, de aspecto redondeado. Con medio de contraste hidrosoluble, inyectado en el espacio subaracnoideo (Mielo-TC), las imágenes axiales suelen mostrar la presencia de dos hipodensidades en el interior de la hiperdensidad, las raíces conjuntas, contenidas en la vaina radicular contrastada.

Las imágenes de RM permiten identificar axialmente en T1, la hipointensidad que caracteriza al líquido cerebro espinal (LCE) llenando la vaina radicular, con escasa diferenciación de las dos raíces nerviosas en su interior. La secuencia T2 y el efecto mielográfico suelen mostrar con mayor claridad, la presencia de las raíces en la vaina radicular debido al contraste causado por la hiperintensidad del LCE. En el plano coronal en T1, la demostración de la raíz conjunta es muy evidente por el contraste que ofrece la grasa en esta secuencia. La excelente calidad informativa de la TC y de la RM define con precisión la existencia de alguna patología responsable de la obliteración del receso lateral. En ocasiones se establece la duda diagnóstica debido a que, frente a un cuadro doloroso atípico o una lumbalgia difusa se podría establecer, erróneamente, la posibilidad de una lesión no existente. (Figuras 1-4)

Decq⁷ publicó sus observaciones en 20 casos de anomalías de raíces nerviosas lumbares dividiéndolas en 6 tipos anatómicos: a) Raíces nerviosas con emergencia dural común, b) Emergencia dural contigua, c) Emergencia dural con vaina dural común, d) Raíces nerviosas separadas, e) Anastomosis entre raíces y f) Raíces nerviosas plexiformes. 14 de estos casos se asociaron a hernia discal y 10 casos presentaron ciática unilateral, pero con la participación de dos raíces adyacentes.

Ogon⁸ reportó 10 pacientes con lumbalgia y ciática causadas por raíces nerviosas conjuntas. Esta anomalía de raíz conjunta produjo ciática, aun sin la presencia de prolapsos discal o algún otro tipo de compresión radicular. Según Ogon, en TC es difícil distinguir entre raíces nerviosas conjuntas y prolapsos discales. A dos de estos pacientes se les practicó cirugía y 8 tuvieron tratamiento conservador. Los autores concluyen que los mejores resultados se obtienen con tratamiento conservador, especialmente con gimnasia estabilizadora y con estimulación nerviosa transcutánea.

En su experiencia con 5 casos consecutivos en un año, Gomez⁹ observó que las raíces nerviosas conjuntas lumbosacras son una anomalía congénita que puede producir dolor lumbo ciático. Cuando esta anomalía es sintomática, pero no se ha diagnosticado, puede constituir una causa de síndrome lumbar fallido post quirúrgico. En mielografía lumbar se detecta en el 4% de los casos. Los estudios anatómicos han demostrado que su incidencia es del 14%. La RM de alta calidad con imágenes coronales puede mostrar esta anomalía sin necesidad de Mielo TC.

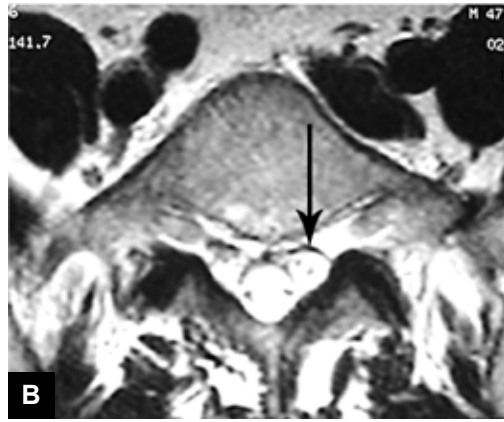
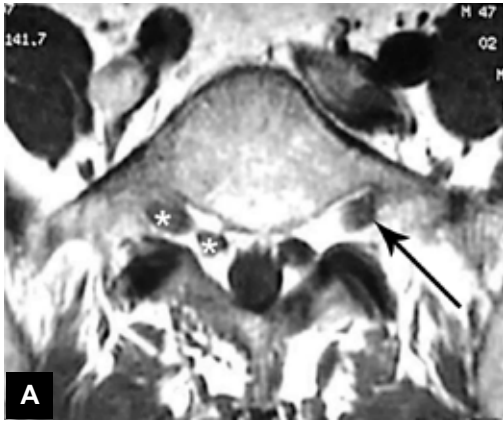


Figura 1 A y B. RM Axial T1 y T2 al nivel bajo de L-5. La vaina radicular L-5 derecha (*) se observa ensanchada y la izquierda tiene aspecto normal (Flecha larga). La vaina S-1 izquierda muestra en T2 (B) dos raíces (Flecha corta).

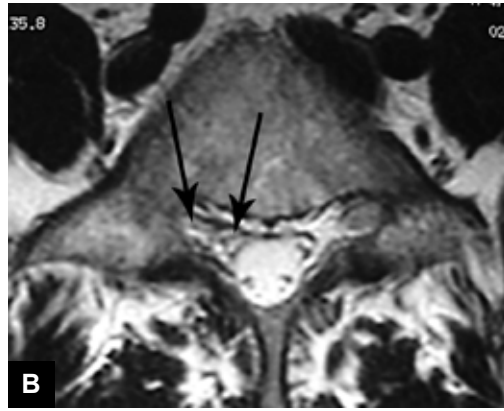
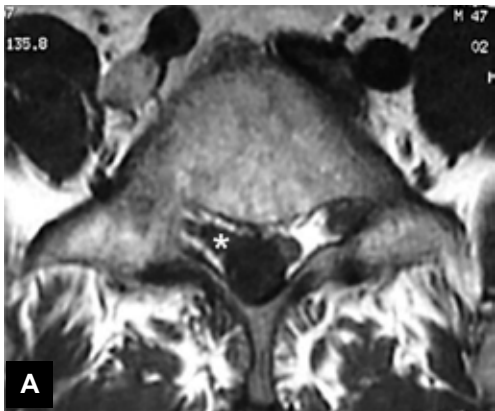


Figura 2 A y B. RM Axial T1 y T2 al nivel medio de L-5. La vaina radicular L-5 derecha (*) se aprecia ensanchada, con dos raíces visibles en la imagen T2 (Flechas).

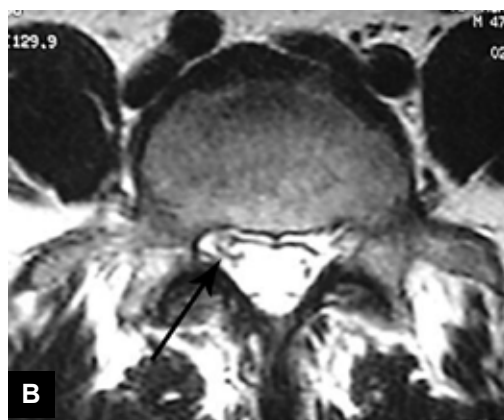
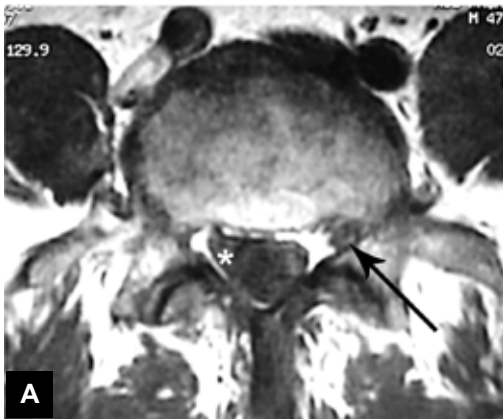


Figura 3 A y B. RM Axial T1 y T2 al nivel alto de L-5. Ensamchamiento en el origen de la vaina radicular L-5 derecha (*). La vaina radicular L-5 izquierda (Flecha) tiene aspecto normal. En la imagen T2 (B) se observa una de las raíces, contrastada por líquido cerebrospinal (Flecha).

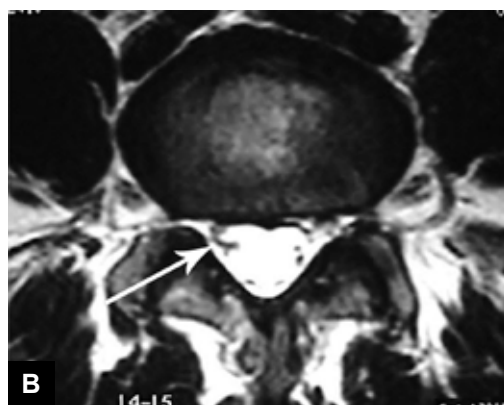
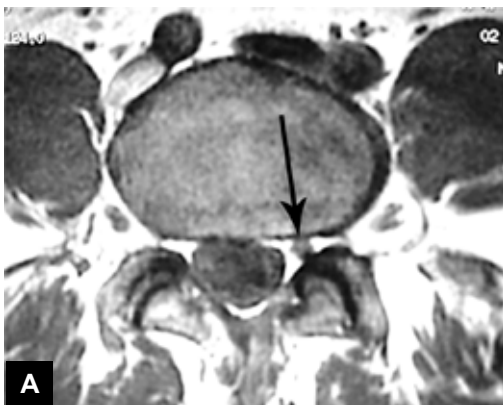


Figura 4 A y B. RM Axial T1 y T2 a nivel del disco L4-L5. La vaina radicular L-5 izquierda se muestra rodeada de grasa. Con características normales (Flecha), rodeada por grasa. En B se distinguen las raíces L-5 y S-1 próximas a su entrada a la vaina radicular conjunta (Flecha).

Torricelli¹⁰ reportó 17 casos con salida de raíz nerviosa doble a nivel foraminal. En otro caso una raíz dejaba el canal espinal a nivel foraminal y la otra raíz descendía paralela al saco dural. En 2 casos de estenosis del receso lateral, no fue posible demostrar la separación de la raíz nerviosa. Las raíces nerviosas conjuntas pueden simular extrusión discal secuestrada en el receso lateral.

Con los actuales métodos de diagnóstico por imágenes, principalmente con RM, es factible la definición de una raíz conjunta lumbo sacra, basada en su localización, en su aspecto y en el comportamiento de la intensidad de la señal, con las diferentes secuencias de pulsos que se utilizan para el estudio de la columna vertebral.

En la medida en que el protocolo de estudio y el análisis visual de las imágenes de RM sean adecuados, considerando la inclusión de una raíz conjunta en el diagnóstico diferencial, se puede concluir que para esta anomalía congénita, la especificidad diagnóstica con RM es del 100%, permitiendo fácilmente la diferenciación de una hernia discal.

Conclusiones

La excelente calidad informativa de la TC y de la RM, generalmente define la presencia de alguna patología responsable de la obliteración del receso lateral. En ciertos casos, 2.4% en nuestra casuística, la posibilidad diagnóstica principal de una hernia discal debe diferenciarse de una raíz conjunta. En ocasiones se establece la duda diagnóstica debido a que, frente a un cuadro doloroso atípico o una lumbalgia difusa, se podría establecer, erróneamente, la posibilidad de una lesión no existente. La RM ofrece óptima información con elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica, suficiente para establecer la diferencia entre una raíz conjunta y un fragmento discal extruido y libre, alojado en el receso lateral del canal espinal.

Referencias

1. Dillon WP, Kaseff LG, Knackstedt VE, Osborn AG. Computed tomography and differential diagnosis of the extruded lumbar disc. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 6:969-975.
2. Dähnert W. *Radiology Review Manual*. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland. 1996. p147.
3. Bonafé A, Escudé B. Normal Variants and Pitfalls. In: Manelfe C. *Imaging of the Spine and Spinal Cord*. Raven Press, New York. 1992. p 391-392.
4. Pecker J, Simon J, Bou-Salah A, Pivault C. L'accolement en canon de fusil des racines rachidiennes. *Nouv Presse Med* 1974; 3:1155-1156.
5. Epstein JA, Carras R, Ferrar J, Hyman RA, Khan A. Conjoined lumbosacral nerve roots. Management of herniated discs and lateral recess stenosis in patients with this anomaly. *J Neurosurg* 1981; 55:585-589.
6. Boleaga-Durán B, Fiesco Gómez LE. Enfermedad Degenerativa de la Columna Lumbosacra. Correlación Clínica y por Resonancia Magnética. *Cirugía y Cirujanos* 2006; 74(2):101-105.
7. Decq P, et al. Sciatica and nerve root anomalies. A propos of a series of 20 cases. *Neurochirurgie* 1989; 35(6):371-376.
8. Ogon M, Goebel WE, Trappe AE. Recurrent sciatica caused by "conjoined nerve roots." Diagnosis, therapy, follow-up. *Nervenarzt* 1991; 62(6):378-382.
9. Gomez JG, Dickey JW, Bachow TB. Conjoined lumbosacral nerve roots. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 120(3-4):155-158.
10. Torricelli P, Spina V, Martinelli C. CT diagnosis of lumbosacral conjoined nerve roots. Findings in 19 cases. *Neuroradiology* 1987; 29:374-379.

Análisis Demográfico Comparativo de Pacientes Adultos con y sin Enfermedad Neurológica que Asisten a una Consulta Externa de Neurología en Guayaquil, Ecuador.

Victor J. Del Brutto,¹ Oscar H. Del Brutto²

Resumen

Antecedentes: Estudios realizados en países europeos sugieren una elevada prevalencia de pacientes no-neurológicos entre los asistentes a servicios ambulatorios de neurología. Sin embargo, no hay información al respecto proveniente de países en desarrollo.

Objetivo: Describir las características demográficas de pacientes con y sin enfermedad neurológica valorados en un servicio externo de neurología en Guayaquil.

Métodos: Cohorte de 7519 adultos valorados ambulatoriamente a lo largo de 20 años. Se analizaron los siguientes datos: edad, sexo, año de valoración, motivo de consulta, diagnóstico, práctica de exámenes complementarios y seguimiento. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos dependiendo del tipo de padecimiento: pacientes neurológicos, pacientes psiquiátricos y personas con manifestaciones inespecíficas.

Resultados: 6764 pacientes (90%) tuvieron enfermedades neurológicas, 186 (2,5%) enfermedades psiquiátricas y 569 (7,5%) manifestaciones no específicas. Los pacientes no-neurológicos fueron más jóvenes que aquellos con enfermedades neurológicas ($p < 0,0001$). La menor prevalencia de mujeres se observó en las personas con manifestaciones inespecíficas ($p = 0,017$). Se detectó una baja prevalencia de pacientes no-neurológicos en los años que coincidieron con una crisis económica grave en nuestro país. Alrededor del 50% de pacientes psiquiátricos y del 30% de personas con manifestaciones inespecíficas se realizaron estudios neurodiagnósticos, los cuales no modificaron el tratamiento en ningún caso. En la mayoría, dichos estudios fueron solicitados por los mismos pacientes.

Conclusiones: La prevalencia de enfermos no-neurológicos en nuestra serie es menor que la reportada en países europeos y el perfil demográfico de los mismos es relativamente distinto. Existen peculiaridades propias de nuestras poblaciones, que son las responsables de dichas diferencias.

Abstract

Background: Studies carried out in European countries suggest a high prevalence of patients consulting for non-neurological conditions among persons evaluated in outpatient neurologic clinics. However, there is no information on the prevalence of such patients in developing countries.

Objective: To describe the demographic profile of patients with and without neurologic symptoms evaluated at an outpatient neurologic clinic in Guayaquil.

Methods: Cohort of 7,519 adults evaluated over a 20-year period. We evaluated data concerning age, gender, year of first evaluation, reason for consultation, diagnosis, complementary neurodiagnostic tests, and follow-up. Patients were classified into three groups according to their main complaint: neurologic patients, psychiatric patients, and persons with non-specific clinical manifestations.

Results: Neurologic diseases were found in 6,764 (90%) patients, psychiatric disorders in 186 (2.5%) and non-specific complaints in 569 (7.5%). Non-neurologic patients were younger than those with neurologic diseases ($p < 0.0001$). The smallest prevalence of women was found among persons with non-specific complaints ($p = 0.017$). We noted a lower prevalence of non-neurologic patients during the years that our country experienced an economic crisis. About 50% of patients with psychiatric disorders, and 30% of persons with non-specific complaints had one or more neurodiagnostic tests, which did not modify the therapeutic approach in any case. In most cases, those exams were requested by the patients themselves.

Conclusions: The prevalence of non-neurologic disorders in our series is smaller than that reported from European studies, and their demographic profile is somewhat different. There are some characteristics of patients in our population that may account for such differences.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

¹Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil – Ecuador.

²Departamento de Ciencias Neurológicas, Hospital Clínica Kennedy; Facultad de Medicina, Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Guayaquil – Ecuador.

Correspondencia:

Oscar H. Del Brutto, MD

Air Center 3542, PO Box 522970, Miami FL 33152-2970, U.S.A.

E-mail: oscar-delbrutto@hotmail.com

Introducción

Algunos estudios han enfatizado la elevada prevalencia de pacientes con enfermedades no-neurológicas en los servicios ambulatorios de neurología. La mayoría de estas series provienen de Europa, donde se han reportado cifras del 20% hasta el 40% de pacientes pseudo-neurológicos en consultas de neurología.¹⁻⁵ Esta afluencia congestiona las oficinas de los neurólogos y condiciona dispersión de recursos en la práctica de exámenes complementarios.^{6,7} En países en vías de desarrollo, es aún más importante optimizar los recursos sanitarios y evitar la referencia errónea de pacientes a los servicios de neurología.

Para lograr tal objetivo, es necesario comenzar conociendo el porcentaje y el perfil de pacientes no-neurológicos que asisten a los servicios de neurología en estos países, así como el número de pruebas diagnósticas, incluyendo costosos estudios de neuroimagen, que se realizan en forma innecesaria. En el presente estudio, reportamos las características demográficas de pacientes con y sin enfermedades neurológicas valorados en un servicio externo de neurología en Guayaquil (Ecuador) en un período de 20 años.

Métodos

Desde enero de 1990 hasta diciembre del 2009, 7519 sujetos de 18 años o más fueron valorados en forma consecutiva por uno de los autores (O.H.D.), en una de las oficinas de consulta externa neurológica del Departamento de Ciencias Neurológicas del Hospital-Clinica Kennedy de Guayaquil, Ecuador. Nuestra institución es el centro de medicina privada de mayor importancia en la ciudad, y además cuenta con una serie de convenios con instituciones públicas y semi-privadas, lo cual asegura que el flujo de pacientes no se encuentre limitado a individuos de clase social media o alta, sino que sea bastante representativo de la población general de la ciudad.

Todos los pacientes valorados en forma ambulatoria en este período de 20 años fueron incluidos prospectivamente en la cohorte, con un formato único de historia clínica, que permitió el análisis comparativo de los datos al final del período de reclutamiento. Los pacientes tuvieron 3 fuentes principales de origen, incluyendo individuos que acudieron directamente a la consulta, los derivados por médicos generales o de otra especialidad y aquellos que fueron previamente valorados en el área de internamiento de la Institución. En esta cohorte se incluyeron los siguientes datos para cada uno de los pacientes incluidos: edad, sexo, año de valoración (clasificada en 4 lustros), motivo de consulta, diagnóstico sindromático o anatómico, categoría de enfermedad neurológica, diagnóstico específico, práctica de exámenes complementarios, seguimiento (en meses) y aparición de enfermedades distintas en el período de seguimiento. Los criterios utilizados para el diagnóstico de cada una de las enfermedades neurológicas

y psiquiátricas, fueron aquellos que se encontraban vigentes en el momento de la valoración inicial de cada uno de los pacientes.

Con motivo de este estudio, los pacientes fueron clasificados en tres grandes grupos, dependiendo del tipo de padecimiento de base que motivó la consulta. En el primer grupo están aquellos que presentaron un padecimiento neurológico bien definido, sea éste de causa desconocida o relacionado con alguna etiología específica (pacientes neurológicos). En el segundo grupo se incluyeron pacientes que consultaron por un problema psiquiátrico, relacionado con ansiedad/depresión, somatización, así como aquellos con enfermedades psicóticas que fueron derivados erróneamente (pacientes psiquiátricos). Finalmente, el tercer grupo estuvo constituido por individuos sanos o con síntomas no relacionados al sistema nervioso (personas con manifestaciones inespecíficas). Los aspectos éticos de la investigación, así como la confidencialidad de los nombres de los pacientes ingresados en la cohorte, fueron asegurados y monitoreados por el Comité de Revisión Independiente (IRB, por sus siglas en inglés) de nuestra institución. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrada con tablas de contingencia 2 x 2, y los resultados fueron considerados significativos si $p < 0.05$. Con este propósito se utilizó el programa epidemiológico Epi-info 2000 (Center for Disease Control, Atlanta, GA.).

Resultados

En la Tabla 1 se describen las características demográficas de los pacientes incluidos en esta cohorte, así como los resultados de las pruebas de significancia estadística realizadas en los distintos subgrupos de pacientes.

Pacientes con enfermedad neurológica

Un total de 6764 pacientes (90% de los 7519 pacientes de la cohorte) tuvieron algún tipo de enfermedad neurológica. La edad promedio de estos pacientes fue de $48,4 \pm 19,6$ años, con moderado predominio de mujeres ($n=3934$; 58.2%) sobre hombres ($n=2830$; 41.8%). El 67,7% (4580 de 6764) fueron menores de 60 años. Del total de pacientes con enfermedad neurológica, 1724 (25.5%) fueron valorados entre 1990 y 1994, 1688 (25%) entre 1995 y 1999, 1721 (25.4%) entre el año 2000 y el 2004, y 1631 (24.1%) entre el 2005 y el 2009. Más de la mitad de estos pacientes ($n=3591$; 53,1%) presentaron enfermedades de etiología desconocida o incierta (principalmente cefalea primaria, epilepsia criptogénica, vértigo posicional y neuropatías craneales o periféricas). De los pacientes con padecimientos neurológicos de etiología definida, 800 (11,8%) tuvieron enfermedad cerebrovascular, 574 (8,5%) enfermedades degenerativas del sistema nervioso central o periférico, 535 (7,9%) enfermedades traumáticas, 290 (4,3%) infecciones del sistema

Tabla 1. Tamaño de la muestra para potencia estadística del 80%, tamaño del efecto (Eff.) con valores específicos de 0.1 (small), 0.3 (medium) y 0.5 (large), y, valor α de 0.01, 0.05, y 0.1²

	Total de pacientes n = 7519	Pacientes neurológicos n = 6764	Pacientes psiquiátricos n = 186	Personas con manifest inespecíficas n = 569	Significancia estadística	
Edad promedio	48 ± 19,4	48,36 ± 19,6	44,6 ± 17,9	45,8 ± 16,7	-----	
Menores de 60 años	5166 (68,7%)	4580 (67,7%)	145 (78%)	441 (77,5%)	X ² = 31, p < 0,0001	
Mujeres	4346 (57,8%)	3934 (58,2%)	110 (59,1%)	302 (53,1%)	X ² = 5,70, p = 0,057	
Lustro de valoración	1990-1994	1918 (25,5%)	1724 (25,5%)	46 (24,7%)	148 (26%)	X ² = 0,14, p = 0,934
	1995-1999	1841 (24,5%)	1688 (25%)	37 (19,9%)	116 (20,4%)	X ² = 8,10, p = 0,0174
	2000-2004	1935 (25,7%)	1721 (25,4%)	55 (29,6%)	159 (27,9%)	X ² = 3,18, p = 0,203
	2005-2009	1825 (24,3%)	1631 (24,1%)	48 (25,8%)	146 (25,7%)	X ² = 0,93, p = 0,629
Exámenes diagnósticos	5309 (70,6%)	5025 (74,3%)	98 (52,7%)	186 (32,7%)	X ² = 467, p < 0,0001	
Seguimiento	1913 (25,4%)	1892 (28%)	18 (9,7%)	3 (0,5%)	X ² = 30,4, p < 0,0001	

nervioso, 162 (2,4%) neoplasias primarias o secundarias del sistema nervioso central, 81 (1,2%) padecimientos autoinmunes, 46 (0,7%) alteraciones primarias en la circulación de LCR y 36 (0,5%) enfermedades o malformaciones congénitas del sistema nervioso. El resto de pacientes (n=649; 9,6%) presentaron complicaciones relacionadas a lesiones en estructuras relacionadas con el sistema nervioso (estructuras craneofaciales, vértebras, ligamentos o músculos) o a efectos remotos secundarios a enfermedades metabólicas, tóxicas, sistémicas o iatrogénicas. Además de exámenes rutinarios de sangre, radiografías simples y estudios de ultrasonido, en un total de 5025 pacientes (74,3%) se realizaron una o más pruebas ancilares de neurodiagnóstico, incluyendo estudios de neuroimagen en 4807 (71,1%), EEG en 962 (14,2%) y pruebas neurofisiológicas en 183 (2,7%). En lo que respecta a seguimiento, 1892 pacientes (28%) fueron valorados por un promedio de 45 ± 52,8 meses, notándose que 324 de ellos (17,1%) consultaron por la aparición de una enfermedad neurológica distinta a la que motivó su visita inicial.

Pacientes con enfermedad psiquiátrica

En este grupo se incluyeron 186 pacientes que representaron el 2,5% del total de 7519 sujetos de la cohorte. La edad promedio fue de 44,6 ± 17,9 años, con moderado predominio de mujeres (n=110; 59,1%) sobre hombres (n=76; 40,9%). El 78% (145 de 186) de los pacientes fueron menores de 60 años. Del total de enfermos con padecimientos psiquiátricos, 46 (24,7%) fueron valorados entre 1990 y 1994, 37 (19,9%) entre 1995 y 1999, 55 (29,6%) entre el año 2000 y el 2004, y 48 (25,8%) entre el 2005 y el 2009. En todos ellos se estableció un diagnóstico sindrómico. Ciento sesenta (86%) pacientes presentaron neurosis y 26 (14%) enfermedades psicóticas. Las neurosis fueron: ansiedad/depresión en 140 casos, neurosis de conversión en 11 y ataques de pánico en 9. Las enfermedades psicóticas fueron: esquizofrenia en 14,

trastorno bipolar en 8, síndrome de Munchausen en 2, autismo en 1 y brote psicótico agudo en el paciente restante. En 98 pacientes (52,7%) se realizaron una o más pruebas ancilares de neurodiagnóstico, incluyendo estudios de neuroimagen en 73 (39,2%), EEG en 50 (26,9%) y pruebas neurofisiológicas en 2 (1,1%). Con excepción de tres pacientes en los que se encontró calcificaciones parenquimatosas sugestivas de neurocisticercosis, dichos estudios no cambiaron el diagnóstico de los enfermos y en ningún caso, modificaron su tratamiento. En lo que respecta a seguimiento, 18 pacientes (9,7%) fueron valorados por un promedio de 27,2 ± 27,4 meses luego de su visita inicial, notándose que 6 de ellos (33,3%) consultaron por la aparición de una enfermedad neurológica de aparición posterior a su visita inicial.

Personas con manifestaciones inespecíficas

Este grupo estuvo constituido por 569 sujetos (7,5% del total de 7519 pacientes de la cohorte). La edad promedio fue de 45,8 ± 19,6 años, con discreto predominio de mujeres (n=302; 53,1%) sobre hombres (n=267; 46,9%). El 77,5% (441 de 569) fueron menores de 60 años. Del total de personas con síntomas inespecíficos, 148 (26%) fueron valorados entre 1990 y 1994, 116 (20,4%) entre 1995 y 1999, 159 (27,9%) entre el año 2000 y el 2004, y 146 (25,7%) entre el 2005 y el 2009. La mayoría de pacientes consultaron por síntomas digestivos o respiratorios superiores, aunque un porcentaje importante (25%) acudió a la consulta para descartar la existencia de alguna enfermedad neurológica que les pudiera ocurrir en el futuro. En 186 pacientes (32,7%) se realizaron una o más pruebas ancilares de neurodiagnóstico, incluyendo estudios de neuroimagen en 156 (27,4%), EEG en 50 (8,8%) y pruebas neurofisiológicas en 9 (1,6%). Dichos estudios fueron normales en todos los casos. En lo que respecta a valoraciones posteriores, solamente 3 pacientes fueron valorados nuevamente, siendo en 2 de estos casos por la aparición de una enfermedad neurológica.

Análisis estadístico

La comparación de variables demográficas en los tres distintos grupos de pacientes incluidos en el estudio nos permitió encontrar las siguientes diferencias de interés:

Existió un predominio de mujeres al comparar en conjunto los pacientes con enfermedad neurológica y psiquiátrica vs los que consultaron por síntomas inespecíficos (4044/2906 vs 302/267; OR 0.81; 95% IC 0.68–0.97; $\chi^2 = 5,63$; $p = 0,017$). Esta significancia estadística se perdió cuando se analizaron los 3 grupos por separado ($\chi^2 = 5,70$; $p = 0,057$).

La edad promedio fue mayor en pacientes con enfermedad neurológica ($48,36 \pm 19,6$ años) que en aquellos con enfermedad psiquiátrica ($44,6 \pm 17,9$ años) o con síntomas inespecíficos ($45,8 \pm 16,7$ años) y el análisis estadístico reveló que el porcentaje de sujetos menores de 60 años era significativamente mayor en pacientes con enfermedad psiquiátrica y en aquellos con síntomas inespecíficos, que en pacientes con enfermedad neurológica (586/169 vs 4580/2184; OR 1,65; 95% IC 1,38–1,98; $\chi^2 = 30,99$; $p < 0,0001$).

El análisis de los sujetos dependiendo del año en que fueron vistos, mostró una reducción significativa en el número de pacientes con enfermedad psiquiátrica y de sujetos con síntomas inespecíficos valorados entre 1995 y 1999 ($\chi^2 = 8,10$; $p = 0,017$), mientras que el porcentaje relativo de pacientes con enfermedad neurológica se mantuvo constante a lo largo de los 20 años de este estudio.

La práctica de estudios ancilares de neurodiagnóstico fue más frecuente en pacientes con enfermedad neurológica (74,3%) que en aquellos con enfermedad psiquiátrica (52,7%) o con síntomas inespecíficos (32,7%) ($\chi^2=467,2$; $p<0,0001$). Esta significancia se mantuvo incluso cuando se compararon únicamente pacientes con enfermedad psiquiátrica y aquellos con síntomas inespecíficos, ya que los primeros fueron sometidos a un mayor número de exámenes complementarios ($\chi^2=23,89$; $p<0,0001$).

El seguimiento posterior a la visita inicial fue significativamente más frecuente en pacientes con enfermedad neurológica que en aquellos con enfermedad psiquiátrica (28% vs 9,7%; $\chi^2 = 30,4$; $p < 0,0001$). Solamente 3 de los pacientes con síntomas inespecíficos fueron valorados nuevamente, por lo que este grupo no se incluyó en el análisis estadístico de seguimiento.

Discusión

En la presente serie observamos que el 10% de los pacientes que acudieron a nuestra consulta no tenían un padecimiento neurológico, prevalencia que es menor a la reportada en algunas series provenientes de países europeos.^{2,3} Al igual que lo reportado en dichos países, nuestros pacientes no-neurológicos fueron más jóvenes que los pacientes con enfermedades neurológicas, aunque la

prevalencia de mujeres entre nuestros pacientes con síntomas inespecíficos fue menor.⁵ Estos datos sugieren la existencia de un patrón relativamente distinto en el perfil demográfico de los pacientes pseudo-neurológicos que acuden a nuestro servicio, comparado con lo que ocurre en los servicios ambulatorios europeos.

Existen tres aspectos interesantes en el presente estudio que reflejan, en parte, la realidad cultural y socio-económica de nuestros pueblos. En primer lugar, llama la atención la gran cantidad de exámenes de neurodiagnóstico practicados en pacientes con afecciones psiquiátricas los cuales, en la mayoría de los casos, habían sido realizados por petición de los mismos pacientes o solicitados por médicos generales, antes de la valoración neurológica. En segundo lugar, es notorio que el 25% de las personas clasificadas como con síntomas inespecíficos, acudieron simplemente para descartar la presencia de una enfermedad neurológica, sin presentar ningún tipo de manifestación clínica (neurológica o no). En muchos de estos casos, la consulta se relacionó temporalmente con la aparición de un padecimiento neurológico catastrófico (ruptura de aneurisma intracraneal, tumor cerebral) en algún personaje público de la ciudad, cuya enfermedad fue difundida por la prensa. Justamente en este grupo de pacientes es donde se realizaron la mayor cantidad de estudios de neuroimagen innecesarios. Al igual que los pacientes psiquiátricos, muchos de estos individuos acudieron a la consulta neurológica con exámenes de neuroimagen o electroencefalogramas realizados previamente por decisión propia. El tercer punto de interés es la caída estadísticamente significativa en el número de pacientes no-neurológicos que acudieron a la consulta entre 1995 a 1999, lo cual coincide con la grave crisis económica que vivió nuestro país a finales de la década de los 90. Dicha crisis, sin embargo, no afectó la concurrencia de pacientes con padecimientos neurológicos, la cual se mantuvo estable a lo largo de los 20 años del estudio.

La información existente sobre el tipo de pacientes ambulatorios no-neurológicos que acuden a los servicios de neurología en países en desarrollo es realmente escasa y difícil de interpretar. En una encuesta realizada entre neurólogos en Tailandia, se detectó una prevalencia de 17% de pacientes con enfermedades no neurológicas en la consulta externa.⁸ En Zambia, alrededor del 7% de pacientes ambulatorios atendidos por neurólogos tuvieron síntomas no específicos.⁹ De igual manera, la poca información que existe de Latinoamérica, no permite determinar si existen individuos con padecimientos no-neurológicos que asistan a un servicio de neurología.^{10,11} Si bien el presente estudio tiene el sesgo de haber sido realizado en un solo servicio ambulatorio y podría no ser extrapolable a otros centros sanitarios del

país o incluso de la misma ciudad, tiene la ventaja de contar con un gran número de pacientes que fueron valorados a lo largo de dos décadas. Es necesaria la práctica de estudios similares, de preferencia multicéntricos, que nos permitan conocer la realidad de la asistencia neurológica ambulatoria en nuestra región.

Referencias

1. Kirk C, Saunders M. Primary psychiatric illness in a neurological out-patient department in North East England. *Acta Psychiat Scand* 1977; 56: 294-302.
2. Carson AJ, Ringbauer B, Stone J, McKenzie L, Warlow C, Sharpe M. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 207-10.
3. Snijders TJ, de Leeuw F-E, Klumpers UMH, Kappelle LJ, van Gijn J. Prevalence and predictors of unexplained neurological symptoms in an academic neurology outpatient clinic. An observational study. *J Neurol* 2004; 251: 66-71.
4. Fink P, Hansen MS, Sondergaard L. Somatoform disorders among first-time referrals to a neurology service. *Psychosomatics* 2005; 46: 540-8.
5. Stone J, Carson A, Duncan R, Coleman R, Roberts R, Warlow C, et al. Symptoms "unexplained by organic disease" in 1144 new neurology out-patients: how often does the diagnosis change at follow-up? *Brain* 2009; 132: 2878-88.
6. Morera-Guitart J. Asistencia neurológica ambulatoria en España. Pasado, presente, ¿futuro? *Rev Neurol* 2005; 41: 65-7.
7. Huerta-Villanueva M, Baiges-Octavio JJ, Martín-Ozaeta G, Muñoz-Farjas E, Rubio-Borrego F. Evolución de la demanda de asistencia neurológica ambulatoria y patología atendida en la consulta de neurología de la región sanitaria de Tortosa, Tarragona. *Rev Neurol* 2005; 41: 68-74.
8. Boongird P, Soranastaporn S, Menken M, Vejajiva A. The practice of neurology in Thailand. *Arch Neurol* 1993 ;50: 311-2.
9. Siddigi OK, Atadzhanov M, Birbeck GL, Koralnik IJ. The spectrum of neurological disorders in a Zambian tertiary care hospital. *J Neurol Sci* 2010; 290: 1-5.
10. Rosselli D, Calderón C, Sánchez JF, Rodríguez MN. Neurología y reforma del sistema de salud en Colombia. *Rev Neurol* 2000; 30: 118-21.
11. Lavados PM, Gómez V, Sawada M, Chomali M, Alvarez M. Diagnósticos neurológicos en la atención primaria de salud en Santiago, Chile. *Rev Neurol* 2003; 36: 518-22.

Sistema de Actividades para la Compensación del Déficit Motor de las Habilidades Manipulativas en Pacientes con Parálisis Cerebral Adulta.

MsC. Grethel Ortiz Antón, Lic. Katia Cepero Ávila, MsC. Reinaldo Gómez Pérez,
MsC. Mercedes Caridad Crespo Moinelo, Lic. Lissette Morales de la Cruz

Resumen

La Parálisis Cerebral es la causa más frecuente de discapacidad motora. Bajo este término se agrupan personas con necesidades educativas especiales que tienen en común un trastorno persistente del tono y del movimiento, secundario a una lesión cerebral no progresiva. Aun cuando la parálisis cerebral afecta el movimiento muscular, éste no está causado por problemas en los músculos o en los nervios, sino por anomalías dentro del cerebro que interrumpen la capacidad de controlar el movimiento y la postura. Con la finalidad de valorar la influencia de un sistema de actividades para la compensación del déficit motor de las habilidades manuales prefuncionales en pacientes con Parálisis Cerebral Adulta, se aplicó esta intervención terapéutica a 15 pacientes (7 hombres y 8 mujeres) que tenían como defecto motor trastornos en la movilidad de los miembros superiores. Se realizó un estudio cuasi experimental con un período de duración de 60 días, concebido por 2 horas diarias de tratamiento. Se aplicó la escala cualitativa de funcionalidad de las manos al inicio y al final, para comparar los resultados de las valoraciones funcionales y de las habilidades manipulativas. El sistema terapéutico creado influyó de forma positiva en la recuperación de las habilidades perdidas, tal como fue demostrado de manera estadística

Palabras claves: Sistema Terapéutico, Escala Cualitativa para la funcionalidad de las manos, Parálisis Cerebral Adulta, Compensación, Déficit Motor, Habilidades Manipulativas.

Abstract

Cerebral palsy is the commonest cause of motor disability. Under this term are grouped people with special educational needs, who have in common a persistent disorder of tone and movement due to a non-progressive brain injury. Although cerebral palsy affects muscle movement, it is not caused by problems in the muscles or the nerves, but by abnormalities in brain impairing its ability to control movement and posture. In order to assess the influence of activities for the prefunctional motor deficit of manual abilities in patients with cerebral palsy, a therapeutic intervention was applied to 15 patients (7 men and 8 women) who had motor disorders in upper limbs. A quasi experimental 60 days study, conceived by 2 hours daily treatment was carried out. Initial and final qualitative functional scales of hands were applied to compare results. This novel therapeutic system influenced positively in the recovery of lost abilities as was statistically demonstrated.

Keywords: Therapeutic System, Scale Qualitative for the Functionality of Hands, Cerebral Palsy Adult, Compensation, Motor Deficit, Manipulative Skills

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

La mano es la estructura más completa del cuerpo humano, ello revierte una importancia considerable dentro de todas las necesidades de la vida. Es especialmente en las actividades prensiles donde la mano ha permitido al hombre desarrollar la mayor habilidad. Y es que la mano es primordialmente un órgano prensil, una especie de «instrumento universal»,¹ es la parte más distal del miembro superior, siendo la porción diferenciada de las extremidades, por permitir un mayor desarrollo de las

actividades mecánicas finas del hombre, actuando como un instrumento capaz en la ejecución de innumerables acciones manipulativas, por la especial función de prensión y la disposición particular del pulgar en oposición a los restantes dedos.² El dedo pulgar es el más móvil de la mano, su carencia de movimiento impide la mayoría de las pinzas siendo este el dedo más potente de la mano. Como consecuencia de la desaparición o limitación de los movimientos, los pacientes afectados pierden muchas habilidades ya desarrolladas que frenan su autovalidismo.

Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)
Ave. 25 No. 15805 Cubanacán, Playa. Ciudad de La Habana. Cuba.

Correspondencia
Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)
Ave. 25 No. 15805 Cubanacán, Playa. Ciudad de La Habana. Cuba.
Telfs. (537) 273-6087, 273-6777-78. Fax:(537) 273-63-02, 273-24-20.
Email: gortiz@neuro.ciren.cu, cineuro@neuro.ciren.cu
<http://www.ciren.ws> C.P. 11300.

La muñeca y la mano acaparan el 90% del empleo que se hace de las extremidades superiores.³ El complejo formado por la muñeca y la mano consta de las articulaciones radiocarpiana y mediocarpiana en la muñeca, y de las articulaciones carpometarcarpianas, metacarpianas e interfalángicas de los dedos. Aunque los hombros, el codo y la muñeca y la mano aparezcan en secciones aparte, los médicos necesitan valorar toda la cadena de las extremidades superiores.

La parálisis cerebral se caracteriza por alteraciones de los sistemas neuromusculares, musculoesqueléticos y sensoriales que son el resultado inmediato de una fisiopatología o consecuencias indirectas desarrolladas para compensar los trastornos.

Las lesiones que se producen en un cerebro en desarrollo, ya sea en el feto o en el recién nacido, pueden dar lugar a problemas diferentes, dependiendo de la estructura y función del cerebro en el momento de la lesión.

Los problemas en las áreas del cerebro que controlan las capacidades motoras causan parálisis cerebral. Estas áreas pueden desarrollarse anormalmente o sufrir daño, lo cual trastorna la capacidad del cerebro de controlar movimiento y postura.⁵ La lesión impide a la mano todas sus funciones fundamentales, produciendo -en el mejor de los casos- una alteración de sus patrones de uso y -en el peor- una mano discapacitada. Cuando existen alteraciones en el programa motor para la consecución de un movimiento, vienen aparejados trastornos funcionales, se irrumpen los movimientos voluntarios del cuerpo (se parasitan), la sensibilidad de las partes distales se afectan en cierta medida, y hay afección de los reflejos en los segmentos de las extremidades superiores.

Para poder lograr la sujeción de objetos es necesario tener en cuenta diferentes tipos e agarre entre ellos figuran:

Agarre palmar

- Presión pentadigital comisural (se realiza utilizando todo el espacio que hay entre el pulgar y el índice)
- Presión digitopalmar (entre los dedos índice, medio, anular, meñique y la palma de la mano).
- Presión palmar (todos los dedos y la palma de la mano)
- Presión palmar cilíndrica (agarre del vaso, entre todos los dedos y la palma de la mano).
- Presión palmar esférica (igual que la anterior pero se coloca la mano de forma esférica como si agarrara una pelota)

Agarre en pinza

- Pinza ideomotriz
- Pinza término terminal (entre el pulgar y el índice)
- Pinza subterminal (entre el pulgar y el del medio)
- Pinza término lateral (entre el pulgar y la articulación más distal del índice).
- Pinza laterolateral (entre la articulación más distal del índice y la del medio)
- Pinza tridigital (para el agarre del lápiz, intervienen el pulgar, el índice y el del medio)

Son múltiples las evidencias que demuestran la capacidad de recuperación de las secuelas inducidas por lesiones estáticas del sistema nervioso central (SNC). Se conoce que esta capacidad de recuperación está fundamentada en la existencia de mecanismos funcionales, donde el rígido esquema de inmutabilidad ha sido sustituido progresivamente por el concepto de neuroplasticidad que define al sistema nervioso (SN) como un sistema dinámico, un producto nunca terminado, el resultado siempre cambiante y cambiante de la interacción de factores genéticos y ambientales, donde los cambios en su organización se expresan a distintos niveles y de diferentes formas, permitiendo asimilar nuevas habilidades o capacidades para responder a las necesidades del entorno (aprendizaje) o modificando las preexistentes cuando se pierden o afectan después de una lesión (recuperación funcional).⁴

El alcance de la recuperación depende del tipo de lesión en el encéfalo y de otros problemas médicos que puedan existir. Es importante enfocarse en utilizar al máximo las capacidades del paciente, tanto en casa como en la comunidad. El refuerzo positivo lo animará a fortalecer su autoestima y fomentará su independencia.

La efectividad de un programa de rehabilitación funcional motora de los miembros superiores está fundamentada en la neuroplasticidad del SNC, como base del aprendizaje y recuperación de funciones y habilidades manuales del paciente con parálisis cerebral adulta,³ por lo que se hace necesario -para el logro de estos propósitos- el uso de métodos y procedimientos adecuados que garanticen una mayor independencia en pacientes con esta entidad. Se trata de crearle directa o indirectamente un sentido filosófico de su vida, para que acepte su nuevo estado, y con la restauración funcional, tenga nuevamente confianza en sí mismo, con el objetivo de mejorar su interacción con el mundo que lo rodea.

Al lesionarse algunas zonas del cerebro, se afectan actividades funcionales como el agarre de objetos, abrir y cerrar puertas, encender luces, asearse, vestirse, escribir, comer, etc.

De ahí que la investigación va encaminada a comprobar cómo influye el sistema de actividades diseñado en la compensación del déficit motor de las habilidades manipulativas en pacientes con Parálisis Cerebral Adulta.

Material y Métodos

La muestra utilizada fue de 15 pacientes (7 hombres y 8 mujeres) que tenían como defecto motor trastornos en la movilidad de los miembros superiores. La totalidad eran pacientes con Parálisis Cerebral Adulta que presentaban afección en la motricidad en sentido general, movimientos ejecutados de forma torpe e imprecisa donde el agarre se ejecutaba de forma incompleta, compromiso de los movimientos gruesos y finos, falta de control en el espacio y falta de apreciación de la distancia para alcanzar el objetivo, alteraciones del ritmo y del control motor

selectivo, afectación en la programación motora. A través del estudio de las historias clínicas, de la bibliografía consultada, así como de la exploración inicial de los mismos se pudo conocer las particularidades del grupo de pacientes objeto de estudio lo que posibilitó diseñar la estrategia terapéutica para este fin.

Características que definen los grupos de sujetos consultados.

Dificultades en la ejecución de movimientos que involucran el funcionamiento correcto de los actos motores dirigidos a un fin, la acción propiamente dicha de agarrar opera de forma inestable muy relacionado con las oscilaciones en la atención y en la programación motriz, persisten elementos perseverativos en la acción de agarrar, compromiso de funciones ejecutivas de planeación, programación, consecuentes al daño cerebral.

Se aplicó inicialmente la escala cualitativa de funcionalidad de las manos que alcanza una dosificación de 4 puntos, con el objetivo de diagnosticar el grado de compromiso existente en las extremidades superiores, específicamente en la ejecución del agarre.

Escala Aplicada para la Funcionalidad de las Manos

0 ejecución normal

1 ejecución con discretas dificultades

2 ejecución con grandes dificultades

3 intenta la ejecución, no lo logra

4 imposible la ejecución

Se realizaron evaluaciones iniciales y finales en el Laboratorio Integral de Evaluación Psicomotriz (LEIS); entre los aspectos de esta evaluación figuran: el examen de las manos, con la finalidad de valorar su estado anatómico actual entre otros.

Con esta estrategia terapéutica realizamos un estudio cuasi-experimental con vistas a comprobar cómo influye la estrategia interventiva en la recuperación de las habilidades manuales prefuncionales, con un período de duración de 60 días, concebido por 2 horas diarias de tratamiento, que agrupa actividades encaminadas a mejorar la condición osteomioarticular así como crear nuevos programas motores de las actividades de las extremidades superiores.

Sistema de Actividades aplicado.

- El masaje manual y mecánico en los miembros superiores.
- Mantenimiento del arco articular(se iniciarán las movilizaciones pasivas
- Relajadas y activas asistidas con el objetivo de mantener el arco articular.
- Fortalecimiento y aumento de la resistencia del músculo (se realizará lo anterior, mediante los movimientos con fines terapéuticos de tipo activo resistido contra muelles, poleas, y resistencia manual.

- Las actividades encaminadas a disminuir el tono muscular.
- Ejercicios de oponencia del pulgar y entrenamiento de pinza digital.
- Ejercicios de coordinación y precisión de los movimientos.
- Ejercicios ideomotrices y de estimulación propioceptiva.
- Actividades encaminadas a entrenar agarre palmar y en pinza.
- Agarrar un vaso con arena y llevarlo a la boca.
- Pinchar plastilina con el tenedor y llevárselo a la boca.
- Agarrar conos que se encuentren en diferentes posiciones comenzando por la parte más gruesa.
- Encajar duetos y conos de diferentes tamaños.
- Presión de duetos de diferentes dimensiones.
- Encaje de clavijas de distintos tamaños.
- Trabajo con polígonos, juegos de construcción con piezas de diferentes diámetros.
- Colocar cubos de diferentes tamaños uno dentro de otros.
- Enroscar y desenroscar tornillos plásticos.
- Trabajo con tableros ranurados.
- En un plato con arena llenar la cuchara y llevarla a la boca.
- Pasar agua de un vaso a otro.
- Trabajo en tableros de actividades cotidianas.
- Automatizar actividades funcionales.
- Entrenamiento de actividades funcionales propiamente dichas.

Finalmente se aplicó nuevamente la escala de funcionalidad de las manos al concluir el tratamiento defecológico Se analizaron los resultados determinando la media como medida de tendencia central para promediar todos los datos, en cada variable controlada y aplicamos t de Student $p < 0.05$ para determinar el grado de significación de los resultados finales.

Resultados

Las posturas anormales fue un elemento que se mantuvo presente en casi la totalidad de la muestra de nuestra investigación, que por lo general se las asocia con los músculos antigravitatorios que son flexores en el brazo, se mantienen por los grupos musculares espásticos tirantes cuyos antagonistas son débiles, o al menos lo parecen en el sentido de que no pueden vencer el tirón tenso de los músculos espásticos y corregir así las posturas anormales.

En 4 de los 15 casos investigados estuvo presente la hipotonía caracterizada por una disminución del tono muscular y de la capacidad para generar fuerza muscular voluntaria, y por excesiva flexibilidad articular e inestabilidad postural.

En las valoraciones funcionales realizadas con objetos voluminosos y pequeños los resultados alcanzados fueron favorables en este grupo de pacientes, evidenciándose las posibilidades de recuperación aun en los

pacientes con incapacidad de ejecutar una programación secuencial de actividades motoras. Dichos resultados son realmente muy significativos por repercutir de forma directa en la ejecución de actividades manuales, aportando nuevas posibilidades funcionales en sentido general.

En todos los casos investigados se pudo constatar luego de mejorar la condición osteomioarticular y de crear nuevos programas motores, mayor precisión y coordinación en los movimientos de izquierda a derecha y viceversa colocando el objeto en diferentes puntos.

La parálisis de los movimientos de la mirada y el nistagmo fueron elementos que incidieron en los resultados finales dentro de un pequeño grupo de sujetos en la investigación.

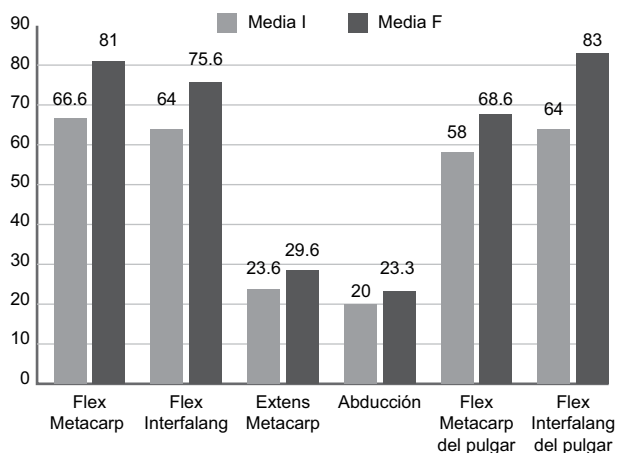


Gráfico 1. Goniometría de la Mano Derecha Inicial y Final en el Grupo de Pacientes Investigados.

Leyenda: Flex Metacarp: Flexión Metacarpo falángica; Flex Metacarp del pulgar: Flexión Metacarpo falángica del pulgar; Flex Interfalang: Flexión Interfalangica; Flex Interfalang del pulgar: Flexión Interfalangica del pulgar; Extens Metacarp: Extensión Metacarpo falángica; Media I: Media Inicial; Media F: Media Final.

El gráfico muestra los porcentajes de mejoría obtenidos en cada una de las variables controladas, se observa que a pesar de ser los movimientos de extensión y abducción los más afectados inicialmente, se obtuvo una mejoría significativa. Aumentó la amplitud articular activa en todas las variables controladas. La puntuación final en los movimientos de extensión y abducción aumentó en 5 y en 3 puntos aproximadamente, siendo estos movimientos los que más entorpecen la funcionalidad de la mano en pacientes con esta entidad.

La extensión activa de los dedos fue uno de los movimientos que en sus inicios estaban comprometidos por la torpeza motriz latente en la exploración inicial.

En la totalidad de los casos investigados, en la medida que mejoraron los movimientos del hombro, codo y antebrazo, se alcanzaron registros de mejoría a nivel distal.

El tratamiento utilizado estableció una estrategia positiva a utilizar en el aumento de la movilidad y amplitud de todos los movimientos de la mano. En las variables controladas se obtuvo una mejoría significativa después de aplicada

la prueba estadística destacándose con un índice de recuperación los movimientos de extensión y abducción activa.

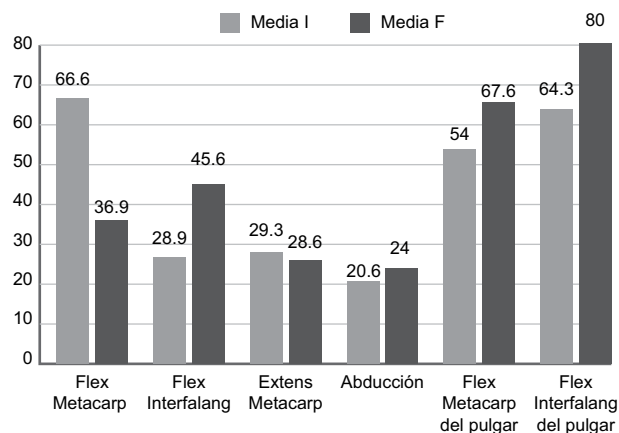


Gráfico 2. Goniometría de la Mano Izquierda Inicial y Final en el Grupo de Pacientes Investigados.

Leyenda: Flex Metacarp: Flexión Metacarpo falángica; Flex Metacarp del pulgar: Flexión Metacarpo falángica del pulgar; Flex Interfalang: Flexión Interfalangica; Flex Interfalang del pulgar: Flexión Interfalangica del pulgar; Extens Metacarp: Extensión Metacarpo falángica; Media I: Media Inicial; Media F: Media Final.

Como se aprecia en el gráfico a pesar de que hubo pacientes que se mantuvieron en los valores registrados al inicio y al final, es significativo señalar que la variable flexión activa de los dedos fue uno de los movimientos que en sus inicios estaban comprometidos por la torpeza motriz latente en el grupo de pacientes objeto de estudio.

Los resultados alcanzados fueron favorables en la totalidad de la muestra objeto de estudio, evidenciándose las posibilidades de recuperación aun en los pacientes con incapacidad de ejecutar una programación secuencial de actividades motoras. Resultó significativo (menor que 0,005) en cada variable, por repercutir de forma directa en la ejecución de actividades manuales, aportando nuevas posibilidades funcionales en las áreas de autovalidez, por lo que podemos afirmar que la estrategia interventiva aplicada fue exitosa.

Como se muestra en el gráfico en todas las variables controladas se registraron resultados significativos, siendo los mayores alcanzados en los movimientos de flexión y extensión interfalangica del pulgar. Todos los pacientes investigados alcanzaron un alto grado de funcionalidad activa en la musculatura lo que indica una mejoría muy significativa en las variables investigadas existiendo un incremento de dichos valores.

Discusión

La repetición de la acción de agarrar propició que los resultados obtenidos fueran mejores lográndose una mayor contracción muscular parcial y total con cierta compensación de la función digital.

El agarre debe ser trabajado comenzando primero por objetos de mayor grosor y luego ir disminuyendo pau-

latinamente el tamaño según vaya desarrollando la habilidad. Para ello se requiere de un trabajo de coordinación y precisión de los movimientos en la direccionalidad de izquierda a derecha y viceversa.⁸

Es imprescindible valorar las reales posibilidades adquiridas durante la primera fase y definir los movimientos básicos indispensables para la futura función a desarrollar entre las que figuran: flexión, extensión, abducción, adducción, rotación interna y externa, pronación, supinación, oposición del pulgar.

La alteración del control motor selectivo y, dentro de este, la selección, secuencia y tiempo de la actividad de los grupos musculares influyen en patrones de movimiento anormal a la hora de realizar un agarre correcto, donde la incapacidad para iniciar el movimiento con el segmento adecuado del cuerpo distorsiona el control de los patrones adecuados de movimiento.⁹

La irradiación de la actividad anormal en múltiples músculos de un mismo segmento y en músculos distales altera los músculos primarios y puede inhibir la relación recíproca normal entre los músculos agonistas y antagonistas durante el movimiento voluntario y hacer imposible para el adulto mover los músculos de una articulación sin mover la extremidad entera; esto contribuye a una calidad anormal del movimiento dinámico que a menudo aparece cuando el paciente hace mucho esfuerzo.

Un aspecto del desarrollo motor es la excesiva actividad muscular innecesaria que acompaña a una actividad motriz inmadura y que tradicionalmente han sido denominados movimientos asociados y movimientos en espejos, típicos movimientos que se evidencian en pacientes con esta entidad a la hora de evaluar la ejecución correcta de la acción de agarrar.

Otros modelos de movimiento anormales se presentan como co-contracción del agonista con el antagonista, en lugar de la normal relajación del antagonista, lo que bloquea el movimiento o lo vuelve forzado. También es común la presencia de movimientos masivos en los que el adulto no puede mover una articulación por separado. Esta ausencia de movimiento separado es una característica de muchos espásticos. Es obvio que no tienen la acción de modelo de movimiento muscular suave, coordinado, sin esfuerzo e inconsciente que se observa en las habilidades motoras normales.¹⁰

Los déficits que dificultan la percepción del movimiento dependen de la información disponible a través de los sistemas sensoriales (visual, vestibular, somato sensorial), así como de la representación interna del movimiento.¹¹ Si alguno de estos sistemas no proporciona una información adecuada, el adulto puede tener una organización pobre del movimiento. El déficit somatosensorial ocasionado secundariamente por una mala alineación del sistema musculoesquelético se comporta como una atenuante que obstaculiza el correcto desarrollo de la acción de agarrar.

Las secuelas por daño cerebral adquirido no pueden ser tratadas aisladamente unas de otras, es necesario comprender y rehabilitar a la persona en su totalidad y con una aproximación integral para obtener resultados verdaderamente útiles para los pacientes y sus familiares.¹² El tratamiento está enfocado a proporcionarle el máximo grado posible de independencia, ayudarles a integrar en sus vidas el acontecimiento traumático vivido y potenciar al máximo sus capacidades mediante la rehabilitación multifactorial intensiva que deberá abordarse desde un aproximación unitaria, integradora para que la rehabilitación alcance su máxima potencialidad.

Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran que:

- El sistema de actividades creado influyó de forma positiva para favorecer el desarrollo de habilidades manuales en la totalidad de la muestra.
- Propició un mejor aprendizaje motor en la acción de agarrar.
- Facilitó la instauración y automatización de actividades funcionales de autovalidez

Referencias

1. Adams RD, Victor M. Principios de neurología. La Habana: Científico Técnica; 1982.
2. Aicardi J, Bax M. Cerebral Palsy. In: Aicardi J, editor. Disease of the Nervous System in childhood. 2 ed. London: Mac Keith Press; 1998. p. 210-39.
3. Ardilla A, Ostroski Solís F. Diagnóstico del daño cerebral: Enfoque neuropsicológico. México: Trillas; 2011.
4. Engels F. El papel del trabajo en la transformación del mono en hombre. Moscú: Progreso; 2011.
5. Evars MC, Collister C. Surgery of the musculoskeletal. New York: Churchill Livingstone; 1990.
6. Fernández Alvarez E, Póo P. Movement disorders in cerebral palsy; miscellaneous movement disorders in childhood. In: Fernández Alvarez E, Aicardi J, editors. Movement disorders in children. 1 ed. London: Mac Keith Press; 2001. p. 216-27.
7. Hagberg G, Sanner G, Steen M. The Dysequilibrium syndrome in cerebral palsy. Acta Paediatr Scand 1972;226(Suppl):S1-S63.
8. Koman LA, Smith B, Shilt J. Cerebral palsy. Lancet 2004;363:1619-31.
9. Nelson K, Grether J. Causes of cerebral palsy. Curr Opin Pediatr 1999;11:487-91.
10. Osa Cao JA. Artesanos de la Vida. Ediciones Cooperativas Cinco Continentes; 1995.
11. Pérez N. La rehabilitación funcional de las habilidades manipulativas en pacientes con Afecciones Neurológicas 2011.
12. Prives M, Lisenkov N, Bushkovich V. Anatomía Humana. La Habana: Pueblo y Educación; 1981.
13. Yelin B. Diagnóstico temprano de la parálisis cerebral. Rev Neurol 1997;25:725-8.

Adaptación del Test de Colores y Palabras de Stroop: Su Importancia en la Detección Precoz de los Déficits en las Funciones Ejecutivas.

Sara Margarida Soares Ramos Fernandes,¹ Juan Luis Sánchez Rodríguez,² Carlos Fernandes da Silva³

Resumen

La evaluación neuropsicológica es cada vez más utilizada, como examen complementario de diagnóstico a las diferentes patologías cerebrales y, Portugal no es una excepción. Por ello, urge que los instrumentos utilizados para dicha evaluación presenten criterios psicométricos adecuados y datos normativos adaptados a la misma población. El envejecimiento es un proceso dinámico y progresivo, ocasionando mayor vulnerabilidad y incidencia a procesos patológicos. Dentro de estos procesos se destacan enfermedades neurodegenerativas, siendo la más frecuente, la Enfermedad de Alzheimer.¹ Las funciones ejecutivas parecen ser las que más implicaciones presentan en el funcionamiento global del individuo y el Test Stroop es lo que se utiliza con frecuencia para evaluar estas funciones.

Presentamos el estudio de la adaptación de este instrumento a una muestra portuguesa, procurando verificar la importancia de variables sociodemográficas, en el rendimiento del test y si existían diferencias significativas entre los sujetos saludables y con neuropatología.

Los resultados han permitido verificar la importancia de la adaptación de pruebas a las poblaciones donde son utilizadas. Así, el Test Stroop parece ser un test a tener en cuenta en el momento de establecer un protocolo de evaluación neuropsicológica, pues diferencia bien los padrones de rendimiento, entre el envejecimiento normativo y patológico.

Palabras clave: Test de Colores y Palabras de Stroop; Envejecimiento normal; Enfermedad de Alzheimer; Funciones Ejecutivas.

Abstract

Neuropsychological assessment is increasingly used as complementary diagnostic test for different brain pathologies, and Portugal is not an exception. Therefore urges that the instruments used for the evaluation present adequate psychometric criteria and normative data adjusted to the same population. Aging is a dynamic and progressive process, leading to greater vulnerability and incidence of pathological processes. Within these processes included neurodegenerative diseases, the most common, Alzheimer's Disease.¹ Executive functions seem to be the most involved in the overall functioning of the individual and the Stroop Test, is frequently used to evaluate these functions.

We present a study of adaptation of this instrument in a Portuguese sample, trying to verify the importance of sociodemographic variables on test performance and whether there were significant differences between healthy subjects and with neuropathology.

The results have allowed verifying the importance of adaptation of populations where tests are used. Thus, the Stroop Test seems a test to take into account when establishing a neuropsychological evaluation protocol, as well unlike the patterns of performance between normative and pathological aging.

Keywords: Stroop Color and Word Test; Normal aging; Alzheimer's disease; Executive functions.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

El envejecimiento es un proceso al que todos estamos sujetos desde el día del nacimiento. Existen algunas teorías que tratan de explicar este proceso relacionándolo con cambios en las moléculas de ADN y ARN,² pero los cambios neurobiológicos asociados son una evidencia

que culminan en un conjunto de manifestaciones clínicas que lo caracterizan.

Con el envejecimiento de la población, las enfermedades asociadas a la edad, donde se incluyen los procesos neurodegenerativos, sufrirán un aumento considerable. Esto permite vislumbrar cuál será el impacto de las enfer-

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

²Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. España

³Departamento de Ciências da Educação, Universidade de Aveiro. Portugal

Correspondencia:

Dra. Sara Soares Ramos Fernandes

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

Rua Dr. Lopo de Carvalho s/n, 4369-006 Porto

Telefono: 917687556

E-mail: sara32fernandes@hotmail.com

Projeto financiado por la Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) Portugal.

medades asociadas con la vejez en un futuro próximo, entre las que se incluye la enfermedad de Alzheimer, por su mayor prevalencia.

El envejecimiento es un proceso que implica una serie de alteraciones a nivel biológico, psicológico y social. Nadie envejece de la misma forma y las alteraciones causadas por el envejecimiento se desarrollan a un ritmo diferente en cada persona, dependiendo de factores externos e internos.³ Dentro de estos factores, se incluyen el nivel educacional, los estilos de vida y la actividad cognitiva, siendo este último esencial para el desarrollo de estrategias de adaptación.⁴

El proceso de envejecimiento es un proceso degenerativo, que según sus características clínicas de desarrollo, se clasifica en envejecimiento normal o patológico. Dentro del envejecimiento patológico se incluyen las enfermedades neurodegenerativas, entre las que se incluye la enfermedad de Alzheimer (EA), por su mayor prevalencia. Sin embargo, el diagnóstico diferencial entre envejecimiento normal y patológico es todavía muy difícil, dada la semejanza de las características anatómicas-clínicas.

La neuropsicología puede contribuir de forma significativa al diagnóstico precoz de los procesos neurodegenerativos, como es el caso de las demencias o el de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento normal, ya que no hay marcadores biológicos precisos y los instrumentos diagnósticos neurorradiológicos, presentan poca sensibilidad y especificidad. En cambio, la neuropsicología nos proporciona un grado mayor de precisión y por otro lado, la mayor parte de la sintomatología que presentan los enfermos tiene una naturaleza neuropsicológica.⁵

A la par de los avances logrados por la neurocirugía, neurofisiología y por las técnicas de diagnóstico por neuroimagen, la neuropsicología ha venido a clarificar la relación existente entre el funcionamiento cerebral y las actividades psicológicas superiores, considerando tanto las variables biológicas, socioculturales y psicocemocionales, aspectos constituyentes del ser humano.

En la actualidad, en Portugal existen algunas pruebas neuropsicológicas validadas para nuestra población y la ausencia de instrumentos validados y estandarizados en nuestro país, provoca dificultades metodológicas que pueden influir en los resultados, corriendo el riesgo de que se puedan realizar diagnósticos erróneos.

Como ya hemos mencionado, el aumento de la expectativa de vida va directamente unido al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, con las correspondientes alteraciones cognitivas. Este es sólo uno de los factores que justifica la urgencia e importancia de una intervención neuropsicológica.

De las alteraciones neuropsicológicas asociadas al envejecimiento normal y 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 múltiples conexiones que la región prefrontal tiene a 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. Los procesos cognitivos del lóbulo frontal, en especial de las regiones prefrontales, son de los primeros en sufrir un declive durante el envejecimiento.^{6,7} Wecker y cols.⁸ han comprobado que las funciones ejecutivas sufren alteraciones con el avance de la edad, independientemente de las manifestaciones de los individuos en relación a sus capacidades.

El Test de Stroop se ha desarrollado a partir de investigaciones en las que se ha observado, que a los adultos que sabían leer les costaba más identificar colores que leer el nombre de los mismos. Esta prueba evalúa dimensiones asociadas a la flexibilidad mental, habilidad de inhibición y a la resistencia e interferencia en relación a estímulos externos.^{9, 10}

Es una prueba que ha revelado gran validez y fiabilidad, y por eso, se ha venido utilizando casi siempre en las evaluaciones neuropsicológicas que implican las funciones ejecutivas, sobretodo en las enfermedades asociadas al envejecimiento, como es el caso de la EA.

El objetivo del test es medir la fluidez verbal y de la eficacia cognitiva. Evaluación del llamado “efecto stroop” que consiste en la inhibición de respuestas automáticas en favor de otras respuestas más inusuales. Evalúa, por lo tanto, la capacidad de resistencia a la interferencia de una tarea disociativa, una capacidad que depende del lóbulo frontal.

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 de Stroop 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.^{11, 12, 13, 14, 15}

Además, las conclusiones de estos estudios están de acuerdo con la noción más general de que los déficit en las funciones ejecutivas son una manifestación temprana de esta enfermedad.

Los estudios de Klopfer,¹⁶ Luo¹⁷ y Bondi y cols.¹² han contribuido para comprender que la interrupción del conocimiento semántico que ocurre en la EA es lo que probablemente promueve la disfunción ejecutiva y en consecuencia, el déficit en el rendimiento del Test de Stroop.

En sus estudios Klopfer¹⁶ y Luo¹⁷ han sugerido la existencia de una competición semántica más que una simple inhibición de respuesta, como factor principal de interferencia en la realización de la tarea de interferencia.

A pesar de que los estudios sean congruentes con los resultados, persiste la duda sobre el control de otras variables cognitivas relacionadas con la EA que podrían interferir también en el rendimiento del Test de Stroop.

Ello se debe a que en estos trabajos no se ha realizado un estudio cognitivo de base previo para correlacionarlo con el rendimiento en el Test de Stroop.

Así, Bondi y cols.¹² teniendo en cuenta esta situación, han procurado controlar dichas variables.

En sus trabajos han utilizado los valores porcentuales de varianza del Análisis de los Componentes Principales (Principal-Components Analyses – PCAs) con rotación varimax (varimax rotation) de una batería de tests neuropsicológicos aplicada a los participantes del estudio. Los resultados obtenidos han sido coherentes con la noción de que el efecto de interferencia puede ser en gran parte producido por una competición semántica, como Luo¹⁷ y Kopfer¹⁶ ya referían en sus estudios.

Para Luo,¹⁷ la lectura de la palabra y el pronunciar la palabra del color, exigen el funcionamiento del sistema verbal lexical, mientras que el proceso de interferencia invoca el sistema semántico. Es decir, para que se realice eficazmente la tarea de interferencia, es necesario que se active el componente semántico, juntamente con la representación léxica del nombre del color, así como que exista inhibición de habilidades de lectura que promueven la lectura de la palabra incongruente.

Los déficits en estos tres procesos pueden ser la causa de la disminución en la velocidad de procesamiento y exactitud en pacientes con EA en la tarea de interferencia. Es decir, los pacientes con EA pueden no activar la representación del nombre del color a un nivel normal como consecuencia de sus déficits en el sistema semántico y pueden no ser capaces de inhibir la generación de la palabra incongruente debido a disfunción ejecutiva.

En sus resultados, Bondi y cols.¹² concluyeron que el Test de Stroop es una buena prueba en detección precoz de los déficits en las funciones ejecutivas, en los pacientes diagnosticados de EA. Teniendo en consideración sus conclusiones, en el envejecimiento normal parece que la lectura de la palabra y decir la palabra del color implica más el procesamiento visual apresurado, mientras que finalizar acertadamente la prueba de interferencia, requiere la integridad en el sistema semántico. En los pacientes con EA, en cambio, la interrupción del sistema semántico y disminución en la velocidad verbal, fuerzan a un mayor procesamiento visual, a fin de completar la tarea de interferencia con éxito.

Entre los procesos mnésicos del envejecimiento normal, la memoria prospectiva es la que más se afecta.¹⁸

En la memoria a largo plazo aparece un déficit mayor de la memoria declarativa y, dentro de esta, de la memoria episódica, manteniéndose relativamente la semántica. Esto puede explicar la diferencia de resultados en el rendimiento de la prueba de pacientes con EA y sujetos mayores sanos.

Sin cuestionar la necesidad de atender a las características psicométricas en los instrumentos de evaluación para una válida y fiable utilización en la práctica clínica o para fines de investigación, no hay dudas en cuanto a la ventaja de utilizar las pruebas ya existentes en otros idiomas. Con ellas, tenemos la posibilidad de no reinventar sistemas de valoración ya desarrollados y la posibilidad de diseñar estudios cuyos resultados permitan establecer comparaciones con otras poblaciones semejantes de otros países. Esto mismo es lo que pretendemos realizar en nuestro estudio. Además, esperamos con ello contribuir, para que se pueda hacer cada vez con mayor rigor científico una práctica clínica neuropsicológica, y el desarrollo de la investigación en Portugal.

Por lo tanto, es por ello que en este trabajo de investigación, nos planteamos la adaptación del Test de Colores y Palabras de Stroop, a una muestra portuguesa. Con ello, podemos definir datos normativos muestrales que caractericen a dicha población. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, varios son los objetivos que nos planteamos, para la realización de este trabajo de investigación:

Pretendemos definir datos normativos del Test de Stroop en lengua portuguesa, en una muestra sin patología.

Por otro lado, pretendemos analizar los datos normativos del test obtenidos en este estudio, en relación con los obtenidos en la muestra española.

Analizar la importancia de la influencia de las variables, sexo, edad, nivel educacional y nivel socioeconómico, en el rendimiento neuropsicológico del Test de Stroop. Por último, verificar si existen diferencias significativas en el rendimiento del Test de Stroop entre muestra de sujetos con patología (EA) y de sujetos mayores sin patología.

Material y Método

Para la realización de este estudio hemos utilizado dos muestras y una sub-muestra.

La muestra 1, constituida por 290 sujetos sanos con edades entre los 25 y 80 años, ha servido para obtener las puntuaciones normativas del Test de Stroop en la población portuguesa.

La muestra 2 (grupo clínico), constituida por 32 sujetos diagnosticados de Demencia Senil tipo Alzheimer de Inicio Tardío, ha permitido comparar el rendimiento del test con los sujetos del grupo control.

La sub-muestra (grupo control) constituida por sujetos pertenecientes a la muestra 1, donde se incluyeron a los sujetos con edades superiores a los 60 años, cuyos datos nos permitirán comparar los resultados con los sujetos incluidos en el grupo clínico.

Muestra 1

La muestra utilizada para obtener puntuaciones normativas del Test de Stroop estaba constituida por 290 sujetos, de los cuales 131 eran varones y 159 mujeres.

En el momento de la exploración neuropsicológica los sujetos incluidos en la muestra no presentaban historia de traumatismos craneoencefálicos, tumores, enfermedad cardiovascular, hipertensión ni diabetes, así como ningún tipo de trastorno neurológico ni psiquiátrico, ni tampoco historia de alcoholismo o toxicomanía.

En cuanto al lugar de residencia de los sujetos, 23 residían en la ciudad de Oporto, 66 pertenecían al municipio de Oporto y 201 habitan fuera del municipio de Oporto.

La edad media de la muestra es de 49,96 años (d.t.=17,05), con un intervalo situado entre los 25 años y los 80 años. Los varones presentan una edad media de 48,31 años (d.t.=17,41). En relación al sexo femenino, la edad media es de 51,32 años (d.t.=16,67).

Teniendo en cuenta los objetivos del trabajo de investigación, los sujetos fueron distribuidos en cuatro grupos de edad:

Grupo 1: (25 a 35 años), formado por 72 sujetos, 31 del sexo femenino y 41 del masculino.

Grupo 2: (36-49 años), compuesto por 79 sujetos, 50 del sexo femenino y 29 del sexo masculino.

Grupo 3: (50-59 años), con 48 sujetos, de los cuales 28 pertenecen al sexo femenino y 20 al masculino.

Grupo 4: (60 o más años), con 91 sujetos, 50 del sexo femenino y 41 del masculino.

En relación al nivel educacional de los sujetos, se han clasificado teniendo en cuenta los años de escolarización: nivel educacional primario (con 4 años de escolarización); nivel educacional medio (de 5 a 12 años); nivel educacional superior (más de 12 años de escolarización).

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.

El nivel bajo ha quedado constituido por 66 sujetos. El nivel medio por 167 y el nivel alto por 57 sujetos.

En relación al estado civil, 63 sujetos eran solteros, 186 casados, 14 divorciados y 27 viudos.

Muestra 2

La muestra que representa el grupo clínico, estaba constituida por 32 pacientes, 19 de los cuales son varones y 13 mujeres, 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.

Los sujetos incluidos en la muestra 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.

En cuanto al domicilio de los sujetos incluidos en la muestra, 13 son de la ciudad de Oporto, 17 perte-

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

Sub-muestra

La sub-muestra estaba formada por el grupo de sujetos con edad superior a los 60 años incluidos en la muestra 1. Esta muestra nos ha permitido comparar los resultados del Test de Stroop entre sujetos sanos y sujetos diagnosticados de EA. 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 las mismas variables que para las muestra 1 y 2. 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 al estado civil, 2 de los sujetos son solteros, 26 casados, 21 viudos y 1 divorciado.

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, y para valorar la presencia de trastornos psicopatológicos, se ha utilizado la versión portuguesa del Inventario de Síntomas Psicopatológicos - B.S.I.¹⁹

Para la evaluación del estado mental de los sujetos, se ha utilizado la adaptación portuguesa del Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE).²⁰

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

Test Stroop²¹

Descripción de la prueba y administración: El test está constituido por tres láminas. La primera con nombres de colores escritos (azul, rojo, verde) y organizados en columnas. La segunda lámina con grupos de colores de letras X (XXX) organizados en columnas. La tercera con nombres de colores escritos en un color diferente del nombre escrito y dispuestos en columnas. En la primera lámina el individuo tiene que leer las palabras de las columnas lo más rápido que pueda. Si llega al final, empezará otra vez al principio de la primera columna. En la segunda lámina el sujeto tiene que nombrar los colores de cada uno de los grupos y se realiza igual que la primera parte. En la tercera lámina se le pide al sujeto que diga el color en que está escrita cada palabra sin tener en cuenta el significado de la misma. El examinador concederá 45 segundos por lámina durante los cuales irá comprobando que el sujeto da las respuestas correctas. Cuando se produce una respuesta incorrecta se le pide que corrija y continúe.

Puntuación: En el Test de Stroop se obtienen tres puntuaciones principales:

- P es el número de palabras leídas en la primera página.
- C es el número de elementos realizados en la página de los colores.
- PC es el número de elementos realizado en la tercera página.

Los errores no se cuentan pero producen una puntuación total algo menor, ya que hace que el sujeto repita el elemento.

Para la medición de la interferencia “pura,” se utiliza la puntuación de PC-PC’.

Para este estudio ha sido utilizada la versión española del Test de Colores y Palabras de Stroop,⁹ que se ha traducido a la lengua portuguesa, la palabra “Rojo” para “Vermelho,” de la primera y tercera paginas del test, así como las instrucciones del mismo.

Estructura factorial del Test de Stroop para la muestra portuguesa

Como en la versión original de la muestra española, se ha procedido a realizar el análisis factorial de los resultados del Test de Stroop en la muestra portuguesa. Como podemos observar en la tabla 1, la estructura factorial está constituida por 8 ítems que explican el 96.16% de la varianza total.

El factor 1 (n = 4), con un valor propio de 3.801, incluye ítems con saturaciones entre 0.822 y 0.984 y explica el 47.513% de la varianza total, refiriéndose al número de palabras leídas en la primera página del test (P), al número

de colores denominados en la página dos del test (C), a la suma de esta dos puntuaciones (C+P) y al número de respuestas correctas en la página tres del test que contiene la interferencia (PC).

El factor 2 (n = 3), con un valor propio de 2.461, está constituido por ítems que contribuyen a explicar el 30.758% de la varianza total y cuyas saturaciones se sitúan entre 0.747 y 0.943. Los ítems que componen este factor están relacionados esencialmente con medidas de interferencia, observando que las puntuaciones PC-PC’ y PC-C son medidas de interferencia “pura,” corregidas por factores de velocidad. Incluye también el ítem correspondiente a la relación entre el número de respuestas en la página tres del test que contiene la interferencia y los colores nombrados en la página dos del test (PC/C).

El factor 3 (n = 1), con un valor propio de 1.431, incluye un ítem con saturación de 0.987, explicando el 17.891% de la varianza total. El ítem que constituye este factor está relacionado con la relación entre el número de palabras leídas en la primera página del test y los colores nombrados en la página dos del test (P/C).

Fiabilidad del Test de Stroop

Para averiguar la fiabilidad del Test de Stroop en la muestra portuguesa, hemos utilizado el método de consistencia interna, recurriendo al cálculo del valor del estadístico alpha de Cronbach global. El valor del alpha ha sido de ,663. Este valor se aproxima estadísticamente a 7, lo que nos permite asegurar que el test, presenta consistencia interna.

Resultados del estudio empírico para la obtención de las puntuaciones normativas en una muestra portuguesa y su comparación con las puntuaciones del estudio con la muestra española.

Se han calculado las medias de los resultados de los sujetos de la muestra distribuidos en función de grupos de edad, sexo, nivel educacional y socioeconómico. Además, se han analizado si las diferencias encontradas en la muestra portuguesa, son estadísticamente significativas.

Tabla 1. Análisis factorial de las puntuaciones del Test de Stroop en la muestra portuguesa.

Variable	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Comunalidades
C+P	.984	-.150	.082	.998
P	.904	-.105	.395	.984
C	.900	-.186	-.385	.993
PC	.822	.495	-.223	.971
PC/C	-.112	.943	.155	.926
PC-PC'	.098	.915	-.144	.867
PC-C	-.540	.747	.354	.998
P/C	.015	.061	.987	.979

Valor propio	3.801	2.461	1.431	
% varianza tot. expl.	47.513	30.758	17.891	
Varianza total explicada				96.162

Tabla 2. Puntuaciones medias para los resultados del Test de Stroop en función de la edad.

TEST	Hasta 35 años		36-49 años		50-59 años		60 o más años		F	p	LSD
	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.			
P	96.57	16.43	91.29	15.41	96.29	18.51	82.54	34.22	6.031	.000	1,2,3<4
C	73.88	13.58	69.30	12.78	68.90	17.62	54.71	15.50	26.594	.000	1,2,3<4
PC	43.47	9.31	42.14	9.99	44.07	10.24	37.13	9.13	8.470	.000	1,2,3<4
INT.	3.03	7.93	2.90	8.66	3.93	5.97	5.34	8.60	1.642	.180	-

Nota: (1) Hasta 35 años; (2) 36-49 años; (3) 50-59 años; (4) 60 o más años

Tabla 3. Puntuaciones medias para los resultados del Test de Stroop en función del nivel educacional.

TEST	Hasta 4 años		5 a 12 años		Más de 12 años ³		F	p	LSD
	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.			
P	73.63	21.69	99.15	24.70	99.35	15.96	47.948	.000	1<2,3
C	52.55	14.08	70.97	14.07	73.86	12.75	69.844	.000	1<2,3
PC	35.34	8.22	43.69	9.27	44.64	9.67	30.844	.000	1<2,3
INT.	5.06	7.95	4.15	8.25	2.42	7.96	2.728	.067	-

Nota: (1) Hasta 4 años; (2) De 5 a 12 años; (3) Más de 12 años

Tabla 4. Puntuaciones medias para los resultados del Test de Stroop en función del nivel socioeconómico.

TEST	Bajo		Medio		Alto		F	p	LSD
	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.			
P	73.24	23.17	95.46	23.68	96.88	20.23	26.132	.000	1<2,3
C	54.68	16.61	68.80	15.32	70.42	14.50	22.340	.000	1<2,3
PC	36.94	7.81	42.17	10.03	43.39	10.71	8.622	.000	1<2,3
INT.	5.11	8.60	3.99	7.87	2.06	8.07	2.227	.110	-

Nota: (1) Bajo; (2) Medio; (3) Alto

Edad.- Como queda reflejado en la tabla 2, se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edades en P, C y PC. En la puntuación de interferencia no se han observado diferencias significativas.

En las tres puntuaciones se ha comprobado que los sujetos con más de 60 años presentaron valores inferiores en relación a los sujetos incluidos en los grupos de menor edad.

Sexo.- En relación al sexo, se ha observado una puntuación P, C y PC ligeramente superior en los varones. En la puntuación de interferencia el sexo masculino y femenino han obtenido resultados semejantes. Las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas en la muestra portuguesa.

En los resultados de la muestra española tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en las cuatro pruebas del Test de Stroop.⁹

Nivel educacional.- En lo concerniente a los años de escolarización, se observó que las puntuaciones P, C y PC presentaron diferencias significativas, como podemos ver en la tabla 3.

Estas diferencias son significativas entre el grupo de sujetos de hasta 4 años de escolarización y los grupos con más años de escolarización.

La puntuación de interferencia presentó diferencias no significativas.

Nivel socioeconómico.- En relación al nivel socioeconómico, las diferencias estadísticamente significativas, como en las variables anteriores, se ubicaron en las puntuaciones P, C y PC.

Como se puede observar en la tabla 4, estas diferencias se sitúan entre el nivel socioeconómico bajo y los niveles socioeconómicos medio y alto. La puntuación de interferencia no presentó diferencias significativas.

Comparando los resultados de nuestro estudio con los de la muestra española, los valores de la muestra portuguesa son más bajos que los obtenidos en la muestra del estudio español en las puntuaciones P, C y PC del test y, más altas en la puntuación interferencia (Ver tabla 5).

Estudio con el grupo clínico

Se han analizado las puntuaciones obtenidas por los sujetos incluidos en la sub-muestra (grupo control) y el grupo clínico.

Como podemos observar en la tabla 6, las puntuaciones medias del grupo de sujetos sanos son superiores a las puntuaciones medias del grupo de pacientes en P, C, PC e interferencia.

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 de 49.20. El valor Z (U) = -2.363; p = .018, sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5. Puntuaciones medias para los resultados del Test de Stroop de la muestra portuguesa y muestra española.

	P		C		PC		INT.	
	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.
Población General Portuguesa*	90	24	66	17	41	10	3,9	8,1
Población General Española*	118	18	77	14	49	10	2,7	8,5

* Los datos de la población general y los referidos a sexo femenino y masculino, nivel educacional y socioeconómico incluyen los resultados de los sujetos mayores corregidos por la edad, como se indica en el anexo B del manual.⁹

Tabla 6. Medias resultados Test de Stroop del grupo sujetos sanos y grupo de pacientes.

Grupo	P		C		PC		INT.	
	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.	Media	D.t.
Sujetos Sanos	87	3	56	2	38	1	4,8	0,9
Pacientes	70	5	50	3	26	2	-2,9	1,5

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 control y grupo clínico.

Discusión

De acuerdo con el tratamiento estadístico aplicado, los resultados obtenidos, a través del método de consistencia interna, revelaron que el Test Stroop presenta una fiabilidad aceptable.

La estructura factorial resultante del test en la muestra portuguesa, como en el estudio de la muestra española,⁹ ha sugerido una estructura constituida por 3 factores. En nuestro estudio la correlación es muy fuerte, en la medida que explica el 96,16% de la variancia total. De acuerdo con estos resultados, podemos concluir que en nuestro estudio el constructo subyacente es el mismo que en el estudio español del Test de Colores y Palabras de Stroop.

Otro de los objetivos de nuestro estudio consistía en analizar la influencia de variables como, sexo, edad, nivel educacional y nivel socioeconómico, en el rendimiento neuropsicológico de los sujetos de la muestra portuguesa.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la variable sexo en el estudio de la muestra portuguesa. El estudio de la muestra española tampoco encontró diferencias significativas entre varones y mujeres. Estos resultados no son sorprendentes, dado que en la actualidad, y siguiendo una tendencia creciente, la cualificación educacional y profesional de las mujeres es cada vez mayor. Esto las equipara en funciones y cargos profesionales a los ejercidos por los varones.

En cuanto a las restantes variables estudiadas - edad, nivel educacional y nivel socioeconómico- se han obtenido resultados significativos en las tres pruebas del Test de Stroop (P, C y PC), con excepción de la puntuación de interferencia, en la que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Además, si por un lado, la puntuación de interferencia, de acuerdo con algunos estudios, no es significativa a efectos de diagnosticar disfunciones cerebrales orgánicas, sí lo es, por otro, como instrumento de investigación sobre creatividad y estilos cognitivos.²¹

En relación a estos resultados podemos concluir que la edad, el nivel educativo y nivel socioeconómico parecen ser variables determinantes en el rendimiento del Test de Stroop.

Estos resultados explican, que para la adaptación de pruebas neuropsicológicas en diferentes poblaciones, la representatividad de la muestra es muy importante en la medida que los baremos pueden quedar diferenciados.

Cuando comparamos los resultados en las cuatro puntuaciones del test de la muestra portuguesa con los obtenidos en la muestra española, fueron diferentes. La media de puntuaciones en P, C y PC ha resultado más baja en la muestra portuguesa y más alta en la puntuación de interferencia. Una justificación para esta discrepancia se podría encontrar en el hecho de que el 80% de los sujetos que componían la muestra española, presentan estudios superiores. Los resultados de la muestra española, fueron incluso supe-

riores a los obtenidos en poblaciones americanas, e incluso la mayor parte de la muestra española estaba constituida por adultos jóvenes (16-44 años) con un porcentaje muy pequeño de adultos mayores.

Entendemos que estas diferencias también se relacionan con el tiempo que los sujetos tardan a leer las palabras y a nombrar el color. O sea, los sujetos de la muestra portuguesa tardan más tiempo a leer y nombrar la palabra portuguesa "VERMELHO," pues es constituida por más sílabas, que los sujetos de la muestra española la palabra "ROJO," que es constituida por menos sílabas.

En lo que respecta a los resultados de las diferencias del rendimiento del test entre el grupo clínico y grupo control, 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 control. Estos resultados se aproximan a los estudios de Binetti y cols.,¹¹ Bondi y cols.,¹² Fisher y cols.,¹³ Koss y cols.,¹⁴, Luo!¹⁷ y Spieler y cols.,¹⁵ en los cuales se ha encontrado un déficit en el rendimiento del Test de Stroop en pacientes con EA. Por otra parte los 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 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.

Conclusiones

El Test de Colores y Palabras de Stroop presenta fiabilidad y validez que nos permite, con un buen rigor científico, utilizarlo y asegurar los criterios de replicabilidad.

Las variables edad, nivel educacional y nivel socioeconómico influyen significativamente en el rendimiento del Test de Stroop, lo que refuerza la importancia de la adaptación de los test a la población en que son utilizados.

El Test de Stroop ha contribuido para llegar a una caracterización más rigurosa del funcionamiento ejecutivo en el proceso de envejecimiento normal y patológico.

Referencias

1. Santana, I. Alzheimer. Saúde em revista 2000; 3: 83.
2. Peinado, M. A., y cols. Envejecimiento y neurodegeneración: bases moleculares y celulares. Rev de Neurol 2000; 31: 1054-1065.
3. Agostinho, P. Perspectiva psicossomática do envelhecimento. Rev Port Psicossomática 2004; 6: 31-36.
4. Ska B y Joannete Y. Normal aging cognition. Medicine Science 2006, 22: 284-287.
5. De Pascale A. Predictores neuropsicológicos del deterioro cognitivo mínimo en ancianos. II International Congress of Neuropsychology in the Internet. URL: <http://www.serviciodc.com.congreso/pass/conferences/DePascale-Predic.html>. (10.12.2005)
6. West RL. Na application of prefrontal córtex function theory to cognitive aging. Psychological Bulletin 1996; 120: 272-92.
7. 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.
8. Wecker NS, Kramer JH, Hallam BJ, Delis DC. Mental flexibility: age effects on switching. Neuropsychology 2005; 19: 345-52.
9. Golden CJ. Stroop-Test de Colores y Palabras. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
10. Malloy PF, Choen A y Jenkins MA. Frontal lobe function and dysfunction. In PJ Snyder y PD Nussbaum (Eds.), Clinical Neuropsychology, (pp.573-590). Washington, D.C: American Psychological Association, 2000.
11. Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. JNNP 1996; 60: 91-93.
12. Bondi M, Chan A, Delis D, Serody A, Ebersson-Shumate S, Hansen, L, et al. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. Neuropsychology 2002; 16: 335-43.
13. 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.
14. Koss E, Ober B, Delis D, Friedland R. The Stroop Color-Word Test: Indicator of dementia severity. Int J Neurosci 1984; 24: 53-61.
15. 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.
16. Klopfer DS. Stroop interference and color-word similarity. Psychological Science 1996; 7: 150-157.
17. Luo CR. Semantic competition as the basis of Stroop interference: Evidence from color-word matching tasks. Psychological Science 1999; 10: 35-40.
18. Luo L y Craik FI. Aging and memory: a cognitive approach. Can J Psychiatr 2008; 53: 346-353.
19. 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.
20. Guerreiro M, y cols. Mini Mental Test. Portugal: Laboratório de Estudos de Linguagem do Centro de Estudos Egas Moniz, Hospital Santa Maria, 1993.
21. Golden CJ. Stroop color and word test manual, Chicago: Stoelting Co, 1978.

Intervención Neurolingüística en la Respiración y la Voz en Pacientes con Lesiones Estáticas Encefálicas Portadores de Trastornos Disártricos.

Mayda Nelia López-Hernández, Yarelys Castellanos-Vargas, Yanelly Real-González, Niurka Armenteros-Herrera, Mercedes González-Murgado, Neivis Torriente-Herrera, Yohandra Herrera-Díaz, Reinaldo Gómez-Pérez

Resumen

Objetivo: Comprobar la efectividad del programa de rehabilitación neurolingüística para pacientes disártricos que se aplica en la Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto del Centro Internacional de Restauración Neurológica, en las áreas respiración y voz. Se utilizó el pre-experimento de muestra única, caracterización de la muestra a partir de los expedientes logopédicos, contrastándola con el resultado del diagnóstico externo; aplicación de la terapia y evaluación final. **Resultados:** Predominó el sexo masculino, como diagnóstico clínico el trauma craneoencefálico, gran dispersión en edad y tiempo de evolución. De 54 pacientes 40 aumentaron el índice espirométrico; 22 el soplo espiratorio; 39 la coordinación fonorrespiratoria. 36 modificaron intensidad; 11 tono; 18 modificaron timbre vocal. Los resultados evidencian recuperación funcional eficiente después de aplicado el programa. **Conclusiones:** Se constata que no existe patrón de recuperación establecido, ninguna de las variables ajenas influye de manera significativa, la dispersión de resultados es abrumadora, solo podemos hablar de tendencias. El programa es efectivo, pero no se puede afirmar que sea la variante idónea; debe hacer más énfasis en los indicadores vocales; deben medirse otras dimensiones respiratorias que se trabajan y tienen connotación funcional.

Palabras clave: Lesiones estáticas encefálicas, intervención neurolingüística, disartria.

Abstract

Objective: To prove the effectiveness of the neurolinguistic rehabilitation program for dysarthric patients, applied at the Encephalic Static Lesions Adults Clinic, International Center of Neurologic Restoration, in voice and breathing areas. It is a single sample pre-experiment obtained from logopedic records, contrasting them with the results of the external diagnosis, application of therapy and final evaluation. **Results:** Males were prevalent and encephalic trauma as clinical diagnosis, there was great dispersion in age and time of evolution. Of the 54 patients, 40 increased their spirometric index: 22 the inspiration puff; 39 phono-respiratory coordination: 36 modified intensity; 11 tone; 18 modified their stamp vowel. The results evidence efficient functional recovery after the program was applied. **Conclusions:** It was confirmed that there is not such established recovery pattern: none of the different variables influences significantly, the dispersion of the results is overwhelming and it is only possible to talk about tendencies. The program is effective but it cannot be affirmed that this variant is the correct one: more emphasis should be given to vocal indicators, other respiratory dimensions that are used should be measured as they have functional connotation.

Key words: Encephalic static lesions, neurolinguistic intervention, dysarthria.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

El propósito esencial que debe guiar una investigación de corte médico, con seres humanos, es mejorar los procedimientos dirigidos a la prevención, el diagnóstico y la terapia correctivo-compensatorio-rehabilitadora, poniéndolos a prueba constantemente en la búsqueda de mayor efectividad y calidad, según se plantea en los Principios Éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.¹

Las personas que han sufrido un evento de carácter neurológico tienen con cierta frecuencia, entre sus secuelas, alteraciones de la esfera de la comunicación, las cuales afectan el ritmo de su vida al entorpecer el intercambio con los que le rodean.

Con la intención de mejorar la calidad de vida de estas personas hemos evaluado la importancia de comprobar como se modifica la comunicación oral de los pacientes portadores de una disartria, en dos parámetros, general-

Centro Internacional de Restauración Neurológica.
Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto.
Subdirección de Rehabilitación

Correspondencia:
Mayda Nelia López Hernández
Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Avenida
25 #15805 entre 158 y 160, Reparto Cubanacán, Playa, La Habana,
Ciudad de La Habana, Cuba.
Email: maydalopez@infomed.sld.cu
Telf: 271- 5044

mente interdependientes, respiración y voz, los cuales forman parte del cuadro sindrómico de dicha entidad.

Teniendo en cuenta que la disartria es un trastorno del habla de carácter neurológico que afecta la articulación, la respiración, la voz, el ritmo y fluidez, todo lo cual tiene como base la alteración de la realización de los movimientos² pretendemos aislar convencionalmente los aspectos mencionados para valorar los cambios que se producen en la respiración y la voz, una vez aplicado el Programa de Rehabilitación Logopédica establecido en el CIREN (Centro Internacional de Restauración Neurológica) con este fin.³

En la actualidad el estudio de esta patología, su compensación y corrección siguen siendo objeto de análisis de muchos especialistas y a pesar de los considerables avances no se han configurado directrices, para la rehabilitación, que sean aceptadas universalmente, coexistiendo por tanto, orientaciones rehabilitadoras variadas.^{4,5}

La rehabilitación de los problemas respiratorios que presentan los pacientes portadores de disartria debe realizarse con técnicas que mejoren la reducida capacidad respiratoria y el anormal control de los músculos implicados durante la espiración del paciente, mientras habla. Por su parte, la voz se verá mejorada utilizando técnicas de respiración combinadas con la fonación.⁶

La respiración tiene gran importancia en la emisión de voz. El correcto funcionamiento de la respiración se refleja en la calidad de la actividad de los órganos articulatorios y de las cavidades de resonancia.^{7,8}

Debido a la dificultad de encontrar un método de rehabilitación idóneo, en el CIREN se conformó un programa abarcador y organizado, y ante la interrogante, ¿es efectivo el programa de intervención neurolingüística para pacientes disártricos que se aplica en la Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto del CIREN?, la fundamentación neurolingüística, epistemológica, psicológica, sociológica y nuestra experiencia profesional, nos hace inferir que su aplicación sistemática, intensiva y personalizada garantiza mejoría en la calidad de la comunicación de dichos pacientes.

Objetivo

Comprobar la efectividad del programa de rehabilitación neurolingüística para pacientes disártricos que se aplica en la clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto del Centro Internacional de Restauración Neurológica, en las áreas respiración y voz.

Material y métodos

La población objeto de estudio estuvo conformada por los pacientes con lesiones estáticas encefálicas atendidos en la Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto del CIREN desde el 2003 hasta el 2009, portadores de trastornos disártricos, de los cuales se tomó una muestra

de 54 pacientes atendidos en nuestro servicio de Logopedia, quedando excluidos, aquellos pacientes cuya lesión cerebral involucraba un compromiso de la esfera conductual que dificultaba el abordaje terapéutico; se incluyeron pacientes de cualquier idioma, teniendo en cuenta que las áreas evaluadas no tienen diferencias en estos casos.

Se utilizó como método el pre-experimento de muestra única, realizándose:

- La caracterización de la muestra a partir del completamiento de los expedientes logopédicos por el terapeuta, contrastándola con el resultado del diagnóstico inicial realizado en el Laboratorio de Evaluación Integral Sicomotriz (LEIS).
- Se desarrolló el programa de terapia con sus adecuaciones individuales correspondientes, con una hora diaria.
- Se realizó la evaluación final de cada paciente en el LEIS una vez concluida su estancia.
- Se realizó el análisis de los resultados y su procesamiento estadístico, utilizando la estadística descriptiva.

Variables operacionales

Independiente: Programa de Intervención Neurolingüística para pacientes con Lesiones Estáticas Encefálicas portadores de trastornos disártricos.

Dependientes: Respiración, con las dimensiones capacidad vital, soplo espiratorio, coordinación fonorrespiratoria y voz, con las dimensiones intensidad, tono y timbre.

Se controlaron como variables ajenas o de confusión: edad, sexo, tiempo de evolución, diagnóstico clínico.

Se consideró que el programa era efectivo cuando las dimensiones tuvieron modificación en sentido ascendente en más de un caso (2 ó más dimensiones mejoran).

Se consideraron superados en capacidad vital los pacientes ubicados en 80% o más en relación a la norma espirométrica y en el resto de las dimensiones los del nivel IV.

Variable respiración

Se valoró la capacidad vital respiratoria a partir de la espirometría tradicional, evaluada en cc (centímetros cúbicos), considerando 4 niveles:

- I hasta 25% respecto a la norma
- II e/ 26-40%
- III e/ 41-60%
- IV más de 60%

Como segunda dimensión se valoró, también en 4 niveles, el soplo espiratorio, considerando la duración de la emisión sonora en segundos, en una espiración, teniendo en cuenta que el tiempo de fonación máxima en mujeres es de 16,7-25,7 segundos y en hombres de 22-34,6 segundos, según Morrison M y Rammage L. (1996)

Niveles:

- I 5 seg
- II 6-10 seg
- III 11-15 seg
- IV 16-20 o más

La dimensión coordinación fonorrespiratoria se valoró en 4 niveles teniendo en cuenta la emisión de series de palabras en una espiración.

Niveles:

- I no logra la emisión de la serie
- II interrumpe la emisión en las primeras 3-5 palabras por inspiraciones inadecuadas, contracciones del diafragma, atropello de palabras.
- III logra la emisión por debajo de 20 palabras.
- IV logra más de 20 palabras

En relación con la variable voz se tuvieron en cuenta las cualidades intensidad, tono y timbre.

La intensidad se evaluó en 4 niveles:

- I afonía o hipofonía que hace imposible la comunicación.
- II hipofonía audible.
- III debilidad vocal que puede ser inconstante.
- IV intensidad normal.

El tono también desglosado en 4 niveles:

- I totalmente fuera del registro según edad y sexo o bitonal constante.
- II Fuera de registro, identificable según edad y sexo o inconstancia en el registro.
- III alteración discreta o aislada
- IV normal.

El timbre por su parte se valoró con los siguientes criterios:

Niveles:

- I nasal, sordo, ronco, chillón, constante.
- II lo anterior inconstante.
- III discreta o aislada alteración.
- IV normal.

Resultados

El análisis demográfico se presenta en la tabla a continuación, pudiendo observarse un predominio significativa

Tabla 1. Descripción de la muestra.

Muestra		54	%
Sexo	Femenino	17	31,4
	Masculino	37	68,5
Diagnóstico	PC	3	5,5
	TCE	32	59,2
	AVE	19	35,1
Edad	Hasta 20	9	16,6
	21-30	15	27,5
	31-40	3	5,5
	41-50	11	20,3
	Más de 51	16	29,6
Tiempo de Evolución	Hasta 1 año	8	14,8
	E/2-4	21	38,8
	Más de 4	20	37

tivo del sexo masculino; según diagnóstico clínico, una mayoría de TCE; por edades, la muestra presentó una importante dispersión; y el tiempo de evolución de los pacientes resultó también muy variado.

Se realizó la revisión de los expedientes logopédicos de los 54 pacientes con el objetivo de extraer los datos para caracterizar el estado de las áreas investigadas (respiración y voz), así como establecer la relación entre el diagnóstico y la terapia prevista.

El siguiente paso fue la revisión de la evaluación inicial contra la final, realizada en el LEIS para obtener la caracterización imparcial (por un especialista externo) del paciente y su evolución.

En la siguiente tabla se totalizan los pacientes con afectaciones por dimensiones controladas al inicio, final y los superados totalmente:

Tabla 2. Comparación por dimensiones.

Afectados al Inicio						
Total	Cap.Vital	Soplo	Coord.	Intensid	Tono	Timbre
54	54/100%	42/77,7%	51/94,2%	43/79,6%	27/50%	34/62,9%
Afectados al Final						
	42/77,7%	30/55,5%	43/79,6%	33/61,1%	25/46,2%	33/61,1%
Superados						
	12/22,2%	12/22,2%	8/14,8%	10/18,5%	2/3,7%	1/1,8%

De los 54 pacientes:

En el aspecto respiración se observó que:

- 40 pacientes aumentaron su índice espirométrico (capacidad vital) para el 74,7%.
- 22 aumentaron el soplo espiratorio para el 40,7% (12 pacientes no presentaban dificultad inicial en este parámetro, lo que implica una mejoría real de 52%).
- 39 mejoraron la coordinación fonorrespiratoria para el 74% (más 3 que no tenían deficiencia, hace un 78,4% real de variación positiva).

En relación con el soplo espiratorio, 26 pacientes se encontraban al inicio en 1er nivel para el 48,1%; 6 en el 2do; 10 en el 3ro y 12 en 4to.

Evolucionaron quedando 17 en el 1ro (31,4%); 4 en 2do, 9 en 3ro y 24 en 4to (44,4%).

Significa que un 37 % no modificó su status inicial (20 pacientes); 24% se modificó en 1 nivel (13 pacientes), 14,8% en 2 niveles (8 pacientes) y solo 1 paciente cambió en 3 niveles.

La coordinación fonorrespiratoria se comportó de la siguiente forma:

- 37 pacientes estaban en un 1er nivel al inicio de la investigación para el 68,5%; 14 en 2do (25,9%); ninguno en 3er nivel y solo 3 en el 4to.
- La evolución fue de 7 en el 1er nivel (12,9%); 22 en 2do (40,7%); 14 en 3ro (25,9%) y 11 en 4to (20,3%), lo

que implica que 22,2% no modificó su nivel inicial (12 pacientes); 42,5% cambiaron en un nivel (23); 20,3% en dos niveles (11 pacientes) y 5 pacientes en tres niveles.

En relación con la variable Voz:

Tabla 3. Comparación de las dimensiones respiratorias.

Dimensión	I Nivel	II Niveles	III Niveles	NO	Norma Inicio
CAP Vital	12/22,2%	10/18,5%	1	14/25,9%	-
Soplo	13/24%	8/14,8%	1	20/37%	12
Coord.	23/42,5%	11/20,3%	5	12/22,2%	3

La intensidad se modificó en sentido positivo en 36 pacientes para un 66% (11 pacientes tenían esta dimensión en norma al inicio lo que implica un 83,7% de mejoría real).

En el diagnóstico inicial 33 pacientes (62,9%) estaban en el 1er nivel de dificultad; 8 (14,8%) en 2do; 2 en 3ro y 11 no presentaban dificultades en esta dimensión (20,3%), como se ha señalado anteriormente.

Al realizar el diagnóstico final, permanecen en el 1er nivel 6 pacientes (11,1%); se encontraron en 2do nivel 14 para el 25,9%; en 3ro, 13 pacientes (24%) y resultaron en 4to nivel 21 (10 más que al inicio). Esto indica que un 12,9% no modificó su status inicial;⁷ 33,3% modificó en un nivel;¹⁸ 25,9% en dos niveles (14 pacientes) y 4 pacientes variaron en tres niveles.

11 pacientes mejoraron en el tono de la voz, teniendo en cuenta que 27 no tenía dificultad en este aspecto al inicio, el % de mejoría real sería de 40,7.

El diagnóstico inicial reportó 25 pacientes (46,2%) en 1er nivel de dificultad; 2 en 2do; ninguno en 3ro y 27 en 4to nivel (sin dificultad en esta dimensión).

En el diagnóstico final se constata que 15 pacientes permanecen en el 1er nivel para el 27,7%; 6 pasan al 2do y 4 al 3ro.

Lo anterior significa que 5 pacientes cambiaron en un nivel; también 5 en dos niveles y solo 1 en tres, 16 no sufrieron modificación en esta dimensión.

Por su parte el timbre que estaba en normal en 20 casos, se modificaron 18 pacientes para un 52,9% real de mejoría.

El diagnóstico inicial arroja 28 pacientes (51,8%) en 1er nivel de dificultad; 5 en 2do; 1 en 3ro y 20 en 4to, para el 37% de conservación del timbre en la muestra.

Se observa una variación en el diagnóstico final de 15 pacientes en el 1er nivel (27,7%); 10 pacientes en el 2do nivel (18,5%), 8 pacientes en 3ro (14,4%) y 21 en 4to (38,8%). Se produjo entonces una modificación de 14 en un nivel (25,9%); 4 en dos niveles; 16 no modificaron el nivel para el 29,6%.

Discusión

Tal y como está previsto en el programa de rehabilitación neurolingüística de nuestro centro y se plantea en la bibliografía de referencia, el objetivo del tratamiento en

estos casos, relativo a la respiración, es lograr incremento de la capacidad vital.³

Tabla 4. Comparación de las dimensiones vocales.

Dimensiones	I Nivel	II Nivel	III Niveles	NO	Norma Inicio
Intensidad	18/33,3%	14/25,9%	4	7	11/20,3%
Tono	5	5	1	16/29,6%	27
Timbre	14/25,9%	4	-	16/29,6%	20/37%

14 pacientes no modificaron el estado de la capacidad vital inicial (25,9%).

En 16 pacientes el déficit respiratorio está en un rango de hasta 29,6%; 5 pacientes se encuentran entre el 26 y 40% de déficit, a 9 pacientes les falta entre el 41 y el 60% para la capacidad respiratoria normal y 24 están entre el 61 y el 100% de insuficiencia.

De 27 pacientes que estaban al inicio en el nivel I espirométrico (hasta el 25% de la norma), quedaron en este nivel 16.

Los niveles II y III no sufrieron cambios significativos, observándose la mayor modificación en el nivel VI, donde había 12 pacientes al inicio y se ubicaron 24 (47,1%) al final, lo que indica que hay un cambio favorable en los resultados espirométricos después de la terapia.

Destacamos 3 casos que obtuvieron un incremento espirométrico por encima de la norma establecida para su edad y sexo.

Analizando los pacientes que no evolucionaron encontramos en el indicador índice espirométrico que 16 pacientes (de 27 iniciales) se mantuvieron en el primer nivel (entre 0-25% de déficit respecto a la norma), lo que representa un 59% del total inicial en este nivel (11 TCE y 5 AVE).

De estos 16 pacientes, 7 no tenían registro inicial y no lo lograron al final; 5 de ellos con TCE, 2 AVE; 5 hombres de más de 40 años; 2 mujeres en los 20 años. Como puede observarse no hay ningún indicador que permita establecer alguna pauta pronóstico.

De los 11 que evolucionaron (partiendo del nivel 1), pasaron al 2do nivel (26-40% con relación a la norma) 4, 1PC; 2 AVE; 1 TCE; se movieron al 3er nivel (41-60%) 6 pacientes (1PC, 1AVE, 4TCE); 1TCE pasó del 1er nivel al 4to.

De los 6 pacientes en 2do nivel inicial, quedó 1 con modificación discreta; al 3er nivel pasó 1; al 4to pasaron 4.

Del 3er nivel sin modificación 2; al 4to pasaron 7, lo que puede observarse en la siguiente tabla.

Tabla 5. Modificación Espirométrica.

Inicial I Nivel	Final I Nivel	Final II Nivel	Final III Nivel	Final IV Nivel
27	16	4	6	1
Inicial II Nivel	Final II Nivel	Final III Nivel	Final IV Nivel	
6	1	1	4	
Inicial III Nivel	Final III Nivel	Final IV Nivel		
9	2	9		

Estableciendo la comparación con respecto a la norma, se valoró qué la magnitud en cc es deficitaria en los pacientes para alcanzar la norma etárea, lo que arrojó los siguientes resultados:

Una media en el rango de 1200cc, en 6 casos, en este índice de déficit y un espectro muy disperso en general desde 60cc de déficit con relación a la norma, hasta 3680cc (de los que modificaron esta dimensión durante la terapia).

En la dimensión índice espirométrico (capacidad vital) no parecen influir ninguna de las variables ajenas controladas, como puede observarse en el hecho de que los pacientes con mayor mejoría en cc (contemplando los que aumentaron en el rango de 1000 y más cc) son tanto hombres como mujeres, en rangos de edad muy variables (desde 16 hasta 60 años) tanto AVE, como TCE, incluso PC y con un diapasón de años de evolución desde 1 año hasta 20, por lo que no puede hacerse ningún pronóstico partiendo de estos indicadores.⁹

Estadísticamente, la media aumenta en espirometría, con respecto a la norma y también aumenta la desviación típica. Los datos se dispersan en lugar de agruparse alrededor de la norma.

En la evaluación de las dimensiones vocales según los 4 niveles convencionales, los resultados indican que la terapia ha actuado de forma positiva en la evolución funcional, aún cuando los datos obtenidos resultan imprecisos debido a la forma en que se exploró esta área.¹⁰

Esto se evidencia en la mediana obtenida, que se incrementa en las 3 dimensiones.

Analizando las dimensiones vocales, tal y como se reporta en la bibliografía especializada en relación con la patología Disartria, la voz es uno de los elementos alterados,⁷ de esa manera se hace referencia a la necesidad de que los ejercicios traten de recuperar la funcionalidad de la voz en diferentes situaciones de comunicación, para lo cual los objetivos de trabajo estarán dirigidos entre otros aspectos a:

- Controlar el volumen de la voz.
- Conseguir un adecuado timbre.
- Facilitar variaciones de intensidad e inflexiones.²

Otros autores utilizan términos tales como:

- Trabajar sobre las cualidades de la voz fundamentalmente tono, timbre, intensidad y resonancia con el objetivo de corregir o compensar las alteraciones.¹¹

En correspondencia con esta concepción generalizada en el abordaje del tratamiento de la disartria, la revisión realizada pone de manifiesto que tanto el programa, como las orientaciones metodológicas dirigidas al paciente con Disartria, que se aplica en el CIREN, incluyen todos los aspectos que deben trabajarse en estos casos, tanto en el área de la respiración, como de la voz, adecuadamente reflejadas en los objetivos y en los procedimientos.

Los datos extraídos de los expedientes logopédicos en relación con el diagnóstico, fueron comparados con los

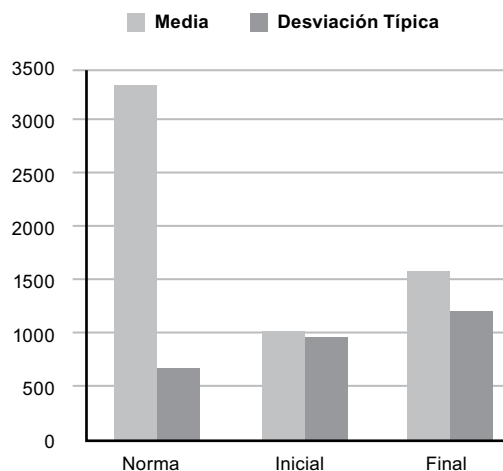


Gráfico 1. Resultados Espirométricos.

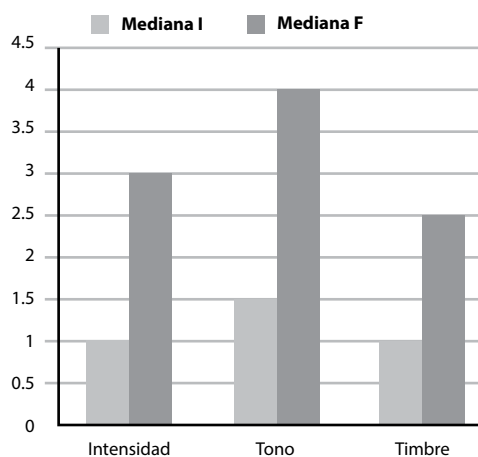


Gráfico 2. Mediana de las divisiones vocales.

datos obtenidos de la evaluación realizada en el LEIS, así como con los objetivos y tareas terapéuticos previstos en los expedientes.

En el primer caso comprobamos que el resultado de la evaluación externa (LEIS) no siempre coincide con la observación realizada por el terapeuta, lo que parece tener relación, por una parte, con el hecho de que el investigador externo evalúa al paciente en un lapso de tiempo breve, cuando éste aún no está familiarizado con la dinámica de la institución y no realiza todo su mayor esfuerzo en mostrar sus posibilidades. Y por otro lado, consideramos que los instrumentos de evaluación no son suficientemente confiables (resultan aún subjetivos e imprecisos) para aportar datos más exactos.

Los resultados ponen de manifiesto que la eficiencia en la recuperación funcional es evidente en el aspecto intensidad, en el cual hay una evolución positiva importante.

Aún cuando las dimensiones tono y timbre también tuvieron una evolución positiva, la variación no es tan significativa como en el caso anterior, lo que puede estar relacionado con que se ven menos reflejados en los pro-

cedimientos terapéuticos recogidos en los expedientes; o con el hecho de que es necesario un trabajo preparatorio para poder pasar a trabajar estos aspectos como objetivos centrales, lo que no siempre se logra debido al tiempo de permanencia de los pacientes o a su estado funcional.

A partir del criterio asumido como efectividad podemos valorar que:

En respiración:

12 pacientes mejoraron en 2 dimensiones y 12 en 3; 11 mejoraron en 4 dimensiones; 4 en 5 y 3 en 6, lo que implica un 77,7% de efectividad del programa aplicado (42 pacientes).

Tabla 6. Mejoría por cantidad de dimensiones.

Dimensiones	Total	%
1	7	12,9
2	12	22,2
3	12	22,2
4	11	20,3
5	4	7,4
6	3	5,5
Ninguna	5	9,2

Solamente 5 pacientes no mejoraron ninguna dimensión (7 sólo una), de ellos 4 hombres y 1 mujer; en edades desde 15 hasta 53 años; 4 TCE y 1 AVE; con diferentes tiempos de evolución, lo que no permite establecer ningún factor como determinante de este comportamiento.

Conclusiones

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que no existe regularidad o patrón de recuperación establecido, ninguna de las variables ajenas influye de manera significativa en nuestra muestra, la dispersión de resultados es abrumadora, solo podemos hablar de tendencias.

El programa es efectivo porque hay evolución positiva, sin embargo no se puede afirmar categóricamente que sea la variante idónea.

El programa es válido sin embargo su instrumentación debe hacer más énfasis en los indicadores vocales.

Deben medirse otras dimensiones respiratorias funcionales puesto que se trabajan con bastante rigor y tienen connotación funcional (espirometría, extensión del soplo, fuerza del soplo).

Referencias

1. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (junio 1964, 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia).
2. León Carrión, J. Viñales Álvarez, F. Disartria espástica: rehabilitación de la fonación de un paciente con traumatismo craneoencefálico. *Rev. Española de Neuropsicología*, 2001; 3,4: 34-45.
3. Programa de Rehabilitación logopédica establecido en el CIREN para el paciente con Disartria. (no publicado)

4. Junqué, C y col. Traumatismos craneoencefálicos. Un enfoque desde la Neuropsicología y la Logopedia. Editorial Masson, S.A. España, 1998.
5. Ojalvo Méndez, A. y col. Atención al paciente disártrico en Cuba, visto desde la bioética. Hospital DQC "Calixto García." Congreso de Logopedia y Foniatría, 2008.
6. Robertson S.J. Dysarthria Profile: background and development. *Collage of Speech Therapists, Bulletin*, 1982; 3:359.
7. Bustos Sánchez, I. Tratamiento de los problemas de la voz. Editorial. Aljibe, 1996.
8. Gallardo Ruiz, J. R. Manual de Logopedia Escolar. Ediciones Aljibe, 1996.
9. Morros Sarda, J. Elementos de Fisiología Tomo 1. Editorial Revolucionaria, 1996.
10. Morrison M y Rammage L. Tratamiento de los trastornos de la voz. Masson S.A. España. 1996.
11. Simón Chibás, N. Aquilera Martínez, Y. Disartria. Intervención logofoniatría. Congreso de Logopedia y Foniatría, 2008.
12. Armenteros Herrera N. Y col. Comportamiento neurolingüístico en pacientes con disartria post-traumática severa. *Rev. Mexicana Neurociencias* 2002; 3(3): 144-147
13. Ojalvo Méndez. Disartria, elementos esenciales para su terapia. Congreso de Logopedia y Foniatría, 2008.

Trastornos del Sueño: Conocimiento de Apnea Obstructiva del Sueño en Médicos no Neurólogos y su Manejo Perioperatorio.

Andrea Lubkov Guzmán,¹ Sofía Garcés Narváez,¹ Iván Cherrez Ojeda²

Resumen

Objetivo: Apnea Obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno respiratorio asociado a mayor riesgo perioperatorio. Nos hemos propuesto conocer el nivel de conocimiento y aptitudes sobre SAOS en cirujanos y traumatólogos de Guayaquil debido a su importancia en la identificación y prevención del desarrollo de complicaciones en SAOS. **Materiales y Métodos:** Estudio transversal multicéntrico en base a encuesta, realizado en 105 médicos cirujanos y traumatólogos, y 27 residentes de cirugía. Usando el cuestionario Osaka (Obstructive Sleep Apnea Knowledge and Attitudes) adaptado por el grupo Respiralab, se midió conocimiento y aptitudes respecto a SAOS. **Resultados:** El rango de respuestas correctas varía de 3 (14%) a 17 (81%). En cirujanos y traumatólogos se reportó una media de 11.2 (DS \pm 3,2 IC95%) y en residentes de 8.4 (DS \pm 3,3 IC95%). Existe una correlación positiva tanto el nivel de conocimiento y la importancia de identificar pacientes con SAOS ($r=0.26$), y la confianza en sí mismos para identificarlos ($r=0.38$). Se encontró una correlación negativa entre el nivel de conocimiento y años de práctica. **Conclusión:** SAOS es ampliamente desconocido entre Cirujanos y traumatólogos de Guayaquil a pesar de considerarlo como un trastorno importante. Se recomienda intervenciones educativas con el fin de mejorar la identificación y manejo perioperatorio pacientes con SAOS.

Palabras clave: Conocimiento, aptitud, Apnea Obstructiva del Sueño, cuestionario.

Abstract:

Objective: Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is a common sleep-related disorder that has been associated with a higher perioperative risk. Our purpose is to determine the level of knowledge and attitudes towards OSA among surgeons and traumatologists, knowing their important role in the prevention of potential perioperative complications in these patients. **Material and Method:** Cross-sectional survey study, using the "Obstructive Sleep Apnea Knowledge and Attitudes Questionnaire" (OSAKA), administered to 105 surgeons and traumatologists and 27 surgery residents to measure the level of knowledge and attitudes towards OSA. **Results:** Knowledge scores ranged from 3 (14%) to 17 (81%). The mean value for surgeons and traumatologists was below 62% ($p=0.04$), and lower than 48% ($p=0.02$) for residents. There is a positive correlation between the level of knowledge and the importance of identifying patients with OSAS ($r = 0.26$), and the confidence in themselves to identify this patients ($r = 0.38$). There was a negative correlation between knowledge and years of practice ($r = -0.23$). **Conclusion:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome is widely unknown among Surgeons and Traumatologists from Guayaquil. We recommend educational interventions that improve the level of knowledge and promote the use of guidelines in the management of patients in the perioperative period to decrease the risk of complications.

Keywords: Knowledge, attitude, Obstructive Sleep Apnea, questionnaire.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una condición médica frecuente en la población general, con una prevalencia de 3-7 % en adultos¹⁻³ y 1- 3% en niños.⁴ SAOS se define como el cese del flujo aéreo mayor a 10 segundos a pesar de continuo esfuerzo respiratorio con desaturación de oxígeno y microdespertares que clínicamente se caracterizan por ronquidos y somnolencia diurna excesiva.^{5,6} El 40% de obesos y 90% de obesos mórbidos tienen SAOS,^{7,8} siendo la obesidad un factor de riesgo mayor para su presentación.^{9,10} Según reportes de la OMS 17% de mujeres y 7% de hombres en el Ecuador son obesos.¹¹ SAOS es un factor de riesgo para morbilidad

y mortalidad perioperatoria.¹²⁻¹⁵ Un estudio realizado en el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil reportó mayor frecuencia de complicaciones en pacientes con alto riesgo de tener SAOS.¹⁶

Este desorden pasa inadvertido hasta en 90% de los pacientes.^{17,18} En Guayaquil, solo 9.8% de padres/cuidadores están informados sobre la condición de roncadors habituales de sus hijos lo que refleja bajo estado de alerta de esta patología en padres e indirectamente en médicos.¹⁹

Se han realizado estudios para medir el nivel de conocimiento de SAOS en médicos de distintas especialidades,²⁰⁻²³ sin embargo, a pesar de que en las cirugías generales y ortopédicas se ha observado mayor riesgo de complicaciones,¹⁷

¹Médico, Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

²Médico especialista en Alergología y Neumología, Respiralab.

Correspondencia:

Andrea Lubkov Guzmán, MD

E-mail: andrealubkov@gmail.com

no existen estudios que revelen el conocimiento de cirujanos y traumatólogos con respecto a esta enfermedad.

Dada la importancia del SAOS, su fuerte asociación a complicaciones perioperatorias y posible prevención, nuestro objetivo es conocer cuál es el nivel de conocimiento sobre la enfermedad en cirujanos y traumatólogos de la ciudad de Guayaquil para lo cual se utilizará como herramienta el cuestionario OSAKA²⁰ adaptado por el grupo Respiralab a la especialidad de cirugía y traumatología.

Materiales y métodos

Es un estudio transversal multicéntrico donde se midió el nivel de conocimiento de médicos cirujanos y traumatólogos sobre Apnea Obstructiva del Sueño, mediante el cuestionario Osaka. El cuestionario original consta de 18 preguntas relacionadas al conocimiento de Apnea del Sueño presentadas en formato verdadero, falso o no sé. Adicionalmente, contiene 5 preguntas relacionadas a aptitudes donde se utilizó la escala Likert de 5 puntos para valorar la importancia del Apnea del Sueño para cada encuestado y la confianza en sí mismo en identificar este tipo de pacientes, siendo 1 el puntaje más bajo (muy en desacuerdo) y 5 el puntaje más alto (muy de acuerdo).²⁰ Se incluyen datos demográficos como: edad, género, año de graduación, años de práctica y formación de subespecialidad.

El cuestionario Osaka ha sido traducido al español y adaptado por el grupo de investigación Respiralab, con la inclusión de 3 preguntas adicionales: Un aumento de la estadía hospitalaria puede estar asociada a apnea obstructiva del sueño; La apnea obstructiva del sueño está asociada a mayor frecuencia de desaturaciones de oxígeno perioperatorio; La mayor frecuencia de traslado a Unidad de Cuidados Intensivos posoperatorio está asociado a apnea obstructiva del sueño. Se contestará de forma escrita en un tiempo aproximado de 10 minutos. Se utilizó como opción de respuesta “no sé” para evitar que el encuestado adivine la respuesta correcta. El cuestionario es completamente anónimo.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: médicos cirujanos con posgrado en cirugía general y/o traumatología; cirujanos que se encuentren en el ejercicio de su profesión en el período de septiembre 1, 2009 a marzo 31, 2010 y que acepten completar el cuestionario. Los criterios de exclusión: médicos que no acepten completar el cuestionario; encuestas que no tengan todas las preguntas del cuestionario Osaka contestadas.

La recolección de los datos se realizó desde Septiembre del 2009 hasta marzo de 2010. Para la recolección de cirujanos, se obtuvieron listas del colegio de médicos del Guayas, Sociedad Ecuatoriana de Cirugía y Sociedad Ecuatoriana de Laparoscopia, las cuales recopilaron 253 médicos. Para la recolección de traumatólogos

se obtuvieron listas de diferentes hospitales y clínicas de la ciudad, donde se recopilaron 55 médicos traumatólogos.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando nivel de confianza 95%, variabilidad 0.5 y un error estimado de 10%. Se escogieron al azar 70 cirujanos y 35 traumatólogos para ingresar en el estudio. Además se recolectó información de 27 médicos residentes de cirugía, con el fin de poder apreciar el nivel de conocimiento de cirujanos en formación.

Se encuestó a médicos cirujanos y traumatólogos de los principales hospitales de la ciudad, a los cuales se los visitaba en sus consultorios o áreas de trabajo y se les entregaba el cuestionario, explicándoles el objetivo del estudio y se les informaba que al completar y devolver el cuestionario accedían a participar en el mismo de forma anónima.

Se realizó el análisis estadístico utilizando SPSS 17.0 y R 2.10. Todas las pruebas estadísticas se realizaron a dos colas con un nivel de significancia < 0.05 . Se midió nivel de conocimiento en cada encuestado, obteniendo un puntaje según las respuestas correctas e incorrectas. Las respuestas “no sé” se las consideró como respuestas incorrectas.

Se analizaron las variables cualitativas mediante conteo de estas y el porcentaje que representan. Las variables continuas se analizaron utilizando media, desviación standard, y distribución de datos a través de percentiles. Se relacionó el nivel de conocimiento con los años de práctica y aptitudes utilizando la prueba de correlación de Pearson. En el análisis inferencial se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para ver la normalidad de la curva de datos y se realizó Test de Student para contraste de hipótesis de medias.

Resultados

De los 105 médicos cirujanos y traumatólogos encuestados, 48 (45%) se negaron a llenar el cuestionario, mientras que 57 (54%) aceptaron completarlo, de estos, 25 no cumplieron criterios de inclusión. Obtuvimos 32 cuestionarios que completaron criterios para ser incluidos en el estudio, reportando una pérdida del 70% de la muestra (Fig.1). El 84% eran cirujanos y el 16% traumatólogos. La edad promedio de los encuestados fue 48 años (rango entre 27 – 75 años), siendo el 91.52% de sexo masculino. El 53% de los cirujanos había realizado una subespecialidad; 28% cirugía oncología, 6% urología, 6% cirugía plástica, 18% cirugía digestiva, 24% cirugía pediátrica, 6% cirugía laparoscópica, 6% neurocirugía y 6% proctología. El promedio de años de práctica de cirujanos y traumatólogos fue 17,6 años (rango entre 1 – 46 años de práctica).

De las 21 preguntas que se realizaron, el número de respuestas correctas varió de 3 (14%) a 17 (81%) (Fig.2) con una media para médicos (cirujanos y traumatólogos) de 11.2 (DS $\pm 3,2$ IC95% 10.05 – 12.39). Se analizaron los cirujanos con subespecialidad, reportando una media 10.8 (DS ± 3.9) mientras que los cirujanos sin subespecialidad

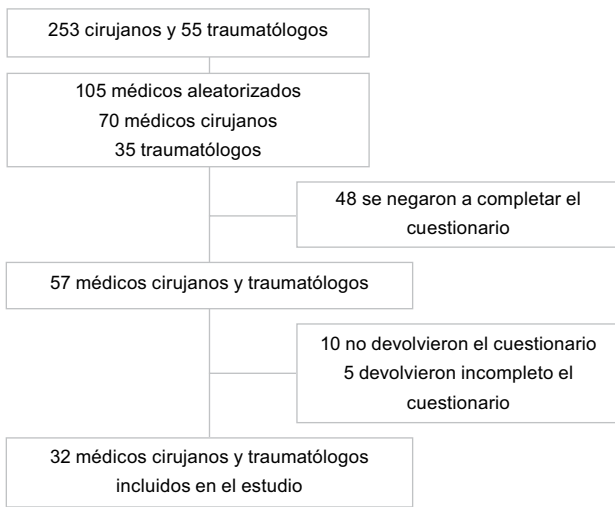


Figura 1. Reclutamiento, aleatorización e inclusión de encuestados.

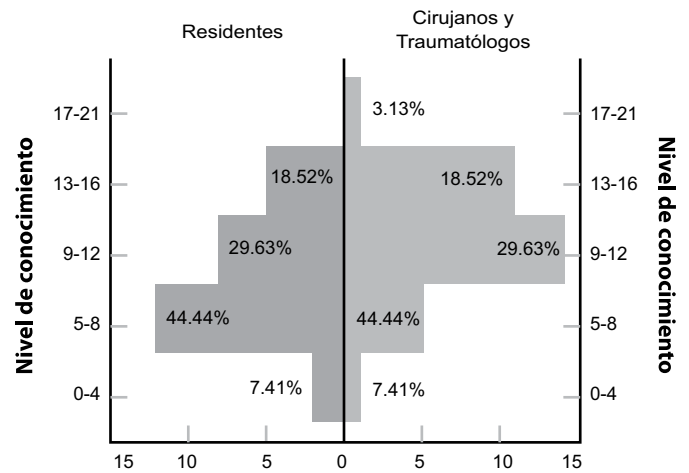


Figura 2. Distribución de nivel de conocimiento según categorías.

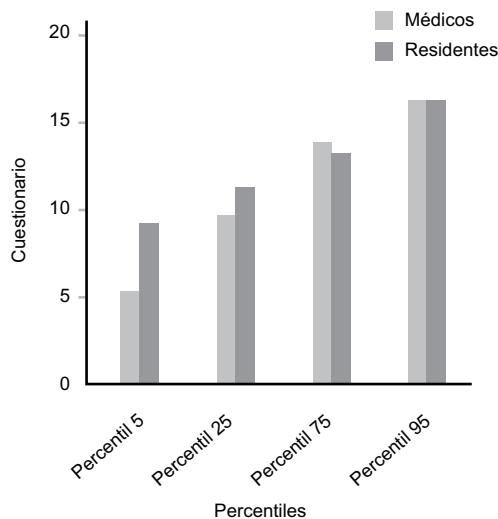


Figura 3. Media del nivel de conocimiento por categoría e intervalos de confianza.

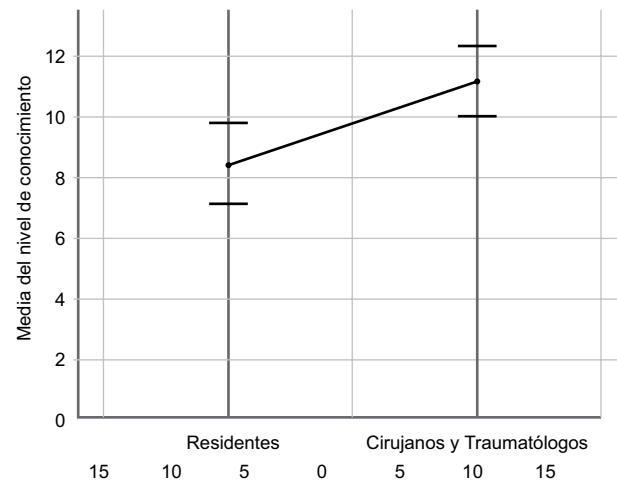


Figura 4. Distribución de nivel de conocimiento a través de percentiles

idad presentaron una media 11.9 (DS \pm 2.3) En cuanto a los residentes encuestados, se reportó una media de 8.4 (DS \pm 3,3 IC95% 7.14 – 9.75) (Fig.3).

Se realizó una distribución de datos a través de percentiles, donde el 5% de los médicos contestó menos de 5 respuestas acertadas, el 25% contestó menos de 9,5, el 75% menos de 13,5 y el 95% menos de 16 preguntas correctamente respondidas. El 5% de los residentes obtuvo menos de 4 respuestas correctas, el 25% menos de 5, el 75% menos de 10 y el 95% menos de 14 respuestas acertadas (Fig.4).

Entre las preguntas relacionadas con el manejo perioperatorio del paciente, el 37.8% del total de encuestados contestó correctamente. Solo el 41.6% de los cirujanos y traumatólogos acertó las preguntas relacionadas al manejo perioperatorio de los pacientes,

mientras que únicamente el 33.3% de los residentes contestó de forma correcta.

Con respecto a las preguntas de aptitudes, el 87.5% de cirujanos y traumatólogos consideran importante identificar pacientes con Apnea del Sueño, pero solo el 56.3% se sienten seguros de poderlos identificar, mientras que el 71.9% de los médicos no se sienten seguros de su habilidad para manejar pacientes con esta patología. En cuanto a los residentes, el 96.3% piensan que es importante identificar pacientes con Apnea del Sueño, el 66.7% se siente seguro de su capacidad para identificar estos pacientes, pero solo el 48.1% se sienten seguros de su habilidad para manejarlos.

El nivel de conocimiento de cirujanos y traumatólogos se correlacionó con la escala de Likert de 5 puntos utilizada para medir aptitudes, encontrando una correla-

Tabla 1. Correlación de Aptitudes y Años de práctica con el nivel de conocimiento.

	Residentes (r)	Cirujanos y Traumatólogos (r)
Importancia SAOS	0,23	0,038
Importancia de Identificación de SAOS	0,19	0,26
Seguridad en identificar SAOS	0,44	0,38
Seguridad en manejo de SAOS	0,11	0,25
Seguridad en tratamiento con CPAP	0,07	0,38
Años de Práctica		-0,23

ción positiva con el ítem 2 y 3 ($r=0.26$ y $r=0.38$ respectivamente) correspondientes a la importancia de identificar (ítem 2) y la confianza en sí mismos para identificar estos pacientes (ítem 3). Además se correlacionó el nivel de conocimiento con los años de práctica ($r= -0.23$), indicando que existe correlación negativa (Tabla 1).

Se realizó el test de Student para medir diferencia entre medias, resultando una prueba t -3,11 con $p=0,04$, probando que la media de los cirujanos y traumatólogos se encuentra por debajo del 62% (13 preguntas correctas) del valor total de la encuesta. Se realizó el mismo test en residentes, resultando prueba t -2,45 con $p=0,02$ reportando que la media de residentes se encuentra por debajo del 48% (10 preguntas correctas). Se probó si existía diferencia de medias entre los cirujanos y traumatólogos, y los residentes, con una prueba t 3,24 con $p=0,02$, afirmando que existe una diferencia de conocimiento entre los médicos tratantes y los residentes.

Discusión

Todos los pacientes sometidos a cirugía tienen mayor riesgo de presentar complicaciones en presencia de enfermedades preexistentes. En pacientes quirúrgicos es realizada de manera rutinaria la valoración y monitoreo perioperatorio en busca de alteraciones cardiovasculares,²⁴ pero poco énfasis se ha hecho en los trastornos del sueño a pesar de su alta prevalencia en pacientes quirúrgicos.²⁵ SAOS es un trastorno del sueño frecuente en la población general y asociado a condiciones médicas prevalentes como obesidad e hipertensión arterial en adultos²⁶ y rinitis alérgica e hipertrofia adenotonsilar en niños.²⁷ Su relación con morbilidad y mortalidad perioperatoria ha sido establecida en varios estudios tanto locales como internacionales¹²⁻¹⁵ A pesar de esto, SAOS es pasado por alto en la mayoría de pacientes quirúrgicos.^{28,29}

Se encontró en nuestro estudio, que tanto cirujanos y traumatólogos como residentes de la especialidad quirúrgica tienen déficit de conocimiento acerca de SAOS. En médicos tratantes el nivel de conocimiento se encuentra por debajo del 62 % (<13), mientras que en residentes por debajo del 48% (<10). Esto se contradice a previos estudios dirigidos a otras especialidades en base al mismo cuestionario, donde el nivel de conoci-

miento de residentes fue mayor.²² Una posible causa es el acceso más fácil a información en países desarrollados. Se observaron puntajes similares entre cirujanos subespecializados y no subespecializados pero no se puede descartar que este dato se deba a una muestra pequeña. Otro dato resaltante es la puntuación de los encuestados referente al manejo perioperatorio de SAOS. Se demostró que tanto cirujanos y traumatólogos (41.6%) como residentes (33.3%) conocen escasamente este tema. Este hallazgo es preocupante en vista de que son los residentes de cirugía quienes están a cargo de los pacientes quirúrgicos durante las guardias hospitalarias.

Por otro lado, la mayoría de encuestados (87,5%) consideraron que la identificación de SAOS es importante, sin embargo la correlación de esta aptitud con el nivel de conocimiento fue baja. Entre las causas probables está que a pesar de que existe interés por conocer este trastorno, el acceso a información es limitado y la enseñanza de SAOS es deficiente. A su vez, solo la mitad de los encuestados (56.3%) se sienten seguros identificando este tipo de pacientes y la minoría (28.1%) tiene seguridad en cuanto al manejo. Se esperaría que al mejorar la comprensión de esta patología, exista una mejor identificación y manejo más apropiado de pacientes con SAOS. Se encontró correlación negativa entre el nivel de conocimiento y los años de práctica, esto puede deberse a que SAOS es una enfermedad reciente, por lo que requiere actualización y educación médica continua.

Ha sido establecido en otros estudios la necesidad de mejorar el conocimiento de médicos sobre Apnea Obstruktiva del sueño.³⁰ SAOS es un factor de riesgo modificable en pacientes quirúrgicos y con un adecuado manejo perioperatorio, la prevención de sus complicaciones es posible.³¹ Se han desarrollado guías de manejo con el propósito de asistir a médicos de distintas especialidades en la valoración y cuidado perioperatorio de estos pacientes, las mismas que están dirigidas tanto a anestesiólogos como a cirujanos y médicos residentes de guardia responsables de pacientes con SAOS que se encuentran bajo efecto de anestesia o analgesia y por lo tanto en mayor riesgo de presentar complicaciones.^{32,33} Se ha demostrado que la utilización de herramientas de detección como el cuestionario de Berlín o STOP, tienen alta sensibilidad para la identificación de pacientes en riesgo de SAOS. Han sido validados para su uso prequirúrgico y pueden ser fácilmente implementados.³⁴

La principal limitación en nuestro estudio es el tamaño de muestra, debido a la baja tasa de respuesta (30%). Se puede atribuir a que aquellos médicos menos familiarizados con SAOS tuvieron menor predisposición a responder la encuesta, lo que podría producir sobrevaloración del nivel de conocimiento y actitudes frente a SAOS. Esto nos presenta un potencial sesgo muestral y pone en riesgo la representatividad de la muestra y la

validez externa de la misma. Otras posibles causas son la falta de tiempo o de incentivo de los médicos. Previos estudios han reportado una baja tasa de respuesta en encuestas dirigidas a cirujanos, a lo cual se le atribuye causas similares.³⁵ La mayoría de estudios internacionales en base a encuesta reportan utilizar como medio de envío el correo electrónico o correo postal,²⁰⁻²² en nuestro caso la encuesta fue personalizada con la intención de obtener mayor contestación y a pesar de nuestro método la tasa fue baja.

No se han reportado estudios de este tipo, en cirujanos ni traumatólogos a pesar de innumerables reportes de las potenciales complicaciones perioperatorias en pacientes con esta condición. Los datos demográficos agregados a nuestra encuesta hacen posible un análisis más completo de la población en estudio permitiéndonos sacar mejores conclusiones. Se pueden generar nuevos estudios con una muestra mayor, donde se pueda valorar el conocimiento de médicos en otras regiones, o médicos en distintas especialidades.

Este estudio demostró que SAOS es ampliamente desconocido tanto por cirujanos como traumatólogos de la ciudad de Guayaquil. A partir de nuestros hallazgos es posible recomendar intervenciones educativas que instruyan a médicos en formación sobre la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de SAOS y motiven a la implementación de guías de manejo perioperatorio de este tipo de pacientes en el ámbito hospitalario.

Parte del contenido de este trabajo fue presentado como Póster en el VII Congreso ALAT: Asociación latinoamericana de Torax en Lima - Peru, Octubre del 2010.

Referencias

- Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5:136-43.
- Bixler EO. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
- Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: an epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest.* 1995;107:963-966.
- Kingman P Strohl, MD. Sleep-disordered breathing in adults: Definitions. *Uptodate.* Oct, 2008.
- Rowley J. MD. Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Emedicine.* Nov, 2006.
- Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997;241:11- 8.
- Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000; 8:262-269.
- Frey W, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2003 Oct;13:676-83.
- Kohler M. Risk factors and treatment for obstructive sleep apnea amongst obese children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb;9(1):4-9.
- Información en línea. OMS; 2010.
- Catley DM, Thornton C, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology.* 1985;63:20-28.
- Ostermeier AM, Roizen MF, Hautkappe M, Klock PA, Klapka JM. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. *Anesth Analg.* 1997;85:452-460.
- Reeder et al. Postoperative myocardial ischaemia: temporal association with nocturnal hypoxaemia. *Br J Anaesth.* 1991;67:626-631.
- Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:897-905.
- Pazmiño J, Cherrez, Mantilla R, Guerrero T, Tafur A, Soria J, Cruz E, Chica L. Sleep Apnea and surgical complications: Luis Vernaza Hospital. Luis Vernaza Hospital – RESPIRALAB.
- Finkel et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med.* 2009 Aug;10:753-8.
- Rosen RC, Zozula R, Jahn EG, Carson JL. Low rates of recognition of sleep disorders in primary care: comparison of a community-based versus clinical academic setting. *Sleep Med* 2001;2:47-55.
- Tafur A, Chérrez-Ojeda I, Patiño C, Gozal D, Rand C, Ronnie M, Thomas G, Jaime S, Jacquelin C. Rhinitis symptoms and habitual snoring in Ecuadorian children. *Sleep Med.* 2009;10:1035-9.
- Schotland M, Jeffe DB (2003) Development of the obstructive sleep apnea knowledge and attitudes (OSAKA) questionnaire. *Sleep Med* 4:443-450.
- Uong E, Jeffe D, Gozal D. Development of a Measure of Knowledge and Attitudes About Obstructive Sleep Apnea in Children (OSAKA-KIDS). *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:181-186.
- Southwell C, Moallem M, Auckley D. Cardiologist's knowledge and attitudes about obstructive sleep apnea: a survey study. *Sleep Breath* (2008) 12:295-302.
- Bian H, Smith CL. Development of a questionnaire to assess dentists' knowledge, opinion, education resources, physician cooperation, and clinical practice regarding obstructive sleep apnea (OSAQ-D). *Sleep Breath.* 2006 Jun;10(2):76-82.

24. Freeman WK, Gibbons RJ. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing non-cardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):79-90.
25. Fidan H, Fidan F, Unlu M, Ela Y, Ibis A, Tetik L: Prevalence of sleep apnea in patients undergoing operation. *Sleep Breath* 2006; 10:161-5
26. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep Apnea, Aldosterone, and Resistant Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Mar-Apr;51:371-80.
27. Alfonso Tafur, Iván Chérrez-Ojeda, Cecilia Patiño, David Gozal, Cynthia Rand, Mantilla Ronnie, Guerrero Thomas, Soria Jaime, Chica Jacquelin. Rhinitis symptoms and habitual snoring in Ecuadorian children. *Sleep Medicine* 10 (2009) 1035-1039.
28. Hallowell PT, Stellato TA, Schuster M, et al. Potentially life-threatening sleep apnea is unrecognized without aggressive evaluation. *Am J Surg.* 2007 Mar;193(3):364-7
29. Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20:705-706
30. Kramer NR, Cook TE, Carlisle CC, et al. The role of the primary care physician in recognizing obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 1999;159:965-8.
31. Gali B, Whalen FX Jr, Gay PC, et al. Management plan to reduce risks in perioperative care of patients with presumed obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2007 Oct 15;3(6):582-8
32. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology* 2006; 104:1081-93.
33. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2009 Jun 15;5(3):263-76.
34. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM: Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *A2008*; 108:822-30.
35. Kelly JF, Helfrick JF, Smith DW, Jones BL. A survey of oral and maxillofacial surgeons concerning their knowledge, beliefs, attitudes, and behavior relative to parameters of care. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Jan;50(1):50-8.

The Impact of Rheumatoid Arthritis in Neuropsychology, Depression and Anxiety. A Case-Control Study, with 90 Portuguese Female Subjects.

Luis Alberto Coelho Rebelo Maia

Resumen

Objetivos: The study of the impact of Rheumatoid Arthritis in cognitive functions has not been well documented in Portugal. So, with this original article we tried to clarify this reality in this particular country. **Methods:** We assessed the results of 45 Rheumatoid Arthritis female patients (intervention group), comparing each patient in a case control paired strategy (years in school and age), with control subjects (n = 45, in a total of 90 subjects). All subjects were evaluated with Paced Auditory Selective Attention Test, Word List Generation Test, Luria Nebraska Neuropsychological Battery, a Portuguese depression screening test (IACLIDE), STAI (anxiety trace and trait test) and the Mini Mental state examination. **Results:** The results show, for the first time in Portuguese patients, the presence of major deficits in terms of cognitive function and symptoms of depression and anxiety. **Conclusion:** This article strengthens the argument of the necessity to pay attention in psycho-educational, psychotherapeutic and cognitive stimulation as well as neuropsychological intervention in these types of patients.

Key-words: Neuropsychological assessment, inflammatory / rheumatic diseases; depression, anxiety.

Resumen

Objetivos: El estudio del impacto de la Artritis Reumatoidea en las funciones cognitivas no ha sido bien documentado en Portugal. En este trabajo tratamos de aclarar esta realidad en este país en particular. **Métodos:** Evaluamos los resultados de 45 pacientes femeninas con Artritis Reumatoidea (grupo de intervención), comparando cada paciente en estrategia pareada de caso control (años en la escuela y edad), con sujetos controles (n=45, en total 90 sujetos). Todos los sujetos fueron evaluados con Prueba de Atención Auditiva Selectiva, Test de Generación de Palabras, Batería Neuropsicológica de Luria, Evaluación Portuguesa de Depresión, STAI (anxiety trace and trait test) y examen de Estado Mínimo Mental. **Resultados:** Los resultados demuestran, por primera vez en pacientes portugueses, la presencia de déficits mayores en términos de función cognitiva y síntomas de depresión y ansiedad. **Conclusión:** Este artículo fortalece el argumento de la necesidad de prestar atención en la estimulación psico-educacional, psicoterapéutica y cognitiva, así como la intervención neuropsicológica en este tipo de pacientes.

Palabras clave: evaluación neuropsicológica, enfermedades inflamatorias /reumáticas, depresión, ansiedad.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introduction

Since the first unpublished description of Rheumatoid Arthritis (RA), from Landré-Beauvais, in 1800,¹ the knowledge about this condition increased dramatically. Known since Hippocrates as gout, after 1800 RA started to be seen as a particular etiological entity. Generally RA is considered a progressive and disabling auto-immune disease,² provoking severe physical, emotional and financial problems.³ RA is characterized by inflammation of the lining at the joints, and this can provoke long term injury, chronic pain, limited daily activity,⁴ and familiar emotional distress.⁵ It is estimated that in USA there is a prevalence of approximately 1 in 108 or 0.92% (2.5 million people in USA),⁶ and almost ninety seven thousand in Portugal.

As time passed, patients and clinicians started to be aware with other kind of symptoms that seem to affect RA patients in a very marked way: chronic fatigue,⁷ psychiatric disorders,⁸ with major incidence of Depression and Anxiety,⁹⁻¹³ and others.

From another point of view, one particular point that we would like to bring to discussion, is the relation of depressive and anxiety symptoms with neuropsychological data in RA patients. A cognitive and neuropsychological deficit pattern in RA has been reported in several studies in the last years of clinical research.¹⁴

Methodology

We assessed 90 subjects (45 rheumatoid subjects and 45 control subjects, paired by age more or less 3 years,

Psychology & Education Department
Beira Interior University
Covilhã, Portugal.
E-mail: lmaia@ubi.pt

and years in School, more or less 3 years). The intervention group was collected in different centers (institutions) for specialized care in Rheumatic patients, in the Center Region of Portugal. Control subjects were selected by statistical convenience method.

Short description of tests

- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) is a measure of cognitive function, developed by Gronwall in 1977,¹⁵ which expressly assess acoustic information processing swiftness and plasticity, as well as computation ability. The patient has to execute a serial summation of numbers (61 items and 60 calculations) that are given in a CD voice support, in a rate of 2 or 3 seconds. The results could vary in a range of 0 to 60. Scores lower than percentile 5, considering the normal population, are usually considered to be in the compromised range.

- The Word List Generation procedure assess the ability to produce and access semantic knowledge, through the process of naming words of a particular category or starting with a particular letter.¹⁶ The subject is expected to be able to present, as a minimum, 10 items (names of vegetables, animals and words that starts with the letter P). A result indicating less than 10 items is considered very poor.

- Mini Mental State Examination was developed by Folstein et al¹⁷⁻¹⁸ as a brief test used to screen cognitive impairment. In the Portuguese version, the test has 30 items and the results of this test could range from 0 (severe cognitive deterioration), to 30 (no signal of cognitive deterioration).

- The Luria Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB) allows study and analyzes neuropsychological performance of control and patient subjects, both genders, adults (aged 18-65) from different academic levels. The principal neuropsychological functions assessed were Motor, Rhythm, Tactile, Visual, Receptive Speech, Expressive Speech, Writing, Reading, Arithmetic, Memory and Intellectual Processes.^{19, 20} The test is composed by more than 740 different items / tasks, with different ways of correction. For each subject (and in each scale) we have to calculate a value ("Critical Value") considering the age and years in school. This Critical Value will serve, individually, to identify if the subject is above or not a T note of normality (results lower than T = 60 represents normality).

- The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) was conceptualized as a study instrument to explore anxiety in adults.²¹ The test is composed by two scales (trait and state). Each scale is composed by 20 items that should represent the way the subject is feeling in the moment of test taking. Using a 4 points range for each item, the results in the test varies from 20 to 80. Higher results represent higher levels of anxiety in both scales (State and Trait)

- IALCIDE – It is a test adapted to Portuguese population to assess Depressive Symptoms.²² The test is composed by 21 items that should represent the way the subject is feeling in the moment of test taking (using a five point range 0-4). Results may vary from 0 to 84. Results lower than 20 represent normality. Then, the level of depression indicators increases as the sum of items provides a higher result. For instance a result of 25 could represent light indication of depression, but a result of 75 represents a strong indication of Severe Depression.

Results

In Table I we can see that the mean age for control subjects are 40,76, with a standard deviation of 10,05, and the mean for years in school are 10,64, with a standard deviation of 4,09. Regarding to the intervention group (RA patients), the mean age is 41,07, with a standard deviation of 9,68 and the mean for years in School are 10,16, with a standard deviation of 4,03. None of these differences are statistically significant (Age: $t = -1,016$; $p = ,315$; Years in school: $t = 1,830$; $p = 0,074$).

In Table II we can see that the mean results in PASAT test for control subjects are 30,51 with a standard deviation of 10,76 and the mean for intervention group is 17,69 with a standard deviation of 10,76, being this difference statistically significant ($t = 10,004$; $p = 0,023$). We also verified that the mean results in WLG for control subjects is 17,69 with a standard deviation of 3,24 and the mean for intervention group is 9,07 with a standard deviation of 3,12, being this difference statistically significant ($t = 14,600$; $p = 0,034$). Finally, in Table II we verify that the mean results in MMSE for control subjects is 28,86 with a standard deviation of 1,44 and the mean for intervention group is 27,86 with a standard deviation of 2,56, being this difference statistically significant ($t = 2,396$; $p = 0,021$).

In Table III we can see that the mean results in STAI (anxiety) test for control subjects are 41,11 with a standard deviation of 6,0, and the mean for intervention group is 57,40 with a standard deviation of 8,83, being this difference statistically significant ($t = -13,869$; $p = 0,013$). Regarding to depressive symptoms (Ialicide Test) we can see that the mean results for control subjects were 11,16 with a standard deviation of 11,03 and the mean results for intervention group were 20,91 with a standard deviation of 9,04, being this difference statistically significant ($t = -5,913$; $p = 0,010$).

In Table IV we can see the mean results in all Clinical Scales of Luria Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB). In the Motor Functions C1 Scale, the Control subjects present a mean punctuation of 9,02 with a standard deviation of 8,76 and the mean for intervention group is 15,14 with a standard deviation of 12,82, being this difference statistically significant ($t = -3,404$; $p = 0,001$).

Table I. Different average in Age and Years in School.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Age Controls	40,76	45	10,05	1,50
	Age Intervention Group	41,07	45	9,68	1,44
Pair 2	Years in School Controls	10,64	45	4,09	,61
	Years in School Intervention Group	10,16	45	4,03	,60

Table II. Different average in PASAT, WLG and MMSE.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 3	PASAT Controls	30,51	45	10,76	1,60
	PASAT Intervention Group	17,69	45	7,77	1,16
Pair 4	WLG Controls	17,69	45	3,24	,48
	WLG Intervention Group	9,07	45	3,12	,47
Pair 5	MMSE Controls	28,86	42	1,44	,22
	MMSE Intervention Group	27,86	42	2,56	,40

Table III. Different average in STAI (Anxiety) and Depressive Symptoms.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 6	STAI Controls	41,11	45	6,04	0,90
	STAI Intervention Group	57,40	45	8,83	1,32
Pair 7	laclide Depression Controls	11,16	44	11,03	1,66
	laclide Depression Intervention Group	20,91	44	9,04	1,36

In Rhythm Functions C2 Scale, the Control subjects present a mean punctuation of 1,62 with a standard deviation of 1,89 and the mean for intervention group is 3,67 with a standard deviation of 2,74, being this difference statistically significant ($t = -3,855$; $p = 0,012$).

In Tactile Functions C3 Scale, the Control subjects present a mean punctuation of 4,69 with a standard deviation of 4,90 and the mean for intervention group is 7,24 with a standard deviation of 5,88, being this difference statistically significant ($t = -2,690$; $p = 0,010$).

In Visual Functions C4 Scale, the Control subjects presents a mean punctuation of 6,74 with a standard deviation of 3,41 and the mean for intervention group is 10,43 with a standard deviation of 4,60, being this difference statistically significant ($t = -4,930$; $p = 0,021$).

Table IV. Different average in Clinical scales of Luria Nebraska Neuropsychological Battery.

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 8	C1 Motor Functions Controls	9,02	42	8,76	1,35
	C1 Motor Functions Intervention Group	15,14	42	12,82	1,98
Pair 9	C2 Rhythm Controls	1,62	42	1,89	,29
	C2 Rhythm Intervention Group	3,67	42	2,74	,42
Pair 10	C3 Tactile Functions Controls	4,69	42	4,90	,76
	C3 Tactile Functions Intervention Group	7,24	42	5,88	,91
Pair 11	C4 Visual Functions Controls	6,74	42	3,41	,53
	C4 Visual Functions Intervention Group	10,43	42	4,60	,71
Pair 12	C5 Receptive Speech Controls	4,83	42	4,66	,72
	C5 Receptive Speech Intervention Group	7,50	42	5,64	,87
Pair 13	C6 Expressive Speech Controls	6,55	42	5,58	,86
	C6 Expressive Speech Intervention Group	10,86	42	8,25	1,27
Pair 14	C7 Writing Controls	1,88	42	2,70	,42
	C7 Writing Intervention Group	3,67	42	3,29	,51
Pair 15	C8 Reading Controls	1,67	42	1,73	,27
	C8 Reading Intervention Group	2,40	42	2,37	,37
Pair 16	C9 Arithmetic Controls	3,90	42	2,80	,43
	C9 Arithmetic Intervention Group	5,81	42	5,13	,79
Pair 17	C10 Memory Controls	5,17	42	3,98	,61
	C10 Memory Intervention Group	9,10	42	5,05	,78
Pair 18	C11 Intellectual Processes Controls	19,83	42	10,79	1,67
	C11 Intellectual Processes Intervention Group	27,02	42	10,89	1,68

In Receptive Speech Functions C5 Scale, the Control subjects presents a mean punctuation of 4,83 with a standard deviation of 4,66 and the mean for intervention group is 7,50 with a standard deviation of 5,64, being this difference statistically significant ($t = -3,082$; $p = 0,004$).

In Expressive Speech Functions C6 Scale, the control subjects present a mean punctuation of 6,55 with a standard deviation of 5,58 and the mean for intervention group is 10,86 with a standard deviation of 8,25, being this difference statistically significant ($t = -4,792$; $p = 0,007$).

In Writing Functions C7 Scale, the control subjects present a mean punctuation of 1,88 with a standard deviation of 2,70 and the mean for intervention group is 3,67 with a standard deviation of 3,29, being this difference statistically significant ($t = -4,930$; $p = 0,021$).

tion of 2,70 and the mean for intervention group is 3,67 with a standard deviation of 3,29, being this difference statistically significant ($t = -3,868$; $\rho = 0,012$).

In Reading Functions C8 Scale, the control subjects present a mean punctuation of 1,67 with a standard deviation of 1,73 and the mean for intervention group is 2,40 with a standard deviation of 2,37. This difference is not statistically significant ($t = -1,728$; $\rho = 0,091$).

In Arithmetic Functions C9 Scale, the control subjects presents a mean punctuation of 3,90 with a standard deviation of 2,80 and the mean for intervention group is 5,81 with a standard deviation of 5,13, being this difference statistically significant ($t = -2,199$; $\rho = 0,034$).

In Memory Functions C10 Scale, the control subjects presents a mean punctuation of 5,17 with a standard deviation of 3,98 and the mean for intervention group is 9,10 with a standard deviation of 5,05, being this difference statistically significant ($t = -4,932$; $\rho = 0,032$).

In Intellectual Processes Functions C11 Scale, the control subjects presents a mean punctuation of 19,83 with a standard deviation of 10,79 and the mean for intervention group is 27,02 with a standard deviation of 10,89, being this difference statistically significant ($t = -4,341$; $\rho = 0,024$).

Discussion

In this article we tried to assess a particular set of intervention subjects with Rheumatoid Arthritis, in a case control study. We verified, in this original Portuguese study that in the majority of the evaluated constructs, the intervention group presented worse results than paired control subjects considering statistical significance.

Due to a good paired strategy, we can see that the mean age for control subjects doesn't differ from patient's mean age, as well as for the years in school. This guarantee to us that the verified differences presented in the several test utilized should not be attributed to differences in age, academic level and gender (this last variable was a constant).

Regarding to differences in anxiety and depression, confirming prior studies, our intervention group presented more psychiatric symptoms, which are considered as two concurrent pathologies that produce strong deficits in daily life tasks, as well as in quality of life.²³⁻³⁸

Regarding to neuropsychological results, our data is in concordance with several studies that support that RA patients present a strong deficit in attention and executive functions when measured with these types of tests.³⁹ Several investigators also reported deficits in intervention group with RA on tasks requiring differentiation of similar letter and pattern comparison tests of information processing speed in connection with upper levels of pain and depression,⁴⁰ as we will approach latter.

Like in prior international publications, this original study found neuropsychological deficits in RA Portuguese patients. In a study realized to define the inci-

dence of cognitive impairment in patients with RA, 40 patients with RA and 40 healthy controls were evaluated. The major conclusion was that cognitive impairment was not connected to clinical and treatment types or disability once it appears as an independent deficit (not related with the well-known relation between RA, Depression and Anxiety disorders).⁴¹

Other recent study using the Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM) shows that RA patients, when compared with healthy matched controls, present 61% more neuropsychological deficits.⁴²

Conclusions

Our results, confirms, in a very structured way, what Portuguese Rheumatologists already know, as reported by official websites of Portuguese Rheumatologists.⁴³ RA produces strong deficits not only in somatic, emotional and cognitive experiences, but also in Neuropsychological reality.

This is the first Portuguese Study with RA patients demonstrating strong deficits in Neuropsychological dimensions of daily life, (as well as the already known relation with depressive and anxiety constructs).

So, this article strengthens the necessity to pay attention to psychoeducational, psychotherapeutic and cognitive stimulation as well as neuropsychological intervention in this type of patients.

Acknowledgements

The author is grateful to the participants and reports no potential conflicts of interest.

References

1. Kaiser, H. Landré-Beauvais (1772-1840) The actual first description of rheumatoid arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 63;(5, Oct) 2004: 430-435.
2. National Rheumatoid Arthritis Society (http://www.rheumatoid.org.uk/index.php?page_id=36 last accessed 5 March 2008).
3. Markenson, J.A. Worldwide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 21; 1991: 4-12.
4. Arthritis Analysis (<http://www.arthritisanalysis.com/category/symptoms/> last accessed 8 March 2008).
5. Lam, M., Lehman, A.J., Puterman, E. & DeLongis, A. Spouse depression and disease course among persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Research*. 61;(8, August) 2009: 1011-1017.
6. Statistics by Country for RA. (http://www.wrongdiagnosis.com/r/rheumatoid_arthritis/stats-country.htm last accessed 15 January 2011).
7. Stebbings, S., Herbison, P., Doyle, T.C.H, Treharne, G.J & Highton, J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *British Journal of Rheumatology*. 49;(2) 2010: 361-367.

8. Lisitsyna, T.A., Veltishchev, D.U., Seravina, O.F., Kovalevskaya, O.B., Zelytn, A.E., Fofanova, Y.S., & Nasonov, E.L. Prevalence of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis Patients. Presentation OP-0227, EULAR 2009, Copenhagen, 2009 June 12.
9. Dirik, G. & Karanci, A.N. Psychological distress in rheumatoid arthritis patients: an evaluation within the conservation of resources theory. *Psychology & Health*. 25;(5, June) 2010: 617-632.
10. El-Miedany, Y. Is anxiety a more common disorder than depression in rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. 69;(3) 2002: 300-306.
11. Kojima, M., Kojima, T., Suzuki, S., Oguchi, T., Oba, M., Tsuchiya, H., Sugiura, F., Kanayama, Y., Furukawa, T.A., Tokudome, S. & Ishiguro, N. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 61;(8) 2009: 1018-1024.
12. Parker, J.C. & Wright, G.E. The implications of depression for pain and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 8; 1995: 279-283.
13. VanDyke, M.M., Parker, J.C., Smarr, K.L., Hewett, J.E., Johnson, G.E., Slaughter, J.R. & Walker, S.E Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 51;(15 June) 2004: 408-412.
14. Appenzeller, S., Bertolo, M.B. & Costallat, L.T. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 26;(5) 2004: 339-343.
15. Gronwall, D.M.A. Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*. 44; 1977: 367-373.
16. Ravdin L.D., Katzen, H.L., Agrawal, P. & Relkin, NR Verbal fluency in mildly depressed older adults: Comparisons between letter and semantic word list generation and age-stratified normative data, *The Clinical Neuropsychologist*. 17;(2) 2003: 195-202.
17. Folstein, M.F., Folstein, S.E. & Mchugh, P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*. 12; 1975: 189-198.
18. Guerreiro, M., Silva, A.P. & Botelho, M.A. Adaptação à população portuguesa na tradução do "Mini Mental State Examination" (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia*. 1; 1994:9-10.
19. Golden, C.J., Hammeke, T.A. & Purisch, A.D. Manual for the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: Forms I and II. Los Angeles, Western Psychological Services. 1985.
20. Maia, L.A., Loureiro, M.J., Silva, C.F., Vaz-Patto, M.A., Loureiro, M., Correia, C., et al. Bateria de Avaliação Neuropsicológica de Luria Nebraska - A sua introdução em Portugal - Descrição do Instrumento e dois estudos de caso. *Psiquiatria Clínica*. 24;(2) 2003: 91-106.
21. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1970.
22. Serra, Adriano Vaz. Iaclide. Inventário de Avaliação Clínica da Depressão. Provas Psicológicas em Portugal. Braga, Apport. 1995: 181-191.
23. Abdel-Nasser, A.M., Abd El-Azim, S., Taal, E., El-Badawy, S.A., Rasker, J.J. & Valkenburg, H.A. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: an analysis of their occurrence and determinants. *British Journal of Rheumatology*. 37; 1998: 391-397.
24. Bartolini, M., Candela, M., Brugni, M., Catena, L., Mari, F., Pomponio G, et al. Are behavior and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 20; 2002: 491-497.
25. Belza, B.L. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *Journal of Rheumatology*. 22; 1995: 639-643.
26. Brown, S.C., Glass, J.M. & Park, D.C. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain*. 96; 2002: 279-284.
27. Dickens, C., McGowan, L., Clark-Carter, D. & Creed, F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 64; 2002: 52-60.
28. Dick, B., Eccleston, C. & Crombez, G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheumatoid*. 47; 2002: 639-644.
29. Dickens, C. & Creed, F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 40; 2001: 1327-1330.
30. Hawley, D.J. & Wolfe, F. Anxiety and depression in patients with RA: a prospective study of 400 patients. *Journal of Rheumatology*. 15; 1998: 932-941.
31. Isik, A., Koca, S.S., Ozturk, A. & Mermi, O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 26;(6) 2007: 872-878.
32. Botequio Mella, L.F., Bértolo, M.B. & Dalgalarondo, P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 32;(3, Sept.) 2010: 257-263.
33. Park, D.C., Glass, J.M., Minear, M. & Crofford, L.J. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatoid*. 44; 2001: 2125-2133.
34. Pincus, T., Griffith, J., Pearce, S. & Insberg, D. Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*. 35; 1996: 879-883.
35. Söderlin, M.K., Hakala, M. & Nieminen, P. Anxiety and depression in a community-based rheumatoid arthritis population. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 29;(3) 2000: 177-183.
36. Stoltz, C.M., Baime, M.J. & Yaffe, K. Depression in the patient with rheumatologic disease. *Rheumatic Disease Clinic of North America*. 25; 1999: 687-702.

37. VanDyke, M.M., Parker, J.C., Smarr, K.L., Hewett, J.E., Johnson, G.E., Slaughter, J.R. & Walker, S.E. Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 51;(3) 2004: 408-412.
38. Velasquez, X., Pizarro, C., Pizarro, P. & Massardo, L. La depresión en artritis reumatoídea. *Reumatología* 18;(2) 2002: 49-52.
39. Dick, B., Eccleston, C. & Crombez, G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Care & Research*. 47; 2002: 639-644.
40. Brown, S.C., Glass, J.M. & Park, D.C. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain*. 96; 2002: 279-284.
41. Appenzeller, S., Bertolo, M.B. & Costallat, L.T. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 26;(5) 2004: 339 (Abstract).
42. Hanly, J.G., Omidade, A., Su, L., Farewell, V. & Fisk, J.D. Assessment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological tests. *Arthritis and Rheumatism*. 62;(5, May) 2010: 1478-1486.
43. <http://www.pdr.pt/Noticias/Mais-de-metade-das-pessoas-com-artrite-reumatoide-sofrem-de-depressao.aspx>, downloaded at March, 17th, 2011.

Esclerosis Lateral Amiotrófica: Criterios de El Escorial y la Electromiografía en su Temprano Diagnóstico.

Miriam E. Bucheli Ph.D.,¹ Mauricio Campos,² Diana B. Bermudes,² Jean P. Chuquimarca,² Katherin Sambache,² Katie Cheverrez²
Jonathan F. Niato,² Johana Montalvo,³ Andrés Andino,³ Cristian Calero M.D.,⁴ Pilar Guerrero M.D.⁵

Resumen

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad neurodegenerativa de causa desconocida caracterizada por la degeneración de neuronas motoras. En los últimos 20 años más de 25 genes de ELA han sido descubiertos. 10% de casos son familiares (o FALS) y se heredan en su mayoría en forma autosómica dominante. En países occidentales la enfermedad afecta adultos con un promedio de 65 años, en países en vías de desarrollo es diez años menos. Similarmente, la sobrevida de ELA reportada en países de Sur América es en promedio nueve meses menos que en Europa y Norteamérica. ELA se presenta más frecuentemente en el género masculino. Su incidencia en Europa y Norteamérica es de 1,5 a 2,7 por 100.000 habitantes y su prevalencia es de 2,7 a 7,4/100 000 habitantes. Estudios preliminares en el Caribe y Sur América sugieren que la incidencia es más baja en estas regiones. El diagnóstico de ELA se basa en signos y síntomas de degeneración de neurona motora superior e inferior, la ausencia de explicaciones alternativas a la presencia de estos signos y la progresión de los síntomas. La electrofisiología es indispensable para el diagnóstico temprano de ELA además de otros exámenes de neuro-imagen y laboratorio. En esta revisión realizamos un resumen de la literatura de ELA relacionada a los criterios de El Escorial para diagnosis y la electromiografía.

Abstract

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease of unknown etiology characterized by death of motor neurons. In the last 20 years, over 25 ALS genes were discovered. 10% of cases are considered to be familial cases (FALS) with the majority inherited as autosomal dominant. In Western countries, ALS is considered an adult onset disease with a mean age of 65, while in developing countries onset is approximately 10 years earlier. Similarly, survival is reportedly on average 9 months less in South America compared to Europe and North America. ALS is more frequent in males than females with an incidence in Europe and North America of 1.5 to 2.7 cases per 100,000 individuals and a prevalence of 2.7 to 7.4 (/100,000 individuals). Preliminary studies in the Caribbean and South America suggest a lower incidence of ALS in these regions. The diagnosis of ALS is based on signs and symptoms of degeneration of upper and lower motor neurons, the absence of alternative explanations, and progression of symptoms. Electrophysiology is essential for early diagnosis, in addition to other neuroimaging and laboratory tests. In this review, we summarize the literature concerning the El Escorial criteria for diagnosis and the electromyography.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como enfermedad de Charcot o EMN (enfermedad de las motoneuronas), es una enfermedad neurodegenerativa que involucra principalmente la destrucción axonal de neuronas motoras.^{1,2} En la actualidad, el término de esclerosis lateral amiotrófica también comprende un espectro de ALS / MND síndromes que comparten una similar patología molecular e incluye: parálisis bulbar progresiva (PBP), Atrofia Muscular Progresiva (AMP), la esclerosis lateral primaria (ELP), el síndrome de brazo

débil/caído (síndrome de Vulpian-Bernhardt), el síndrome de la pierna débil/caído (forma pseudopolyneurítica), y la asociación ELA - demencia fronto-temporal (DFT).³⁻¹⁰ La forma clásica de ELA es el resultado de la gradual disminución gradual de funcionamiento y eventual muerte de neuronas motoras halladas en la corteza cerebral, bulbo raquídeo, y la médula espinal, provocando una parálisis muscular progresiva de pronóstico sombrío, que en sus etapas avanzadas compromete los músculos respiratorios. La supervivencia en ELA desde el momento del diagnóstico es de tres a cinco años en países occidentales, aunque

¹University of Massachusetts Medical School, Department of Neurology, Worcester, Massachusetts, USA.

²Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

³Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador.

⁴Departamento de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

⁵Departamento de Neurología, Hospital Nacional de Policía. Guayaquil, Ecuador.

un porcentaje menor (<10%) de pacientes puede vivir diez años o más.⁶ La supervivencia reportada en países de Sur América (Uruguay, Argentina y Brasil) es en promedio nueve meses menos.^{11,12}

ELA se caracteriza principalmente por la combinación de hallazgos de disfunción neurona motora superior (NMS) combinados con hallazgos de neurona motora inferior (NMI).^{13,14} A nivel clínico existen diferencias en el segmento de inicio y patrón de los síntomas, la velocidad de extensión y el grado de disfunción de NMS y/o NMI. 80% de los casos inicialmente se caracterizan por debilidad de las extremidades, el 20% restante inicia con síntomas bulbares, como disartria o disfagia.^{6,15} El daño de NMS da lugar a debilidad acompañado de espasticidad, hipertonia y reflejos exagerados de tendones profundos (hiperreflexia), en ocasiones clonus y el signo de Babinski. La pérdida de NMI resulta en debilidad, acompañada de atrofia y fasciculaciones (Figura 1 y Tabla 1).¹⁶ Por otro lado las motoneuronas que controlan los músculos extrínsecos del ojo no son afectados. Igualmente, no hay daño en el núcleo de Onuf, por lo que tampoco resultan afectados los músculos de los esfínteres.¹⁷ Estudios recientes demuestran que ELA suele presentarse en asociación con la demencia fronto-temporal, deficiencias cognitivas o con problemas de comportamiento.¹⁸⁻²³

En la actualidad ELA se considera una enfermedad neurodegenerativa de causa desconocida. 90% de casos son de etiología esporádica (o SALS) y el 5-10% se observa en forma hereditaria o familiar (FALS), con un perfil de herencia autosómica dominante en la mayoría de genes de ELA identificados.^{6,24,25} En general ELA afecta a personas de edades comprendidas entre los 40 y 70 años, con una edad promedio en países occidentales de 65 años para el inicio de SALS y diez años menos, 55 en FALS.^{18,19} En países en vías en desarrollo como Uruguay y Brazil, se reporta una edad promedio de inicio diez años menos, 52-57.8 años para SALS, similar a la reportada para países en Africa.²⁶⁻²⁸ ELA se presenta con más frecuencia en el género masculino, sin embargo se observa una mayor predisposición a inicio bulbar de síntomas en mujeres.^{29,30} La incidencia de ELA en Europa y Norteamérica se encuentra entre 1,5 y 2,7 por 100.000 habitantes/año; la prevalencia se calcula entre 2,7 y 7,4/100 000 habitantes.^{19,25,31} Estudios en países en el Caribe y América del Sur sugieren que su incidencia se encuentra entre 0,3 a 1,7 por 100.000 habitantes/año.¹⁶

El diagnóstico de ELA

La aparición de signos y síntomas de degeneración de neurona motora superior e inferior, la progresión continua de la enfermedad y la ausencia de una explicación alternativa a la presencia de estos signos hacen que un diagnóstico de ELA sea más seguro.³² La historia del paciente debe tomar en cuenta que el 90% de casos son de etiología esporádica y 10% son de carácter genético o

Figura 1.



Tabla1. Criterio de El Escorial para el diagnóstico de ELA¹⁶

ELA definitivo	<p>Presencia de signos de disfunción de neurona motora superior (NMS) e inferior (NMI) en al menos tres regiones del cuerpo.</p> <p>a) Signos NMS y NMI en 1 región bulbar y al menos 2 regiones espinales: cervical y lumbo-sacral.</p> <p>b) Signos de NMS en 2 regiones espinales: cervical y lumbo-sacral y NMI en 3 regiones espinales: cervical y lumbo-sacral.</p> <p>Las regiones definidas por el Escorial son:</p> <p>1) craneo-bulbar,</p> <p>2) cervical,</p> <p>3) lumbo-sacral, y</p> <p>4) torácica.</p>
ELA clínicamente probable	<p>Disfunción de NMS y NMI en al menos 2 regiones, con signos de NMS necesariamente rostrales frente a signos de NMI.</p>
ELA clínicamente probable con evidencia de laboratorio	<p>a) Signos clínicos de disfunción de NMS y NMI en solo 1 región,</p> <p>b) o signos de NMS solo en 1 sola región más signos de NMI definido por electromiografía que están presentes en dos regiones. Si es bulbar o torácica: 1 sólo músculo o myotomas debe demostrar signo de disfunción de NMI; si es región cervical o lumbo-sacral: 2 músculos o myotomas deben demostrar signos de disfunción de NMI.</p> <p>Descarte de otras causas con la utilización apropiada de neuroimagen y protocolos de laboratorio es necesario.</p>
ELA clínicamente posible	<p>a) Signos clínicos de disfunción de NMS y NMI se encuentran juntos en solo 1 región,</p> <p>b) o los signos de NMS se encuentran solos en 2 o más regiones,</p> <p>c) o los signos de NMI se encuentran rostrales a aquellos de NMS y el diagnóstico no puede ser validado por evidencia de examen de electrodiagnóstico, neurofisiológico, de neuroimagen o de laboratorio clínico. Otros diagnósticos deben ser excluidos.</p>

familiar, este siendo un porcentaje que se considera subestimado.³² De acuerdo con los criterios de El Escorial formulados por la Federación Mundial de Neurólogos en 1994 y modificado en 1998, el diagnóstico definitivo de ELA es basado en examen clínico y de electrofisiología. Añadiendo a los criterios clínicos, se requieren pruebas de laboratorio e imagen (Escorial Revisited).^{13,14}

Criterios de El Escorial

Los Criterios de la Federación Mundial de Neurología (criterios de El Escorial) son comúnmente usados para establecer el diagnóstico de ELA.^{13,14} A pesar de ser establecido para estudios clínicos, los criterios de El Escorial se utilizan debido a que facilitan el diagnóstico estandarizado de ELA.^{13,14} Según estos criterios los requerimientos para un diagnóstico apropiado de ELA son:

- A) La presencia de:
 1. Evidencia de degeneración de neurona motora inferior (NMI) mediante evidencia clínica, electrofisiológica o neuropatológica.
 2. Evidencia de degeneración de neurona motora superior (NMS) mediante exámenes clínicos.
 3. Expansión progresiva de síntomas y signos hacia una o más regiones.
- B) La ausencia de:
 1. Evidencia electrofisiológica o patológica de otras enfermedades que puedan explicar la presencia de signos degenerativos de NMI y NMS.
 2. Evidencia mediante neuro-imágenes de otras enfermedades que puedan explicar los síntomas y signos observados.

Según estos criterios el diagnóstico de pacientes se puede clasificar en cuatro categorías: definitivo, probable, probable con evidencia de laboratorio y posible (Tabla 1). Una de las mayores críticas al El Escorial es que favorece los signos clínicos frente a hallazgos electrofisiológicos, lo cual reduce su sensibilidad. Por ello, los criterios fueron modificados, en particular con referencia a la evidencia electrofisiológica de la disfunción de neurona motora inferior, la cual debe ser equivalente a la presencia de signos clínicos.^{14,16}

Características clínicas

La característica clínica distintiva de ELA es la manifestación de signos y síntomas de una degeneración de neurona motora superior e inferior, además de la progresión de los síntomas. La presentación más común de ELA (80% de los casos) empieza con debilidad asimétrica de las extremidades extendiéndose a músculos bulbares y de respiración con el avance de la enfermedad.^{7,15,18,33,34} Sin embargo, la sintomatología de ELA puede aparecer en cualquier segmento: bulbar, cervical, torácica o lumbosacra (Tabla 2 en la siguiente página).³³ La afectación de músculos extraoculares y esfínteres es improbable, por lo que se convierten en un aspecto importante para des-

cartarla y relacionar otras patologías como la miastenia gravis. Otra entidad que puede simular ELA es la debilidad muscular subsecuente a agresiones por alto voltaje las cuales suelen presentarse con frecuencia en Ecuador.

La segunda forma de presentación más común es de inicio bulbar (20% de los casos) generalmente con disartria y disfonía por la debilidad en los músculos de la lengua y faringe. Esta forma de presentación es más frecuente en pacientes sobre la edad de 70 y en mujeres sin restricción de edad.^{7,15,29,30} Otra forma de inicio que afecta a una mínimo grupo de pacientes (2% de los casos) es de inicio respiratorio donde los síntomas y signos se dan con debilidad de los músculos respiratorios incluido el diafragma, aunque no existe una diferencia significativa en el tiempo de progresión y la sobrevida con pacientes de inicio bulbar (Tabla 2).^{16,18,33,35,36}

Síntomas cognitivos

Existe una relación entre la demencia fronto-temporal (DFT) y ELA. Según algunos estudios se reporta que la frecuencia de este tipo de demencia se presenta en un 5% al 25% de los casos. La aparición de la DFT puede ser antes o después de las manifestaciones clínicas de degeneración de Neurona Motora Inferior y Superior. En cuanto a las manifestaciones cognitivas, se encontró en varios estudios e 15 a 50% de casos, se pueden presentar cambios de personalidad, desarrollo de comportamientos obsesivos y el deterioro del juicio, generalmente el cambio cognitivo que se presenta en los pacientes con ELA es "sutil". El déficit cognitivo puede preceder o seguir el inicio de la disfunción de neuronas motoras.^{6,18-23,33,37,38}

Problemas en el diagnóstico

El proceso diagnóstico de ELA es complejo. La variabilidad en los hallazgos clínicos durante el curso temprano de la enfermedad y la falta en la actualidad de un marcador biológico o pruebas específicas para ELA, hacen que el diagnóstico adecuado sea difícil. Previos registros de pacientes reportan 10-42% de diagnósticos de ELA son inicialmente erróneos, lo cual conlleva importantes implicaciones para el paciente y el médico ya que pospone un manejo adecuado de la enfermedad. Se conoce que el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico correcto es de aproximadamente 12-14 meses para países en Europa, mientras que en Argentina y Brasil se reporta entre 16-18 meses.^{27,30,39} Las principales causas para el retraso en el diagnóstico son el desconocimiento de la enfermedad por parte del médico tratante, presentación clínica inusual, sintomatología parecida a otras enfermedades, hallazgos erróneos o interpretación inadecuada de hallazgos de neuro-imagen y neurofisiológicos. El diagnóstico inapropiado tiene diversas implicaciones para el paciente y sus familias incluyendo la dificultad en el establecimiento de terapias farmacológicas y sintomáticas apropiadas e individualizadas.^{39,40}

Tabla 2. Características Clínicas^{16,18,33,36}

Neurona Motora Inferior (Espinal o Bulbar)		Neurona Motora Superior (Cortical)	
Síntomas	Miembros superiores e inferiores	Síntomas	
Debilidad Muscular	Debilidad en las manos. Ejemplos: dificultad para abrocharse botones ejercicios que requieran precisión con la mano y dedos como la escritura. Debilidad del pie para la dosiflexión (pie caído). Debilidad proximal, al elevar el brazo, a nivel de la boca o por encima de la cabeza, lo cual puede producir dificultad al bañarse, vestirse, acicalarse y comer. A nivel de miembros inferiores la debilidad proximal puede producir dificultad al levantarse de las sillas o levantarse del suelo, tropiezos, caídas, marcha anormal.	Labilidad Emocional	Síndrome seudo-bulbar con episodios inapropiados e incontrolables de bostezo, risa y llanto desencadenados por estímulos mínimos e inclusive sin causa aparente. Dicho síndrome se puede manifestar tanto al inicio como en el desarrollo de la enfermedad. Implica la liberación de las vías cortico-bulbares.
Atrofia	Se puede dar principalmente en las manos (interóseos, eminencia tenar), piernas y lengua lo cual aumenta progresivamente con el avance de la enfermedad hasta generalizarse. Se da por la pérdida de fibras musculares producida por la denervación.	Espasticidad	Signo de la navaja: Al examinar movimientos pasivos de flexo-extensión a nivel de codo, muñeca, rodilla y tobillo se encuentra una resistencia anormal particularmente al inicio, que luego cede bruscamente.
Calambres	Se manifiestan en cualquier músculo y se desencadenan con una contracción mínima, por ejemplo al realizar el examen físico.	Reflejos Patológicos	Signos de Hoffmann y Rossolimo, signo de Babinski, clonus rotuliano y aquileo, reflejo palmomentoniano.
Disartia y Disfonia	Debilidad es en los músculos faríngeos con disartria y disfagia, generalmente se manifiestan con episodios de ahogo, tos, habla confusa, ronquidos, sialorrea, se afecta el proceso de deglución, con la consecuente dificultad para la alimentación y puede resultar en aspiración.	Torpeza Lentitud	Dificultad de movimientos de la extremidad por ejemplo arrastrar una pierna, imposibilidad de realizar movimientos rápidos, repetitivos como por ejemplo golpeteo repetitivo con los dedos. Pérdida de destreza de movimientos finos.
Hipotonía Arreflexia	Existe pérdida de tono muscular y la ausencia de reflejos miotáticos, son características de las parálisis periféricas. Se pueden observar en formas de atrofia muscular primaria pero en ELA se caracteriza la presencia de lesión de motora superior como reflejos exaltados o patológicos.	Hiperreflexia	Reflejos de forma exagerada o repetitiva con un solo estímulo. Ejemplo: golpe con martillo genera reflejo rotuliano produciendo respuestas múltiples, puede generar reflejos musculares en donde normalmente no existen, también existe difusión hacia otros músculos, por ejemplo al percudir el reflejo rotuliano, puede producir una contracción de los músculos aductores o difundir a la extremidad contralateral.

Tabla 2. Características de estudios electromiográficos¹⁶

Características Electrofisiológicas de Disfunción de la Neurona Motora Inferior (NMI)	
Signos de denervación activa:	Signos de denervación crónica:
<ol style="list-style-type: none"> Potenciales de fibrilación ondas agudas positivas. Ondas agudas positivas. 	<ol style="list-style-type: none"> Grandes potenciales de unidad motora de mayor duración con una mayor proporción de los potenciales polifásicos, a menudo de una mayor amplitud. Reducido patrón de interferencia con las tasas de emisión superiores a 10 Hz al menos que haya un componente de la Neurona Motora superior(NMS) significativo, en cuyo caso la tasa de emisión puede ser inferior a 10 Hz. Inestabilidad de los potenciales de unidad motora. La combinación de los resultados de denervación activos y los resultados de denervación crónica son necesarios, pero la proporción relativa pueden variar de un músculo a otro.

La electromiografía o EMG

Considerada a menudo una extensión de la exploración clínica, la EMG contribuye al diagnóstico de la MND por: (1) establecer la presencia de daño celular de cuerno anterior, de otra manera no explicada por un solo nervio, raíz, o lesión del plexo. (2) La EMG puede proporcionar evidencia de degeneración de NMI, incluso antes de la aparición de los signos clínicos, (3) y demostrar signos activos de denervación y reinervación activo. (4) los hallazgos neurofisiológicos también permiten la exclusión de otras condiciones no coherentes con ELA (por ejemplo, espondilosis, bloqueo de la conducción nerviosa).^{9,12,14,18} La EMG mediante el examen con aguja concéntrica es importante para establecer la presencia de daño generalizado de las células del asta anterior que no se explica por daño en un solo nervio radicular, o lesión del plexo, implicando la evidencia que demuestra la denervación aguda, crónica o reinervación incluyendo fibrilaciones y fasciculaciones, las cuales caracterizan a ELA. Los estudios de conducción nerviosa también están obligados a excluir neuropatía motora. La evaluación de los músculos paravertebrales torácicos ofrece una estrategia útil para diferenciar ELA de la espondilosis porque estos son frecuentemente afectados en la amiotrofia espondilótica.¹⁶ La característica de progresión de ELA, requiere seguimiento o la repetición del examen clínico y de EMG, normalmente de cuatro a seis meses después de la prueba inicial. El consenso Awaji-Shima más reciente (2006, en el cual se revisó los criterios de El Escorial), recomienda dar igual importancia a la evidencia electrofisiológica que demuestre cambios crónicos neurogénicos (daño al NMI) que a la evidencia clínica de daño de NMI.¹² Consecuentemente, el EMG se utiliza ampliamente en la mayoría de los países en los que existen reportes, incluidos Argentina, Uruguay y Brasil en Sur América.^{11,27}

El electromiograma (EMG) es de gran utilidad para el diagnóstico de ELA y puede ser más confiablemente identificada cuando los cambios clínicos y electrofisiológicos involucran un número suficiente de regiones para que otras causas de anomalías similares detectadas por EMG sean poco probables.¹⁴

Fasciculaciones en el diagnóstico de ELA.

A pesar que las fasciculaciones musculares son un signo destacable de ELA, estas pueden ser complejas o simples (benignas) y su diferenciación es difícil, por lo que se recomienda cautela en su interpretación. Las fasciculaciones no se incluyen como signos en el diagnóstico basado de acuerdo a los criterios de El Escorial.^{12,14} Generalmente, las fasciculaciones en ELA se producen en músculos que no están afectados por la debilidad.⁴¹

Los potenciales de fasciculación pueden ser una característica clínica de ELA, en particular si son de larga duración y polifásicos, y cuando están presentes en los músculos en los que hay evidencia de denervación parcial,

activa o crónica y reinervación. Su distribución puede variar. Su ausencia no excluye el diagnóstico de la ELA. Los potenciales de fasciculación de morfología normal se producen en sujetos normales (fasciculaciones benignas), pueden ocurrir en pacientes con dolor y calambres; y los potenciales de fasciculación de morfología anormal ocurren en otros trastornos de la denervación, por ejemplo, neuropatías motoras. Una reevaluación clínica-electrofisiológica se debe realizar en 3-6 meses más tarde. Con esta estrategia, puede ser posible reducir el tiempo de demora del diagnóstico.^{12,14}

En las etapas tempranas de ELA, cuando la fuerza muscular está bien conservada, los análisis de las fasciculaciones muestran una morfología simple y son estables en las descargas consecutivas, y con frecuencia pueden ser inducidas por una ligera contracción voluntaria. Las fasciculaciones más complejas e inestables predominan en los músculos débiles, en los que no se suelen reclutar por la contracción voluntaria.¹²

Estudios de conducción nerviosa.

Estudios electrodiagnósticos completos son necesarios para excluir otros síndromes neurogénicos. Estudios de conducción nerviosa se requieren para definir y excluir otros trastornos de los nervios periféricos, En particular, bloqueo de conducción nerviosa, velocidad de conducción motora o sensorial ralentizada, y potenciales sensitivos anormales son características que excluyen un diagnóstico de ELA en cualquier etapa de la enfermedad.⁴² Respuestas sensoriales más bajas en las extremidades suelen ser difíciles de obtener en los ancianos.

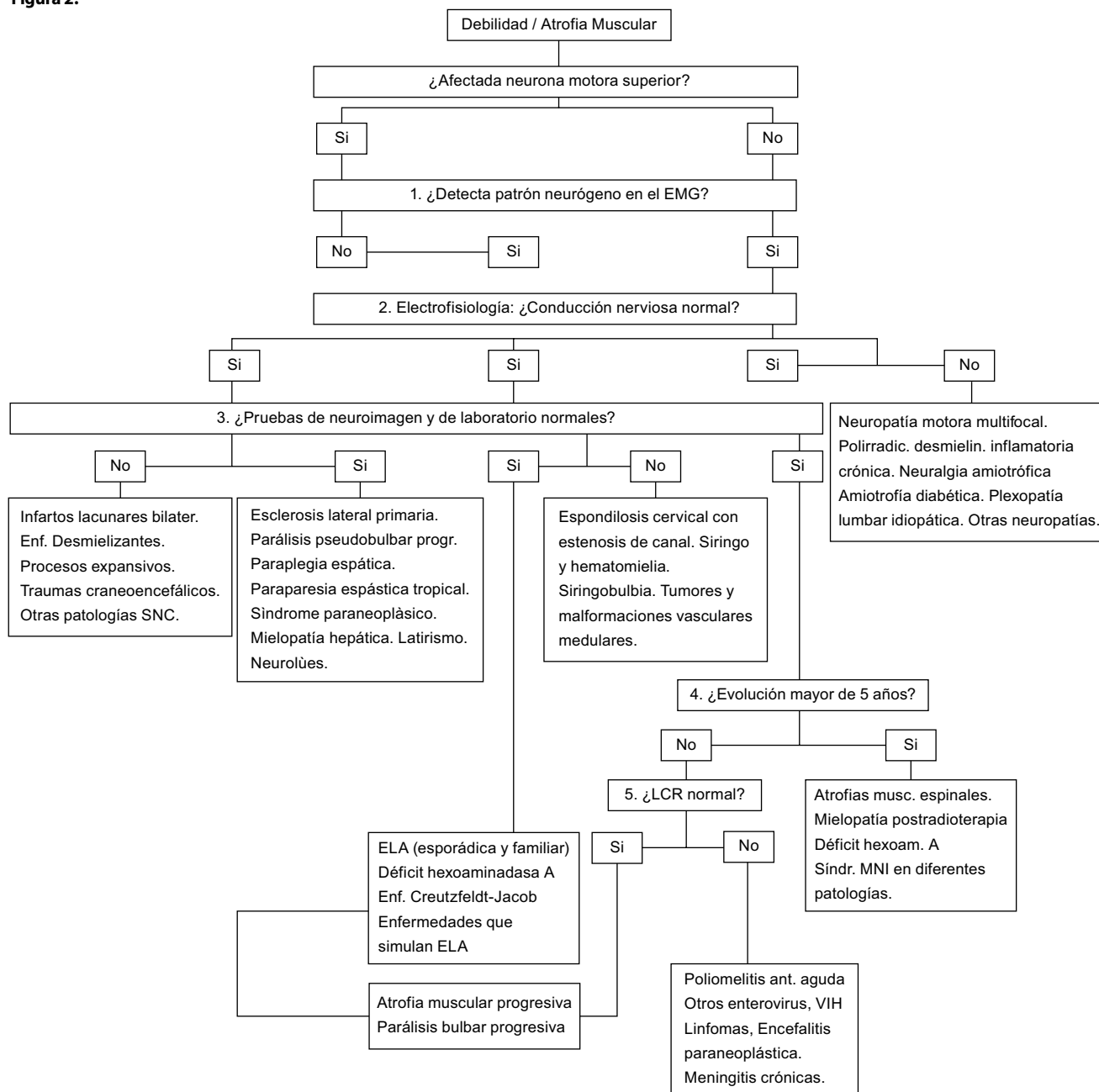
Características electrofisiológicas compatibles con la presencia de enfermedad de motoneurona incluyen:

1. Hasta un 30% de aumento en el tiempo de conducción motora central determinada por la estimulación magnética cortical.
2. Las bajas tasas de emisión de potenciales de unidad motora con un esfuerzo máximo.

Características electrofisiológicas que sugieren otros procesos de enfermedad incluyen:

1. Evidencia de bloqueo de la conducción motora.
2. Velocidades de conducción motora inferiores a 70%, y latencias distales de conducción motora de más de 30% de los límites inferior y superior de los valores normales, respectivamente.
3. Estudios de conducción nerviosa sensorial anormales. Síndromes de atrapamiento, neuropatías periféricas y edad avanzada pueden hacer difíciles provocation de los potenciales de acción nervioso sensorial en las extremidades inferiores.
4. La latencia de las ondas F o H mayores al 30% por encima de los valores normales establecidos.
5. Disminución de más del 20% de la estimulación repetitiva.

Figura 2.



6. La respuesta somatosensorial evocada tiene una latencia mayor al 20% por encima de los valores normales establecidos.
7. Patrón de interferencia total en un músculo determinado débil clínicamente.

Potenciales complejos se encuentran en siringomielia, la poliomielitis, y Charcot-Marie Tooth debido a que estas condiciones progresan muy lentamente, y hay tiempo para reinervación extensa como un factor compensatorio eficaz cuando se ha producido la denervación. De cierta manera, la complejidad de los potenciales de unidad motora es una medida de la salud de las neuronas

restantes. Cuando la enfermedad progresa rápidamente, las neuronas restantes no pueden reinervar.³³

Conclusiones

Existe la necesidad de un nuevo enfoque, cuantitativo para el problema del diagnóstico temprano y preciso de ELA. Hasta que una prueba biológica específica esté disponible, este debe ser derivado de los datos clínicos y electrofisiológicos, utilizando si se considera necesario un paradigma de algoritmo similar al sugerido por la Sociedad de Neurología de España (Figura 2).

Agradecimientos

Proyecto ALS-Ecuador y M.Bucheli fue financiado mediante el Programa Prometeo-SENESCYT. Estamos agradecidos por el apoyo a Janet de Montenegro por relaciones con medios de comunicación, Magdalena Sánchez y Galarraga y Daniel – FUNDEM (Fundación Ecuatoriana para la esclerosis múltiple), los Dres. Fernando Alarcón y Roberto Salinas (Hospital Eugenio Espejo), los Dres. Ramiro Montenegro y Cristian Calero (Hospital Carlos Andrade Marín), Ecuador Ministerio de Salud Pública, la Sociedad Ecuatoriana de Neurología y la Universidad San Francisco de Quito por apoyo logístico. Divulgación de intereses: Ninguno.

Referencias

1. Brain, W.R., Walton, J.N., Brain's diseases of the nervous system. 1969.
2. Rowland, L.P., How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol*, 2001. 58(3): p. 512-5.
3. Uccelli, R., et al., Geographic distribution of amyotrophic lateral sclerosis through motor neuron disease mortality data. *Eur J Epidemiol*, 2007. 22(11): p. 781-90.
4. Rowland, L.P. and N.A. Shneider, Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, 2001. 344(22): p. 1688-700.
5. Leigh, P.N., et al., The management of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74 Suppl 4: p. iv32-iv47.
6. Wijesekera, L.C. and P.N. Leigh, Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2009. 4: p. 3.
7. Wijesekera, L.C., et al., Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*, 2009. 72(12): p. 1087-94.
8. Hu, M.T., et al., Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. 65(6): p. 950-1.
9. Gordon, P.H., et al., The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*, 2006. 66(5): p. 647-53.
10. Ince, P.G., J. Lowe, and P.J. Shaw, Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1998. 24(2): p. 104-17.
11. Gil, J., et al., Prognosis of ALS: comparing data from the Limousin referral centre, France, and a Uruguayan population. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009. 10(5-6): p. 355-60.
12. de Carvalho, M., et al., Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*, 2008. 119(3): p. 497-503.
13. Brooks, B.R., El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*, 1994. 124 Suppl: p. 96-107.
14. Brooks, B.R., et al., El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000. 1(5): p. 293-9.
15. Lang, B., Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2008: p. 417-420.
16. Sathasivam, S., Motor neurone disease: clinical features, diagnosis, diagnostic pitfalls and prognostic markers. *Singapore Med J*, 2010. 51(5): p. 367-72; quiz 373.
17. Achi, E.Y. and S.A. Rudnicki, ALS and Frontotemporal Dysfunction: A Review. *Neurol Res Int*, 2012. 2012: p. 806306.
18. Silani, V., et al., The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. *Arch Ital Biol*, 2011. 149(1): p. 5-27.
19. Logroscino, G., et al., Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(1): p. 6-11.
20. Massman, P.J., et al., Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. 61(5): p. 450-5.
21. Phukan, J., N.P. Pender, and O. Hardiman, Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*, 2007. 6(11): p. 994-1003.
22. Strong, M.J., et al., A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology*, 1999. 53(8): p. 1665-70.
23. Witgert, M., et al., Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*, 2010. 17(1): p. 103-10.
24. Gros-Louis, F., C. Gaspar, and G.A. Rouleau, Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta*, 2006. 1762(11-12): p. 956-72.
25. Pasinelli, P. and R.H. Brown, Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7(9): p. 710-23.
26. Marin, B., et al., Juvenile and adult-onset ALS/MND among Africans: incidence, phenotype, survival: a review. *Amyotroph Lateral Scler*, 2012. 13(3): p. 276-83.
27. Chio, A., Update on ISI survey: Europe, North America and South America. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000. 1 Suppl 1: p. S9-11.
28. Vazquez, M.C., et al., Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology*, 2008. 30(2): p. 105-11.

29. Logroscino, G., et al., Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(4): p. 385-90.
30. Dietrich-Neto, F., Callegaro, D., Dias-Tosta, E., Almeida Silva, H., Ferraz, M.E., and J.M. Braz de Lima, Souza Bulle Oliviera, A., Amyotrophic Lateral Sclerosis in Brazil 1998 National Survey. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000. 58 (3-A): p. 607-615.
31. Worms, P.M., The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci*, 2001. 191(1-2): p. 3-9.
32. Andersen, P.M., Genetic factors in the early diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000. 1 Suppl 1: p. S31-42.
33. Elma, L.B., McCluskey, L., Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease, J.M. Shefner, Dashe, J.F., Editor 2012, UpToDate: Waltham, MA.
34. Mitchell, J.D. and G.D. Borasio, Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 2007. 369(9578): p. 2031-41.
35. Shoesmith, C.L., et al., Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(6): p. 629-31.
36. Dengler, R., Diagnostic Criteria of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Romanian Journal of Neurology*, 2010. IX(4): p. 165-171.
37. Bugiani, O., The many ways to frontotemporal degeneration and beyond. *Neurol Sci*, 2007. 28(5): p. 241-4.
38. Lomen-Hoerth, C., et al., Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*, 2003. 60(7): p. 1094-7.
39. Chio, A., ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 1999. 246 Suppl 3: p. III1-5.
40. Belsh, J.M. and P.L. Schiffman, Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Intern Med*, 1990. 150(11): p. 2301-5.
41. Douglass, C.P., et al., An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(6): p. 646-9.
42. de Carvalho, M., et al., Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2000. 44(3): p. 456-7; author reply 457.
43. Arpa G., J., Enseñat C., A., García M., A., Gastón Z., I., Guerrero S., A., Juan G., F.J., Martínez M., M.L., Montero O., C., Pascual C., J., Povedano P., M., Tranche I., S., Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España, M.d.S.y. Consumo, Editor 2007, GRAFO, S.A.: Madrid.
44. Neurología, S.E.d. Enfermedades de la Motoneurona. 2004.

El Estrés Crónico, ¿Factor de Riesgo para la Enfermedad de Alzheimer?

Mary García-Acero,^{1,5,6} Mauricio Avila-Guerra,^{1,5,6} Cristina Blanco,^{2,6} Jorge Mario Rodríguez-Fernández,^{4,5}
Bryann Avendaño,^{3,6} David Casilimas^{3,6}

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA), es un trastorno neurodegenerativo progresivo, con gran importancia epidemiológica debido a la alta prevalencia de personas afectadas mundialmente. A lo largo del tiempo, se han planteado diversas hipótesis de la fisiopatología y etiología de la enfermedad; actualmente el estudio de esta patología, es abordado desde la perspectiva multi-causal teniendo en cuenta diferentes factores etiológicos, entre los cuales se encuentran: la genética, el estrés oxidativo, la dinámica intracelular de calcio, efectos vasculares, la inflamación y el estrés, entre otros. A continuación se revisará la literatura, mostrando estudios que correlacionan el estrés como factor de riesgo en la EA, reconociendo su efecto en los hallazgos neuropatológicos de la EA dado por el incremento en la producción de glucocorticoides causado por el estrés crónico y la consecuente alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Se exponen los resultados que muestran dichos hallazgos con la visión crítica de la literatura revisada.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, depresión, eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, estrés, glucocorticoides, proteína tau, ovillos neurofibrilares.

Summary

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder, with epidemiological importance due to the high prevalence of people affected worldwide. Over time, various hypotheses have been raised in the pathophysiology and etiology of the disease and now the study of this disorder, is tackled from a multi-causal perspective, taking into account different etiological factors, among which are: genetics, oxidative stress, intracellular calcium dynamics, vascular effects, inflammation and stress, among others. The following literature review, aims to show studies that correlate stress as a risk factor in AD, recognizing the pathophysiological findings of AD, due to augmentation on glucocorticoids by chronic stress and the subsequent alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Critical view of these findings according to the literature.

Keywords: Alzheimer's Disease, depression, glucocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neurofibrillary tangles, stress, tau protein.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que afecta aproximadamente a 20 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia entre el 3% y el 15%. Se caracteriza por el deterioro cognitivo de inicio insidioso y progresivo propio de la edad adulta. La etiología de esta enfermedad es desconocida, sin embargo, se concibe como una enfermedad de causa multifactorial, en donde el envejecimiento es el principal factor de riesgo que coexiste con otros como el estrés.¹ Las características neuropatológicas de la EA

son las sinapsis anómalas, ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) que contienen principalmente proteína tau hiperfosforilada y polimerizada, en asociación con la acumulación de placas de β -amiloide (A β) extracelulares.²

Los recientes estudios en biología molecular y genética de esta patología se centran en la especie humana y determinan posibles factores genéticos de incidencia significativa en la activación y desarrollo de la misma, implicando genes asociados con presenilinas 1 y 2 (PSEN 1 y 2), proteína precursora de amiloide (APP), apolipoproteína-E (APOE), entre otros. Estos han cobrado importancia en el

¹ Facultad de Medicina

² Facultad de Psicología

³ Facultad de Biología

⁴ Division of Molecular Imaging and Neuropathology, New York State Psychiatric Institute, New York, New York

⁵ Grupo Neurociencia Hospital Universitario San Ignacio

⁶ Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia

Carrera 7°, No. 40-62, 6° piso, Unidad de Neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá – Colombia.

E-mail: jrodrig@nyspi.columbia.edu

tipo de EA de aparición temprana.³ Estos factores se han descrito a manera de isoformas de proteínas dependientes de loci susceptibles a mutaciones o polimorfismos.⁴⁻⁷ Todas estas mutaciones son relevantes en el momento de analizar la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, puesto que las secretasas PS1 y PS2 están involucradas en la aparición del amiloide y por supuesto, algún tipo de mutación en APP, variaría la concentración normal cerebral, indicando una notable relación con la genética de EA.²

Se pueden diferenciar dos tipos de presentación, un tipo de enfermedad de aparición tardía y otra de aparición temprana, esta última transmitida de manera autosómica dominante y con una prevalencia de 0,1%, en la cual los pacientes desarrollan síntomas antes de la edad de 65 años.⁸ En cuanto a la EA de expresión tardía, esta se ha correlacionado con polimorfismos del gen de Apolipoproteína E (ApoE) en el cromosoma 19, involucrado en el metabolismo del colesterol. No se conoce bien el mecanismo molecular directo de ApoE sobre la EA, pero pacientes con ApoE- ϵ 4, muestran un incremento significativo (dosis-dependiente) en la densidad de los depósitos de A β en el hipocampo.⁹ Actualmente existe evidencia que soporta como ésta apolipoproteína cumple un papel vital en la hidrolización y formación del A β . A su vez la ApoE- ϵ 4 es la isoforma menos efectiva en promover la fluidez de la membrana plasmática y en la re-captación de partículas de lipoproteína.

Como se comentó anteriormente existen evidencias neuropatológicas a correlacionarse con la EA, entre estas, la presencia de inclusiones de marañas de neurofibrillas intraneuronales, involucrando la proteína tau (proteína asociada a microtúbulos que es abundante en las neuronas de los mamíferos),¹⁰ cuyas principales funciones son las de aumentar la polimerización de tubulina y estabilizar los microtúbulos contra la despolimerización hiperfosforilada,¹¹ predisponiendo la formación de ovillos neurofibrilares que se correlacionan con el estado cognitivo del paciente. Adicionalmente hay filamentos helicoidales apareados por una forma anormal de tau, la cual normalmente sirve de sostén para el citoesqueleto de las neuronas y si falla, se puede desencadenar una apoptosis neuronal progresiva.² El otro proceso, es la formación de placas neuríticas seniles que contienen formas anormales de A β , derivados de una glicoproteína unida a la membrana precursora del amiloide APP. Dicha formación de depósitos de amiloide lesiona progresivamente las neuronas de la corteza, y conduce a una pérdida secundaria de la inervación colinérgica de la corteza con atrofia, afectando en particular a las neuronas implicadas en funciones cognitivas.¹² La implicación neuroanatómica de estos depósitos de amiloide se aprecia en los cortes cerebrales con la presencia de estos ovillos neurofibrilares (gránulos difusos en la sustancia gris) en la región del hipocampo.¹³

Cabe tener en cuenta que el proceso metabólico mediante el cual se produce el A β empieza con la APP y la liquidación defectuosa de A β , generando una cascada de eventos que incluyen la hiperfosforilación de la proteína tau, alterando los microtúbulos y en consecuencia la sinapsis.¹⁴

Reconocidos los hallazgos neuropatológicos característicos de la enfermedad de EA, cabe precisar sobre el papel del estrés crónico y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) en el envejecimiento y en la EA.

Eje HPA, senescencia y enfermedad de Alzheimer

Para precisar cómo el estrés es un factor influyente en la EA, se deben tener en cuenta ciertos aspectos con respecto a la fisiología y biología molecular frente al evento estresante. Empezando por reconocer que la secreción de glucocorticoides (GC) es regulada por medio de un proceso de retroalimentación negativa,¹⁵ en el que están implicados los receptores de glucocorticoides (GR) ubicados en la glándula pituitaria anterior y en otra serie de lugares tales como el hipotálamo, el hipocampo y la corteza prefrontal, entre otros.^{16,17} Bajo condiciones normales, aquellos GR responden ante cantidades elevadas de GC, inhibiendo su producción, pero al experimentarse un proceso de estrés crónico, las proteínas y los mRNA de estos receptores, sufren el proceso de regulación a la baja,¹⁸ alterando el patrón de respuesta frente a un evento estresante.¹⁹

Investigaciones realizadas por Chatziioannou, Palaialogos y Kolisis,²⁰ en las que se inyectó dexametasona al cerebro de algunas ratas, indican que las concentraciones elevadas de GC, inhiben la captación de glucosa por parte de los astrocitos. Esto conduce a que se produzca suficiente ATP para activar la enzima piruvato carboxilasa, y así mantener activa la liberación de glutamato. Como consecuencia, se presenta un aumento extracelular de la acumulación de este neurotransmisor, que termina generando efectos tóxicos en el cerebro.²¹

Ahora bien, las vías de potenciación a largo plazo entre la corteza prefrontal (mPFC) y el hipocampo son principalmente glutamatérgicas, y están implicadas en el proceso de plasticidad sináptica de la mPFC. Por ende, el incremento de la liberación de glutamato, y la sensibilización neuronal a los efectos tóxicos de dicho neurotransmisor, generan cambios en la neuroplasticidad de la mPFC, y conducen a la atrofia dendrítica y muerte neuronal principalmente en el hipocampo y la mPFC. Esto genera una disminución del volumen de éstas estructuras, altera su funcionalidad y conduce al desarrollo de deficiencias cognitivas a nivel ejecutivo.²²

Con relación al proceso de senescencia, usualmente se ha pensado que involucra la pérdida para mantener un balance homeostático frente al estrés.²³ Dicha afirmación nos lleva a una lectura cuidadosa de la literatura, en donde por ejemplo, se debe tener en cuenta que la

respuesta es especie-específica, dado que en los ratones con alteraciones del eje HPA se observan claras anomalías funcionales²⁴ mientras que en el humano estas pueden llevar a cambios más sutiles que necesariamente no implican anomalía.

La rata envejecida se caracteriza por tener una respuesta normal frente al evento estresante, pero con alteración en la capacidad de regular la secreción de GC, es decir con compromiso de la contra regulación. Esto se evidencia esencialmente por la pérdida de mRNA del GR tipo II especialmente en áreas como el hipocampo del ratón.²⁵ Además, se ha descrito como diversas estructuras, entre estas el hipocampo, participan en la contraregulación del eje HPA²⁵ y se ha descrito también como el efecto acumulativo debido al estrés genera lesiones específicas en el hipocampo de animales mayores.²⁶ Teniendo en cuenta la regulación por medio de diversas estructuras del eje HPA, se puede decir que la alteración de dichas estructuras lleva al aumento del nivel basal de GC, que consecuentemente lleva a una mayor pérdida neuronal, atrofia dendrítica, entre otras.^{21, 27}

Se ha demostrado que las hormonas del estrés no tienen alteraciones significativas hasta los 80 años.²⁴ Después de esta edad se ha demostrado un aumento en el nivel basal de los mismos, así como una retroalimentación alterada, aunque no tanto como en el ratón.²⁴ Cabe también nombrar el hecho de que el uso externo de GC de manera crónica no promovería dicho daño hipocampal.²⁸ Es por esto, que se ha intentado correlacionar la parte clínica de una manera puntual, como lo muestra el trabajo de Heim et al, en el que modulaciones tempranas asociadas a experiencias posteriores pueden terminar alterando la fisiología del HPA.²⁹

En la literatura se sigue discutiendo la relación de los GC en el envejecimiento y la fisiología del eje HPA, mostrando poca evidencia frente a la alteración en la retroalimentación negativa en sujetos ancianos.³⁰ El análisis de dicho estudio nos muestra que los ancianos tienen un nivel mayor de GC comparado con el grupo control, pero se debe tener en cuenta que este grupo presenta un mayor valor de desviación estándar, sugiriendo así una mayor variabilidad para dichos sujetos en los valores de GC.

Ahora bien, con antelación se ha presentado la hipótesis tradicional del efecto de los GC sobre el envejecimiento cerebral, según la cual el exceso en la producción de GC debido a la presencia (presentación) de estados de estrés crónico, conduce a un mayor deterioro en el funcionamiento cerebral causado por la edad. Sin embargo, Landfield, et al,³¹ plantean algunas variaciones a esta hipótesis. De acuerdo con ellos, aunque la producción de GC presenta un incremento en los sujetos ancianos, muchos de los genes regulados por el envejecimiento, no son afectados por la corticosterona. Por ende, algunos genes son regulados en sentido opuesto al envejecimiento, mientras que otros son regulados en la misma dirección del proceso de envejecimiento.³¹

Aunque la actividad aumentada del eje HPA no se ha visto asociada con el envejecimiento en humanos, algunos estudios indican que los GC se encuentran elevados en pacientes con demencia senil tipo EA, mostrando una correlación inversa con los puntajes obtenidos en los test de memoria.³² Independiente del género, se ha observado diferencias marcadas en el control basal de los corticoides en los pacientes con EA.³³ Cabe tener en cuenta que la ritmicidad circadiana del eje HPA se mantiene en adultos mayores, pese a ciertas alteraciones. Así mismo, se ha encontrado que en los pacientes con EA los niveles de CBG (proteína encargada de ligar los GC), se encuentran disminuidos, lo que podría llevar a sobrestimar un valor normal de GC.²⁸

Se ha indicado que no es posible asociar directamente la cascada de GC con la EA, pero sí es posible decir que el estrés juega un rol cada día más grande en la génesis de enfermedades, y no es la excepción reconocerlo como un desencadenante de los episodios depresivos.³⁴ En relación a esto, las alteraciones fisiológicas que causa el estrés, tal como la elevación de los niveles de GC, generan un conjunto común de vías moleculares y celulares que, a su vez, conducen a la iniciación de un proceso continuo de desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA.³⁴ Esta opinión está respaldada por los datos clínicos que apuntan a una base común de estas enfermedades.

Un estudio en ratones transgénicos, muestra como el estrés crónico acelera el inicio y la gravedad del deterioro de las funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje, evidenciando una posible correlación con el aumento de depósitos de amiloide extracelular.³⁵ Esto conllevaría a aumentar la neurodegeneración y la fosforilación de tau en el hipocampo y la corteza entorrinal y piriforme.

El estudio anteriormente mencionado puede proporcionar un nuevo marco conceptual para entender la interacción entre el estrés y el envejecimiento en la etiología de los trastornos cerebrales. Frente a esto es pertinente decir que hay procesos iniciales en el desarrollo de la EA que son: (i) el rendimiento cognitivo general disminuye con la edad y (ii) que la capacidad de desencadenar una respuesta adecuada de adaptación a los estímulos estresantes se ve comprometida en algunos individuos de edad avanzada.³⁶

Recientemente Peskind et al,³⁷ reportaron una asociación entre los altos niveles de GC mediados por el estrés previamente mencionados, y la EA en pacientes que portan el alelo épsilon 4 de la APOE, que se sabe confiere un alto riesgo de desarrollar EA.¹⁴ Esto se ha evidenciado en imágenes radiológicas, mostrando que el volumen del hipocampo es más pequeño tanto en pacientes con EA como en sujetos depresivos que son positivos para APOE-ε4.³⁸ Esto último reforzaría la hipótesis, que con una alta probabilidad hay un principio común para estas dos entidades.

Como se ejemplifica, el tema se convierte en un área polémica al encontrar estudios que respaldan la asociación entre el papel de los GC en la fisiopatología de la EA y otros que por el contrario no evidencian dicha interacción.³⁹ Se ha visto que la variabilidad en los resultados de los estudios está en el tiempo de observación de estos,⁴⁰ debido a que aquellos que se realizan durante una observación transversal apoyan que la mayor disfunción del eje HPA se relaciona con mayor grado de severidad de las demencias, pero aquellos que son descritos longitudinalmente lo refutan. Adicionalmente hay variables que conllevan a sesgos de las discusiones, tales como la medición transversal en diferentes estaciones del año (verano, invierno), y adicionalmente en aquellos estudios en que comparan métodos pero en los que no a todos los pacientes se les realizó una medición de los niveles de dexametasona. Por lo que se considera que la cascada de GC, dada la variabilidad en los tiempos de observación, se puede decir sólo es útil en las primeras etapas de la enfermedad.

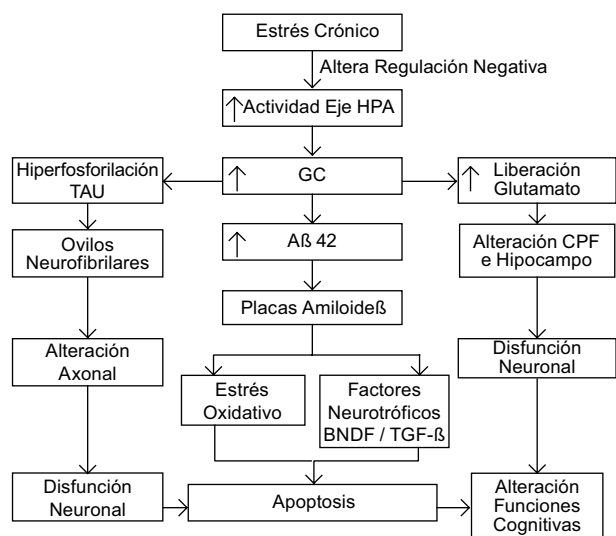


Figura 1. Vías relacionadas con la alteración de funciones cognitivas a partir de estrés crónico.

El aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, da como resultado un aumento en la producción de glucocorticoides circulantes, este aumento causa alteraciones en tres vías en el Sistema nervioso central. Estas tres vías, aunque tienen un proceso diferente, coinciden en el punto de llegar a causar una alteración en funciones cognitivas del ser humano a partir del aumento de glucocorticoides antes mencionado. El aumento de glucocorticoides favorece la fosforilación de proteína tau mediante la activación de cdk35/p35, dicha proteína es el principal componente de los ovillos neurofibrilares, los cuales al acumularse en el sistema nervioso central lleva a una alteración en los axones de las neuronas, esto último no permite el adecuado funcionamiento de dichas neuronas, lo que finalmente causa apoptosis de estas neuronas. La formación de placas de β amiloide a partir del aumento de glucocorticoides se ha relacionado con un aumento del estrés oxidativo neuronal así como en un descenso de factores neurotróficos, y estos dos procesos a su vez conllevan a una apoptosis de las neuronas con acumulación de dichas placas. Finalmente, el aumento de glucocorticoides causa una alteración del sistema glutamatérgico en especial en el hipocampo y corteza prefrontal, posiblemente por la ubicación de receptores de glucocorticoides en estas regiones cerebrales. Este aumento de la excitabilidad de las neuronas de estas regiones y el aumento en la producción de glutamato por el efecto de los glucocorticoides perpetúan el daño neuronal, el cual finalmente causará alteraciones a nivel de memoria y funciones cognitivas.

Los glucocorticoides, la proteína Tau y el Aβ

Se ha descrito como la proteína tau está implicada en la fisiopatología de la EA, señalando los estudios de Hartmann et al,⁴¹ y Behl et al.⁴² En dichos estudios se ha mostrado que los GC potencian la inducción de Aβ en patologías de la proteína tau, y se ha evidenciado una acumulación de tau en el soma neuronal, así como la disminución de los niveles de tubulina acetilada, la cual estabiliza el ensamblaje de los microtúbulos. Como consecuencia de esta alteración aparecen daños citoplasmáticos y modificación en el transporte axonal, que puede conducir a la muerte celular; estas características son indicativas de una alteración de la dinámica microtubular, hallazgo asociado a la EA.⁴³ Las mutaciones en la función y expresión de la isoforma de la proteína tau permiten la hiperfosforilación, lo que es considerado como uno de los primeros signos de la degeneración neuronal, debido a que este proceso ocasiona desestabilización del entramado microtubular, alterando así el transporte axonal ya que se aparean filamentos helicoidales que contribuyen a la formación de ovillos neurofibrilares con posterior muerte celular.³⁴

Es importante señalar que los GC se han asociado a la formación de tau y de Aβ, aunque los hallazgos existentes con relación al Aβ son escasos en la literatura se mostrará un trabajo que correlaciona los GC con dichos hallazgos neuropatológicos de la EA.

Estudios han demostrado que la fosforilación de la proteína tau involucra el complejo cdk5/p35. Este complejo es esencial para la migración neuronal y para la configuración laminar de la corteza cerebral. También se ha encontrado que este complejo se concentra en el cono axonal de crecimiento, junto a su función en la fosforilación de las proteínas asociadas a microtúbulos, soporta el rol de esta quinasa en la regulación del crecimiento y extensión en las neuronas del cerebro en desarrollo.⁴⁴ Así mismo, esta quinasa se ha visto implicada en la fisiopatología de la EA. Los cambios en la regulación de cdk5, cuando se varía el activador neuronal específico p35, se han correlacionado con un aumento en la hiperfosforilación de la proteína tau, in vivo e in vitro.⁴⁵

Dichos hallazgos en conjunto con los trabajos de Sotiropoulos³⁶ et al, y de Liu⁴⁶ et al, muestran como bajo efectos del estrés, las vías de proteína-quinasa activadas por mitógenos (MAPK por sus siglas en inglés) de cdk5 y GSK3b, se activan en áreas de la corteza prefrontal y el hipocampo especialmente.

En correlación con los anteriores hallazgos se ha detallado como la hiperfosforilación de la proteína tau, en ratones con estrés agudo puede ser modulada por la acción de los receptores de corticotropina.⁴³ También se ha evidenciado como grupos neuronales que expresan la proteína tau son más vulnerables al efecto del GC y Aβ, evidenciando mayor hiperfosforilación de la proteína tau por diversas quinasas; esto demuestra como los GC contribuyen hacia el mecanismo neuropatológico de la EA.⁴⁷

Los hallazgos, frente a la fosforilación aberrante de la proteína tau inducida por el GC, se han asociado con limitación en los comportamientos cognitivos dependientes de la corteza prefrontal y el hipocampo. Dicha fosforilación aberrante muy probablemente sea causada por activación del complejo cdk5/p35, que se ha visto potenciado por eventos estresantes como restricción de alimento en trabajos con ratas, en especial en sub-áreas del sistema hipocampal.⁴⁸

Adicionalmente a la fosforilación de la proteína tau asociada probablemente a cdk5, diversas observaciones han mostrado que los GC forman parte esencial en la regulación del eje HPA y también estos como desencadenantes en la formación del APP, en donde posteriores cli-vajes proteolíticos del fragmento peptídico C-terminal 99, resulta en la generación de A β .⁴⁹

Modelos de EA en ratones transgénicos han evidenciado como la exposición a estrés crónico puede llevar a un aumento de placas de A β .⁵⁰ En dichos modelos también se ha realizado estudios a nivel de biología molecular, evaluando la expresión de GR asociadas a un evento estresante; mostrando cómo dichos eventos estresantes llevan al aumento de los GR. Aunque se conocen los mecanismos moleculares que llevan al aumento de la actividad del eje HPA, la asociación con la neuropatología de la EA están aún sin esclarecerse.⁵¹

Así mismo, modelos de déficit cognitivo se han basado en el GR para estudiar dicho fenotipo. La sobreexpresión del GR ha mostrado una regulación a la baja de los receptores de glutamato, que probablemente explicaría el déficit en la regulación negativa del eje;⁵² dado en parte por la dinámica del eje HPA. En estructuras como el hipocampo se ha detallado como el efecto crónico de los GC puede llegar a afectar la transmisión sináptica produciendo así una alteración en la neurogenesis, el árbol dendrítico y una menor inhibición dependiente de serotonina.⁵³⁻⁵⁵

No obstante, el sistema glutamatérgico no sólo presenta un incremento en la liberación de glutamato, sino que en estados avanzados de estrés crónico, presenta un decremento significativo en la producción de dicho neurotransmisor. De acuerdo con Myhrer (1998),⁵⁶ dicho decremento es causado por la creciente interrupción de sus conexiones con la corteza cerebral y el hipocampo.⁵³⁻⁵⁵ El autor también menciona que el funcionamiento deficiente del sistema glutamatérgico, está implicado en el desempeño deficiente de la memoria y los problemas de aprendizaje en los pacientes de EA. Además, ya que el hipocampo está implicado también en procesos de orientación espacial,⁵⁷ se propone que el desempeño en tareas que impliquen esta función cognitiva, se verían comprometidas.

Por otro lado, de acuerdo con autores como Catania, et al,⁴⁹ y Sayer, et al,⁵⁸ las elevadas concentraciones de GC, aumentan la producción de la APP, y de la enzima BACE (enzima convertidora del amiloide β), encargada de seccionar la APP. Green, Billings, Roozendaal, McGaugh, y

LaFerla (2006), explican que dicho incremento se debe a que los genes de APP y BACE contienen lugares de recepción que responden a la presencia de GC.¹⁴ Por ende, se puede suponer que, al haber una sobreproducción de GC, se formaría complejo que actuaría como factor de transcripción, incrementando la producción de las enzimas y proteínas mencionadas anteriormente.

A nivel celular, cabe detallar el papel de las secretasas beta. Las enzimas BACE generan un seccionamiento que divide la APP en dos fragmentos, el C99 y el A β 42. Por ende, es evidente que el incremento de APP y BACE, genera un incremento de la producción de C99 y A β 42.¹⁴ El péptido C99 es soluble, pero el A β 42 es un péptido insoluble, y por lo tanto se agrega, produciendo placas seniles en el área extracelular. Estas placas inducen el estrés oxidativo y se unen a células microgliales, conduciendo así a la formación y liberación de sustancias citotóxicas y radicales libres, que amplifican el daño celular.⁵⁹

Sin embargo, investigadores como Masuda et al,⁶⁰ cuestionan que la alteración del procesamiento de la APP, no sólo es causada por la exposición a estímulos estresores, y por el consecuente incremento de la liberación de GC, sino también por la alteración que se presenta en el proceso de envejecimiento, de ciertos sistemas de neurotransmisión, como el sistema colinérgico. Vaucher et al⁶¹ explican que los péptidos A β producidos por las neuronas normales, durante el desarrollo, actúan sobre las terminales colinérgicas, inhibiendo el flujo de potasio (K⁺), y la liberación de acetilcolina (ACh) en el hipocampo. Las neuronas colinérgicas de las ratas más viejas, son más sensibles al efectos del A β ,⁶² y por ende liberan menores niveles de ACh que las ratas más jóvenes, conduciendo a las mayores a presentar un desempeño cognitivo más deficiente. Además, generando lesiones que afectan la transmisión colinérgica. Diversos investigadores como Lin et al⁶² y Hellstrom-Lindahl,⁶³ demostraron que la disminución de liberación de ACh, facilita la producción de precursores de amiloide, incrementando los niveles de APP producida.

De manera similar, los niveles elevados de GC, aumentan la producción de kinasas, y así favorecen la hiperfosforilación anormal de la proteína tau citoesquelética. Dicha hiperfosforilación reduce la capacidad de la proteína tau para unirse a los microtúbulos del citoplasma, y por ello termina agregándose hasta formar filamentos helicoidales, que conforman los ovillos neurofibrilares en el área intracelular.⁴³ Este proceso genera inhibición y disrupción de los microtúbulos, y como consecuencia altera el transporte axonal, y conduce a una conformación anómala del citoesqueleto neuronal.⁶⁴

Finalmente, los altos niveles de GC aumentan el influjo de calcio (Ca²⁺) al botón sináptico de las neuronas, y generan una desregulación en su homeostasis.⁶⁵ El exceso de calcio, activa las calpaínas, que son cisteínas proteasas implicadas en el proceso de apoptosis

neuronal, y que también tienen como función modular el metabolismo de las APP y de tau. Como consecuencia, del influjo de Ca²⁺ generado por los excesos de GC, activan procesos apoptóticos que conducen a la muerte neuronal, principalmente en el hipocampo y en la corteza cerebral.⁶⁵

De la misma forma en que los GC pueden incrementarse y afectar ciertas células cerebrales, pueden disminuirse y perder eficacia en otras células cerebrales, e incluso pueden ganar o perder eficacia en distintos procesos llevados a cabo por una misma célula. Landfield et al.³¹ explican que este fenómeno sucede porque los diferentes tipos de células cerebrales, regulan los GR de una manera diferencial, dependiendo del estado de envejecimiento del sujeto. Así, mientras la eficacia de los GC en los astrocitos puede decrecer con la edad, debilitando la capacidad de dichas células de generar un proceso antiinflamatorio, su eficacia puede verse incrementada en las neuronas, realizando ciertos procesos catabólicos, que generan también daño neuronal y tisular.

Conclusiones

En este momento es clara la complejidad de la fisiopatología y factores desencadenantes asociados de la EA. El presente trabajo de revisión pretendió abordar la relación de esta enfermedad con el estrés crónico teniendo en cuenta la perspectiva molecular, fisiológica y cognitiva, mostrando hallazgos polémicos que llevan al cuestionamiento de este como factor influyente en la EA. Pero así mismo se mostró evidencia acerca del papel de los GC en la formación del A β y la fosforilación de la proteína tau, que aunque es escasa, puede ser el pie de una nueva área de correlación con la enfermedad.

Por ende, es importante reconocer al estrés como un factor a estudio en la EA, a correlacionarse con la aparición de síntomas depresivos o de patologías asociadas al estrés.¹ Pero así mismo es importante recalcar que dichas patologías del estrés podrían llegar a promover trastornos neurodegenerativos tipo EA, aunque dicha asociación no está clara, hallazgos evidenciados por biología molecular muestran como los GC pueden influenciar los hallazgos neuropatológicos característicos de la enfermedad.

Con esta revisión crítica de la literatura científica se abre un área de estudio fascinante en la fisiopatología de la EA, en la cual falta por definir infinidad de detalles que ayudarán a esclarecer, con investigaciones futuras, los resultados polémicos y los puntos de posible abordajes terapéuticos en la EA.

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

Referencias

1. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(5):530-8. Epub 2006/05/03.
2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403. Epub 2006/08/01.
3. Bertram L, Tanzi RE. Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? *Human molecular genetics*. 2004;13 Spec No 1:R135-41. Epub 2004/02/07.
4. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-6. Epub 1991/02/21.
5. Rogaeve EI, Sherrington R, Rogaeve EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995;376(6543):775-8. Epub 1995/08/31.
6. Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, Rogaeve EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375(6534):754-60. Epub 1995/06/29.
7. Levy-Lahad E, Tsuang D, Bird TD. Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1998;11(2):42-54. Epub 1999/01/07.
8. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(9):1206-9. Epub 2003/08/23.
9. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, Morris CM, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, temporal lobe atrophy, and white matter lesions in late-life dementias. *Archives of neurology*. 1999;56(8):961-5. Epub 1999/08/17.
10. Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Caceres A. Tau protein function in axonal formation. *Neurochemical research*. 2000;25(1):37-42. Epub 2000/02/24.
11. Drubin DG, Kirschner MW. Tau protein function in living cells. *The Journal of cell biology*. 1986;103(6 Pt 2):2739-46. Epub 1986/12/01.
12. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(4):329-44. Epub 2010/01/29.
13. St George-Hyslop PH, Petit A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *Comptes rendus biologiques*. 2005;328(2):119-30. Epub 2005/03/18.

14. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, McGaugh JL, LaFerla FM. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(35):9047-56. Epub 2006/09/01.
15. Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*. 2003;119(3):887-97. Epub 2003/06/18.
16. Feldman S, Weidenfeld J. Glucocorticoid receptor antagonists in the hippocampus modify the negative feedback following neural stimuli. *Brain research*. 1999;821(1):33-7. Epub 1999/03/05.
17. Joels M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends in pharmacological sciences*. 2006;27(5):244-50. Epub 2006/04/06.
18. Kitraki E, Karandrea D, Kittas C. Long-lasting effects of stress on glucocorticoid receptor gene expression in the rat brain. *Neuroendocrinology*. 1999;69(5):331-8. Epub 1999/05/27.
19. De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(6):463-75. Epub 2005/05/14.
20. Chatziioannou A, Palaiologos G, Kolisis FN. An in-silico model of the biosynthesis of neurotransmitter glutamate, elucidates the complex regulatory role of glucocorticoids in neurotransmitter glutamate release. *Computers in biology and medicine*. 2009;39(6):501-11. Epub 2009/04/21.
21. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine reviews*. 1986;7(3):284-301. Epub 1986/08/01.
22. Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(11):2781-7. Epub 2007/03/16.
23. Rowe JW, Schneider EL. *Handbook of the biology of aging*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1990. xvii, 489 p. p.
24. Schneider EL, Rowe JW. *Handbook of the biology of aging*. 4th ed. San Diego: Academic Press; 1996. xxi, 507 p. p.
25. Van Eekelen JA, Rots NY, Sutanto W, Oitzl MS, de Kloet ER. Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1991;40(4-6):679-83. Epub 1991/01/01.
26. Wickelgren I. Is hippocampal cell death a myth? *Science*. 1996;271(5253):1229-30. Epub 1996/03/01.
27. Karst H, Nair S, Velzing E, Rumpff-van Essen L, Slagter E, Shinnick-Gallagher P, et al. Glucocorticoids alter calcium conductances and calcium channel subunit expression in basolateral amygdala neurons. *The European journal of neuroscience*. 2002;16(6):1083-9. Epub 2002/10/18.
28. Timiras PS, Quay WB, Vernadakis A. *Hormones and aging*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1995. 438 p. p.
29. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(5):592-7. Epub 2000/08/05.
30. Waltman C, Blackman MR, Chrousos GP, Riemann C, Harman SM. Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion are similar in healthy young and old men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;73(3):495-502. Epub 1991/09/01.
31. Landfield PW, Blalock EM, Chen KC, Porter NM. A new glucocorticoid hypothesis of brain aging: implications for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*. 2007;4(2):205-12. Epub 2007/04/14.
32. Elgh E, Lindqvist Astot A, Fagerlund M, Eriksson S, Olsson T, Nasman B. Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 2006;59(2):155-61. Epub 2005/08/30.
33. Davis KL, Davis BM, Greenwald BS, Mohs RC, Mathe AA, Johns CA, et al. Cortisol and Alzheimer's disease, I: Basal studies. *The American journal of psychiatry*. 1986;143(3):300-5. Epub 1986/03/01.
34. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. *Neurobiology of Alzheimer's disease*. *Indian journal of psychiatry*. 2009;51(1):55-61. Epub 2009/09/11.
35. Jeong YH, Park CH, Yoo J, Shin KY, Ahn SM, Kim HS, et al. Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APPV717I-CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2006;20(6):729-31. Epub 2006/02/10.
36. Sotiropoulos I, Cerqueira JJ, Catania C, Takashima A, Sousa N, Almeida OF. Stress and glucocorticoid footprints in the brain-the path from depression to Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(6):1161-73. Epub 2008/06/25.
37. Peskind ER, Wilkinson CW, Petrie EC, Schellenberg GD, Raskind MA. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology*. 2001;56(8):1094-8. Epub 2001/04/26.

38. Kim DH, Payne ME, Levy RM, MacFall JR, Steffens DC. APOE genotype and hippocampal volume change in geriatric depression. *Biological psychiatry*. 2002;51(5):426-9. Epub 2002/03/21.
39. Franceschi M, Airaghi L, Gramigna C, Truci G, Manfredi MG, Canal N, et al. ACTH and cortisol secretion in patients with Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1991;54(9):836-7. Epub 1991/09/01.
40. Swanwick GR, Kirby M, Bruce I, Buggy F, Coen RF, Coakley D, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in Alzheimer's disease: lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *The American journal of psychiatry*. 1998;155(2):286-9. Epub 1998/02/17.
41. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, Standhardt H, Heuser I. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiology of aging*. 1997;18(3):285-9. Epub 1997/05/01.
42. Behl C, Lezoualc'h F, Trapp T, Widmann M, Skutella T, Holsboer F. Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrinology*. 1997;138(1):101-6. Epub 1997/01/01.
43. Rissman RA, Lee KF, Vale W, Sawchenko PE. Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(24):6552-62. Epub 2007/06/15.
44. Maccioni RB, Otth C, Concha, II, Munoz JP. The protein kinase Cdk5. Structural aspects, roles in neurogenesis and involvement in Alzheimer's pathology. *European journal of biochemistry / FEBS*. 2001;268(6):1518-27. Epub 2001/03/15.
45. Rojo LE, Fernandez JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of medical research*. 2008;39(1):1-16. Epub 2007/12/11.
46. Liu YF, Bertram K, Perides G, McEwen BS, Wang D. Stress induces activation of stress-activated kinases in the mouse brain. *Journal of neurochemistry*. 2004;89(4):1034-43. Epub 2004/05/14.
47. Rissman RA. Stress-induced tau phosphorylation: functional neuroplasticity or neuronal vulnerability? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009;18(2):453-7. Epub 2009/07/09.
48. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *Journal of neuroendocrinology*. 2006;18(6):393-411. Epub 2006/05/11.
49. Catania C, Sotiropoulos I, Silva R, Onofri C, Breen KC, Sousa N, et al. The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Molecular psychiatry*. 2009;14(1):95-105. Epub 2007/10/04.
50. Dong H, Goico B, Martin M, Csernansky CA, Bertchume A, Csernansky JG. Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APPsw (Tg2576) mutant mice by isolation stress. *Neuroscience*. 2004;127(3):601-9. Epub 2004/07/31.
51. Dong H, Yuede CM, Yoo HS, Martin MV, Deal C, Mace AG, et al. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased beta-amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neuroscience*. 2008;155(1):154-63. Epub 2008/06/24.
52. Wei Q, Hebda-Bauer EK, Pletsch A, Luo J, Hoyersten MT, Osetek AJ, et al. Overexpressing the glucocorticoid receptor in forebrain causes an aging-like neuroendocrine phenotype and mild cognitive dysfunction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(33):8836-44. Epub 2007/08/19.
53. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Journal of neurobiology*. 2004;60(2):236-48. Epub 2004/07/22.
54. Lindauer RJ, Olff M, van Meijel EP, Carlier IV, Gersons BP. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2006;59(2):171-7. Epub 2005/09/13.
55. Beck SG, Choi KC, List TJ, Okuhara DY, Birnsteil S. Corticosterone alters 5-HT1A receptor-mediated hyperpolarization in area CA1 hippocampal pyramidal neurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1996;14(1):27-33. Epub 1996/01/01.
56. Myhrer T. Adverse psychological impact, glutamatergic dysfunction, and risk factors for Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1998;23(1):131-9. Epub 1998/12/23.
57. Igloi K, Doeller CF, Berthoz A, Rondi-Reig L, Burgess N. Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(32):14466-71. Epub 2010/07/28.
58. Sayer R, Robertson D, Balfour DJ, Breen KC, Stewart CA. The effect of stress on the expression of the amyloid precursor protein in rat brain. *Neuroscience letters*. 2008;431(3):197-200. Epub 2008/01/08.
59. Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*. 1996;382(6593):685-91. Epub 1996/08/22.

60. Masuda J, Mitsushima D, Kimura F. Female rats living in small cages respond to restraint stress with both adrenocortical corticosterone release and acetylcholine release in the hippocampus. *Neuroscience letters*. 2004;358(3):169-72. Epub 2004/03/25.
61. Vaucher E, Aumont N, Pearson D, Rowe W, Poirier J, Kar S. Amyloid beta peptide levels and its effects on hippocampal acetylcholine release in aged, cognitively-impaired and -unimpaired rats. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2001;21(4):323-9. Epub 2001/06/29.
62. Lin L, Georgievska B, Mattsson A, Isacson O. Cognitive changes and modified processing of amyloid precursor protein in the cortical and hippocampal system after cholinergic synapse loss and muscarinic receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(21):12108-13. Epub 1999/10/16.
63. Hellstrom-Lindahl E. Modulation of beta-amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation by acetylcholine receptors. *European journal of pharmacology*. 2000;393(1-3):255-63. Epub 2000/04/20.
64. Rissman RA, Poon WW, Blurton-Jones M, Oddo S, Torp R, Vitek MP, et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(1):121-30. Epub 2004/07/03.
65. Lebart MC, Benyamin Y. Calpain involvement in the remodeling of cytoskeletal anchorage complexes. *The FEBS journal*. 2006;273(15):3415-26. Epub 2006/08/04.

Neurobiología del Estrés Agudo y Crónico: Su Efecto en el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal y la Memoria.

Jorge Mario Rodríguez-Fernández, Mary García-Acero, Pamela Franco.

Resumen

Actualmente existe gran cantidad de información relacionada con el estrés y sus efectos. Por eso, se enfocará en el efecto de las hormonas del estrés en diversas áreas cerebrales, como lo son estructuras límbicas y en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Así mismo, se discutirá cómo el estrés repetitivo lleva a modificaciones en dichas áreas, por el efecto de las hormonas en sus dos tipos de receptores nucleares, alterando la actividad basal de la amígdala, del hipocampo y de la corteza prefrontal medial, que conllevan al aumento en la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y a la alteración de funciones cognitivas como la memoria. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual se producen dichos cambios es poco comprendido. Por eso, un reto a futuro es ligar los cambios celulares con sus efectos comportamentales, con el fin de entender su relación con el organismo *in vivo*.

Palabras clave: Glucocorticoides; Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; Estrés crónico; Potenciación sináptica a largo plazo; Memoria.

Abstract

The presently available data about stress and its effects is too broad. That's why this paper will focus on the effect of stress hormones in some brain areas, like limbic structures and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. In this way we will discuss how repetitive stress can change those areas, mainly by the effect on its two types of nuclear receptors, changing the basal activity of the amygdala, hippocampus and the medial prefrontal cortex, resulting in an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis function and impairing cognitive functions like memory. However, the exact mechanism by which these effects are produced is poorly understood. That is why one of the challenges for future research is to link the cellular changes with its behavioral effects in order to understand how it works in a living organism.

Keywords: Glucocorticoids; Hypothalamo-pituitary-adrenal axis; Chronic stress; Long-term synaptic potentiation; Memory.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

El estrés ha sido fuente de estudio en el campo neurocientífico desde hace más de 20 años; en su abordaje se realizan aproximaciones con el fin de comprender sus efectos sobre diferentes sistemas, entre ellos el sistema nervioso. El entendimiento del concepto de estrés y su sustrato biológico es esencial para comprender su rol en procesos de salud o enfermedad.¹

El estrés es definido como un estado de alteración homeostática, generando en el organismo una respuesta con el fin de mantener dicha homeostasis. Las respuestas finalmente efectuadas reflejan la activación de circuitos específicos constituidos genéticamente en el individuo y modulados constantemente por el ambiente.¹ Asimismo este tipo de situaciones tienen efecto sobre funciones cognitivas como la memoria, con el fin que en un futuro se reconozca y/o evite el evento que desencadenó la altera-

ción del estado basal interno; esto es de suma importancia ya que permite al sí mismo apropiarse de aquel evento perturbador.² A continuación se muestra la aproximación neurofisiológica y celular de: estrés adaptativo y desadaptativo, la estructura y función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), y sus efectos en la memoria.

El estrés

Circuitos y biología del estrés

El sistema nervioso central (SNC) participa de manera global en el mantenimiento de la homeostasis, involucrando algunas áreas con funciones específicas reguladoras. Durante la respuesta al estrés, se activan dos tipos diferentes de circuitos en el SNC. Uno de estos involucra una asociación corta o también llamado de tipo sistémico, mientras que el otro requiere una asociación larga o de "procesamiento." En el primero se involucra esencialmente

respuestas en médula espinal (circuito corto, con respuestas de retirada así como simpático-adrenal y/o parasimpática); mientras que el otro requiere la interpretación de la información por parte de estructuras supraespinales (circuito largo) como el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral. La respuesta efectora ante este evento compromete dos cosas, la parte motora y la endocrina. La primera hace referencia al efecto sobre la unidad muscular, evento debido a la función predictora del cerebro, y la segunda es el efecto sobre el eje HPA que por medio del hipotálamo se encarga de la respuesta neurohormonal, con incremento de la producción y liberación de glucocorticoides (GCs).^{1,2}

En condiciones normales el funcionamiento del eje HPA es regulado por el ritmo diurno de esteroidogénesis y mecanismos de retroalimentación negativa por glucocorticoides. En el ritmo diurno se observan dos picos, uno en horas de la mañana y otro en la tarde, este ritmo depende de circuitos neuronales sensibles a cambios en la luz, incluyendo aferencias desde el núcleo supraquiasmático al núcleo paraventricular (PVN). Es en el PVN donde se integra la información proveniente de diversas áreas del SNC; por ejemplo el hipocampo y la corteza prefrontal tienen efecto inhibitorio, contrario al núcleo supraquiasmático, la amígdala y el septum lateral. En este núcleo un intrincado circuito que lo subdivide se encarga de procesar dicha información. Generando señales excitatorias o inhibitorias a la corteza adrenal (así como a la glándula pituitaria), controlando la variación diurna de la secreción por medio de neuronas simpáticas preganglionares. Cabe recalcar que en condiciones fisiológicas el núcleo supraquiasmático promueve la activación del PVN, pero en situaciones de estrés actúa como inhibidor.³ Para una revisión más profunda del circuito de liberación rítmica, revisar el artículo de referencia de Ziegler y Herman.⁴

Teniendo en cuenta que el PVN es el centro de integración de la activación del eje HPA, donde (una vez activado el eje HPA) se generará la producción de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y de Vasopresina (AVP), que también es conocida por sus efectos potenciadores de la acción de CRH;⁵ estas sustancias transcurren por los Vasos Porta Hipofisarios hasta la hipófisis anterior donde inducen la síntesis de corticotropina (ACTH) y otras; en el caso de la CRH su acción es mediada por receptores 7TM específicos acoplados a Gs, cuyo segundo mensajero es el AMPc; mientras que la AVP a través del receptor VI, genera la entrada de calcio a la célula por medio de la Gq acoplada a fosfatidilinositol bifosfato. La ACTH producida se dirige a la Glándula Suprarrenal promoviendo la liberación de GCs y en menor medida de mineralocorticoides (MCs). Una vez liberados al torrente sanguíneo, los GCs se unen a proteínas plasmáticas o continúan libres ejerciendo su efecto fisiológico inmediato.

Por otro lado las concentraciones circulantes de glucocorticoides se mantienen dentro de límites normales

a través del sistema de retroalimentación negativa. Esta retroalimentación ocurre a diversos niveles, tanto en el hipotálamo como fuera de este. En el hipotálamo el aumento de GCs genera tempranamente disminución en la frecuencia de disparos del PVN. El efecto estimulador de la CRH sobre la secreción de ACTH en el hipotálamo se ve inhibido por la acción de los GCs. Estos al parecer ejercen su efecto inhibitorio a través de acciones rápidas a nivel de la membrana celular y lentas a nivel de la transcripción génica. Además, la respuesta genómica produce reducción en los niveles de mRNA que codifican la ACTH.⁶ Junto a esto se ha observado que el efecto inhibitorio en la transcripción es ejercido selectivamente sobre la expresión del gen AVP, proceso mediado por los receptores de glucocorticoides (GRs).⁷

Adicionalmente, se ha observado la existencia de mecanismos reguladores extra hipotalámicos sobre el funcionamiento del PVN.⁸ Involucrando estructuras como el hipocampo, que regula su efecto inhibitorio sobre el PVN de manera tardía a través de los GRs.^{3,4,9} El hipocampo y otras estructuras, involucradas en dicho proceso, son revisados con más detalle en el artículo de referencia de Herman, et al.¹⁰ El fin de este mecanismo de contra regulación es mantener estables los niveles basales de ACTH y GCs, así como luego del evento estresante. Por ende alteraciones en algunas de estas estructuras modifican la fisiología de este circuito. Su efecto a nivel hipocampal se ampliará con mayor detalle en la sección de estrés agudo o adaptativo.

Mecanismos de acción

Los GRs y los receptores de mineralocorticoides (MRs) pertenecen a la super-familia de receptores nucleares tipo I. Estos, en ausencia de ligando, hacen parte del complejo multi-proteico que involucra a dos subunidades de proteínas de choque térmico (HSP90), funcionando como chaperonas. Una vez el ligando se une al receptor, la chaperona se disocia del receptor permitiendo su ubicación nuclear como complejo receptor y esteroide, así como la unión a elementos de respuesta a GCs (secuencias reguladoras del DNA), e interacción con complejos coactivadores y correceptores.¹¹ Finalmente este proceso permitirá iniciar o no la transcripción, produciendo diversas moléculas¹² dependientes de genes llamados housekeeping y otros estrés específicos. Estos últimos producen gran variedad de proteínas específicas, o del estrés, como las proteínas de choque térmico (HSP) que juegan un papel fundamentalmente citoprotector, con el fin de mantener la homeostasis proteica evitando una posible lesión celular que induciría el mecanismo de apoptosis.^{1,11} Esto tiene gran importancia, ya que en situaciones de estrés se aumenta el RNAm de este tipo de proteínas en estructuras vulnerables como el hipocampo.^{13, 14} Indicándonos que posibles alteraciones de estas proteínas

conllevarían a mayor susceptibilidad estructural en una zona del cerebro.¹³ Si desea abordar en mayor detalle la modulación del proceso de transcripción y los genes blanco de los GCs puede revisar los artículos de referencia de Dostert & Heinzel (2004)¹⁵ y Datson, Morsink, Meijer & de Kloet (2008).¹⁶

Se ha observado que los GCs pueden ejercer sus efectos de manera temprana (no genómica), al parecer modulando las características de un grupo celular debido a su acción sobre el MR (ubicado a nivel de la membrana).^{17,18} Cabe notar que dicha función está probablemente asociada a este receptor, que tienen una afinidad 10 veces mayor que los GRs.^{9,19}

Estos receptores se encuentran en diversas áreas del cerebro; por ejemplo los MRs se encuentran en el septum lateral, amígdala y el hipocampo, mientras que los GRs se distribuyen ampliamente por el cerebro, especialmente el hipocampo y el PVN. Esto podría explicar los efectos observados sobre la cognición especialmente la memoria,^{20,21} ya que dichos receptores son capaces de modular la función neuronal a través de adrenoceptores,²² receptores de serotonina,^{19,23-26} y canales de calcio.²⁷ Por ejemplo, los MRs promueven la actividad y la viabilidad celular; mientras que los GRs tienden a normalizar la actividad después de la despolarización. En condiciones patológicas la activación de estos últimos, puede promover la muerte celular.^{19,28,29}

Memoria

Es de notar que esta es definida como la capacidad de retener, consolidar y recuperar datos; involucra celularmente una serie de cambios sinápticos y moleculares que son la base de dicho mecanismo. La memoria es vital para el sí mismo y se sabe que existen diversas áreas del cerebro implicadas en esta función, y que eventos como el estrés pueden modificar su funcionalidad.^{2,30}

Hace 50 años aproximadamente, Hebb propone nuevas ideas sobre cómo estructuras cerebrales cooperan y forman las bases del aprendizaje.³¹ Posteriormente se reconoció cómo los lóbulos temporales son esenciales para este proceso, basados en el estudio del paciente H.M.³² Estos hallazgos evidenciaron que lesiones en estructuras como el hipocampo podrían alterar la memoria declarativa (de eventos recientes). Además, diversas áreas también están implicadas en este proceso como lo son la corteza medial prefrontal y la amígdala.^{33,34}

El hipocampo

Diversos estudios han mostrado el papel del hipocampo en el aprendizaje y la memoria.³⁵⁻³⁸ Por ejemplo, estudios con pacientes amnésicos y animales experimentales muestran su importancia en consolidar eventos de memoria a corto y a largo plazo, así como su almacenamiento en la corteza.^{39,40} Además, funciones regionales

específicas del hipocampo se asocian con el tipo de evento; por ejemplo, el hipocampo ventral se ha relacionado con la memoria del miedo y el aprendizaje de rechazo, mientras que el hipocampo dorsal juega un papel crítico en el aprendizaje y en la memoria del entorno,^{4,41} esto se ha mostrado en experimentos en donde lesiones de esta área limitan el acceso a este tipo de información, siendo así parte esencial en la representación interna del mundo.^{1,2,42}

Además se ha evidenciado como un evento estresante lleva una respuesta emocional y comportamental. La región involucrada es la región basolateral (BLA) de la amígdala que neuroanatómicamente se interconecta con el núcleo caudado, los núcleos basales, la corteza y el hipocampo.⁴³ Lo que convierte a un evento estresante en un proceso dinámico de coherencia temporal entre diversas áreas.²

Estrés agudo o adaptativo y memoria

El evento estresante lleva a la liberación de GCs y catecolaminas, aparte de su conocido efecto periférico estas también actúan en diversas estructuras cerebrales.^{19,44,45} A continuación se revisan las estructuras implicadas en dicho proceso.

Un episodio corto de estrés resulta en la liberación de monoaminas (noradrenalina principalmente) y GCs, ejerciendo su función genómica en una hora aproximadamente (dependiendo de la cantidad liberada), permitiéndole al sujeto una respuesta eficaz frente al evento estresante.^{1,45,46} Además, se ha observado como los GCs bajo este tipo de eventos tienen efecto sobre la memoria, por ejemplo en el laberinto de Morris se ha descrito como los GCs facilitan los mecanismos neurales que median el almacenamiento de la información.^{20,21,47-49}

En el hipocampo, el efecto temprano de los GCs produce el aumento en la frecuencia de las corrientes postsinápticas miniatura e incrementa las vesículas que contienen glutamato, además las catecolaminas también promueven mecanismos de excitación (con el fin de almacenar la información) dependientes de la activación de canales de calcio y de adrenoceptores β .^{22,27,50} También se ha descrito la disminución en la conductancia postsináptica al Potasio IA. En línea con estos descubrimientos, se ha observado que se facilita la excitabilidad en CA1 probablemente por la acción del MR y la serotonina²⁴ (efecto inhibitorio dependiente del receptor 5-HT1A).^{23,51} Esta serie de eventos sucede en una ventana de tiempo menor a una hora.^{9,16,52}

De Kloet, et al (2008), menciona como los potenciales excitatorios miniatura se mantienen cuando los GCs se encuentran elevados.⁵² Lo que diría que en las fases iniciales del estrés se promueve la excitabilidad hipocampal y se amplificaría el efecto en circuitos del eje HPA, debido al efecto de los MRs de membrana.⁵³

El hecho que exista dicha modulación sináptica lleva a que se plantee la siguiente pregunta. ¿Cómo se

podría explicar que durante el estrés, se pudiese afianzar información ligada al evento? Bueno, esto surge gracias a la sincronía temporal. La cual dice que siempre y cuando exista la sincronía temporal (Figura 1) entre la activación hipocampal y la estimulación en la liberación de GCs se promovería la excitabilidad en el hipocampo.⁵⁴ ⁵⁵ Esto es debido a las mismas moléculas liberadas por el estrés las cuales modulan la red sináptica a nivel hipocampal, siendo los MRs protagonistas en la primera fase. Esta idea se fundamenta en el estudio que demuestra que descargas en la red hipocampal que no están ligadas al patrón estresante y por ende a la estimulación de la liberación de GCs, producen menor efectividad en el afianzamiento sináptico hipocampal.^{55, 56}

Reposo	Activación	Recuperación
Excitabilidad basal y LTP eficiente. Baja vulnerabilidad.	CA1, CA3, y DG aumenta excitabilidad. CA1, CA3, y DG aumenta la LTP.	CA1 y CA3, baja excitabilidad y LTP alterado. Se promueve la LTD.

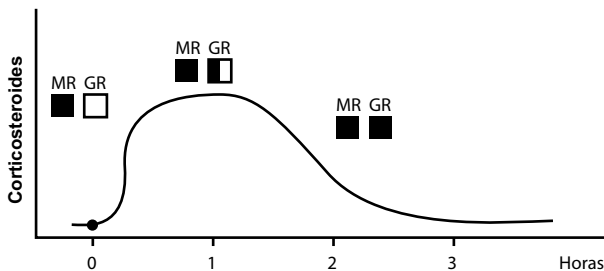


Figura 1: Efecto de los GCs en el hipocampo. Se muestra el efecto de los corticoides en estrés agudo a nivel de la estructura hipocampal según la fase, ya sea reposo, activación y recuperación. El punto rojo hace referencia al inicio del evento estresante. Los cuadrados de color verde y azul ejemplifican la saturación respectiva de los receptores según la fase. En la fase de activación (mediada principalmente por la saturación del MR) se nota el incremento en la excitabilidad de la estructura hipocampal generando aumento de la LTP, molecularmente implica cambios a través de catecolaminas, CRH/AVP, neuropéptidos y GCs.⁵⁴ Como se ha comentado los GCs participan por medio del aumento en la liberación de Glutamato, supresión de IA, sinergismo con las catecolaminas; produciendo finalmente aumento en su excitabilidad.⁵² En la parte de recuperación se ha descrito como la saturación del GR estabiliza la excitabilidad neuronal, mecanismo que es mediado por el aumento en el efecto inhibitorio mediado por la Serotonina, supresión de la acción de la noradrenalina, generando finalmente disminución de la LTP. Para profundizar en la idea de sincronía de estimulación hipocampal y liberación de GCs, revisar el texto. Esquema modificado de Joels, Karst, Krugers & Lucassen,⁵⁶ 2007.

Figura elaborada por Jorge Mario Rodríguez Fernández

Dada esta potenciación de la actividad neuronal, el evento siguiente es la etapa de recuperación, la cual es realizada por la respuesta genómica del GR en donde se facilita el efecto inhibitorio y se minimiza el excitatorio, ya que la activación de estos genera la facilitación de procesos inhibitorios dependientes del receptor de serotonina 5-HT1A.^{23-25,52,54} Esto a su vez genera alteración en la potenciación sináptica a largo plazo (o LTP por sus siglas en inglés, que significa la aumento de la actividad sináptica por estimulación de alta frecuencia) de CA1 a expensas del aumento de la depresión

sináptica a largo plazo (o LTD por sus siglas en inglés, que significa la disminución de la actividad sináptica por estimulación de baja frecuencia).⁵⁷ Dicha disminución puede ser interpretada como el tiempo en donde el sistema hipocampal es refractario.⁴⁵ Además de esto, la activación de los GRs median el efecto inhibitorio (de retroalimentación) sobre el eje HPA,^{3,9} de igual manera la disminución de la actividad del PVN depende de respuestas tempranas y tardías mediadas por los GCs, principalmente por la activación de GRs⁵⁸ y su efecto a nivel de la transmisión sináptica.^{52,59}

Como se detallaba, la retroalimentación involucra la disminución en la frecuencia de corrientes postsinápticas miniatura en el PVN (generando menor despolarización); dicho proceso sucede temprana y tardíamente,⁵⁸ aunque no se sabe muy bien a qué se debe probablemente esté ligado a proteínas G.⁶⁰ Es necesario recalcar que la disminución en la transcripción de este núcleo es generada por la AVP a través de los GRs.⁷ Dichos mecanismos (hipotalámico y extra-hipotalámicos) regulan la retroalimentación negativa del circuito. Por ejemplo, estructuras como el hipocampo, la corteza prefrontal medial (mPFC) y el subículo ejercen su acción inhibitoria de manera tardía, regulando la acción del eje HPA.^{3,4,9}

Cabe recalcar dos aspectos importantes de la LTP, el primero es que esta se modula por un patrón de “U” invertida con relación a los GCs, indicando que frente a niveles altos o muy bajos de GCs no se promovería la LTP, mientras que un nivel suficiente para activar los MRs resultaría en el efecto contrario. El otro aspecto hace referencia a la amígdala como centro modulador de la LTP hipocampal.⁶¹⁻⁶⁶ Por ejemplo, se ha observado que ante cierta variedad de eventos estresantes (de alto impacto emocional para el sujeto de experimentación) se aumenta la activación de la región BLA, promoviendo memorias de tipo emocional a través de la potenciación en la transmisión sináptica mediada por glutamato (dependiente la respuesta básica frente al estrés, por ejemplo la modulación por medio de adrenerreceptores^{67, 68} tanto en el hipocampo como en la amígdala,^{49,50,69,70} siendo un factor sumamente importante en esta función superior.

Resumiendo (Figura 1), cuando se produce estrés agudo, se liberan monoaminas y hormonas hipotalámicas, generando cambios no genómicos que contribuyen a la respuesta comportamental y al procesamiento inicial de la información. Es decir, se potencia el mecanismo por el cual el SNC se apropia de dicho evento,^{71, 72} ya que hace parte esencial del gran árbol de experiencias del sujeto. Así mismo, se mostró cómo la última fase, o de recuperación, es fundamental para recuperar el equilibrio homeostático tanto de la estructura hipocampal como del eje HPA.

Estrés crónico o mal adaptativo y memoria

Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Se ha descrito cómo bajo condiciones de estrés crónico (aumenta la carga alostática del sujeto, definida como

acumulo de eventos estresantes, que generan un constante vaivén entre homeostasis y estrés, descrito por McEwen, 1998) se aumenta la actividad del eje HPA,^{4,51,52,54,56} llegando a tener efectos región-específicos en la morfología dendrítica, neurogénesis, respuesta funcional y en la normalización de la actividad del cerebro después del estrés.

Los cambios mencionados son ocasionados por la exposición crónica a GCs, con efecto directo sobre el hipotálamo, así como en diversas estructuras que lo regulan, generando procesos de habituación (menor respuesta ante el mismo estímulo) y facilitación (aumento de respuesta ante un evento de mayor impacto).⁷³ Efectos dados por el aumento en el nivel basal de GCs, que promueve la acción de los MRs y especialmente los GRs que modifican la conexión neuroanatómica del circuito, sobretodo en su integración en el PVN.⁷⁴ En este núcleo se evidencia la disminución en la amplitud de corrientes inhibitorias postsinápticas miniatura dependientes de GABA.^{58,75} Además se muestra disminución en la síntesis de las subunidades del receptor GABA.⁷⁶ Estos hechos explicarían parcialmente el aumento en la actividad basal.

Es importante nombrar que este núcleo es regulado por diversas interacciones (véase para más detalles la figura 2) a nivel perinuclear y dentro del mismo PVN. Alrededor de este núcleo se encuentran neuronas inhibitorias y excitatorias, cuyos neurotransmisores son GABA y glutamato respectivamente.⁷

El efecto de la sobre-estimulación en el PVN^{56,74,76, 80} (por alteraciones de diferentes estructuras como intrínsecas per se) genera el aumento en la función del eje HPA,⁸¹ con la consecuente elevación de GCs por encima del nivel basal.

Otro punto importante es la disminución en el mecanismo de retroalimentación del eje frente al evento estresor, ya que estructuras encargadas de dicho proceso como el hipocampo, la mPFC y el mismo PVN han disminuido su respuesta reguladora, generando que los GCs se mantengan elevados por una mayor cantidad de tiempo.^{10,25, 59,75,76,81,82} Es decir, la alteración de este mecanismo tiene serias repercusiones en la homeostasis del sujeto, que podría ser expresada en condiciones psicopatológicas.^{54,72,80,83}

Morfología y función neuronal

Abordando dichas alteraciones región-específicas, se ha demostrado que se afecta la mPFC, la amígdala, el hipocampo, entre otras. En la mPFC se producen cambios como la reorganización dendrítica de las neuronas piramidales y atrofia.^{78,84} Mientras que en la amígdala se genera el aumento de su volumen y la facilitación en la despolarización, por el efecto de la CRH y de la noradrenalina,^{56, 80} también se ha observado aumento en la respuesta mediada por canales de calcio, efecto dependiente de GCs.⁷⁷ Esta actividad parece estar regulada por los GRs, ya que estos promueven su potenciación sináptica.^{77,79}

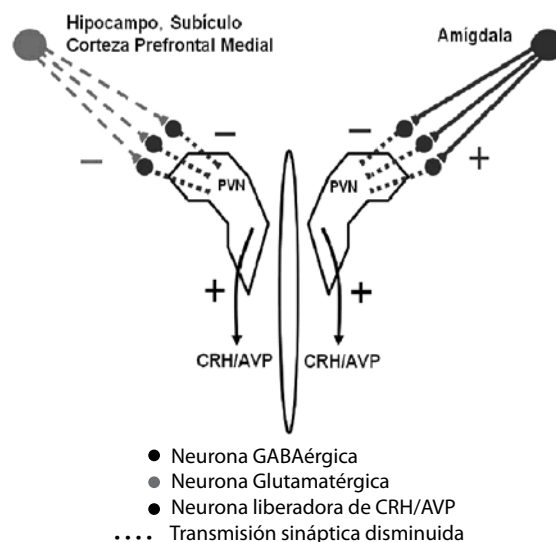


Figura 2: Estrés crónico en el núcleo PVN. En este esquema se muestra la modificación funcional en el estrés crónico a nivel del núcleo paraventricular (PVN) con relación a sus diversas conexiones. El óvalo del centro es el tercer ventrículo. En el lado superior izquierdo se muestra la disminución en la actividad del hipocampo (7, 51, 77), subículo y MPFC (78) sobre las neuronas perinucleares del PVN, generando menor regulación inhibitoria sobre éste, por medio de neuronas GABAérgicas. En el lado derecho, la amígdala aumenta su actividad (74, 77, 79, 80) inhibitoria sobre las neuronas GABAérgicas perinucleares, produciendo menor descarga inhibitoria en el PVN. Esto conlleva al aumento en la secreción de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y Vasopresina (AVP) por éste núcleo, aumentando los GCs, que como se explican en el texto producen la alternación del eje. Esquema adaptado de Herman, et al., 2002.

Figura elaborada por Jorge Mario Rodríguez Fernández

En el hipocampo se han notado alteraciones características debido a la actividad de los GRs. Entre estas se encuentran la atrofia dendrítica de CA3, menor neurogénesis del giro dentado, menor expresión de receptores inhibitorios dependientes de serotonina en regiones como CA1, conduciendo al déficit en la consolidación del evento.^{52,54,56,85} Para ampliar sobre las modificaciones celulares del circuito, partiendo de las anteriores observaciones, vea la Figura 3.

Igualmente se ha observado que la exposición crónica a GCs facilita la descarga de las neuronas granulares, proceso mediado por los receptores AMPA que aumentan su amplitud de descarga;⁸⁶ estas corrientes excitatorias sobre CA3 se magnifican por el incremento de complejos proteicos presinápticos⁸⁷ que facilitan la unión de las vesículas a la membrana (generando una incrementada liberación de glutamato). Dichos cambios moleculares modifican el contacto con las neuronas granulares, induciendo la retracción dendrítica (pérdida de las proyecciones sinápticas y aumento del volumen de las mismas en la parte más próxima al soma) de CA3.⁸⁸

Otro proceso que está asociado a la pérdida de proyecciones dendríticas (atrofia) en CA3 es asociado a la LTD, que ante una mayor saturación de GRs se ve facilitado.⁸⁸ Así mismo, esta pérdida de proyecciones se ha observado en asociación al receptor NMDA,⁸⁹ ya que su bloqueo reduce el

nivel de atrofia en esta estructura,⁹⁰ mostrando que en el proceso de retracción dendrítica se encuentra ampliamente involucrado el glutamato.^{88,89} Esto indica que la actividad excitatoria de las células granulares modula el árbol dendrítico de CA3,⁸¹ aparte de mecanismos derivados de serotonina o de interneuronas inhibitorias.⁹⁰ Además, en CA1 se evidencia el mismo efecto de retracción.⁸² Por lo tanto, estos hallazgos en la estructura hipocampal son suficientes para alterar su funcionalidad,^{52,54,56,85} efectos de la saturación del GRs.^{56,90}

Analizando las 3 etapas como en la Figura 1, en estrés crónico diríamos que se mantiene un nivel basal de GCs más alto (saturando con mayor facilidad los GRs), que regula a la baja el nivel de GRs y MRs (también se ha descrito la CRH y la AVP como contrareguladoras de la expresión de estos receptores en diversas áreas cerebrales),^{56,75} incrementando el influjo de calcio (promoviendo la lesión por excitotoxicidad y la atrofia dendrítica asociada al receptor NMDA, limitando su función) y su excitabilidad, esto promueve la vulnerabilidad, el aumento y la disminución de la LTD y LTP, respectivamente. Así mismo, es importante recalcar que el continuo influjo de GCs gene-

raría lesión celular por excitotoxicidad,⁹¹ por tanto afecta especialidades funcionales de la estructura como lo son la memoria espacial y la consolidación.^{89,92,93} Es de notar que en la etapa de recuperación es más difícil tender a la normalización por medio de los GRs, por la alteración fisiológica y estructural en CA1, CA3 y el giro dentado.^{56,77,81,94}

La alteración en el estado basal en regiones como CA1, dada por una menor inhibición del receptor 5-HT1A (mediada por los GRs),⁹⁵ genera mayor excitabilidad basal en la estructura. Además, en el estrés crónico se potencia la síntesis del receptor GABAA en las capas CA1 y CA3,⁷⁶ indicando probablemente que el aumento de la excitabilidad hipocampal lleve a la síntesis de receptores que facilitan la normalización funcional. Finalmente, como se ha notado, el estrés agudo promueve inicialmente la excitabilidad hipocampal con su posterior normalización, mientras que en estrés crónico la experiencia repetitiva lleva a una constante excitabilidad neuronal (lo que implicaría un constante influjo de calcio, limitando la función hipocampal), generando los diferentes eventos resumidos en la figura 3.

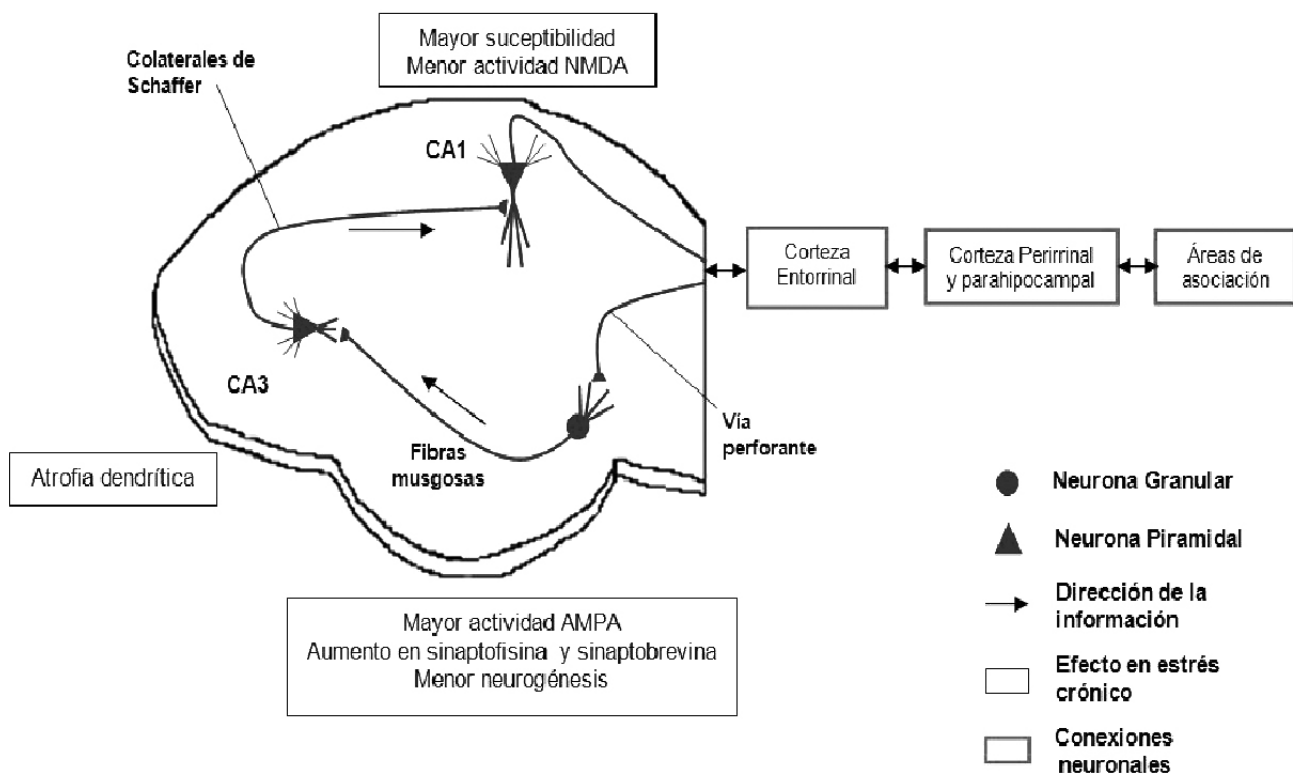


Figura 3: Estrés crónico en el Hipocampo. El presente esquema representa un corte de corteza hipocampal con sus diversas conexiones, y se muestra el deterioro del circuito glutaminérgico en estrés crónico, originado por diversas alteraciones celulares. En las neuronas granulares del giro dentado se observa, disminución en la neurogénesis (si esta influye en el aprendizaje es un tema que continúa en investigación (99) el aumento en la repuesta del receptor AMPA (86), y el aumento en moléculas presinápticas como sinaptofisina y sinaptobrevina (87), estas dos últimas se asocian a la atrofia dendrítica en CA3 (87) La retracción dendrítica en CA3, a largo plazo minimiza la potenciación en su conexión con CA1, que se marca aún más por la menor actividad del receptor NMDA (94); además, en CA1 (y demás estructuras) se aumentan las corrientes intracelulares de calcio (100, 101), que contribuye al incremento de su vulnerabilidad. Esquema modificado de Herbert J, et al., 2006.

Figura elaborada por Jorge Mario Rodríguez Fernández

Las mencionadas alteraciones muestran que la constante exposición a GCs lleva a modificaciones en el mecanismo de consolidación y evocación, que implica la integridad funcional entre el hipocampo y la amígdala especialmente su región BLA.^{50,56,85,96-98} Y también a modificaciones en el mecanismo de contra regulación previamente explicadas.

Como hemos notado, el elevado nivel de GCs puede tener repercusiones en la homeostasis del sujeto, debido a alteraciones neuroinmunológicas, del sistema neuroendocrino y de la fisiología de diversas áreas del cerebro. Siendo estas la pauta clave para llegar a comprender la patofisiología de algunos trastornos psiquiátricos, como se ampliará a continuación.¹⁰²

La alteración presentada anteriormente es explicada por la diversa interacción genómica de los GRs y MRs en diversas estructuras del cerebro^{56,103} (reafirmando la hipótesis planteada por el grupo de trabajo de Marian Joels y Ronald de Kloet sobre el balance funcional de estos receptores, como ejes de la homeostasis en el evento estresante),⁵³ así como de otras variables entre estas: el género,¹⁰⁴ la edad,^{105,106} experiencias previas,¹⁰⁷⁻¹¹¹ interacción con el ambiente,^{107,112} la conexión neuronal^{7,10} y la forma en la que fue inducido el estrés.^{45,73,113} Además de esto, distintas publicaciones demuestran que experiencias en la edad temprana o intrauterina pueden llegar a modificar el patrón de secreción del eje HPA por la disminución de los GRs,^{98,107-110,112} haciéndolos posiblemente más sensibles a la respuesta ante el estrés,¹¹⁴ lo cual convierte la lectura de los estudios en un proceso controversial.

Contexto clínico

Los hallazgos anteriormente mencionados se han podido correlacionar con patologías como el Trastorno de Estrés Post-traumático (PTSD, por sus siglas en inglés). En un estudio realizado por Liberzon et al (1999) se muestra como en veteranos de guerra expuestos a sonidos de combate se incrementa el flujo sanguíneo cerebral en áreas como la amígdala, contrario al grupo control, lo que podría indicar mayor funcionalidad de dicha estructura.¹¹⁵ Más adelante Semple et al (2000) reafirmó dichos hallazgos mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés).¹¹⁶ Además, estudios de imagenología estructural conducidos por Lindauer et al (2004), Centonze et al (2005) y Wang et al (2010) mostraron disminución del volumen hipocampal en pacientes diagnosticados con PTSD.^{97,117,118}

Por otro lado, estudios funcionales como fMRI han mostrado gran activación de la amígdala y estructuras para-límbicas relacionadas con PTSD, lo cual se correlaciona con posibles alteraciones neuroquímicas del eje HPA e hipocampo. Pitman et al. (2001) en un estudio de fMRI y su posible correlación con PET, encontró que en pacientes con PTSD hay una mayor activación de la amígdala

y de las estructuras paralímbicas anteriores durante la exposición a estímulos relacionados con el trauma.¹¹⁹ Por otro lado también hay que tener en cuenta que la mPFC también media la deshabitación a un miedo aprendido y dada su disfunción en PTSD, los pacientes que sufren de este síndrome no logran llevar a cabo este proceso cuando la fuente de amenaza ya no está presente.¹²⁰

Dada la evidencia anteriormente expuesta se reconocen alteraciones neuroanatómicas y funcionales en la amígdala, la mPFC y el hipocampo y su posible asociación con el PTSD. Dado que en la fisiopatología de esta enfermedad se ha reconocido la exposición crónica a GCs y hemos discutido en este artículo su efecto en la neuroanatomía y citoarquitectura neuronal, podemos entender la traducción de estos en la sintomatología del PTSD. Aunque se empiezan a reconocer fragmentos de cómo se podría afectar la neurobiología de dichas áreas, su relación con la clínica del paciente es sumamente variable, teniendo en cuenta el nexo entre estrés temprano como modulador del neurodesarrollo, la disminución en la expresión del GR y la hiperactividad del eje HPA.¹¹¹

Conclusiones

Los GCs, como se ha notado, son importantes mediadores de la respuesta al estrés, generando en el organismo una respuesta específica e individual. Se ha enfatizado en este artículo de revisión que la función de los GCs está ligada a los GRs y MRs, que llevan a una variada respuesta molecular y celular, generando cambios en las conexiones implicadas en el estrés. Además, se abordó el cómo estos receptores bajo condiciones de estrés agudo son fundamentales en modular funciones como la memoria, la parte efectora del sistema (haciendo referencia a la parte endocrina) y en su contra-regulación; mientras que en estrés crónico se llega a alterar la función y estructura hipocampal, especialmente por el efecto de los GRs y el glutamato, deprimiendo características fisiológicas como la LTP y su interacción con otras áreas cerebrales, que son vitales en el proceso de consolidar y evocar un evento. Dicho de esta manera, el estrés crónico altera el eje HPA aumentando su funcionamiento basal, consecuente con el aumento de los GCs. Comprender esto es un paso fundamental para conocer la neurobiología de patologías como la depresión mayor asociada a eventos traumáticos tempranos^{83,121} o PTSD.⁸³ Así mismo ayudaría a reconocer nuevas perspectivas diagnósticas y de tratamiento.

Dada la evidencia anteriormente expuesta se reconocen alteraciones neuroanatómicas y funcionales en la amígdala, la mPFC y el hipocampo y su posible asociación con el PTSD, debido a la exposición crónica a GCs. Es importante tener en cuenta que gracias a los avances que se tienen actualmente con respecto a pruebas funcionales y estructurales, nos hemos acercado a entender mejor la fisiopatología del PTSD, con respecto a la hiperexcitabilidad del eje HPA.

Finalmente cabe decir que es necesario relacionar las alteraciones conductuales con la excitabilidad neuronal, en animales con movilidad libre. De esta manera se correlacionarían los cambios celulares y de la conducta de una manera más exacta. De igual manera se debe continuar trabajando en el mecanismo de señalización de los GCs, así como los genes implicados, en dichas áreas. Esto con el fin de comprender los riesgos que dichos cambios (celulares y moleculares) generarían en el humano con trastornos relacionados con el estrés.

Referencias

1. Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):502-48. Epub 2001/08/09.
2. Llinás RR. *I of the vortex : from neurons to self*. Cambridge, Mass.: MIT Press; 2001. x, 302 p.
3. Hibberd C, Yau JL, Seckl JR. Glucocorticoids and the ageing hippocampus. *Journal of anatomy*. 2000;197 Pt 4:553-62. Epub 2001/02/24.
4. Ziegler DR, Herman JP. Neurocircuitry of stress integration: anatomical pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. *Integrative and comparative biology*. 2002;42(3):541-51. Epub 2002/07/01.
5. Kalogeras KT, Nieman LK, Friedman TC, Doppman JL, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, et al. Inferior petrosal sinus sampling in healthy subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-induced arginine vasopressin release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(9):2045-50. Epub 1996/05/01.
6. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine reviews*. 1984;5(1):1-24. Epub 1984/01/01.
7. Kovacs KJ, Foldes A, Sawchenko PE. Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(10):3843-52. Epub 2000/05/11.
8. Herman JP, Tasker JG, Ziegler DR, Cullinan WE. Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: glutamate-GABA connections. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2002;71(3):457-68. Epub 2002/02/07.
9. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine reviews*. 1998;19(3):269-301. Epub 1998/06/17.
10. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2003;24(3):151-80. Epub 2003/11/05.
11. Lanneau D, Brunet M, Frisan E, Solary E, Fontenay M, Garrido C. Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(3):743-61. Epub 2008/02/13.
12. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *European journal of pharmacology*. 2004;500(1-3):51-62. Epub 2004/10/07.
13. Dokas LA, Schlatter LK, Barr CS. Corticosteroid-induced proteins in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;746:157-63; discussion 63-5, 78-9. Epub 1994/11/30.
14. Fukudo S, Abe K, Itoyama Y, Mochizuki S, Sawai T, Hongo M. Psychophysiological stress induces heat shock cognate protein 70 messenger RNA in the hippocampus of rats. *Neuroscience*. 1999;91(4):1205-8. Epub 1999/07/03.
15. Dostert A, Heinzel T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Current pharmaceutical design*. 2004;10(23):2807-16. Epub 2004/09/24.
16. Datson NA, Morsink MC, Meijer OC, de Kloet ER. Central corticosteroid actions: Search for gene targets. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2-3):272-89. Epub 2008/02/26.
17. Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G, Joels M. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(52):19204-7. Epub 2005/12/20.
18. Venero C, Borrell J. Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *The European journal of neuroscience*. 1999;11(7):2465-73. Epub 1999/06/26.
19. Joels M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends in pharmacological sciences*. 2006;27(5):244-50. Epub 2006/04/06.
20. Kademian SM, Bignante AE, Lardone P, McEwen BS, Volosin M. Biphasic effects of adrenal steroids on learned helplessness behavior induced by inescapable shock. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2005;30(1):58-66. Epub 2004/10/22.
21. Sandi C, Loscertales M, Guaza C. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *The European journal of neuroscience*. 1997;9(4):637-42. Epub 1997/04/01.

22. Joels M, de Kloet ER. Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science*. 1989;245(4925):1502-5. Epub 1989/09/29.
23. Beck SG, Choi KC, List TJ, Okuhara DY, Birnstein S. Corticosterone alters 5-HT1A receptor-mediated hyperpolarization in area CA1 hippocampal pyramidal neurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1996;14(1):27-33. Epub 1996/01/01.
24. Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*. 1992;2(4):421-30. Epub 1992/10/01.
25. Heslen W, Joels M. Modulation of 5HT1A responsiveness in CA1 pyramidal neurons by in vivo activation of corticosteroid receptors. *Journal of neuroendocrinology*. 1996;8(6):433-8. Epub 1996/06/01.
26. Joels M, Karten Y, Heslen W, de Kloet ER. Corticosteroid effects on electrical properties of brain cells: temporal aspects and role of antiglucocorticoids. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22 Suppl 1:S81-6. Epub 1997/01/01.
27. Karst H, Karten YJ, Reichardt HM, de Kloet ER, Schutz G, Joels M. Corticosteroid actions in hippocampus require DNA binding of glucocorticoid receptor homodimers. *Nature neuroscience*. 2000;3(10):977-8. Epub 2000/10/04.
28. Abraham IM, Harkany T, Horvath KM, Luiten PG. Action of glucocorticoids on survival of nerve cells: promoting neurodegeneration or neuroprotection? *Journal of neuroendocrinology*. 2001;13(9):749-60. Epub 2001/10/02.
29. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine reviews*. 1986;7(3):284-301. Epub 1986/08/01.
30. Tronson NC, Taylor JR. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature reviews Neuroscience*. 2007;8(4):262-75. Epub 2007/03/08.
31. Hebb DO. *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. New York,: Wiley; 1949. xix, 335 p. p.
32. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1957;20(1):11-21. Epub 1957/02/01.
33. Bermúdez-Rattoni F. *Neural plasticity and memory: from genes to brain imaging*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007. 339 p., 4 p. of plates p.
34. Kesner RP, Martinez JL. *Neurobiology of learning and memory*. 2nd ed. Amsterdam Netherlands ; Boston Mass.: Elsevier Academic Press; 2007. xx, 600 p. p.
35. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361(6407):31-9. Epub 1993/01/07.
36. Clayton NS, Krebs JR. Hippocampal growth and attrition in birds affected by experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(16):7410-4. Epub 1994/08/02.
37. McNaughton N, Morris RG. Chlordiazepoxide, an anxiolytic benzodiazepine, impairs place navigation in rats. *Behavioural brain research*. 1987;24(1):39-46. Epub 1987/04/01.
38. Levy WB, Steward O. Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain research*. 1979;175(2):233-45. Epub 1979/10/19.
39. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annual review of neuroscience*. 2004;27:279-306. Epub 2004/06/26.
40. Wittenberg GM, Tsien JZ. An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus. *Trends in neurosciences*. 2002;25(10):501-5. Epub 2002/09/11.
41. Calfa G, Bussolino D, Molina VA. Involvement of the lateral septum and the ventral Hippocampus in the emotional sequelae induced by social defeat: role of glucocorticoid receptors. *Behavioural brain research*. 2007;181(1):23-34. Epub 2007/04/21.
42. Pothuizen HH, Zhang WN, Jongen-Relo AL, Feldon J, Yee BK. Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *The European journal of neuroscience*. 2004;19(3):705-12. Epub 2004/02/27.
43. McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiology of learning and memory*. 2002;78(3):539-52. Epub 2003/02/01.
44. Glavin GB. Stress and brain noradrenaline: a review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1985;9(2):233-43. Epub 1985/01/01.
45. Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural plasticity*. 2007;2007:78970. Epub 2007/12/07.
46. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;896:30-47. Epub 2000/02/22.
47. Conrad CD, Lupien SJ, McEwen BS. Support for a bimodal role for type II adrenal steroid receptors in spatial memory. *Neurobiology of learning and memory*. 1999;72(1):39-46. Epub 1999/06/18.
48. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 1986;319(6056):774-6. Epub 1986/02/05.

49. Roozendaal B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2003;27(8):1213-23. Epub 2003/12/09.
50. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(1):54-64. Epub 2005/12/24.
51. Joels M, Krugers HJ. LTP after stress: up or down? *Neural plasticity*. 2007;2007:93202. Epub 2007/05/16.
52. De Kloet ER, Karst H, Joels M. Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008;29(2):268-72. Epub 2007/12/11.
53. Joels M, Karst H, DeRijk R, de Kloet ER. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in neurosciences*. 2008;31(1):1-7. Epub 2007/12/08.
54. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(6):463-75. Epub 2005/05/14.
55. Diamond DM, Park CR, Woodson JC. Stress generates emotional memories and retrograde amnesia by inducing an endogenous form of hippocampal LTP. *Hippocampus*. 2004;14(3):281-91. Epub 2004/05/11.
56. Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2007;28(2-3):72-96. Epub 2007/06/05.
57. Mesches MH, Fleshner M, Heman KL, Rose GM, Diamond DM. Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in the hippocampus in vitro. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(14):RC18. Epub 1999/07/17.
58. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(12):4850-7. Epub 2003/07/02.
59. Joels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2-3):312-21. Epub 2008/02/16.
60. Malcher-Lopes R, Di S, Marcheselli VS, Weng FJ, Stuart CT, Bazan NG, et al. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(24):6643-50. Epub 2006/06/16.
61. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. Attenuated hippocampal long-term potentiation in basolateral amygdala-lesioned rats. *Brain research*. 1994;656(1):157-64. Epub 1994/09/05.
62. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. Amygdala N-methyl-D-aspartate receptors participate in the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Neuroscience letters*. 1995;192(3):193-6. Epub 1995/06/16.
63. Ikegaya Y, Saito H, Abe K. The basomedial and basolateral amygdaloid nuclei contribute to the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *The European journal of neuroscience*. 1996;8(9):1833-9. Epub 1996/09/01.
64. Kim JJ, Koo JW, Lee HJ, Han JS. Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(6):1532-9. Epub 2005/02/11.
65. Pare D. Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Progress in neurobiology*. 2003;70(5):409-20. Epub 2003/09/27.
66. Vouimba RM, Yaniv D, Richter-Levin G. Glucocorticoid receptors and beta-adrenoceptors in basolateral amygdala modulate synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus, but not in area CA1. *Neuropharmacology*. 2007;52(1):244-52. Epub 2006/08/08.
67. Huang YY, Kandel ER. Modulation of both the early and the late phase of mossy fiber LTP by the activation of beta-adrenergic receptors. *Neuron*. 1996;16(3):611-7. Epub 1996/03/01.
68. Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(25):14048-53. Epub 1998/02/12.
69. Ferry B, McGaugh JL. Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of learning and memory*. 1999;72(1):8-12. Epub 1999/06/18.
70. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience*. 2000;23:155-84. Epub 2000/06/09.
71. Blank T, Nijholt I, Spiess J. Molecular determinants mediating effects of acute stress on hippocampus-dependent synaptic plasticity and learning. *Molecular neurobiology*. 2004;29(2):131-8. Epub 2004/05/06.
72. Woodson JC, Macintosh D, Fleshner M, Diamond DM. Emotion-induced amnesia in rats: working memory-specific impairment, corticosterone-memory correlation, and fear versus arousal effects on memory. *Learn Mem*. 2003;10(5):326-36. Epub 2003/10/15.
73. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(8):1201-13. Epub 2005/11/08.

74. Herman JP, Flak J, Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Progress in brain research*. 2008;170:353-64. Epub 2008/07/29.
75. Verkuyil JM, Hemby SE, Joels M. Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus. *The European journal of neuroscience*. 2004;20(6):1665-73. Epub 2004/09/10.
76. Cullinan WE, Wolfe TJ. Chronic stress regulates levels of mRNA transcripts encoding beta subunits of the GABA(A) receptor in the rat stress axis. *Brain research*. 2000;887(1):118-24. Epub 2001/01/03.
77. Karst H, Nair S, Velzing E, Rumpff-van Essen L, Slagter E, Shinnick-Gallagher P, et al. Glucocorticoids alter calcium conductances and calcium channel subunit expression in basolateral amygdala neurons. *The European journal of neuroscience*. 2002;16(6):1083-9. Epub 2002/10/18.
78. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Journal of neurobiology*. 2004;60(2):236-48. Epub 2004/07/22.
79. Vouimba RM, Yaniv D, Diamond D, Richter-Levin G. Effects of inescapable stress on LTP in the amygdala versus the dentate gyrus of freely behaving rats. *The European journal of neuroscience*. 2004;19(7):1887-94. Epub 2004/04/14.
80. Vyas A, Bernal S, Chattarji S. Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. *Brain research*. 2003;965(1-2):290-4. Epub 2003/02/20.
81. Kole MH, Swan L, Fuchs E. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *The European journal of neuroscience*. 2002;16(5):807-16. Epub 2002/10/10.
82. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*. 2000;97(2):253-66. Epub 2000/05/09.
83. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):108-14. Epub 2002/01/11.
84. Lindauer RJ, Olff M, van Meijel EP, Carlier IV, Gersons BP. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2006;59(2):171-7. Epub 2005/09/13.
85. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience*. 1998;1(1):69-73. Epub 1999/04/09.
86. Karst H, Joels M. Effect of chronic stress on synaptic currents in rat hippocampal dentate gyrus neurons. *Journal of neurophysiology*. 2003;89(1):625-33. Epub 2003/01/11.
87. Gao Y, Bezchlibnyk YB, Sun X, Wang JF, McEwen BS, Young LT. Effects of restraint stress on the expression of proteins involved in synaptic vesicle exocytosis in the hippocampus. *Neuroscience*. 2006;141(3):1139-48. Epub 2006/06/08.
88. Stewart MG, Davies HA, Sandi C, Kraev IV, Rogachevsky VV, Peddie CJ, et al. Stress suppresses and learning induces plasticity in CA3 of rat hippocampus: a three-dimensional ultrastructural study of thorny excrescences and their postsynaptic densities. *Neuroscience*. 2005;131(1):43-54. Epub 2005/02/01.
89. Conrad CD. What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*. 2006;5(1):41-60. Epub 2006/07/04.
90. Magarinos AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995;69(1):89-98. Epub 1995/11/01.
91. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *Journal of neuroendocrinology*. 2006;18(6):393-411. Epub 2006/05/11.
92. Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(40):14515-20. Epub 2004/09/29.
93. Shrager Y, Bayley PJ, Bontempi B, Hopkins RO, Squire LR. Spatial memory and the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(8):2961-6. Epub 2007/02/14.
94. Pawlak R, Rao BS, Melchor JP, Chattarji S, McEwen B, Strickland S. Tissue plasminogen activator and plasminogen mediate stress-induced decline of neuronal and cognitive functions in the mouse hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(50):18201-6. Epub 2005/12/07.
95. van Riel E, Meijer OC, Steenbergen PJ, Joels M. Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience*. 2003;120(3):649-58. Epub 2003/08/05.
96. Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(1 Pt 1):61-9. Epub 1995/01/01.

97. Lindauer RJ, Vlieger EJ, Jalink M, Olf M, Carlier IV, Majoie CB, et al. Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2004;56(5):356-63. Epub 2004/09/01.
98. Pavlides C, Nivon LG, McEwen BS. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*. 2002;12(2):245-57. Epub 2002/05/10.
99. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends in cognitive sciences*. 1999;3(5):186-92. Epub 1999/05/14.
100. Karst H, Joels M, Brief RU 38486 treatment normalizes the effects of chronic stress on calcium currents in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1830-9. Epub 2007/01/18.
101. Kerr DS, Campbell LW, Thibault O, Landfield PW. Hippocampal glucocorticoid receptor activation enhances voltage-dependent Ca²⁺ conductances: relevance to brain aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(18):8527-31. Epub 1992/09/15.
102. Li S, Wang C, Wang W, Dong H, Hou P, Tang Y. Chronic mild stress impairs cognition in mice: from brain homeostasis to behavior. *Life sciences*. 2008;82(17-18):934-42. Epub 2008/04/12.
103. Herman JP, Cullinan WE, Morano MI, Akil H, Watson SJ. Contribution of the ventral subiculum to inhibitory regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Journal of neuroendocrinology*. 1995;7(6):475-82. Epub 1995/06/01.
104. Furay AR, Bruestle AE, Herman JP. The role of the forebrain glucocorticoid receptor in acute and chronic stress. *Endocrinology*. 2008;149(11):5482-90. Epub 2008/07/12.
105. Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):125-40. Epub 2003/11/08.
106. Touitou Y, Sulon J, Bogdan A, Touitou C, Reinberg A, Beck H, et al. Adrenal circadian system in young and elderly human subjects: a comparative study. *The Journal of endocrinology*. 1982;93(2):201-10. Epub 1982/05/01.
107. Halligan SL, Herbert J, Goodyer IM, Murray L. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biological psychiatry*. 2004;55(4):376-81. Epub 2004/02/13.
108. Lupien SJ, King S, Meaney MJ, McEwen BS. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biological psychiatry*. 2000;48(10):976-80. Epub 2000/11/18.
109. McCormick JA, Lyons V, Jacobson MD, Noble J, Diorio J, Nyirenda M, et al. 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol*. 2000;14(4):506-17. Epub 2000/04/19.
110. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(7):4115-8. Epub 2005/05/05.
111. Rodríguez-Fernández JM, García-Acero M. El papel del receptor de glucocorticoides en el estrés temprano. *Universitas Médica*. 2010;51(4):385-91. Epub 10-01-2010.
112. Champagne DL, Bagot RC, van Hasselt F, Ramekers G, Meaney MJ, de Kloet ER, et al. Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(23):6037-45. Epub 2008/06/06.
113. Conrad CD, MacMillan DD, 2nd, Tsekhanov S, Wright RL, Baran SE, Fuchs RA. Influence of chronic corticosterone and glucocorticoid receptor antagonism in the amygdala on fear conditioning. *Neurobiology of learning and memory*. 2004;81(3):185-99. Epub 2004/04/15.
114. de Kloet ER. Stress in the brain. *European journal of pharmacology*. 2000;405(1-3):187-98. Epub 2000/10/18.
115. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biological psychiatry*. 1999;45(7):817-26. Epub 1999/04/15.
116. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Donovan B, Muzic RF, Jr., Ruge L, et al. Higher brain blood flow at amygdala and lower frontal cortex blood flow in PTSD patients with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normals. *Psychiatry*. 2000;63(1):65-74. Epub 2000/06/16.
117. Wang Z, Neylan TC, Mueller SG, Lenoci M, Truran D, Marmar CR, et al. Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(3):296-303. Epub 2010/03/03.
118. Centonze D, Palmieri MG, Boffa L, Pierantozzi M, Stanzione P, Brusa L, et al. Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neurophysiologic study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2005;30(2):127-32. Epub 2005/03/31.

119. Pitman RK, Shin LM, Rauch SL. Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62 Suppl 17:47-54. Epub 2001/08/10.
120. Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2009;15(5):540-8. Epub 2009/04/11.
121. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(5):592-7. Epub 2000/08/05.



Artículos Originales

Registro de la actividad muscular en abductores y adductores en las alteraciones de cadera de individuos con parálisis cerebral.

Osama J. Alí-Morell, Félix Zurita-Ortega, Roberto Martínez-Porcel, Elena González-Astorga, Ma. José Cano-Mañas.

The "8-foot Up and Go" test as a physical performance measurement in Parkinson disease: A pilot study.

José M. Cancela, Silvia Varela, Carlos Ayán.

Efectos de la subtalomotomía en la inducción o modificación de disquinesias en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

Carlos Rafael Méndez Herrera, Lázaro Álvarez González, Nancy Pavón.

Cambios morfológicos inducidos por tres aminoglicósidos en la estría vascular de la cóclea.

Daymara Mercerón-Martínez, Sandra Rodríguez-Salgueiro, Rosa Coro-Antich, Pavel Prado-Gutiérrez, Valia Rodríguez-Rodríguez, Lidice Galan García, Yahima Harvey-Pedroso, Tania Valdés-Prieto.

Valores normativos en la prueba de fluidez verbal-semántica en adultos mayores mexicanos.

Mireya Chávez-Oliveros, Yaneth Rodríguez-Agudelo, Isaac Acosta-Castillo, Nayeli García-Ramírez, Gabriela Rojas de la Torre, Ana Luisa Sosa-Ortiz.

Efectos del tratamiento rehabilitador y el treadmill en pacientes con Ataxia.

Yamilé Valle Ramos, Mayda Nelía López Hernández, Lourdes del Carmen Lorigados, Vilma González Figueredo, Rebeca Gutiérrez de los Santos.

Artículos de Revisión

Cambios Fisiológicos en el sueño.

Rafael I. Aguirre Navarrete.

Esclerosis Lateral Amiotrófica: Revisión de Evidencia Médica para Tratamiento.

Miriam E. Bucheli, Mauricio Campos, Diana B. Bermudes, Jean P. Chuquimarca, Katherin Sambache, Jonathan F. Niato, Priscila Villalba, Johana Montalvo, Andrés Andino, Cristian Calero, Pilar Guerrero.

Enfermedad de Moyamoya: Revisión de la Literatura.

Rogelio Domínguez-Moreno, Mario Morales-Esponda, Natalia Lorena Rossiere-Echazarreta, Adolfo Leyva-Rendón.

Reportes de Casos Clínicos

Partial Thenar Atrophy as a Physical Manifestation of Martin Gruber Anastomosis.

William Carter MD, Douglas Murphy, Rebecca Armendariz.

Meningitis crónica por *Angiostrongylus Cantonensis*.

Domingo Sabina-Molina, Bárbara Padilla-Docal B, Raisa Bu-Coifiu-Fanego, Alberto Juan Dorta-Contreras.

Encefalomiелitis aguda diseminada: Reporte de un caso con afectación selectiva de tallo cerebral.

Jorge de Jesús Santiesteban Velázquez.

Apoplejía del quiste de la hendidura de Rathke: reporte de caso clínico y revisión de la literatura.

Zhao Xianlin, Wang Tingzhong, Liu Guojun.

Consideraciones en la Monitorización Intraoperatoria del Nervio Facial.

Luisa Fernanda Guzmán Molano MD,¹ Carlos Humberto Guinand Vives,² TC MD
Juan Carlos Luque Suarez,³ Antonio Meza Gaviria⁴

Resumen

Actualmente, la monitorización intraoperatoria del nervio facial se considera parte complementaria en la cirugía de tumores de ángulo pontocerebeloso y cirugía de base de cráneo, con el fin de disminuir la probabilidad de secuelas funcionales y estéticas. Por ello, es fundamental conocer los principales aspectos técnicos y neurofisiológicos para su adecuada ejecución. La monitorización intraoperatoria requiere del trabajo conjunto del neurocirujano, otólogo, neurólogo y neurofisiólogo para aumentar las probabilidades de éxito.

Palabras clave: nervio facial, neurocirugía, ángulo ponto cerebeloso

Abstract

Currently, intraoperative facial nerve monitoring practice is considered a complementary part during surgery of cerebello-pontine lesions and skull base surgery to decrease the likelihood of functional and aesthetic sequelae. It is therefore essential to understand the main technical and neurophysiological aspects for appropriate performance. Intraoperative monitoring requires joined efforts of neurosurgeon, otologist, neurologist and neurophysiologist to increase the chances of success.

Keywords: facial nerve, neurosurgery, cerebellopontine angle

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

Ha transcurrido ya más de un siglo desde la primera publicación científica sobre la monitorización del nervio facial. El 14 de julio de 1898 el Dr. Fedor Krause notó, durante una sección nerviosa del VIII par por tinnitus, que la irritación del nervio facial provocaba contracción de los músculos faciales ipsilaterales, principalmente el orbicular de los ojos, al igual que las ramas que suplen los músculos nasales y bucales.¹ Además, encontró que en algunas oportunidades el estímulo producía contracciones del hombro, demostrando por primera vez los artefactos producidos durante este tipo de monitorización, secundarios a la propagación de la corriente a través del líquido cefalorraquídeo a pares craneales distantes al estímulo inicial.

En 1912 Frazier con el fin de preservar la función del nervio facial, utiliza la corriente galvánica durante una neurectomía vestibular por enfermedad de Menière.² Posteriormente, Givré y Hullay realizaron ablación de Schwannomas vestibulares bajo anestesia local para facilitar la valoración intraoperatoria de su integridad funcional.^{3,4} No fue sino hasta 1979 -cuando Delgado y colaboradores introdujeron

la electromiografía facial intraoperatoria- que se abandonó el método de evaluación directa del nervio facial a través de las contracciones visibles en cara.⁵

Actualmente, la monitorización del nervio facial en cirugía de ángulo pontocerebeloso se realiza de forma rutinaria en la mayoría de los grandes centros.

Hasta nuestros días y en nuestra institución con el fin de evitar riesgos innecesarios así como graves secuelas funcionales y estéticas, la monitorización del VII par craneal es primordial en la cirugía de base de cráneo, ya sea maxilofacial, otológica o neuroquirúrgica, puesto que estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar una lesión inadvertida sobre el nervio facial tanto en su trayecto intracraneal, óseo-temporal y extra craneal.⁶

La conservación del VII par es un verdadero reto incluso para el cirujano con más experiencia y por lo tanto, la utilización de la monitorización neurofisiológica intraoperatoria es de gran valor sobre todo teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos la anatomía se va a encontrar distorsionada debido al desplazamiento de las estructuras vecinas.

¹Residente Neurología Clínica Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central

²Residente Neurocirugía Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central

³Teniente Coronel EJC Neurocirujano: Jefe de Servicio de Neurocirugía Hospital Militar Central

⁴Neurólogo Clínico, Neurofisiólogo, Servicio Neurología Hospital Militar Central

Correspondencia

Luisa Fernanda Guzmán Molano, MD.

Luisafer4@hotmail.com

Dirección postal: Servicio de Neurología. Tr 3 # 49-00 Hospital Militar Central
Bogotá D.C, Colombia.

Anatomía del nervio facial

El nervio facial es un nervio mixto con componente motor y sensitivo. Las fibras motoras inervan toda la musculatura facial, el músculo estapedio, el músculo estilihiodeo y el vientre posterior del músculo digástrico. La parte sensitiva comprende el gusto de los dos tercios anteriores de la lengua y junto con las fibras parasimpáticas ingresan a través del nervio intermedio o de Wrisberg.⁷

El núcleo motor del nervio facial se localiza en el tegmentum caudal pontino, medial al núcleo espinal del nervio trigémino y anterolateral al núcleo del VI par. Las fibras intrapontinas se van dorsal y rostralmente hasta el nivel del núcleo del VI par donde lo rodean, formando la rodilla o colículo del facial, posteriormente, se dirige ventral, lateral y caudalmente en el puente hasta emerger en la unión pontobulbar, en la región lateral.

Después de salir en la unión pontobulbar ventrolateral, la división motora y el nervio intermedio siguen lateralmente en el ángulo pontocerebeloso junto con el VIII par craneal, en un trayecto de aproximadamente 23 a 24mm hasta llegar al meato auditivo, en donde ingresan localizándose en la región superior y anterior al VIII par craneal. Posteriormente, cruza al hueso temporal en sus segmentos meatal, laberíntico, timpánico y mastoideo, para salir por el agujero estilomasoideo. Después, cruza la parótida de posterior a anterior. A nivel de la rama posterior de la mandíbula se divide en dos ramas: la superior o temporal y la inferior o cervicofacial. La superior se extiende hacia arriba y adelante e inerva, entre otros, a los músculos frontal, orbicular de los párpados y superciliar. La inferior inerva, entre otros, el músculo orbicular de los labios, el buccinador, el cutáneo del cuello y músculos de la nariz.⁷

Aspectos técnicos de la monitorización

Los objetivos principales de la monitorización intraoperatoria del nervio facial son la identificación precisa del nervio y la detección de una posible lesión. Para esto se requiere la adecuada utilización de técnicas neurofisiológicas en un ambiente quirúrgico con múltiples interferencias eléctricas, donde es difícil, en tiempo real, establecer una descarga anormal en la monitorización o un falso registro.¹ Antes del procedimiento quirúrgico deben realizarse velocidades de neuroconducción y electromiografía del nervio facial para verificar si existe o no compromiso previo y para su comparación con las realizadas de forma postquirúrgica. Algunos autores mencionan además la realización de forma complementaria de reflejo de parpadeo.

La monitorización del nervio facial se utiliza en:

- Tumores en ángulo pontocerebeloso (Meningiomas, schwannomas)
- Espasmo Hemifacial
- Cirugía del glomus timpánico
- Neurectomía vestibular (enfermedad de Menière)

- Cirugía de neoplasias del hueso temporal y de hemangioblastomas
- Paroidectomía
- Cirugía funcional del cuello⁸

Consideraciones anestésicas

Las velocidades de neuroconducción y la electromiografía, diferente a los potenciales evocados corticales, no son afectadas por los esquemas anestésicos comunes. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el uso de cualquier tipo de relajantes musculares pueden interferir con la respuesta electromiográfica debido al bloqueo de la unión neuromuscular. Por ello, puede utilizarse agentes de corta acción como la succinilcolina para la intubación, pero durante el resto de monitorización no se recomienda el uso de estos agentes relajantes.⁸

Montaje

Los electrodos de aguja deben ser colocados transcutáneamente en los músculos orbicularis oculis, nasalis y orbicularis oris. El electrodo de referencia es ubicado en el mentón y la tierra en la región frontal. Estas zonas deben ser limpiadas con alcohol y debe utilizarse gel o pasta conductora.⁹ Si se desea, pueden realizarse diferentes montajes para monitorizar otros músculos inervados por nervios diferentes al facial (masetero, trapecio) que pueden ser utilizados como control; lo importante es contar con el equipo (software) necesario para monitorización simultánea (multicanal) o tener de forma rápida y accesible los cables de los electrodos para hacer los respectivos cambios en los canales.

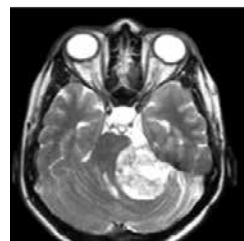


Imagen 1

Paciente de 40 años con historia de cefalea y vértigo, examen neurológico normal, con diagnóstico de Schwannoma del octavo par izquierdo. Velocidades de neuroconducción de nervio facial izquierdo preoperatorias normales.

Aspectos neurofisiológicos de la monitorización

Velocidades de neuroconducción

Para la realización de las velocidades de neuroconducción es fundamental contar con un estimulador que

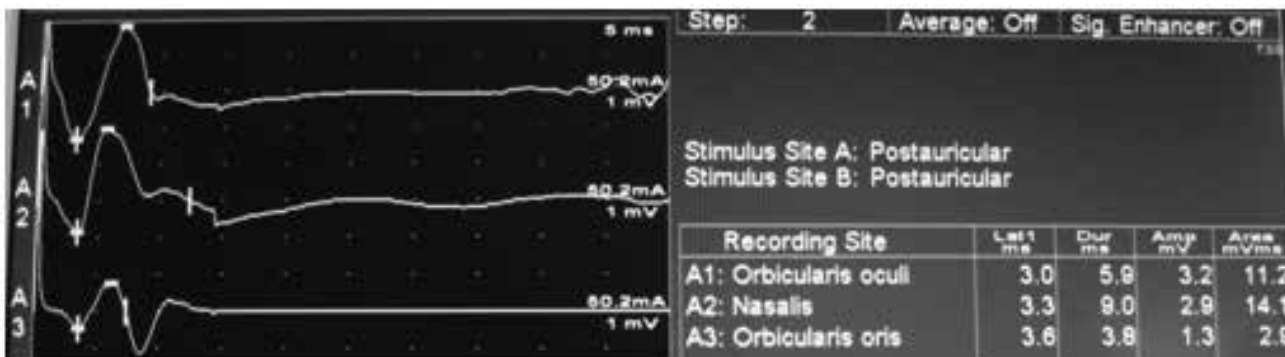


Imagen 2: Velocidades de conducción motoras de nervio facial izquierdo (Orbicularis oculi, nasalis y orbicularis oris) perioperatorias.



Imagen 3: Velocidades de conducción motoras de nervio facial izquierdo (Orbicularis oculi, nasalis y orbicularis oris) postoperatorias

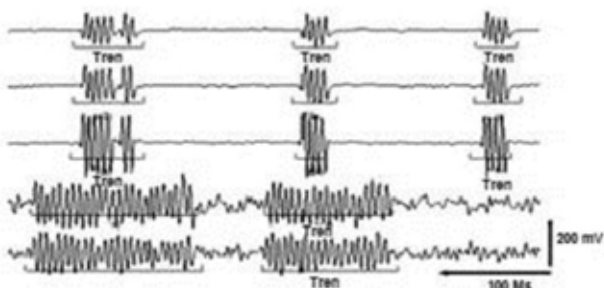


Imagen 4: Actividad en trenes se trata de una actividad de larga duración, asincrónica que surge por un compromiso mayor del nervio con un sonido característico de palomitas de maíz

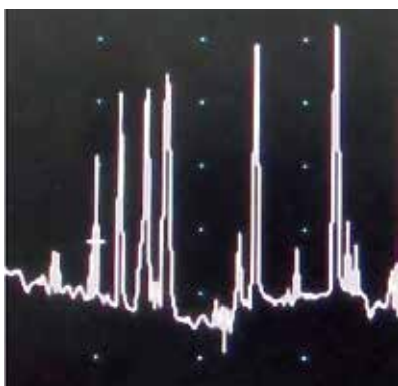


Imagen 5: Electromiografía intraoperatoria (amplitud 100uV, duración 10ms). Muestra la presencia de actividad en salvas "burst" durante tracción del nervio.

pueda ser precisamente controlado para voltajes de bajo nivel. Este tipo de monitorización se realiza para la localización del nervio previa a la resección del tumor y de forma intermitente durante la disección del tumor. Se aplican voltajes bajos desde 0.05mA con incrementos de 0.05mA hasta obtenerse un potencial. La amplitud del potencial obtenida con el mínimo de voltaje se utiliza como predictor postoperatorio de funcionalidad.⁹

Electromiografía

La mejor forma en tiempo real de monitorización del nervio facial es la electromiografía continua.¹⁰ La presencia de actividad neurotóxica secundaria al daño del nervio puede ser escuchada y visualizada fácilmente. Existen dos tipos principales de descargas:

- Actividad "burst" o en salvas (tipo fásica): se trata de una actividad de corta duración de potenciales de unidad motora y se deben manipulación directa del nervio como disección cercana, retracción, uso de electrocauterio, laser y aspiración. En general no se correlacionan con daño permanente del nervio y advierten al cirujano durante el abordaje.
- Actividad en trenes (tipo tónica): se trata de una actividad de larga duración, asincrónica que surge por un compromiso mayor del nervio Su sonido característico es de palomitas de maíz explotando o



Imagen 6: Electromiografía intraoperatoria (amplitud 100uV, duración 10ms). Muestra la presencia de actividad en trenes “train” solo durante 5 segundos (visualizados: 200mseg) en todo el evento quirúrgico

de ametralladora. Existen de diversas frecuencias y amplitudes. Se ha descrito el patrón sinusoidal, de alta frecuencia y apariencia homogénea, como el patrón más sensible y específico para afectación postquirúrgica.⁹ Recientemente se ha medido el tiempo total de aparición de trenes como un factor predictor de daño postquirúrgico.¹¹

Consideraciones especiales

Artefactos

Existen diversas causas, diferentes a la actividad muscular, que pueden producir cambios en el equipo de registro tanto visuales como auditivos. Es necesario conocer su probable origen y diferenciarlos de una actividad verdadera. Dentro de estos se encuentran el electrocauterio, la succión y los laser. Durante su uso se encuentra generalmente actividad de gran amplitud. Existen otros artefactos que son más difíciles de diferenciar de una actividad muscular verdadera al generar potenciales de baja amplitud, como el roce entre los instrumentos quirúrgicos; sin embargo, el sonido es una buena forma de diferenciarlos al producir un sonido más “crepitante.”¹

Resultados postoperatorios

En la mayoría de los casos el nervio facial puede ser conservado anatómicamente. Sin embargo, entre 20-70% de los pacientes pueden presentar déficit funcional. Varios estudios han comparado los resultados postoperatorios en la función del nervio facial con o sin monitorización intraoperatoria. Uno de los estudios clásicos es el de Harner y colaboradores,¹² quienes reportaron los resultados de 91 pacientes llevados a resección de neurinoma del acústico encontrando a los 3 meses del postoperatorio una escala funcional House-Brackmann Grado I en el 43% de los pacientes monitorizados versus 20% de los no monitorizados y Grado VI en el 15% de los monitorizados versus 35% de los no monitorizados. Al año, 45% de los pacientes monitorizados versus el 27% de los no monitorizados no presentaban ningún déficit. Leonetti y colaboradores¹³ compararon 23 pacientes no monitorizados versus 15 pacientes monitorizados en cirugía de base de cráneo encontrando una escala funcional de House Grado V o VI en el 48% de los pacientes no monitorizados versus ningún paciente en los monitorizados, con 80% de estos con escala House Grado I o II.

Se ha discutido como posible factor de confusión de estos estudios, el hecho de que muchos de los casos no monitorizados descritos fueron operados antes que los casos monitorizados y que esto correspondía simplemente a la experiencia adquirida por el cirujano, con una mejor técnica quirúrgica. Sin embargo, se considera que parte de la mejoría en la técnica quirúrgica se debe a la monitorización en sí, al estar más consciente de las posibles maniobras que conllevan a descargas anormales y a una mayor confianza al tener una monitorización en tiempo real.¹²

Conclusiones

La probabilidad de daño funcional del nervio facial en cirugías del ángulo ponto cerebeloso y base de cráneo es alta. Por ello, la monitorización intraoperatoria del nervio facial se considera hoy un procedimiento de rutina que provee un seguimiento en tiempo real de la integridad del nervio, permitiendo así una disminución en secuelas funcionales en los pacientes sometidos a este tipo de procedimientos. El abordaje de estos pacientes debe realizarse de forma integral entre Cirujano y Neurofisiólogo puesto que comparten el conocimiento a cerca de la neuroanatomía y neurofisiología necesarias para obtener mejores resultados.

Referencias

1. Yingling C, Gardi J. Intraoperative Monitoring of Facial and Cochlear nerves During Acoustic Neuroma Surgery. *Neurosurg Clin Am* 2008;19:289-315
2. Frazier CH. Intracranial division of auditory nerve for persistent aural vertigo. *Surg Gynecol Obstet* 1912; 15:524-529
3. Givré A, Olivecrona H. Surgical experience with acoustic neuroma. *J Neurosurg* 1949; 6: 396-407
4. Hurray J, Tomits CH. Experiences with total removal of tumours of the acoustic nerve. *J Neurosurg* 1965; 22: 127-135.
5. Delgado TE, Bucheit WA, Rosenholtz HR, Chrissian S. Intraoperative monitoring of facial muscle evoked responses obtained by intracranial stimulation of the facial nerve: a more accurate technique for facial nerve dissection. *Neurosurgery* 1979; 4: 418-421.
6. Yingling CD. Intraoperative monitoring of cranial nerve in skull base surgery. *Textbook of Neurology*. Mosby; 1994, p. 967-1002.

7. Brazis P. Localization in Clinical Neurology, Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007
8. Ingelmo I, Trapero J, Puig A, De Blas G, Regidor I, Leon J.M. Monitorización intraoperatoria del nervio facial: consideraciones anestésicas y neurofisiológicas. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim 2003; 50: 460-471.
9. Youssef S, Downes A. Intraoperative neurophysiological monitoring in vestibular schwannoma surgery: advances and clinical implications. Neursurg Focus 2009; 27(4)E9.
10. <http://www.asnm.org>
11. Prell J, Rachinger J, Scheller C, Strauss C, Rampp S. A Real-Time Monitoring System for the Facial Nerve. Neurosurgery 2010; 66: 1073-2010
12. Harner SG, Daube JR, Beatty CW, et al. Intraoperative monitoring of the facial nerve. Laryngoscope 1988;98:209-12.
13. Leonetti JP, Brackmann DE, Prass RL. Improved preservation of facial nerve function in the infratemporal approach to the skull base. Otolaryngol Head Neck Surg 1989;101:74-8.

Disfagia en el Paciente con Enfermedad Cerebrovascular.

Guillermo Antonio Orozco-Benavides,¹ Érika Fernanda Garrido-Barriga,² Víctor Ezequiel Paredes-González³

Resumen

La disfagia en el paciente con enfermedad cerebrovascular es un problema frecuente que se asocia con aumento de las tasas de neumonía, desnutrición, estancia hospitalaria y mortalidad. Se condujo una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y Biblioteca Cochrane sobre recomendaciones para la evaluación y manejo de la disfagia en el paciente con ictus. No existen lineamientos claros al respecto, pues la evidencia existente es de baja calidad. Datos emergentes sugieren que implementar un protocolo de detección temprana y manejo de la disfagia, mejora el pronóstico de estos pacientes. Son necesarios más estudios clínicos que proporcionen evidencia confiable para emitir recomendaciones válidas.

Palabras clave: Trastornos de deglución, enfermedad cerebrovascular, técnicas y procedimientos diagnósticos.

Abstract

Dysphagia in patients with cerebrovascular disease is a common problem that is associated with increased rates of pneumonia, malnutrition, hospital stay and mortality. A literature search was conducted in MEDLINE and Cochrane Library for recommendations for assessment and management of dysphagia in patients with stroke. Because the evidence is poor in quality, hence doubtful, there are no clear guidelines. Emerging data suggest that the implementation of a protocol for early screening and management of dysphagia improves the prognosis of these patients. Further studies are needed to provide reliable evidence to make valid recommendations.

Keywords: deglutition disorders, stroke, diagnostic techniques and procedures.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

Aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) aguda tienen disfagia. Los estudios que respaldan esto reportan incidencias de disfagia post-ictus (DPI) que varía considerablemente entre el 19% y 81%. La falta de uniformidad en los datos resulta de la diversidad de criterios utilizados para definir la disfagia y del tiempo transcurrido entre el inicio de la ECV y la evaluación.¹

De los pacientes que sobreviven, cerca del 70% de los casos de DPI se resuelven gradualmente en el transcurso de la primera semana.² Sin embargo, la disfagia es un marcador de mal pronóstico: en comparación con los pacientes sin disfagia, aquellos que la presentan tienen incrementos significativos en las tasas de neumonía, desnutrición, deshidratación, tiempo de estancia hospitalaria, discapacidad, costos de la atención, institucionalización al alta y mortalidad.^{3,4}

La evidencia disponible sobre el manejo de la DPI es limitada y contradictoria; las intervenciones actuales tienen una eficacia dudosa en el aumento de la supervivencia, prevención de complicaciones y en la obtención de un mejor desenlace funcional.⁵ Algunos estudios han sugerido que la implementación de un protocolo obligatorio de detección y tratamiento temprano de la disfagia mejoraría en alguna medida el pronóstico de las personas afectadas.⁶

Por medio de una revisión de la literatura, este artículo trata de contestar la pregunta: ¿Cómo evaluar y manejar la disfagia en un paciente con ictus? Se reseñan además algunos datos sobre la fisiopatología de la DPI, que pueden ser útiles al tomar decisiones en cuanto a la terapéutica de este problema.

Métodos

Se realizó una búsqueda por Internet en MEDLINE y Biblioteca Cochrane de documentos que aborden la fisiología

¹Médico, egresado del postgrado de Neurología, Universidad San Francisco de Quito, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

²Médica general.

³Médico tratante de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Correspondencia
Guillermo Orozco
Ciudadela Carlos Andrade Marín
Calles Servellón Urbina 56-117 y Antonio Arcos
Quito, Ecuador
Teléfono: (593-2) 2415543
Celular: 092924206
Email: orozco_guillermo@hotmail.com

patología, evaluación y manejo de la disfagia orofaríngea en pacientes adultos con ECV. Se incluyó para esto, meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios clínicos controlados, artículos de revisión y guías de práctica clínica, en inglés y español. Los términos de búsqueda, MeSH, fueron: trastornos de deglución (deglutition disorders), disfagia (dysphagia), accidente cerebrovascular (stroke), con los calificadores: diagnóstico (diagnosis), manejo (management), terapia (therapy) y rehabilitación (rehabilitation). Se revisó los artículos, extrayendo las conclusiones y recomendaciones. Se resumió en una síntesis narrativa.

Fisiopatología de la disfagia post-ictus

La DPI es una forma de disfagia orofaríngea, por lo tanto, las alteraciones en el tránsito del bolo alimenticio se producen durante su paso por la boca o faringe y son el resultado de debilidad, parálisis, alteración sensitiva, incoordinación o apraxia de las estructuras orales o faríngeas, ocasionadas por una lesión vascular encefálica aguda. Un déficit selectivo de la función cognitiva que afecte el inicio de la deglución, también puede estar implicado.⁷

La deglución normal se da en tres fases: la oral, que se inicia en forma voluntaria e incluye la masticación, salivación y la acción de labios y carrillos; en esta la lengua empuja el bolo alimenticio contra el paladar, dirigiéndolo hacia la faringe. El estímulo de los pilares amigdalinos inicia la segunda fase, la fase faríngea, con las siguientes acciones reflejas:

- la elevación del paladar blando que ocluye las coanas;
- el desplazamiento laríngeo antero-superior, inclinación epiglótica, aducción de las cuerdas vocales y apnea,
- el peristaltismo faríngeo que hace avanzar el bolo hacia el esófago, y
- la relajación del esfínter esofágico superior. La última fase, también llamada esofágica, abarca el transporte del bolo hacia el estómago. Los impulsos aferentes y eferentes que hacen posible la deglución son transportados por los nervios craneales V, VII, IX, X y XII.⁸

Los músculos faríngeos y laríngeos que participan en la deglución, además de la lengua están representados bilateralmente en la corteza frontal motora. Su sitio, según los estudios de tomografía por emisión de positrones, se localiza en la parte inferior del surco pre-central, próximo a las áreas del habla y de los músculos faciales y lejos del córtex que controla los miembros.^{2,9} Esta representación cortical tiene las siguientes particularidades: es asimétrica (existe un hemisferio dominante), ambos hemisferios son interdependientes y los músculos de la deglución reciben inervación bilateral. Es importante recalcar que, el hemisferio dominante para la deglución no necesariamente corresponde a la lateralidad determinada por la

mano dominante.¹⁰ Esta bilateralidad asimétrica explica por qué la mitad, aproximadamente, de los pacientes con ictus tienen disfagia.

Se han identificado otras zonas posiblemente relacionadas con la deglución, como son el área motora suplementaria, la corteza cingulada anterior, la ínsula derecha, el putamen y el hemisferio cerebeloso izquierdo. En el tronco encefálico, la deglución está regulada por generadores de patrones de movimientos secuenciales, localizados en la formación reticular del bulbo raquídeo; estos centros se proyectan al núcleo ambiguo y al núcleo dorsal motor del vago, que controla la salida hacia la musculatura faríngea.⁹

La lesión cerebral producida por una ECV, puede provocar alteraciones en uno o múltiples procesos de la deglución, resultando en¹:

- Interrupción del control voluntario de la masticación y del transporte del bolo durante la fase oral, por debilidad masticatoria, lingual o por apraxia bucofacial.
- Paresia facial, con oclusión labial inadecuada, derramamiento de comida, acumulación de restos entre el carrillo y la encía, y disminución de la eficiencia masticatoria.
- Debilidad o incoordinación de la musculatura faríngea, que altera la capacidad para propulsar el bolo.
- Alteraciones sensitivas de las estructuras orales o faríngeas, que interrumpen la vía aferente del reflejo deglutorio, afectando la coordinación entre el inicio de los distintos componentes del reflejo.
- Disminución de la excursión laríngea por debilidad, con inclinación epiglótica deficiente y cierre glótico incompleto.
- Compromiso de la función cognitiva con déficit selectivo de atención o concentración que pueden afectar el inicio de la deglución.
- Relajación cricofaríngea incompleta.

Se ha reportado disfagia en pacientes con ECV de localización tanto supra como infratentorial. En los casos con ictus de localización supratentorial, la disfagia puede presentarse por la lesión de uno o ambos hemisferios; sin embargo la mayor incidencia de disfagia ocurre por lesiones infratentoriales, específicamente por lesiones del tronco cerebral, más que por lesiones supratentoriales. Las lesiones cerebelosas pueden producir, al igual, casos de disfagia.^{11,1}

De acuerdo a la topografía lesional, se han descrito patrones específicos de déficit deglutorio: el déficit de atención se relaciona con el infarto a nivel parieto-temporal en cualquier lado; la apraxia bucofacial con el infarto parieto-temporal izquierdo; y la alteración en la relajación del esfínter esofágico superior con infartos a

nivel bulbar lateral.¹² Las lesiones corticobulbares bilaterales también se relacionan con disfagia, como sucede en el síndrome pseudobulbar que incluye a su vez disartria e incontinencia emocional.¹³

La naturaleza transitoria de la disfagia en la mayor parte de los pacientes con ECV, se explica tentativamente por un fenómeno de compensación. Debido a que ambos hemisferios cerebrales son necesarios para deglutir; cuando se lesiona uno de ellos, especialmente el dominante, puede sobrevenir disfagia. Ésta, se resuelve generalmente en un periodo relativamente corto, cuando el hemisferio sano se hace cargo de suplir las funciones del afectado, pues los músculos deglutorios tienen inervación bilateral. El hecho que, la disfagia es más frecuente y de peor pronóstico en pacientes con lesiones hemisféricas bilaterales, se explicaría también por este mecanismo.¹⁰

Posiblemente, algunos cambios seniles predisponen al anciano a la disfagia posterior a una ECV. Entre los cambios que ocurren están, la debilidad masticatoria/lingual, la dentición pobre y una disminución de la producción salival. El anciano con ictus puede ser incapaz de compensar estos cambios y esto puede explicar porque la edad avanzada (> 70 a) es un factor de riesgo para DPI. Por otra parte, ocurren cambios sutiles en la coordinación respiración-deglución con la edad. Los cambios pueden ser mecanismos protectores compensatorios más que el resultado de una reducción en la movilidad muscular o tiempos de reacción, y no ser indicativos de deterioro. Atribuir erróneamente los cambios relacionados con el envejecimiento fisiológico a enfermedad, afecta el cuidado del paciente y el uso de recursos.¹⁴ Otros predictores de disfagia post ictus, independiente de la edad son: género masculino, ictus severo, ausencia del reflejo nauseoso, presencia de residuos orales, debilidad o asimetría palatina.¹⁵

La consecuencia más importante de la disfagia y que se relaciona con el desarrollo de neumonía es la aspiración. Ésta, se define como la entrada del material deglutido en la vía aérea rebasando el nivel de las cuerdas vocales. Hay que aclarar que no todos los pacientes con DPI tienen aspiración. La incidencia de neumonía por aspiración en pacientes con DPI es del 7% al 29%, siete veces mayor que en los pacientes sin disfagia¹⁰ y cuando aparece, triplica la mortalidad en el ictus. La aspiración implica una disfagia severa y se debe a oclusión deficiente de la vía aérea durante la deglución. Pueden suceder casos con aspiración silente, la cual se verifica cuando la neumonía no ha venido previamente acompañada de tos, asfixia, laringoespasmos, broncoespasmos o disfonía. Fenómeno bien documentado en el ictus.^{1,16}

Evaluación y manejo del paciente

El manejo de la DPI es un campo de incertidumbre, ya que los ensayos clínicos disponibles adolecen de problemas metodológicos, gran heterogeneidad de trata-

mientos y desenlaces medidos; por lo que las prácticas actuales, si bien se sustentan en criterios razonables de plausibilidad biológica y en la opinión clínica mayoritaria, no están respaldadas por evidencia de buena calidad.^{17,18}

A continuación se presentan recomendaciones tomadas de guías actuales y de otras fuentes bibliográficas que se citan.

Conducta ante un paciente con disfagia post-ictus

El manejo de la disfagia post-ictus comienza con la evaluación. Se debe examinar la deglución de todos los pacientes que ingresan con ECV aguda, antes de la administración de cualquier fluido, alimento o medicación oral.^{19,20} Para una correcta examinación, se emplea una prueba a la cabecera del paciente que tiene como objetivo estimar el riesgo de aspiración y determinar la factibilidad de una alimentación oral.

Existen varias pruebas de tamizaje inicial de la disfagia-aspiración en el ictus y aunque son no invasivas, baratas y dan resultados reproducibles, su sensibilidad y especificidad no son óptimas, por lo que no existe acuerdo en su utilización.^{21,22,23} Se debe evaluar no solo la deglución de agua,¹⁹ sino también los fluidos espesos y comidas sólidas.²¹ A pesar de la falta de lineamientos claros, se debe tomar en cuenta lo siguiente^{19,20}:

- Las pruebas de tamizaje se aplican a pacientes con buen nivel de conciencia, que pueden mantenerse en una posición apropiada y colaborar con el test.
- Los datos que alertan sobre la posible presencia de disfagia/aspiración son: cierre orolabial incompleto (paresia facial), anomalías de nervios craneales bajos (movimiento asimétrico del paladar blando, disartria, disfonía, debilidad lingual, reflejo nauseoso ausente), imposibilidad de toser voluntariamente, e ictus severo. Un 40% de pacientes con aspiración comprobada por videofluoroscopia tiene un reflejo nauseoso normal.
- Durante las degluciones de prueba; la tos, dificultad respiratoria, laringoespasmos o disfonía sugieren aspiración mas no la prueban.
- Hay pacientes que aspiran de forma silente.
- Cuando la impresión global sugiere que el paciente aspira, debe considerarse el NPO (nulla per os, nada por vía oral), colocar una sonda nasogástrica/nasoenteral (SNG/NE), solicitar una evaluación por el especialista en deglución (usualmente el terapeuta del lenguaje o fonaudiólogo) y una valoración instrumental.
- La hidratación y nutrición del paciente disfágico, sea por vía oral o enteral (SNG/NE/gastrostomía), debe iniciarse dentro de las primeras 24h, a menos que exista una contraindicación para ello. Debe mencionarse que la alimentación enteral temprana del paciente con DPI

redujo sustancialmente la mortalidad temprana post-ictus, no obstante incrementó la proporción de sobrevivientes con funcionalidad pobre.²⁴

- Los pacientes que superen exitosamente el tamizaje inicial pueden recibir una dieta normal con vigilancia por 48 horas; si durante este lapso hay problemas con la cantidad o facilidad de la ingesta oral, el estatus respiratorio se deteriora o, si quedan muchos residuos orales, debe considerarse la suspensión de la ingesta, la modificación de la consistencia del alimento y la referencia al especialista en deglución para un estudio detallado.
- Las evaluaciones deben repetirse diariamente.
- Es recomendable efectuar una evaluación nutricional al ingreso y semanalmente, los pacientes que estén en riesgo de desnutrición deben recibir asesoría nutricional y monitoreo continuo.
- Considerar la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) si el paciente no tolera o tiene contraindicaciones para la SNG/NE o, si requiere alimentación enteral por periodos prolongados. El momento exacto para colocar la GEP no está definido y hay que tomar en cuenta que la DPI resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes en la primeras dos a tres semanas; por lo que, deba diferirse para después de ese lapso, probablemente. En un estudio multicéntrico y randomizado, de 321 pacientes, asignados a recibir tempranamente nutrición por SNG/NE o GEP, se encontró que la alimentación por SNG/NE se asoció a un mejor estado funcional durante las primeras 2 a 3 semanas del ictus en comparación con el grupo GEP; este hallazgo no respalda la práctica temprana del mismo.²⁴

En consecuencia, comparando la alimentación por SNG versus GEP se pueden resumir lo siguiente.^{19,25,26}

- Ventajas de la GEP: permite administrar más calorías, provee de mayor comodidad al paciente y las enfermeras, da como resultado un mejor estado nutricional, requiere menos cuidados, y no se sale ni se obstruye con tanta facilidad, es más cosmética.

- Desventajas de la GEP: la colocación requiere un procedimiento quirúrgico con riesgo de infección del sitio quirúrgico y peritonitis, su colocación puede perjudicar la funcionalidad del paciente en las primeras 3 semanas después del ictus según los datos de un estudio clínico grande.²⁴

- Ventajas de la SNG/NE: mayor facilidad en la colocación y retiro de la sonda, el procedimiento de colocación entraña poco riesgo, y se asocia con mejor funcionalidad en las 3 primeras semanas luego del ictus.

- Desventajas de la SNG/NE: incomodidad permanente para el enfermo, no es cosmética, aumenta el reflujo gastroesofágico, puede producir sinusitis y epistaxis; su menor calibre hace que se obstruya con frecuencia o no permite

administrar las calorías prescritas, finalmente requiere de varias inserciones por obstrucción o salida accidental.

Ni la GEP ni la SNG/NE elimina el riesgo de neumonía por aspiración. La SNG/SNE y la GEP se asocian, a su vez, con incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.²⁴

Otras intervenciones terapéuticas que pueden considerarse.

Miotomía cricofaríngea

Esta intervención reduce el tono de reposo y la resistencia al flujo a través del esfínter esofágico superior; según evidencia de baja calidad, produce una respuesta favorable en un 63% de casos de disfagia neurógena. Una revisión sistemática concluyó que los datos disponibles no soportan la recomendación para esta forma de disfagia y que no hay guías claras para la selección preoperatoria de los pacientes.¹⁷

Fisioterapia

Tiene como objetivo facilitar el flujo del bolo alimenticio y minimizar la aspiración mediante:

1. modificaciones en la forma del tracto digestivo superior,
2. mejoramiento de la acción de grupos musculares débiles,
3. utilización óptima de las fuerzas gravitacionales,
4. facilitación de los movimientos reflejos de la faringe, y
5. modificaciones en la consistencia del alimento.

Estos objetivos, se tratan de lograr por medio de cambios posturales, degluciones esforzadas y estimulación sensorial de la orofaringe. La mayor parte de estas estrategias requieren de una función cognitiva preservada, pues el paciente debe entender y colaborar con su realización; en el desarrollo de estas maniobras ha influido mucho el estudio videofluoroscópico de la deglución, ya que esta identifica el proceso disfuncional, sugiere la maniobra más adecuada y puede valorar su efecto correctivo. Desgraciadamente, a pesar de tener una plausibilidad biológica aceptable y fundamentada, la evidencia que respalda la eficacia de estas terapias es de baja calidad; no obstante, la Asociación Gastroenterológica Americana las recomienda, pues son sencillas, económicas, revisten poco riesgo y hasta el momento nadie ha logrado demostrar convincentemente que no tengan utilidad.¹⁷

La estimulación sensorial de los pilares fauciales anteriores desencadena contracciones faríngeas deglutorias, que pueden ser útiles en la DPI. Se han utilizado estímulos táctiles-térmicos con una sonda metálica fría, y estimulación gustativa con sabores intensos (ácidos por ejemplo).¹⁷ Un estudio clínico no randomizado comparó la eficacia de la estimulación eléctrica transcutánea mediante electrodos situados en la piel del cuello, contra la estimula-

ción táctil-térmica de los pilares fauciales. Para ello, se usó un score que puntuaba la función deglutoria y así valorar los efectos del tratamiento. La estimulación eléctrica dio mejores resultados que la estimulación táctil-térmica.²⁷

Otro estudio randomizado, controlado examinó el efecto de la modificación de la consistencia del alimento en la incidencia de neumonía en 66 pacientes de un centro de cuidado crónico, con antecedentes de ictus, disfagia y neumonía previa, alimentados oralmente. Los pacientes recibieron los purés de costumbre y fluidos no alterados (grupo control), versus una dieta suave con fluidos espesados (grupo de tratamiento). Después de 6 meses, hubo una reducción del 80% en los episodios de neumonía en el grupo que recibió la dieta suave con líquidos espesados. Los resultados sugirieron un beneficio a partir de una modificación dietética simple con respecto a una complicación con alta mortalidad.

Descontaminación selectiva del tracto digestivo superior

Un ensayo prospectivo, randomizado, controlado, doble ciego de 203 pacientes con ictus agudo asignados recibir un gel oral tópico descontaminante (que contenía colistina, polimixina E, anfotericina B) 4 veces al día o placebo por tres semanas; reveló que la tasa de neumonía en el grupo de tratamiento fue 0.9% y en el grupo placebo 7%, ($p=0.02$). Si bien redujo los episodios de neumonía, no produjo diferencias en la mortalidad.²⁸

Otra revisión sistemática de estudios clínicos, controlados y randomizados que comparaban la acupuntura iniciada dentro de los 30 primeros días del ictus contra placebo, concluyó que no hay evidencia suficiente para respaldar su eficacia. Los desenlaces evaluados fueron: recuperación de la alimentación normal, mortalidad, deterioro, discapacidad, estancia hospitalaria, calidad de vida, neumonía por aspiración y mediciones nutricionales.²⁹

Evaluaciones instrumentales de la disfagia en el ictus

Videofluoroscopia o deglución de bario modificada

Se trata de una fluoroscopia en proyección lateral de la deglución con material contrastado, grabada en video para revisarla varias veces y a menor velocidad, si es necesario; que permite identificar: la incapacidad o retardo en la iniciación de la fase faríngea (es el hallazgo más frecuente), la aspiración, regurgitación nasofaríngea, la existencia de residuo faríngeo, la eficacia de las medidas terapéuticas indicadas (ya sean estas modificaciones dietéticas, posturas especiales o maniobras de deglución); con todo, no permite cuantificar las fuerzas contráctiles ni presiones.¹⁷

Evaluación endoscópica con fibra óptica de deglución o naso-endoscopia

En esta evaluación, un video-endoscopio de fibra óptica se pasa trans-nasalmente, permitiendo la visualiza-

ción de la cavidad oral, nasofaringe, hipofaringe y laringe. La evaluación de la deglución puede ser hecha con alimentos o líquidos contrastados. Este procedimiento permite la identificación de la incapacidad o retardo en la iniciación de la fase faríngea y la existencia de residuos en la cavidad faríngea luego de la deglución. Aunque no se puede ver directamente la aspiración, las secreciones orofaríngeas acumuladas, la inundación de los senos piriformes/valléculas y la tinción de la vía aérea subglótica ofrecen evidencia indirecta. La sensibilidad faríngea se puede probar usando un pulso discreto de aire frío como estímulo para evocar el cierre glótico, con esta técnica se ha demostrado una reducción en la sensibilidad hipofaríngea en las víctimas de ictus.¹⁷

Manometría

Este examen se hace a través de la colocación de una sonda manométrica introducida trans-nasalmente para la cuantificación de la fuerza de contracción faríngea, la integridad de la relajación del esfínter esofágico superior y la relación temporal entre ellos. La manometría faríngea es técnicamente más compleja que la esofágica; por sí sola, ofrece poca información, además a veces es imposible estar seguro de la localización del sensor de presión con respecto a las estructuras faríngeas, en un instante dado, por los movimientos de la deglución.¹⁷

Manofluorografía

La manometría efectuada concurrentemente con la videofluoroscopia permite correlacionar los eventos fluoroscópicos con los datos manométricos, vence las debilidades de la manometría sola y permite caracterizar mejor el trastorno de la deglución.¹⁷

Oximetría con la deglución

Se ha sugerido que la aspiración causa una broncoconstricción refleja con un desbalance en la ventilación-perfusión, produciendo hipoxia y desaturación. La desaturación de oxígeno durante la deglución puede ser predictiva de aspiración (sensibilidad 73% a 87%; especificidad 39% a 87%) pero es más útil en combinación con otras pruebas de cabecera que por sí sola.²¹

¿Influye de alguna manera el diagnóstico temprano de la disfagia en el curso del tratamiento y en los desenlaces del paciente?

Hay evidencia emergente que sugiere que el tamizaje obligatorio de la disfagia/aspiración en los pacientes con ictus disminuye el riesgo de neumonía, la estancia hospitalaria y los costos de la atención.¹ Un estudio prospectivo multicéntrico de 2532 pacientes, encontró que las tasas de neumonía en sitios con y sin tamizaje formal de disfagia fueron 2.4 y 5.4 % respectivamente ($p=0.0016$).³⁰

Referencias

1. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36:2756-2763.
2. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:236-241.
3. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe D. A long-term outcome after stroke: does dysphagia matter? *Age Ageing* 2007; 36:90-94.
4. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *J Rehabil Med* 2009; 41:707-713.
5. Bath PM, Bath HF, Smithard D. Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD000323. DOI: 10.1002/14651858.CD000323.pub4.
6. ECRI Health Technology Assessment Group. Diagnosis and treatment of swallowing disorders (dysphagia) in acute-care stroke patients. *Evid Rep Technol Assess* 1999;8:1-6.
7. Ertekin C, Aydogdu I, Tarlaci S, Turman AB, Kiylioglu N. Mechanisms of dysphagia in suprabulbar palsy with lacunar infarct. *Stroke* 2000; 31:1370-1376.
8. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 10ma ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p.878-879.
9. Pfeiffer RF. Disfagia neurógena. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurología Clínica*. 4ta ed. Madrid: Elsevier; 2005. p.170.
10. Singh, S Hamdy. Dysphagia in stroke patients. *Postgrad Med J* 2006; 82:383-391.
11. Gordon C, Langton HR, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *BMJ* 1987; 295:411-414.
12. Steinhagen V, Grossmann A, Benecke R, Walter U. Swallowing disturbance pattern relates to brain lesion location in acute stroke patients. *Stroke* 2009; 40; 1903-1906.
13. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principios de Neurología*. 6ta. Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p.426.
14. Leslie P, Drinnan MJ, Ford GA, Wilson JA. Swallow respiratory patterns and aging: Presbyphagia or Dysphagia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 Mar; 60(3):391-395.
15. Mann G, Hankey GJ. Initial clinical and demographic predictors of swallowing impairment following acute stroke. *Dysphagia* 2001; 16(3):208-215.
16. Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, Miller H, Tilston J. Risk factors for chest infection in acute stroke. A prospective cohort study. *Stroke* 2007; 38:2284-2291.
17. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA Technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116(2):455-478.
18. Foley N, Teasell R, Salter K, Kruger E, Martino R. Dysphagia treatment post stroke: a systematic review of randomized controlled trials. *Age Ageing* 2008; 37(3):258-264.
19. Adams HP, Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38; 1655-1711.
20. Swain S, Turner C, Tyrrell P, Guideline Development Group. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischemic attack: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337:a786.
21. Ramsey DJ, Smithard DG, Kalra L. Early assessments of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients. *Stroke* 2003; 34; 1252-1257.
22. Smithard DG, O'Neill PA, Park C, England R, Renwick DS, Wyatt R, et al. Can bedside assessment reliably exclude aspiration following acute stroke? *Age Ageing* 1998; 27:99-106.
23. Martino R, Pron G, Diamant N. Screening for oropharyngeal dysphagia in stroke: insufficient evidence for guidelines. *Dysphagia* 2000; 15(1):19-30.
24. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, Forbes J, on behalf of the FOOD Trial Collaboration. FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomized trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess* 2006; 10(2):1-120.
25. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA. A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006; 61(1):59-66.
26. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK. A randomized prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996; 312:13-16.
27. Freed ML, Freed L, Chatburn RL, Christian M. Electrical stimulation for swallowing disorders caused by stroke. *Respir Care* 2001; 46(5):466-474.
28. Gosney M, Martin MV, Wright AE. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke. *Age Ageing* 2006; 35:42-47.
29. Yue X, Liping W, Jinghua H, et al. Acupuncture for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD006076. DOI: 10.1002/14651858.CD006076.pub3.
30. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S and for the Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke* 2005; 36; 1972-1977.

Demencia y Parkinsonismo como Síntomas Iniciales en un Paciente con SIDA.

Fernando Alarcón,¹ Robert Salinas,¹ Mayra Morales²

Resumen

La demencia y parkinsonismo como síntomas iniciales de SIDA son infrecuentes. Presentamos un paciente de sexo masculino de 62 años de edad, con antecedentes de diabetes insulino – dependiente y consumo de drogas ilícitas, que inicio su cuadro clínico con demencia y parkinsonismo dos meses antes de fallecer.

Palabras clave: VIH, SIDA, demencia - parkinsonismo.

Abstract

Dementia and Parkinsonism as early symptoms of AIDS are infrequent. We report the case of a male patient 62 years old, with a history of diabetes - insulin dependent and illicit drug use, who began his symptomatology with dementia and parkinsonism two months before his death.

Key words: HIV, AIDS, dementia - parkinsonism.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

Cuarenta millones de personas en el mundo son portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹ La demencia por VIH en la actualidad se presenta hasta en 3% de casos en etapas tardías de la enfermedad evolucionando como una encefalitis sub-aguda o crónica.² Al inicio de la epidemia de VIH, antes del uso de la terapia antiretroviral altamente activa (TARAA) hasta 50% de pacientes presentaban signos de demencia al final de la enfermedad.³ El tratamiento combinado con drogas antirretrovirales ha disminuido significativamente la demencia⁴; sin embargo, se ha incrementado el número de pacientes que presentan algún grado de déficit cognitivo en etapas tardías de la enfermedad.^{3,5}

Presentamos un paciente con VIH que inició su cuadro clínico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con demencia y parkinsonismo.

Caso clínico

Hombre de 62 años de edad, con antecedentes de consumo de drogas ilícitas e historia de diabetes insulino-dependiente. Su cuadro neurológico inició 2 meses antes del ingreso al Departamento de Neurología del Hospital

Eugenio Espejo, con déficit en la atención, olvidos frecuentes, dificultad para reconocer algunos de sus familiares cercanos, descuido en su aseo personal y temblor de las 4 extremidades con dificultad para caminar. Su familia observó una conducta repetitiva para coleccionar vasos, a los que llenaba de agua y les distribuía por toda su casa. El paciente estuvo apático, abúlico, sin interés por el medio ambiente y con tendencia a llorar con facilidad. Un mes antes del ingreso presentó insomnio, soliloquios, pérdida del control de esfínteres vesical y anal, y deterioro gradual y progresivo de la marcha. Fue diagnosticado en otro centro con enfermedad de Parkinson y tratado con levodopa. Al ingreso al Departamento de Neurología el paciente estuvo agitado, delirante, respondía en forma imprecisa con monosílabos. En el examen físico se encontró temblor de reposo y de acción de las cuatro extremidades, rigidez y bradicinesia, ataxia de tronco y de extremidades, Babinski bilateral y signos de liberación frontal. Los test de micro ELISA y Western Blot fueron positivos para VIH. La RM cerebral simple y contrastada mostró atrofia cortico-subcortical e imagen hipo-hiperintensa en T1 y T2 en sustancia blanca subcortical posterior sin captación del medio de contraste (Figuras 1 y 2).

¹Servicio de Neurología Hospital Eugenio Espejo

²Universidad Central del Ecuador

Correspondencia

Dr. Fernando Alarcón

Jefe del Departamento de Neurología

Profesor de Neurología Hospital Eugenio Espejo

Av. Colombia s/n y Yaguachi

Quito, Ecuador

falarcn2000@hotmail.com

Telef: 2221202; 2503296

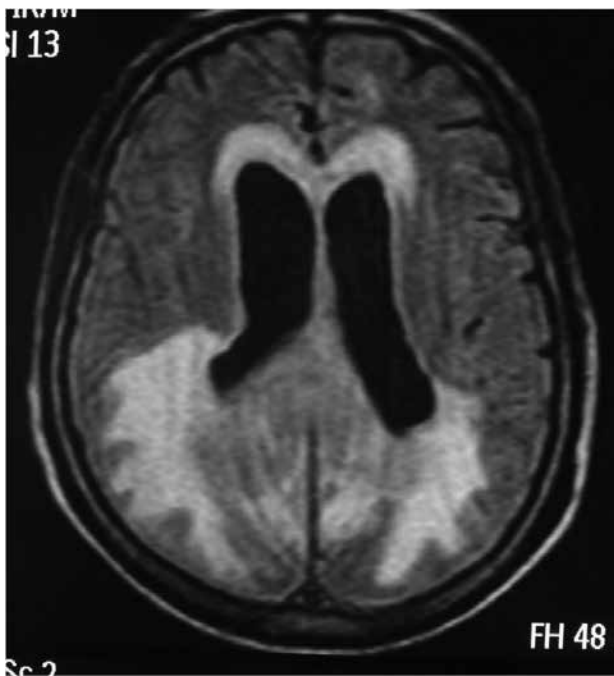


Figura 1. RMN T2: hiperintensidad de la sustancia blanca subcortical a nivel occipital y periventricular.



Figura 2. RMN T1 con contraste: atrofia cortico – subcortical con incremento de las cisuras y los ventrículos. Imagen hipodensa de sustancia blanca subcortical en regiones occipitales, sin captación de contraste.

El EEG mostró un patrón lento generalizado, con predominio de actividad theta. Durante la hospitalización el paciente presentó un deterioro rápidamente progresivo con imposibilidad para la marcha, mutismo y posición en flexión. Falleció once días después del ingreso.

Discusión

Después de la introducción de la terapia anti-retroviral altamente activa (TARAA) en el tratamiento de los pacientes con SIDA, se modificó la forma de presentación clínica de la demencia. De una demencia fatal con curso sub agudo–crónico que se presentaba en etapas tardías de la infección, a un déficit cognitivo de evolución crónica.^{2,3,5-10} Nuestro paciente inicio su cuadro clínico con demencia y parkinsonismo, que tuvieron evolución rápida, por lo que no pudo beneficiarse del tratamiento anti-retroviral.¹¹

El paciente inició su cuadro clínico con demencia y parkinsonismo, síntomas que son infrecuentes como presentación inicial de la infección por VIH.² La demencia en el VIH se presenta inicialmente con disminución en la atención, y en la concentración que interfiere en las actividades de la vida diaria. Los pacientes presentan disminución de la iniciativa, espontaneidad y alteración del lenguaje. Los movimientos son lentos con dificultad para los finos y rápidos³ con presencia de otros signos de parkinsonismo. Como en otros casos descritos en la literatura en nuestro paciente se encontró signos de liberación frontal, espasticidad, hiperreflexia, signo de Babinski, paraparesia que evoluciona a paraplejia e incontinencia de esfínteres.²

La demencia por VIH es de tipo subcortical y se caracteriza por deterioro cognitivo y trastornos del comportamiento.^{3,12} El VIH compromete en forma preferente a los ganglios de la base^{13,14} produciendo signos de parkinsonismo. Estudios experimentales en monos SIV infectados con VIH durante 2 meses mostraron una disminución de los niveles de dopamina hasta del 40% en el sistema nigroestriatal.¹³

En su patogenia el virus del VIH ingresa al sistema nervioso central en el interior de los macrófagos utilizando un mecanismo conocido como “caballo de Troya” evadiendo las barreras inmunológicas.^{4,9,15,16} El cuadro clínico depende de la respuesta inmune del huésped, y la cepa del virus,^{3,12} y no está relacionado con la carga viral. El virus se encuentra en mayor concentración en los ganglios de la base, especialmente en el globus pallidus. Adicionalmente se ha encontrado en la subcorteza y en la corteza frontal.¹⁵ En el tejido cerebral, el virus del VIH invade los astrocitos, constituyendo junto a la microglía sus reservorios.⁵ El daño neuronal podría estar relacionado con la producción de citoquinas y quimiocinas por la microglía y los astrocitos infectados.¹⁶⁻¹⁸ Se ha propuesto la apoptosis como un mecanismo de muerte neuronal.¹⁹

Las pruebas de rapidez psicomotriz son sensibles en etapas iniciales de la demencia.^{2,20} El análisis de LCR no es diagnóstico, sin embargo es importante realizarlo para descartar otras patologías neurológicas.²¹ La RM puede mostrar atrofia cerebral con incremento del tamaño de los ventrículos.³ En T2 se observa cambios de la intensidad parcheados y confluentes de la sustancia blanca, especialmente en regiones posteriores, con respeto de las fibras U subcorticales.^{3,22}

El cuadro clínico demencia-parkinsonismo de rápida evolución en un paciente joven o de edad mediana podría estar relacionada con VIH. El tratamiento con TARAA ha cambiado la historia natural de la demencia en pacientes con VIH mejorando significativamente su pronóstico.^{11,23}

Referencias

1. Reinvang I, Froland SS, Skripeland V. Prevalence of neuropsychological deficit in HIV infection. Incipient signs of AIDS dementia complex in patients with AIDS. *Acta neurologica Scandinavica*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1991 May;83(5):289-93.
2. Allan H. Ropper RHB. Principios de Neurología de Adams y Victor. 5 ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2007.
3. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol*. [Review]. 2007 Feb;27(1):86-92.
4. Aquaro S, Svicher V, Ronga L, Perno CF, Pollicita M. HIV-1-associated dementia during HAART therapy. Recent patents on CNS drug discovery. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 Jan;3(1):23-33.
5. Kaul M. HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Current opinion in neurology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2009 Jun;22(3):315-20.
6. Tozzi V, Balestra P, Serraino D, Bellagamba R, Corpolongo A, Piselli P, et al. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS research and human retroviruses*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Aug;21(8):706-13.
7. Tozzi V, Balestra P, Lorenzini P, Bellagamba R, Galgani S, Corpolongo A, et al. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *Journal of neurovirology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Jul;11(3):265-73.
8. Hardy DJ, Castellon SA, Hinkin CH. Perceptual span deficits in adults with HIV. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Jan;10(1):135-40.
9. Fischer-Smith T, Rappaport J. Evolving paradigms in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia. *Expert reviews in molecular medicine*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2005 Dec 2;7(27):1-26.
10. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *Journal of neuroimmunology*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2004 Dec;157(1-2):3-10.
11. Clifford DB. AIDS dementia. *Med Clin North Am*. 2002 May;86(3):537-50, vi.
12. Kaul M, Lipton SA. Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia. *Current HIV research*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2006 Jul;4(3):307-18.
13. Koutsilieri E, Sopper S, Scheller C, ter Meulen V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia. *Journal of neural transmission*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2002 May;109(5-6):767-75.
14. Berger JR, Arendt G. HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *Journal of psychopharmacology*. [Review]. 2000;14(3):214-21.
15. Wiley CA, Achim CL, Christopherson C, Kidane Y, Kwok S, Masliah E, et al. HIV mediates a productive infection of the brain. *AIDS*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1999 Oct 22;13(15):2055-9.
16. Ryan LA, Cotter RL, Zink WE, 2nd, Gendelman HE, Zheng J. Macrophages, chemokines and neuronal injury in HIV-1-associated dementia. *Cellular and molecular biology*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2002 Mar;48(2):137-50.
17. Pelle MT, Bazille C, Gray F. Neuropathology and HIV dementia. *Handbook of clinical neurology* / edited by PJ Vinken and GW Bruyn. [Review]. 2008;89:807-18.
18. Xiong H, Zeng YC, Lewis T, Zheng J, Persidsky Y, Gendelman HE. HIV-1 infected mononuclear phagocyte secretory products affect neuronal physiology leading to cellular demise: relevance for HIV-1-associated dementia. *Journal of neurovirology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2000 May;6 Suppl 1:S14-23.
19. Li W, Galey D, Mattson MP, Nath A. Molecular and cellular mechanisms of neuronal cell death in HIV dementia. *Neurotoxicity research*. [Review]. 2005 Oct;8(1-2):119-34.
20. Carey CL, Woods SP, Rippeth JD, Gonzalez R, Moore DJ, Marcotte TD, et al. Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment. *The Clinical neuropsychologist*. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 May;18(2):234-48.
21. Cysique LA, Brew BJ, Halman M, Catalan J, Sacktor N, Price RW, et al. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in highly active antiretroviral therapy-treated patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2005 Aug 1;39(4):426-9.

22. Avison MJ, Nath A, Berger JR. Understanding pathogenesis and treatment of HIV dementia: a role for magnetic resonance? Trends Neurosci. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2002 Sep;25(9):468-73.
23. Kobylecki C, Silverdale MA, Varma A, Dick JP, Kellett MW. HIV-associated Parkinsonism with levodopa-induced dyskinesia and response to highly-active antiretroviral therapy. Mov Disord. 2009 Dec 15;24(16):2441-2.



Revista Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

Revista Ecuatoriana de Neurología
FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

Edición
1. Contenido de la revista en este número: 11. Contenido de la revista.

Artículos Originales
12. [Title of article 12]
13. [Title of article 13]
14. [Title of article 14]
15. [Title of article 15]
16. [Title of article 16]
17. [Title of article 17]
18. [Title of article 18]
19. [Title of article 19]
20. [Title of article 20]
21. [Title of article 21]

Artículos de Revisión
22. [Title of article 22]
23. [Title of article 23]
24. [Title of article 24]
25. [Title of article 25]
26. [Title of article 26]
27. [Title of article 27]
28. [Title of article 28]
29. [Title of article 29]
30. [Title of article 30]
31. [Title of article 31]

Noticias de Última Hora
32. [Title of article 32]
33. [Title of article 33]
34. [Title of article 34]
35. [Title of article 35]
36. [Title of article 36]
37. [Title of article 37]

Indicadores de Impacto
38. [Title of article 38]
39. [Title of article 39]
40. [Title of article 40]
41. [Title of article 41]
42. [Title of article 42]

Indicadores de Impacto
43. [Title of article 43]
44. [Title of article 44]
45. [Title of article 45]
46. [Title of article 46]
47. [Title of article 47]

ANUNCIE EN LA SIGUIENTE EDICIÓN

Consulte espacios y tarifas a revecuatneurol@gmail.com

Enfermedad de Osler-Weber-Rendu y Neuroinfección: A Propósito de un Caso.

Patricio Emilio Abad,¹ Gonzalo Dueñas,² Alejandra Carrillo-Fierro³

Resumen

Paciente masculino de 68 años con diagnóstico de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) o Síndrome de Osler-Weber-Rendu quien fue transferido a la emergencia del Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, por alteración del estado de conciencia acompañada de alza térmica y rigidez nuchal. Estudios complementarios demostraron la presencia de un absceso cerebral temporal izquierdo con ventriculitis.

Palabras claves: THH, Síndrome de Osler-Weber-Rendu, Ventriculitis, absceso cerebral.

Abstract

A 68 years old man with a previous diagnostic of Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia (HHT) or Osler-Weber-Rendu Syndrome has been transferred to the emergency room of Metropolitano's Hospital of Quito because of altered mental status, fever and nuchal rigidity. Complementary studies reported images of ventriculitis and left temporal abscess.

Keywords: HHT, Osler-Weber-Rendu Syndrome, Ventriculitis, Cerebral abscess.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), también conocida como enfermedad de Osler-Weber-Rendu, fue descrita inicialmente por Sutton en 1864, pero fue Rendu en 1896 el primero en reconocerla como una entidad nosológica propia. Se trata de una enfermedad autosómica dominante del tejido fibrovascular. Su característica es la presencia de la clásica tríada de telangiectasias en piel y mucosas, epistaxis recurrente y espontánea e historia familiar de la enfermedad.^{1,2}

El objetivo de esta revisión es presentar un caso de THH en un paciente masculino de 68 años con epistaxis recurrentes y anemia crónica, así como varias manifestaciones cutáneas y que acude por un cuadro neurológico que se resuelve a un absceso cerebral temporal izquierdo asociado a ventriculitis. Este artículo trata de un síndrome raro y en el cual por desconocimiento muchas veces no se realizan los procedimientos suficientes para el tamizaje y controles posteriores de los individuos portadores del mismo. Una característica de este síndrome son las malformaciones arteriovenosas a nivel pulmonar, las mismas que con la sospecha oportuna pueden ser tratadas y de esta manera

prevenir sus complicaciones como son las embolias sépticas que pueden causar neuroinfección. Adicionalmente es necesario conocer que este tipo de malformaciones arteriovenosas deben ser sospechadas y descartadas mediante estudios complementarios en controles periódicos ya que su posibilidad de presentación aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad y no necesariamente el hecho de la ausencia de las mismas durante el primer examen des- carta que en el futuro se puedan desarrollar.

Reporte de caso

Paciente masculino odontólogo, diestro de 68 años, transferido de otra casa de salud por alteración del estado de conciencia en marzo del 2010. Once días antes de su ingreso inició con cefalea intensa fronto-parietal, opresiva, sin aura y sin causa aparente.

Hace 28 años fue diagnosticado de Síndrome de Osler-Weber-Rendu. Entre otros antecedentes patológicos de importancia presenta anemia crónica severa, hernia hiatal y úlcera péptica. Varios meses antes se detectó la presencia de focos sépticos dentales que aún estaban en tratamiento por odontólogo en su lugar de residencia, sin remisión completa del cuadro.

¹Servicio de Neurología del Hospital Metropolitano de Quito.

²Servicio de Radiología del Hospital Metropolitano de Quito.

³Residente de Medicina Interna de la Universidad Internacional del Ecuador, Quito.

Correspondencia

Alejandra Carrillo

Av. Colon 2269 y Ulloa. Edificio Fierro 4to piso, departamento 4 A.
Quito-Ecuador.

Email mc_sassa@yahoo.com

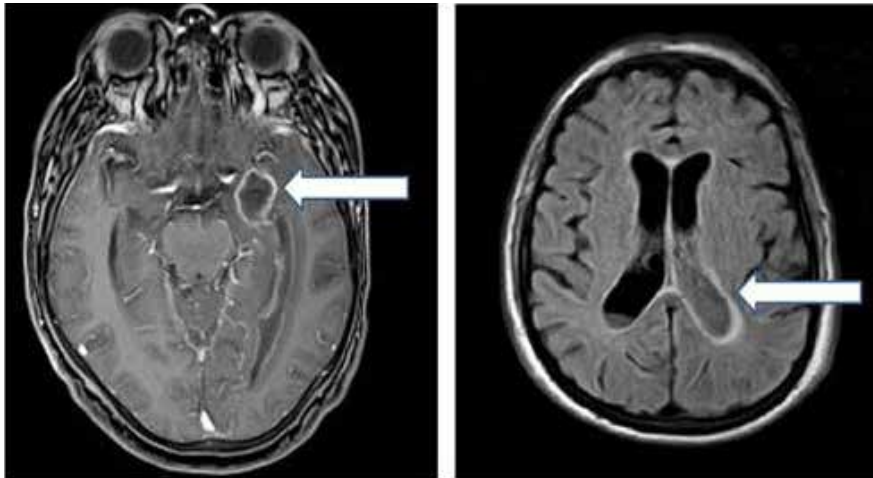


Figura 1. IRM axial T1 con contraste (Gd) y FLAIR, muestran una formación silviana izquierda con reforzamiento anular en relación con absceso y ocupación de los ventrículos laterales secundaria a endodermatitis.

En la primera casa de salud se recibió a un paciente en malas condiciones generales con alteración del estado de conciencia (estuporoso que fluctuaba con estados de agitación), febril, deshidratado, desorientado. Hemodinámicamente estable, no articula palabras, murmullo vesicular disminuido, y con escasos estertores basales. Se realizó una tomografía simple de cráneo que reporta una enfermedad cerebro vascular isquémica (ECV isquémica) de localización temporal izquierda anterior y una radiografía de tórax en donde se evidencia un infiltrado intersticial basal en ambos campos pulmonares por lo que se da un diagnóstico de ECV isquémico y de neumonía adquirida en la comunidad. Iniciaron hidratación parenteral, antibióticos (ceftriaxona y clindamicina). Pese al tratamiento su estado neurológico continuó deteriorándose, persistiendo febril por lo que se solicita transferencia a Quito.

En emergencia del Hospital Metropolitano de Quito se recibió un paciente estuporoso, semihidratado, desorientado, hemodinámicamente estable, febril con tempe-

ratura 39 grados centígrados y saturación de oxígeno de 77% con FiO₂ de 0.21. Piel pálida, con abundantes telangiectasias especialmente en cara y mucosa oral; pupilas 2mm hiporeactivas, piezas dentales en mal estado general. El examen físico reveló pulmones con murmullo vesicular disminuido especialmente del lado derecho, roncus y crepitantes bilaterales Corazón con soplo sistólico GIII/VI en foco mitral. Al examen neurológico se encontró un paciente confuso, agitado. Pares craneales normales. Funciones mentales superiores no valorables. Motricidad con masa y tono muscular adecuados para la edad, fuerza 5/5. Marcha, coordinación, sensibilidad superficial y profunda no valorables. Reflejos osteotendinosos 2/4. Rigidez nuchal, respuesta plantar extensora bilateral y Brudzinski positivo.

Los exámenes de ingreso revelan anemia microcítica hipocrómica. El resto de estudios de laboratorio estuvieron dentro de parámetros normales, incluyeron hemocultivos, urocultivo, mielocultivo, y HIV, los mismos que fueron negativos.

En la resonancia magnética de cerebro simple y contrastada reveló una imagen ovoidea con anillo hiperintenso postcontraste 27x16x23 mm temporal interno izquierdo, edema perilesional. Efecto de masa. Dilatación Ventrículo Lateral, hiperintensidad periventricular que sugiere empiema intraventricular asociada a absceso temporal izquierdo. (Fig. 1).

La punción lumbar reveló un líquido de color amarillo, turbio, hematíes menos de 1, leucocitos 6.500 células/mm³ con mononucleares 4% y PMN 96%, KOH negativo. Glucosa 10 mg/dl, proteínas 276 mg/dl, VDRL no reactivo.

Con estos hallazgos se decidió realizar un ecocardiograma transesofágico ante la sospecha de una endocarditis como fuente de una embolia séptica (Fig. 2), así como una tomografía simple y contrastada de tórax con el objetivo de descartar una MAV pulmonar por la frecuencia con la que aparece en este síndrome y que se rela-



Figura 2. En extremo distal de la valva anterior de válvula mitral hay una imagen filiforme de 6mm de movimiento independiente con 3 puntos refrigentes sugestivos de vegetación.

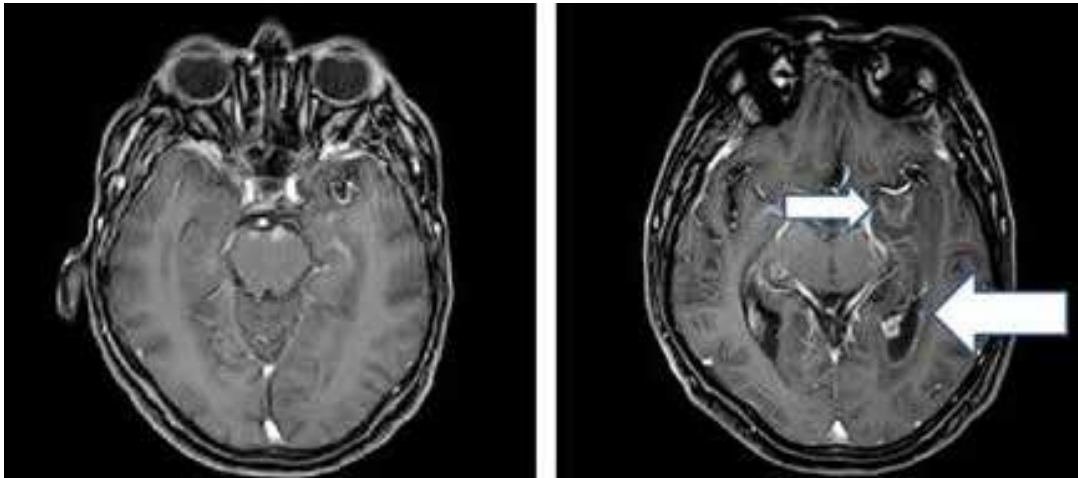


Figura 3. IRM axial T1 con contraste (Gd). Reforzamiento leptomeníngeo y endimario. Abscesos peritroncales.

ción con trombos sépticos responsables de neuroinfección; sin embargo, al momento aún no había evidencia de este tipo de malformación.

Con el diagnóstico de una neuroinfección, infección dental y posible endocarditis se decidió iniciar antibióticos intravenosos de amplio espectro: Meropenem dos gramos cada ocho horas, metronidazol quinientos miligramos cada seis horas, vancomicina un gramo cada doce horas, dexametasona tres miligramos cada ocho horas.

A los nueve días de hospitalización cuando el paciente ya estuvo más estable se realizó una radiografía panorámica de maxilar superior e inferior que demostró un absceso a nivel de dientes antero inferior molar 47 y premolar 35. Por lo que se sometió a raspado y alisado subgingival de las piezas dentales antes mencionadas.

Tras diez y seis días de antibiótico se realizó una resonancia nuclear simple y contrastada de cerebro que reveló una lesión temporo polar medial, con nódulo con reforzamiento homogéneo que mide 5.8 mm. Imagen compatible con gliosis. (Fig. 3).

El paciente tuvo una excelente recuperación de su estado neurológico, en estudios de imagen posteriores se evidencia disminución de las lesiones a nivel cerebral.

Discusión

La Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), conocida también como síndrome de Osler-Weber-Rendu se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante, sin embargo hay un 20% de casos que aparecen de manera espontánea. La incidencia de esta enfermedad es de 1 por 5.000 a 10.000 habitantes por año.¹

Es un desorden vascular que afecta genes que codifican para proteínas que modulan al factor de crecimiento de transformación (TGF)-b de las células del endotelio vascular.¹ Hay dos tipos principales de la enfermedad THH1 y THH2, siendo la primera mucho más severa induciendo mutaciones en el gen, ENG que codifica para la

proteína endoglina que se encuentra en el cromosoma 9q33, 34 y con un inicio más temprano de las manifestaciones clínicas como epistaxis, telangiectasias y mayor incidencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAV).² Por otro lado la THH² es inducida por mutaciones en el gen, ALK-1, que codifica el receptor parecido a la quinasa de activina y se ubica en el cromosoma 12q135.³

Cuando las MAV aparecen a nivel hepático o pulmonar se producen fistulas arteriovenosas que son las responsables de la mayor parte de manifestaciones clínicas y complicaciones de esta enfermedad, las cuales podrían prevenirse si estas MAV se detectaran y trataran tempranamente.¹

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, mediante los criterios de Curaçao, 2000:

Debe cumplir por lo menos 3 criterios y/o historia familiar (con un pariente de primer grado con THH). El diagnóstico puede ser este último criterio con cualquier de los otros criterios. Ver tabla 1.

Tabla 1.

Diagnóstico Clínico (Criterios Curaçao, 2000)
1. Epistaxis recurrentes
2. Telangiectasias múltiples en localizaciones típicas (dedos, labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales).
3. Lesiones viscerales, que incluyen: telangiectasias gastrointestinales (40%), pulmonares (30%), hepáticas (30%), cerebrales (5 a 11%), medulares.
4. Pariente de primer grado con THH con cualquier de los anteriores.
Diagnóstico Molecular y Genético
1. Test de la endoglina ALK1/ACVRL1 y Smad4 (confirma la enfermedad en parientes).
2. No se emplea si el diagnóstico clínico es definitivo.

Seguimiento clínico y tratamiento de complicaciones

El tratamiento irá dirigido para las principales complicaciones de la enfermedad ya que este es solo paliativo y depende de la severidad de la misma.⁴ (Ver tabla 2)

En el 2009 se publicó una guía internacional para determinar la efectividad de pruebas de Screening y tratamiento de las malformaciones arteriovenosas pulmonares. La selección para embolizar este tipo de malformación va a depender del diámetro de la arteria, este tipo de tratamiento se recomienda especialmente cuando es mayor a 3 mm, sin embargo no se descarta que con diámetros menores no ocurra una embolia paradójica. Se recomienda un seguimiento cada 6 a 12 meses después del tratamiento de embolización y luego una vez cada 3 años con tomografía de tórax.

Conclusiones

El síndrome de Rendu- Osler –Weber, se hereda como un rasgo autosómico dominante. Las personas afectadas por esta entidad desarrollan vasos sanguíneos anormales llamadas telangiectasias, las cuales suelen verse en los

labios, la lengua y en la mucosa nasal. Es posible encontrar anomalías vasculares internas en cerebro, laringe, pulmones, tracto gastrointestinal. Las hemorragias nasales pueden ser un signo temprano. La hemorragia cerebral puede causar síntomas y signos neurológicos variados e incluso ser mortal. Muchos casos de THH presentan síntomas sutiles, por lo que frecuentemente es subdiagnosticada. Esta enfermedad se ha asociado con diversas complicaciones, siendo las MAV responsables de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes debido a hemorragia digestiva, pulmonar e intracraneal, y anemia secundaria cuando no son diagnosticadas y tratadas a tiempo. Su pronóstico es incierto pero con un diagnóstico y tratamiento precoces es posible mejorar la calidad de vida del paciente y lograr una expectativa de vida similar a la de la población general, exceptuando por una hemorragia intracraneal mortal esta entidad es compatible con una expectativa normal.

En el caso presentado el diagnóstico final fue una neuroinfección secundaria a infección odontológica, sin embargo, era primordial descartar que la infección no haya sido secundaria a una malformación arteriovenosa pul-

Tabla 2.

ORGANO AFECTADO	TIPO DE LESION	SITIO	MANIFESTACIONES CLINICAS	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
Nariz	Telangiectasias	Mucosa nasal	Epistaxis	Inspección visual	Láser de argón o neodimio YAG láser. ³ Dermoplastia septal. Estriol tópico al 0,1% por periodos superiores a 12 meses ⁵
Piel	Telangiectasias	Labios, lengua, paladar cara, conjuntivas, tronco, dedos	Sangrado escaso	Examen físico	Agente tópicos Ablación por láser.
Pulmones	Malformaciones Arteriovenosas (MAV)	Múltiples, predominio en lóbulos inferiores	Mayoría asintomáticas. 1/3 producen embolia paradójica con eventos isquémicos o infecciosos cerebrales secundarios a embolias sépticas ^{1,3}	Angiografía pulmonar (de elección). Radiografía o tomografía tórax Hipoxemia en la gasometría. Detección de shunts de derecha a izquierda mediante ecografía con contraste ⁶	Emboloterapia Resección quirúrgica Higiene dental adecuada y el empleo de antibióticos profilácticos previo cualquier procedimiento dental o quirúrgico. ^{1,6,7}
SNC	MAV	Cerebro, médula espinal	Cefalea, hemorragia subaracnoidea	La mayoría de MAVC no suelen sangrar, sin embargo, los procedimientos diagnósticos invasivos e incluso su tratamiento profiláctico podrían traer altos riesgos. RNM, angiografía	Cirugía neurovascular Emboloterapia Radiocirugía estereotáctica
Tracto gastrointestinal	MAV Angiodisplasia Telangiectasia	Estómago, duodeno, intestino, hígado	Sangrado Lesión hepática Insuficiencia cardiaca	Endoscopia Angiografía hepática TAC	Transfusión Fotocoagulación Terapia con estrógeno y progesterona ⁵

monar. Por otro lado se reforzó en el paciente la necesidad de realizar controles de imagen frecuentes pues la incidencia de malformaciones arteriovenosas aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, y con el diagnóstico oportuno se pueden prevenir las complicaciones derivadas de esta entidad. De hecho es necesario un monitoreo cercano de los pacientes con THH y el tratamiento con embolización transcater de MAVP debe ser discutido en todos los casos de acuerdo al tamaño de fistula. Tanto el paciente como sus familiares de primer grado deben ser sometidos a un despistaje completo para malformaciones vasculares, dado que en muchos casos éstas son asintomáticas.

Referencias

1. Fatima S Govani, Claire L Shovlin. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics* (2009) 17, 860–871.
2. Ha Eun Lee, M.D., Chan Sagong, M.D., A Case of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. (*Ann Dermatol* 21(2) 206, 208, 2009).
3. Paulo Sérgio da Silva Santos, DDS, MD; Karin Sá Fernandes, DDS. Osler-Weber-Rendu Syndrome — Dental Implications. *JCDA* • www.cda-adc.ca/jcda September 2009, Vol. 75, No. 7, 27-530.
4. Hitoshi Honda, MD, David K. Warren, MD, MPH Central Nervous System Infections: Meningitis and Brain Abscess. *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 609–623.
5. Sonia Molinos-Castro, Paula Pesqueira-Fontán. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: Tratamiento farmacológico, *Rev Méd Chile* 2009; 137: 695-700.
6. Yeow Kwan Teo and Ai Ching Kor. Neurologic Manifestation as Initial Presentation in a Case of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2010;3 15–19.
7. Ahmad Amanzada Gwen-Jana Töppler. A Case Report of a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Treated Successively with Thalidomide and Bevacizumab. *Case Rep Oncol* 2010;3:463–470.
8. Bayle, JY, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:994.
9. Shovlin, CL, Jackson, JE, Bamford, KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008; 63:259.
10. Khalid, SK, Pershbacher, J, Makan, M, et al. Worsening of nose bleeding heralds high cardiac output state in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 2009; 122:779.
11. Farzan Irani MD, Rahil Kasmani MD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: fatigue and dyspnea. *CMAJ*, APRIL 14 2009, 180(8).
12. Ji Hoon Shin, MD, Soo Jin Park, MD. Embolotherapy for Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients without Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Korean J Radiol* 2010;11:312-3

Epilepsia Parcial Benigna Atípica de la Infancia: Presentación de un Caso Peculiar y Revisión de la Bibliografía.

Antonio Díaz-Negrillo

Resumen

Introducción. La epilepsia parcial benigna atípica de la infancia es una forma poco frecuente de epilepsia en la que se combinan crisis parciales similares a las observadas en la epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos centro-temporales y crisis generalizadas, presentando además un patrón electroencefalográfico característico de punta-onda continua durante el sueño NREM.

Caso Clínico. Paciente que ingresa por sufrir únicamente crisis parciales y en el que se objetivan hallazgos electroencefalográficos compatibles con un status eléctrico de punta-onda continua y generalizada durante el sueño lento. **Conclusión.** Es importante la correlación electro-clínica para su correcto diagnóstico, manejo y evaluación pronóstica.

Palabras clave: Epilepsia, Electroencefalograma, Infancia, Sueño.

Abstract

Introduction. Atypical benign partial epilepsy of childhood is a rare form of epilepsy characterized by a combination of partial seizures, as observed in Partial Benign Epilepsy of Childhood, as well as with centre-temporal paroxysms and generalized seizures; showing furthermore, a continuous peak wave electroencephalographic pattern characteristic of NREM sleep.

Clinical Case. Patient presenting with partial seizures is admitted to the hospital with EEG findings compatible with continuous peak wave electric status of NREM sleep.

Keywords: Epilepsy, electroencephalogram, childhood, sleep.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

La epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centro-temporales es probablemente el síndrome epiléptico más frecuente en la edad infantil. El conocimiento de esta entidad es fruto de las descripciones realizadas inicialmente por Gastaut¹ en 1952 y posteriormente por Nayrac y Beaussart² en 1958. Sin embargo, Beaumanoir³ en 1974 o Markland⁴ en 1977 describieron algunos casos de pacientes que presentaban un cuadro de Epilepsia Benigna de la Infancia con paroxismos centro-temporales y algunas características "atípicas" tales como crisis de ausencia. Así mismo Dalla Bernardina et al.⁵ en 1978 y Tassinari et al.⁶ en 1982 describieron un estado de mal epiléptico presente durante el sueño de pacientes con características semiológicas de una epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centro-temporales. En 1982, Aicardi y Chevrie⁷ comunicaron siete casos de niños que presentaban un síndrome epiléptico característico y que denominaron "epilepsia parcial benigna atípica de la infancia." Cuatro años más tarde Deonna et al.⁸ sugirieron la existencia de un nuevo síndrome que combina la existencia de crisis mioclónico-astáticas y epilepsia focal benigna de la infancia.

Esta entidad sindrómica se presenta habitualmente en niños con edades comprendidas entre los 2 y 6 años de edad, sin diferencias en cuanto al sexo y se manifiesta combinando crisis parciales con semiología semejante a la encontrada en la epilepsia parcial benigna de la infancia y crisis generalizadas del tipo crisis de ausencias, tónico-clónicas o atónicas.^{7,8} Estas últimas son las más características pudiendo afectar a la musculatura de tronco y extremidades inferiores, produciendo en este caso pérdida del tono muscular o bien a la musculatura cervical o de un miembro aislado.⁹ No se presentan en ningún caso crisis de tipo tónico. El desarrollo psicomotor de los pacientes es normal aunque los periodos más sintomáticos pueden afectar a su actividad académica.¹⁰

Los registros EEG de vigilia muestran una actividad bioeléctrica cerebral de fondo normal así como la existencia de paroxismos de puntas y punta-onda en regiones rolándicas, bilaterales o independientes en uno u otro hemisferio. En periodos críticos pueden aparecer brotes multifocales o generalizados de punta-onda a unos 3 Hertzios o a menor frecuencia correlacionándose con manifestaciones clínicas de crisis atónicas o ausencias.

Durante el sueño NREM se objetiva la existencia de un patrón electroencefalográfico continuo y difuso caracterizado por complejos de punta-onda lentos a 1-1,5 Hz. similares a los presentes en la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento.^{11,12}

A pesar de los hallazgos clínicos y electroencefalográficos es importante resaltar la benignidad del cuadro, siendo de gran trascendencia su diagnóstico precoz a efectos pronósticos y terapéuticos.

Caso clínico

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo, longitudinal, de 2 años de duración en un varón de 6 años, seguido en nuestra Unidad, que acude inicialmente a Urgencias por presentar cinco episodios de revulsión ocular, hiper-salivación, desviación de la comisura bucal hacia la derecha y movimientos clónicos del brazo izquierdo sin pérdida de conciencia en ninguno de ellos. Como antecedentes personales destaca la existencia de una Epilepsia Benigna de la infancia con foco centro-temporal derecho en tratamiento con ácido valproico (23 mg/Kg/día) ante la respuesta desfavorable con carbamacepina. El embarazo transcurrió sin complicaciones, requiriendo un parto instrumental. Presentó un peso al nacer de 3,420 gr. El periodo neonatal así como su desarrollo pondero-estatural y psicomotriz eran normales, con buen rendimiento escolar. Como antecedentes familiares destacan unos padres de 39 (padre) y 41 (madre) años, sanos y no consanguíneos, y una hermana de 12 años sana. Prima hermana y tía paternas con epilepsia benigna de la infancia, así como un bisabuelo materno epiléptico.

Los episodios acontecieron tras levantarse esa mañana, siendo todos ellos similares y con una duración media de 1-2 minutos, aunque en uno de ellos hubo relajación del esfínter vesical. La recuperación en todos ellos fue espontánea y completa. No hubo existencia de cuadro febril intercurrente.

En la exploración física se constató la existencia de un buen estado general, con buena coloración de piel y mucosas y buen grado de hidratación y perfusión periférica. La exploración por órganos y aparatos se encontraba dentro de normalidad, no presentando rigidez de nuca ni otros signos meníngeos. Las funciones superiores eran normales así como la exploración detallada de los pares craneales, tono, fuerza, sensibilidad y marcha. Tampoco se evidenciaron alteraciones en el lenguaje ni a otros niveles.

En cuanto a las exploraciones complementarias se le practicaron un análisis básico de sangre con hemograma y bioquímica, presentando unos niveles plasmáticos de ácido valproico dentro de la normalidad. Recibió el alta ajustándose la dosis de ácido valproico a 30mg/kg/día.

El paciente siguió presentando episodios críticos con una frecuencia de 1-2 al mes, todos ellos parecidos a los descritos en cuanto a la semiología y de una duración media de 1

minuto. Además comenzó a desarrollar leves dificultades en la expresión verbal, con problemas para la pronunciación de algunas palabras, lectura lentificada y dificultades en el aprendizaje, repercutiendo todo ello en su rendimiento escolar.

A los 4 meses de su valoración inicial en urgencias se le realizó una RNM craneal que resultó normal y un estudio EEG poligráfico de vigilia y sueño espontáneo diurno (con privación de sueño) en el que se objetivó durante la vigilia la presencia de algunos paroxismos de ondas agudas y ondas lentas/ punta-onda en áreas centro-temporales de ambos hemisferios aunque de marcado predominio en el hemisferio derecho que se presentaban de forma aislada o agrupadas en pequeños brotes (fig.1). Tales anomalías sufrían una marcada activación durante el sueño NREM generando una actividad epileptiforme de punta-onda continua presente durante aproximadamente el 70% del sueño de ondas lentas y suprimiéndose de forma importante los grafoelementos electroencefalográficos específicos del sueño (fig 2).

Tras probar con diferentes fármacos (ácido valproico, topiramato...) se consiguió una mejoría clínica del paciente, disminuyendo la frecuencia de las crisis con lamotrigina (25 mg/12 horas), Clobazam (10 mg/día) y prednisona (40 mg/ día). Así mismo se constató una evolución favorable progresiva en los hallazgos electroencefalográficos sucesivos, objetivándose durante el sueño lento únicamente la existencia de algunas anomalías focales epileptiformes intercríticas aisladas (paroxismos aislados de ondas agudas y ondas lentas/punta-onda) en áreas fronto-centro-temporales, de predominio en el hemisferio derecho.

Discusión

El caso que se presenta coincide parcialmente con los descritos por diferentes autores, desde Aicardi y Chevrie⁷ hasta Dalla Bernardina⁵ y Tassinari.⁶ Como características comunes comparte la edad de inicio, ausencia de encefalopatía previa al inicio del cuadro, maduración neuropsíquica normal hasta el inicio del mismo, grafoelementos electroencefalográficos característicos, y por último evolución favorable.

Sin embargo es importante subrayar la existencia de algunos hallazgos en nuestro paciente que difieren de los descritos en otros con Epilepsia Parcial Benigna Atípica de la Infancia. Entre ellos destacar que habitualmente los pacientes que poseen este síndrome suelen presentar dos o más tipos de crisis: parciales y/o crisis tónico-clónico generalizadas, ausencias atípicas, mioclonías o crisis atónicas. Incluso se pueden presentar crisis hemiatónicas objetivables al extender el paciente los brazos.¹⁶ Esta semiología es útil en el diagnóstico. En nuestro caso solo se ha constatado la existencia de crisis focales, no evidenciando las maniobras de activación practicadas ningún hallazgo electro-clínico de interés.

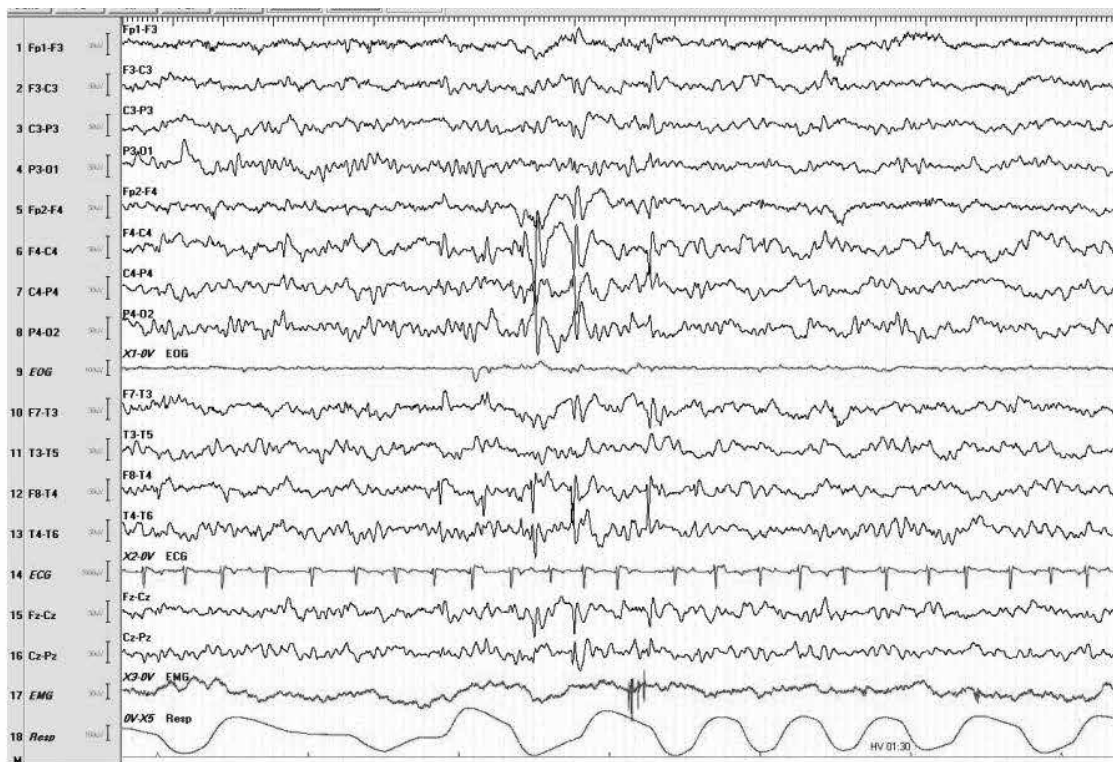


Figura 1. EEG poligráfico de vigilia. Se objetiva la presencia de algunos paroxismos de ondas agudas y ondas lentas/ punta-onda en áreas centro-temporales bilaterales, aunque de mayor amplitud en el hemisferio derecho. Sensibilidad: 7 μ V/ mm. Constante de Tiempo: 0,3 sg. Filtro de altas frecs: 35 Hz.



Figura 2: EEG poligráfico de sueño espontáneo. Durante el sueño de ondas lentas se objetiva una actividad epileptiforme continua y generalizada de punta-onda, de mayor amplitud en el hemisferio derecho. Sensibilidad: 7 μ V/ mm. Constante de Tiempo: 0,3 sg. Filtro de altas frecs: 35 Hz.

En cuanto a los hallazgos electroencefalográficos se pudo constatar durante la vigilia la existencia de paroxismos de ondas agudas y ondas lentas/ punta-onda en áreas centro-temporales de ambos hemisferios, aunque de marcado predominio en el hemisferio derecho. Estos hallazgos son similares a los presentes en la Epilepsia Rolándica Benigna de la Infancia y en nuestro caso sufrían una marcada activación durante el sueño generando una actividad epileptiforme de punta-onda continua presente durante aproximadamente el 70% del sueño de ondas lentas. No fue posible la realización de un estudio EEG de sueño nocturno en el que se ha descrito que la punta-onda continua puede sufrir una fragmentación durante el sueño REM presentándose en este caso como una actividad de puntas focales similares a las observadas en los registros EEG de vigilia.^{5,6}

En cuanto a la etiopatogenia de la punta-onda continua durante el sueño son varias la teorías que han intentado hacer una aproximación a la misma. Se ha sugerido que este grafoelemento, presente en otras entidades como el síndrome de Landau-Kleffner o la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento, podría tener la misma base fisiopatológica, siendo dichas entidades diferentes niveles de severidad en la expresión sindrómica.^{9,13} Incluso se ha sugerido un posible componente genético.¹⁴ Estudios recientes con magnetoencefalografía han localizado la génesis de tal anomalía en regiones del opérculo frontal y temporal así como en el córtex insular.¹⁵

Por todo ello es de suma importancia resaltar la importancia de la correlación electro-clínica en el diagnóstico precoz en este tipo de entidades nosológicas así como su diagnóstico diferencial con otras de evolución y pronóstico mucho más desfavorables.

Referencias

- Gastaut H. Un élément déroutant de la sémiologie électroencéphalographique: les pointées prérolandiques sans signification focales. *Rev Neurol (Paris)* 1952; 87: 488-90.
- Nayrac P, Beaussart M. Les pointées-ondes prérolandiques. Expression EEG très particulière. Étude électroclinique de 21 cas. *Revue Neurologique (Paris)* 1958; 99: 201-06.
- Beaumanoir A, Ballis T, Barfis D, Ausari K. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic and telecephalographic study. *Epilepsia* 1974; 16: 301-15.
- Markland ON. Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features: Often called 'Lennox' or 'Lennox-Gastaut syndrome'. *Neurology* 1977; 27: 746-57.
- Dalla Bernardina B, Tassinari CA, Bureau M, Beghini G, Roger J. Épilepsie partielle et état de mal électroencéphalographique pendant le sommeil. *Rev EEG Neurophysiol* 1978; 8: 350-53.
- Tassinari CA, Bureau M, Dravet Ch, Roger J, Daniele-Natale O. Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES). In Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. London: Academic Press; 1982; p. 414-17.
- Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 281-92.
- Deonna T, Ziegler AL, Despland PA. Combined myoclonic-astatic and 'benign' focal epilepsy of childhood ('atypical benign partial epilepsy of childhood'). A separate syndrome? *Neuropediatrics* 1986; 17: 144-51.
- Aicardi J. Epilepsy in children. International review of child neurology series. 2 ed. New York: Raven Press; 1994. p. 51-56
- Kramer U. Atypical presentations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a review. *J Child Neurol*. 2008 Jul;23(7):785-90. Review.
- Aicardi J, Gomes AL. Clinical and EEG symptomatology of the 'genuine' Lennox-Gastaut syndrome and its differentiation from other forms of epilepsy of early childhood. In Degen R, ed. *The benign localized and generalized epilepsies of early childhood*. Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 185-93.
- Beaumanoir A. EEG data. In Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. Acquired epileptic aphasia and related conditions*. London: John Libbey; 1995. p. 721-23
- Nieto-Barrera M, Aguilar-Quero F, Montes E, Candau R, Prieto P. Epileptic syndromes which show continuous spike and wake complexes during slow wave sleep. *Rev Neurol* 1997; 25: 1045-51.
- Yoshimura K, Hamada F, Morita H et al. Identical twins with atypical benign partial epilepsy. *No To Hattatsu* 1993; 25: 283-288.
- Shiraishi H, Egawa K, Asahina N, Nakane S, Udo Y, Satake A, Kohsaka S, Saitoh S. Long-term sequential magnetoencephalographic analyses for patients with atypical benign partial epilepsy in childhood. *International Congress Series 1300 (2007)*: 689-692.
- Fernández-Torre JL, Otero B. Epileptic negative myoclonus in a case of atypical benign partial epilepsy of childhood: a detailed video-polygraphic study. *Seizure*. 2004 Jun;13(4):226-34.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un Caso Clínico y Revisión de la Literatura.

Javier Sánchez Espinoza,¹ Mirella Centanaro Valencia,¹ Julio Kuon Yeng Facuy,² Shirley Lucero Salazar,³ Tyrone Lara Medina⁴

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) es el prototipo de demencia rápidamente progresiva. La forma de presentación más frecuente es la esporádica. Presentamos un paciente de sexo masculino, 65 años de edad, que presenta inicialmente alteraciones visuales, posteriormente psicosis con pérdida de memoria y alteraciones de funciones cerebrales superiores. Después de 4 meses de evolución presentó mutismo acinético y mioclonías. En la resonancia magnética (RM) cerebral, con secuencias en T2, presenta hiperintensidades cortico-subcorticales occipitales. El EEG mostró ondas trifásicas periódicas generalizadas. Presentamos este paciente con ECJ con la forma esporádica y variante clínica de Heidenhain por la necesidad de ser planteado en el diagnóstico diferencial de demencia rápidamente progresiva, cuyo diagnóstico oportuno, además de su valor pronóstico, impediría una eventual transmisión iatrogénica accidental.

Palabras clave: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Variante de Heidenhain. Demencia rápidamente progresiva. Transmisión iatrogénica.

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease is the prototypic rapidly progressive dementia. Sporadic CJD is the most common presentation. We report a 65 year-old patient with primary visual complaints, afterward psychosis with memory and higher cerebral functions complaints. After 4 months of evolution, the patient showed akinetic mutism and myoclonus. In the MRI, anormal hyperintensity was seen on T2 sequences in the subcortical and cortical regions of the occipital lobes. EEG revealed periodic generalized triphasic waves. We present this patient with the Heidenhain variant of sporadic CJD, in order to consider it when we are faced with a patient with rapidly progressive dementia (RPD). We emphasize the importance of early diagnosis for prognostic value and for minimize the risk of accidental iatrogenic transmission.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease. Heidenhain Variant. Rapidly progressive dementia. Iatrogenic transmission.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

Introducción

El concepto de demencia transmisible de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se inició en 1966 cuando Gajdusek, Gibbs y Alpers transmitieron la enfermedad de Kuru al chimpancé.¹ Gibbs et al en 1968, basados en la similitud histopatológica entre la ECJ y el Kuru, lograron transmitir la ECJ y definieron su carácter infeccioso.² Inicialmente se pensó en un virus como agente causal.³ La idea de una glicoproteína de membrana que funcionando como agente infeccioso (prión) pudiera causar la degeneración de las neuronas del sistema nervioso central (SNC), fue sólo de aparición reciente.⁴ Además, se encontró que la ECJ tiene la doble condición de ser simultáneamente infecciosa y genéticamente condicionada. La susceptibilidad

para sufrir la enfermedad depende de la estructura aminoacídica que el gen respectivo establece para la proteína de membrana que da origen al prion. El locus está ubicado en el brazo corto del cromosoma 20.⁴ Los primeros estudios que permitieron identificar la proteína infecciosa los realizó Prusiner en 1982 en el scrapie, que es la encefalopatía espongiiforme de las ovejas, donde identificó la proteína prión como PrPSc, que significa proteína del scrapie resistente a la proteólisis. El prión carecería de moléculas ARN o ADN.⁵ La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) fue descrita a comienzos del siglo XX por los investigadores que le dan el nombre. Es una encefalopatía subaguda que produce un deterioro cognitivo y neurológico de rápida evolución hacia la muerte en un corto plazo y que

¹ Servicio de Neurología

² Servicio de Medicina Interna

³ Servicio de Anestesiología

⁴ Servicio de Psiquiatría
Instituto de Neurociencias
Guayaquil-Ecuador.

Correspondencia

Dr. Javier Sánchez Espinoza

Instituto de Neurociencias

Av. Pedro Menéndez Gilbert s/n

Teléfono: 593 4 2-294862

Email: fjavier61@yahoo.es

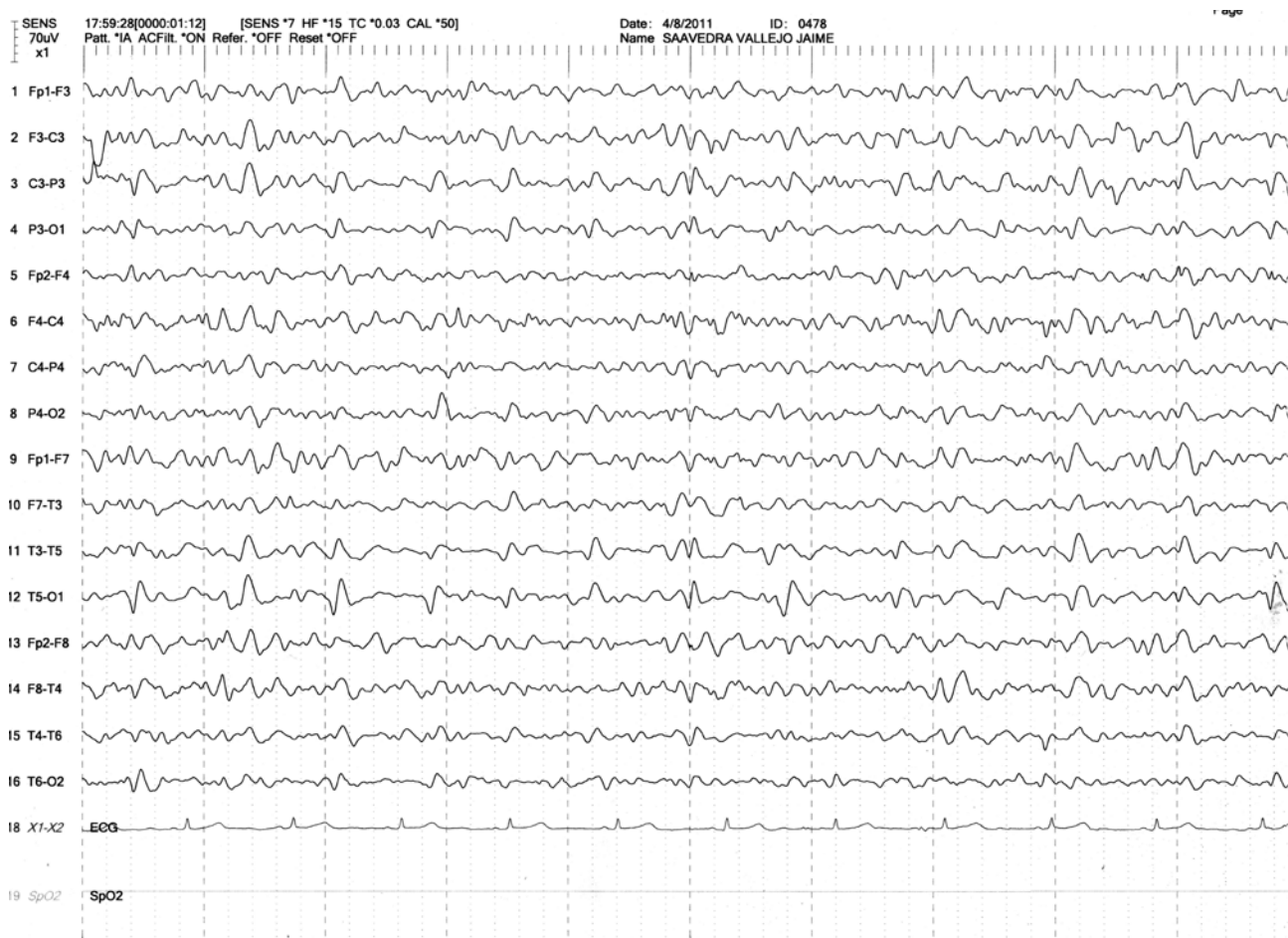


Figura 1. 1º EEG con escasas ondas agudas trifásicas.

se expresa histopatológicamente por una espongirosis de la sustancia gris del cerebro.⁶ Presentamos el segundo caso clínico de la forma esporádica de ECJ variante de Hendenhain, reportado en el Ecuador.⁷

Caso clínico

Paciente de 65 años, sexo masculino, con antecedente de trauma encefalocraneano (TEC) a los 7 años, posteriormente presenta epilepsia, tratada con fenitoína sódica, desde los 21 años ya no presenta crisis epilépticas. Abuelo paterno también padeció de epilepsia. Se presenta con un cuadro clínico de 4 meses de evolución, caracterizado inicialmente por tropezarse cuando cruzaba puertas, lo cual fue interpretado por nosotros como alteraciones de campos visuales, posteriormente presentó alucinaciones visuales y disminución progresiva de agudeza visual que el curso de 4 meses terminó en ceguera cortical. En el segundo mes de evolución de su enfermedad, presentó insomnio, ideas delirantes junto con alucinaciones visuales persistentes, pérdida rápidamente progresiva de la memoria, constituyendo una demencia. Alrededor del tercer mes, presentó un cuadro de agitación psicomotora que persistió hasta poco antes de entrar progresivamente en un estado de mutismo

acinético. Presentó afasia motora que posteriormente evolucionó a mutismo, se acompañó de pérdida de equilibrio que fue progresando hasta tener una imposibilidad para caminar y moverse. A partir del cuarto mes se añaden mioclonías generalizadas, que se acompañan con respuesta de sobresalto, especialmente a un ruido intenso; las mioclonías se presentaban espontáneamente, o luego de un estímulo sensorial repentino (luz intensa, ruido, roce). Al final del cuarto mes, cuando examinamos al paciente se encontraba en mutismo acinético, desviación de mirada hacia derecha con rigidez en flexión de miembros superiores e inferiores y mioclonías generalizadas. El laboratorio clínico no mostró nada relevante. El primer EEG mostró un actividad base anormal con un ritmo theta y ondas trifásicas generalizadas de mediana amplitud, con cierta periodicidad (Fig 1). El segundo EEG realizado 21 días después, mostró una actividad de base en el rango theta-delta con ondas trifásicas generalizadas de mayor amplitud en regiones posteriores con una clara periodicidad (Fig.2).

Resonancia magnética cerebral (RMC), secuencia T2, presentó atrofia cortico-subcortical con hiperintensidades cortico-subcorticales en regiones occipitales bilaterales (Fig. 3).



Figura 2. 2º EEG con ondas agudas trifásicas periódicas generalizadas, con mayor amplitud en regiones parieto-occipitales.

Comentarios

Se ha postulado como mecanismo patogénico de la ECJ la acumulación deletérea de PrPSc, producto de la proteólisis incompleta de la proteína prión, debido a su defectual disposición espacial.^{8,9} El área resistente a la degradación es designada como PrP27-30, que puede también polimerizarse formando depósitos de amiloide.^{10,11} Las cadenas polipeptídicas del prión y de la proteína normal serían esencialmente idénticas y se diferenciarían sólo por su configuración espacial. La proteína prión PrPSc surgiría de la proteína normal PrPc que está presente en todos los seres. La PrPc puede ser transformada en PrPSc mediante una modificación que le confiere resistencia a las proteasas, y que aún no ha sido bien definida. De esta manera PrPSc continuaría exponencialmente la producción de priones.¹² Se ha identificado un área en los residuos 115-122 de la PrPc, como el sector vulnerable de esta proteína para la acción de PrPSc.^{13,14} La estructura espacial de la proteína PrPc es rica en hélices alfa y dispone de escasos plegamientos beta. En cambio PrPSc tiene más pliegues beta y menos hélices alfa.¹⁵ El paso de los pliegues hélices alfa a pliegues beta sería la base molecular en el proceso de la formación de priones.¹⁶

Hay más de 30 mutaciones hereditarias del gen de la proteína PrPc, que al permitir diferentes plegamientos expresaría distintas formas de la enfermedad, de acuerdo con la estructura espacial del prión.^{17,18}

Entre las formas humanas de las enfermedades por priones debemos mencionar el Kuru, que es la encefalopatía espongiiforme desarrollada entre habitantes indígenas de Nueva Guinea y que clínicamente se caracteriza por intenso temblor, síntomas cerebelosos y demencia, cuya propagación se ha relacionado a canibalismo ritual.¹⁹

La ECJ es la demencia subaguda más conocida que originan los priones. Aparece en todas partes del mundo y en todas las estaciones del año, con una incidencia anual de 1 a 2 casos por un millón de personas. Incluyen las formas esporádicas, familiar, iatrogénica o variante. Aproximadamente un 85% de enfermedad por priones en humanos corresponde a la forma esporádica de ECJ, ligada a variantes del codón 129 del gen de la proteína prión. Ocurre espontáneamente, con un promedio de supervivencia de 4 a 8 meses, el 90% de pacientes mueren dentro de 1 año. Aparece entre 55 y 75 años, con un promedio de 61 años. Cerca del 15% de las enfermedades humanas por priones resultan por mutaciones familiares del gen de

la proteína prión (autosómicas dominantes), localizado en el cromosoma 20. El síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker es una demencia lentamente progresiva con ataxia que es heredada en forma autosómica dominante debido a mutaciones en el gen de la proteína prión. Se caracteriza por diseminación de placas de proteínas priónicas en el sistema nervioso central. Se asocia con metionina en el codón 129.^{20,21} El insomnio fatal familiar (IFF), es una alteración del sueño autosómica dominante con lesiones en el hipotálamo; se encuentra insomnio refractario, alucinaciones, signos motores y disautonomía, pudiendo llegar a la demencia y presentar mioclonías;²² cuando el codón 129 es homocigoto para metionina, el paciente se presenta como IFF. Se han descritos la formas iatrogénicas, que ocurren luego de trasplantes de córneas o injertos duros provenientes de individuos infectados, tras la implantación de electrodos profundos infectados y luego de inyección de hormona de crecimiento o gonadotropinas de origen humano que se prepararon a partir de la recolección de estas hormonas en cadáveres. Se conoce al menos el caso de un neurocirujano que adquirió la enfermedad.²³ En Octubre de 2009, se encontraron 214 casos de una variante nueva de la ECJ, ocurriendo la mayoría en el Reino Unido, seguido por Francia.²⁴ Comparada a la variante esporádica clásica de la ECJ, la variante nueva, tiende a afectar gente joven, con un promedio de inicio de 28 años, con un rango entre 12 a 74 años, y tiene una duración más larga (14 meses en promedio). El EEG de la nueva variante, generalmente no presenta el EEG clásico de ondas trifásicas periódicas de 1 Hz. que se observa en la variante esporádica clásica. La secuencia en T2 de la RMC, presenta el “signo del pulvinar” que ocurre cuando el pulvinar muestra una mayor hiperintensidad que el putamen anterior. La mayoría de casos de la variante nueva, presenta síntomas psiquiátricos meses antes de la aparición de manifestaciones neurológicas. El diagnóstico de esta nueva variante se realiza por la historia clínica, EEG y RMC. El diagnóstico definitivo de la nueva variante de la ECJ, se realiza patológicamente ya sea por biopsia (amígdala o cerebro) o autopsia.²⁴ A diferencia de otras formas de enfermedades por priones, la nueva variante de ECJ se transmite por transfusiones sanguíneas.²⁵

Desde el punto de vista clínico, tanto la forma esporádica como la familiar de la ECJ afectan a pacientes entre la 5ª y 6ª década de la vida sin diferencia de sexo.²⁶ La enfermedad se inicia con síntomas de la esfera afectivo-cognitiva, con alteraciones del ánimo, cambios de carácter, que suelen interpretarse como fenómenos depresivos (40% de casos). En otros se observa un claro deterioro cognitivo, especialmente alteraciones de la memoria, que está presente en la mitad de los casos. Solo el 10% de los pacientes inicia la enfermedad con desajuste conductual o psicosis.²⁷ En algunos casos la ataxia cerebelosa (variante de Brownell-Oppenheimer) o los trastornos

visuales (variante de Heidenhain) preceden a los cambios mentales (como fue el caso de nuestro paciente). Así pueden iniciarse con alteraciones de la agudeza visual, alteraciones del campo visual, alucinaciones visuales y terminar en la ceguera cortical, progresión que se fue dando en nuestro paciente.²⁸ Los síntomas neuropsicológicos pueden ser de corta duración (semanas) o prolongarse por meses. La aparición de síntomas como inestabilidad de la marcha, temblor en extremidades superiores y disartria, suelen definir el comienzo del período de estado de la enfermedad, agregándose paresias, síntomas extrapiramidales, cerebelosos, visuales e infrecuentemente crisis convulsivas. Las mioclonías suelen aparecer en la etapa del compromiso motor. Así, generalmente encontramos un perfil clínico de la enfermedad definido con, síndrome piramidal y extrapiramidal, alteraciones cerebelosas y visuales, con alteraciones de lenguaje y cognitivos, en proporción variable, rápidamente cambiantes y de evolución progresiva. Inicialmente el EEG puede mostrar lentitud difusa. Usualmente dentro de los 3 primeros meses del inicio de la ECJ, presenta complejos de ondas agudas periódicas, bifásicos o trifásicos, cada segundo; hay un 20% de pacientes que nunca las presentan.²⁹ El primer EEG de nuestro paciente realizado a aproximadamente al 3º de inicio de su enfermedad mostró escasos complejos de onda aguda trifásica asimétrica de predominio frontal, sin periodicidad clara, pero luego de 1 mes presentó el típico EEG con ondas agudas trifásicas simétricas con frecuencia de 1 Hz, con mayor amplitud occipital. En la progresión de la enfermedad se van perdiendo funciones hasta llegar a un mutismo acinético y a la muerte. Nuestro paciente permanece al momento en estado de mutismo acinético aproximadamente a los 4 meses de haberse iniciado su enfermedad. Llama la atención que la mayoría de estos pacientes a pesar de los serios daños motores y cognitivos suelen mantener la vigilancia y prácticamente nunca se encuentran trastornos sensitivos.²⁹ La RMC ha adquirido mucha importancia en el diagnóstico de ECJ a pesar de no estar considerada en los criterios diagnóstico de la ECJ de la Organización Mundial de la Salud (OMS);³⁰ ya que permite observar cambios en etapas precoces de la enfermedad y realizar un diagnóstico diferencial con demencias rápidamente progresivas no-priónicas. El uso de secuencias FLAIR, pero sobretodo difusión permite la observación de hiperintensidades de señal en las circunvoluciones corticales, caudado, putamen y tálamo. Las imágenes en T2 permite observar hiperintensidades muy sutiles, y frecuentemente sólo en ganglios basales,³¹ aunque en nuestro paciente observamos hiperintensidad de señal en las regiones corticales, especialmente en la corteza occipital en secuencia T2. El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal o presenta proteínas levemente aumentadas (menor de 100 mg./dl).

La utilidad de los marcadores biológicos del LCR: 14-3-3, enolasa neuronal específica (ENE) y tau fosforilasa, es controversial. Es importante notar que estos marcadores no son específicos para priones. Geschwind M.D. et al encontraron que estos marcadores no tienen una sensibilidad muy alta para ECJ. Aunque ENE y tau fosforilasa tienen una relativamente alta especificidad, no llegarían a la especificidad que tiene la RMC. Encontrándose falsos positivos para 14-3-3 en 26%, ENE en 11% y tau 5%, en pacientes con demencia rápidamente progresiva producida por otras causas que la ECJ.³²

La confirmación del diagnóstico de la ECJ se realiza por estudio histopatológico del tejido cerebral. La genotipificación del codón 129 del gen de la proteína prión (MM, MV y VV) y el análisis por western blot de la proteína priónica en el parénquima cerebral (tipo I y tipo II), permite subtipificar la enfermedad en 6 grupos: MM1, MM2, MV1, MV2, VV1 Y VV2.³³

No existe tratamiento específico, sólo se ha propuesto el uso de sustancias que retrasarían la multiplicación de los priones como Acridina y Fenotiazinas. Aún no hay estudios randomizados que justifiquen su uso en esta enfermedad.³⁴

Finalmente, aunque la ECJ es siempre inevitablemente fatal, es importante su consideración en el diagnóstico diferencial de demencia rápidamente progresiva, ya que su diagnóstico oportuno, además de su valor pronóstico, implica la prevención de su eventual transmisión iatrogénica accidental, el único mecanismo conocido de adquisición de la enfermedad en humanos.

Referencias

- Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966;209:794-6.
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-89.
- Schoene W, Masters C, Gibbs C, Gajdusek DC, Tyler HR, Moore FD, et al. Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Arch Neurol* 1981; 38:473-77.
- Prusiner SB. Shattuck lecture. Neuridegenetative diseases and prion. *N Engl J Med* 2001; 344:1516-24.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216:136-44.
- Gálvez S, Cartier L. Análisis clínico de una serie de 69 casos definitivos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob reunidos en Chile entre 1960-1985. *Rev Med Chil* 1987;115:1148-54.
- F. Alarcón, R. Salinas, A. Rábano. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Esporádico: Presentación del primer caso clínico patológico en el Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2009;18(3): 71-75.
- Kitamoto T, Shin R-W, Dph-Ura K, Tomokane M, Miyazono M, Muramoto T, et al. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 1992;140:1285-94.
- X YG, Cardone F, Pochiari M. Detection of proteinase-resistant protein (PRP) in small protein tissue samples from Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol Sci* 1994;124:171-173.
- Oesch B, Westaway D, Walchli, McKinley MP, Kent SB, Aerborsold R, et al. Cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985;40:735-46.
- Bockman JM, Kingsbury DT, McKinley MP, Bendheim PM, Prusiner SB, et al. Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in human brains. *N Engl J Med* 1985;312:73-78.
- Clarke A, Jackson GS, Collinge J. The molecular biology of prion propagation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:185-95.
- Liu H, Farr-Jones S, Ulyanov NB, Llinas M, Marqusee S, Groth D, et al. Solution structure of Syrian hamster prion protein PrP(90-231). *Biochemistry* 1999;38:5362-5377.
- Soto C, Kascak R, Saborío G, Aucouturier P, Wisniewski T, Prelli F, et al. Revision of prion protein conformational changes by synthetic B-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000;355(15):192-97.
- Cohen FE, Prusiner JB. Pathologic conformations of prion proteins. *Ann Rev Biochem* 1998;67:793-819.
- Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, et al. Conversion of alpha helices into B-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10962-66.
- Parchi P, Capellari S, Chen SG. Typing prion isoforms. *Nature* 1997;386:232-3.
- Prusiner SB, Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1363-83.
- Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957;257:974-78.
- Tanaka Y, Minematsu K, Moriyasu H, Yamaguchi T, Yutani C, Kitamoto T, et al. A Japanese with a variant of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;62:454-7.
- Dlouhy SR, Hsiao K, Farlow MR, Foroud T, Conneally PM, Johnson P, et al. Linkage of the Indiana kindred of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease to the prion protein gene. *Nat Genet* 1992;1:64-7.
- Zerr I, Giese A, Windl O, Kropp S, Schulz-Schaeffer W, Riedemann C, et al. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (DI78N-129M) genotype. *Neurology* 1998;51:1398-405.

23. Stejan K, Walter J, Schulz S, Michael F, Christian R, Otto W, Bernhard J, Inga Z, Hans K, Sigrid P. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 1999;56:55-61.
24. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, McLeod MA, Stewart G, Zeidler M, McKenzie JM, Knight R, Will R. Diagnosing Variant Creutzfeldt-Jakob disease: a retrospective analysis of the first 150 cases in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:646-651.
25. UK National CJD Surveillance Unit. UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU). www.cjd.ed.ac.uk. Accessed November 1, 2009.
26. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35:513-29.
27. Masters CL, Gajdusek DC. The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus-induced subacute spongiform encephalopathies. In Smith WT, Cavanagh JB. *Recent advances in neuropathology*. N°2. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1982;139:63.
28. Appleby S.B, Appleby K. K, Crain B, Onyike Ch, Wallin M, Rabins P. Characteristics of Established and Proposed Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Variants. *Arch Neurol* 2009,66(2):208-15.
29. Luis Cartier R. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pag. 389-392. *Tratado de Neurología Clínica*, 2005, Santiago de Chile. Editor: Jorge Nogales. Editores asociados: Archibaldo Donoso y Renato Verdugo. Editores asistentes: Sáez D, Valenzuela D, Carrasco X, Cea G.
30. World Health Organization. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. 1998:9-11.
31. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63(3):443-449.
32. Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, Nitrini R. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2003; 61:354-7.
33. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heneman U, et al. Update clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.
34. Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *PNAS* 2001;98:9836-41.

Control todo el día en todas las etapas de la Enfermedad de Parkinson

Mirapex[®]

pramipexol diclorhidrato monohidrato

Una vez al día

Mirapex[®] ER

*Comprimidos de liberación prolongada
pramipexol*



Una vez al día

Mirapex[®] ER

*Comprimidos de liberación prolongada
pramipexol*

1. Chwieduk CM et al. Pramipexoles Extended Release. CNS Drugs 2010;24(4):3327-336

Material para uso exclusivo del médico.

Para mayor información sírvase comunicarse con: Boehringer-Ingelheim del Ecuador Cía. Ltda. Quito, Ecuador.

Av. Los Shyris N344 y Av. Eloy Alfaro. Edificio Parque Central Piso 15. Telf.: (593 2) 3979-941,

departamentomedico.ec@boehringer-ingelheim.com

CCDS No. 0186-15 del 23 de febrero de 2011. Fecha de Emisión: Marzo 2013



**Boehringer
Ingelheim**

 **Dysport®**
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Única Toxina
Botulínica de 500 U

**Ser
uno
mismo**




LABORATOIRES


Innovation for patient care

llegó a Ecuador

todo lo que **usted** esperaba
de un medicamento.

Medley.

medicamentos accesibles,
con bioequivalencia
y respaldo internacional.

Línea Neuro-Psiquiatría

ERLINIZ[®]
Escitalopram

VALPAKINE[®]
Valproato de Sodio

STILNOX[®]
Clonazepam

Actebral[®]
carbamazepina

Sinogan[®]
Levomepromazine

Urbadan[®]
Clonazepam

Su primera opción en prescripción...
por calidad, seguridad y confianza.

Medley.

UNA EMPRESA SANOFI

ACTIVA^{PC}

MEDTRONIC terapias de Neuromodulación.

Familia ACTIVA de neuroestimuladores cerebrales profundos para tratamiento de enfermedad de Parkinson y movimientos anormales. **El mayor desarrollo tecnológico de la historia de la neuromodulación.**



Guayaquil: Av. José Santiago Castillo # 17-18 y Justino Cornejo Kennedy Norte. PBX: (593-4) 2568212
Fax: (593-4) 2303761. P.O. Box 09-01- 4302

Quito: Av. Shyris N 36-188 y Naciones Unidas, Edificio Shyris Park piso 5. Oficina 511. Teléfono: (593-2) 2926168
Fax: (593-2) 2926169

Portoviejo: Av. Manabí y Callejón Robles, Edificio Medical Plaza piso 2. Oficina 226. Teléfono: (593-5) 2638476

INVIMEDIC