

Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 27, Nº 1, 2018 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
Presidente: Tomás Alarcón (Guayaquil)
Vicepresidente: Iván Viñan (Ibarra)
Secretaria: Sandra Jarrín (Guayaquil)
Tesorera: Lupita Vergara (Los Ríos)

Directiva LECE
Presidente: Jorge Moncayo (Quito)
Vicepresidente: Lupita Vergara (Los Ríos)
Secretaria: Sandra Espinoza
Tesorera: Beatriz Narváez

Comité de Revisores

Oscar Del Brutto, MD
Neurólogo
Universidad Espiritu Santo, Guayaquil-Ecuador

Jorge Ortiz, MD
Neurólogo
Loyola University, Maywood-USA

Carlos Valencia-Calderón, MD, PhD
Neurólogo, Neurocirujano
Hospital Baca Ortiz, Quito-Ecuador

José David Avila, MD
Neurólogo
Geisinger Health System, Danville-USA

Fernando Estevez, MD
Neurólogo
Universidad de Cuenca, Cuenca-Ecuador

Eduardo Castro, MD
Neurólogo
Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador

Edison Valle, MD
Neurocirujano
Oschner Health System, New Orleans USA

Marcos Serrano-Dueñas, MD
Neurólogo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Quito, Ecuador

Tomoko Arakaki, MD
Neuróloga
Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

María Beatriz Jurado, PhD
Neuropsicóloga
Hospital Clínica Kennedy, Guayaquil-Ecuador

Mayela Rodríguez Violante, MD
Neuróloga
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía,
Ciudad de México, México

Carlos Cosentino, MD
Neurólogo
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Lima, Perú

Andres Deik, MD, MSED
Neurólogo
University of Pennsylvania, Philadelphia - USA

Carlos Ramos-Galarza, MD
Neuropsicólogo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador,
Quito-Ecuador

Carlos Heredia, MD
Neurólogo
Centro Médico Meditrópoli, Quito-Ecuador

Rocío García-Santibáñez, MD
Neuróloga
Emory University, Atlanta-USA

Diseño Editorial

Director de Arte
José Daniel Santibáñez

Diseño y Diagramación
Daniela Santibáñez

Editorial

7. **La Enfermedad Cerebrovascular en Ecuador.**
Jorge G. Ortiz García

Carta al Editor

9. **Trauma Cerebral Por Caída De Televisores: Enemigo Oculito.**
Vanessa Ripoll-Zapata, Andrés Sibaja-Pérez, Yancarlos Ramos-Villagas, Huber Padilla-Zambrano, Hugo Corrales-Santander, Luis Rafael Moscote-Salazar

Artículos Originales

11. **El Posicionamiento Elevado de Cabeza y Cuerpo Podrían Afectar la Autorregulación Cerebral Dinámica en Pacientes con Enfermedad Silente de Pequeño Vaso Cerebral. Protocolo y Definiciones Operacionales.**
Oscar H. Del Brutto, Juan A. Nader, Jorge G. Ortiz, Mauricio Zambrano, Victor J. Del Brutto, MD
16. **Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Ecuador 2001- 2015: Estudio de tendencias, aplicación del modelo de regresión joinpoint.**
Solange Núñez-González, Aglae Duplat, Daniel Simancas
23. **Riesgo Cardiovascular Entre Hispanos Residiendo en los Estados Unidos: El Sistema Conductual de Vigilancia de Factores de Riesgo 2013.**
Valeria González, Stephany Oscullo, Amardeep Kalsi, Esteban Ortiz-Prado, Noël Barengo, Juan C. Zevallos
30. **Evaluación Neuropsicológica de la Atención: Test de Símbolos y Dígitos.**
Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Janio Jadán-Guerrero, César Byron Guevara-Maldonado, Mireya Zapata-Rodríguez, Diego Apolo-Buenaño
34. **Factores de Riesgo Asociados a Parálisis Cerebral en una Población de Niños y Jóvenes Mexicanos.**
Fabiola Barrón-Garza, Mario Coronado-Garza, Héctor Riquelme-Heras, Francisco Guzmán- de la Garza, Consuelo Ibarra Rodríguez, Luz Covarrubias-Contreras

41. **Deterioro Cognitivo en Pacientes Diabéticos Entre 55 a 65 Años de Edad. Reporte Final de Estudio Observacional, Transversal en la Ciudad de Guayaquil.**

Maria Beatriz Jurado, Rocío Santibáñez, Michael Palacios-Mendoza, Daniel Moreno-Zambrano, Carlos Peñaherrera, María Carolina Duarte, Ximena Gamboa, Carlos Cevallos, Ibeth Regato, Ana Palacio, Leonardo Tamariz

51. **Retardo en la Llegada de Pacientes con Ictus Isquémico a un Hospital Terciario de Ecuador.**

Claudio Enrique Scherle Matamoros, Danny Rivero Rodríguez, Daniella Di Capua Sacoto, Nelson Maldonado Samaniego

56. **Utilidad del Video EEG en un Hospital Pediátrico de Nivel Terciario Durante el Año 2015.**

Díaz-Garrido D, Calderón-Valdiviezo A, Vásquez-Hahn C, Valencia-Calderón C

Artículos de Revisión

62. **Factores Pronósticos de la Esclerosis Múltiple**

Edgar Patricio Correa-Díaz, Elisa Jácome-Sánchez, Germaine Torres-Herrán, Luis Masabanda-Campaña, Guillermo Baño-Jiménez, María José Altamirano-Brito, Denny Santos-Saltos, Francisco Caiza-Zambrano, Andrés Ortega Heredia, Victor Paredes González, María Ariana García Castillo, Fernando Guillén-López

72. **La Musicoterapia Neurológica Como Modelo de Neurorehabilitación.**

Cecilia Jurado-Noboa

80. **Oxigenación y Flujo Sanguíneo Cerebral, Revisión comprensiva de la Literatura.**

Esteban Ortiz-Prado, Alfredo Banderas León, Luis Unigarro y Pablo Santillan

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 la base de datos SCOPUS, el Citation Index Expanded, en el Neuroscience Citation Index (ISI), en Excerpta Médica Database EMBASE (Elsevier Science B.V.), Scielo y en el Índice Bibliográfico PERIÓDICA del Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para cualquier correspondencia relacionada con la revista, favor dirigirse a: Revista Ecuatoriana de Neurología, P.O.BOX 09-04-462 Policentro, Código Postal 090510, Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecutneurolog@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

7. **The cerebrovascular disease in Ecuador.**

Jorge G. Ortiz García

Letter to the Editor

9. **Cranio-cerebral Trauma Due To Falling Televisions: Hidden Enemy**

Vanessa Ripoll-Zapata, Andrés Sibaja-Pérez, Yancarlos Ramos-Villegas, Huber Padilla-Zambrano, Hugo Corrales-Santander, Luis Rafael Moscote-Salazar

Original Articles

11. **Head-Up And Body Positioning Might Impair Dynamic Cerebral Autoregulation In Patients With Silent Cerebral Small Vessel Disease. Protocol And Operational Definitions.**

Oscar H. Del Brutto, Juan A. Nader, Jorge G. Ortiz, Mauricio Zambrano, Victor J. Del Brutto, MD

16. **Mortality due to cerebrovascular diseases in Ecuador 2001- 2015: a trend study, application of the joinpoint regression model.**

Solange Núñez-González, Aglae Duplat, Daniel Simancas

23. **Hispanic Ethnicity and the Risk of Cardiovascular Disease in the United States: The Behavioral Risk Factor Surveillance System 2013**

Valeria González, Stephany Oscullo, Amardeep Kalsi, Esteban Ortiz-Prado, Noél Barengo, Juan C. Zevallos

30. **Attention Neuropsychologic Evaluation: Symbols And Digits Test.**

Carlos Ramos-Galarza, Pamela Acosta-Rodas, Janio Jadán-Guerrero, César Byron Guevara-Maldonado, Mireya Zapata-Rodríguez, Diego Apolo-Buenaño

34. **Risk Factors Associated With Cerebral Palsy In A Population Of Mexican Children.**

Fabiola Barrón-Garza, Mario Coronado-Garza, Héctor Riquelme-Heras, Francisco Guzmán- de la Garza, Consuelo Ibarra Rodríguez, Luz Covarrubias-Contreras

41. **Cognitive Impairment In Diabetic Patients Between 55 And 65 Years Old. Final Report Of A Cross-Sectional, Observational Study In Guayaquil City.**

María Beatriz Jurado, Rocío Santibáñez, Michael Palacios-Mendoza, Daniel Moreno-Zambrano, Carlos Peñaherrera, María Carolina Duarte, Ximena Gamboa, Carlos Cevallos, Ibeth Regato, Ana Palacio, Leonardo Tamariz

51. **Delay In The Arrival Of Ischemic Stroke Patients At A Tertiary Hospital In Ecuador.**

Claudio Enrique Scherle Matamoros, Danny Rivero Rodríguez, Daniella Di Capua Sacoto, Nelson Maldonado Samaniego

56. **Utility Of Video EEG In A Pediatric Tertiary Hospital During 2015.**

D. Díaz-Garrido, A. Calderón-Valdiviezo, C. Vásquez-Hahn, C. Valencia-Calderón

Review Articles

62. **Prognostic Factors In Multiple Sclerosis.**

Edgar Patricio Correa-Díaz, Elisa Jácome-Sánchez, Germaine Torres-Herrán, Luis Masabanda-Campaña, Guillermo Baño-Jiménez, María José Altamirano-Brito, Denny Santos-Saltos, Francisco Caiza-Zambrano, Andrés Ortega Heredia, Victor Paredes González, María Ariana García Castillo, Fernando Guillén-López

72. **Neurologic Music Therapy As A Neurorehabilitation Model.**

Cecilia Jurado-Noboa

80. **Brain Oxygenation And Cerebral Blood Flow, A Comprehensive Literature Review.**

Esteban Ortiz-Prado, Alfredo Banderas León, Luis Unigarro y Pablo Santillan

NORMAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Ecuatoriana de Neurología invita a todos los profesionales a enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación, previa clasificación del Comité Revisor. 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 en español e inglés, 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.

E. 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.

F. 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.

G. 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.

H. 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 Excel, deben adjuntarse, también, los documentos originales.**

I. 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 Excel, 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.

J. 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*, 3er Ed, New York: McGraw-Hill, 1986.

K. 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 Revisor, previa aceptación para su publicación.

L. 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 Revisor.

La Enfermedad Cerebrovascular en Ecuador.

The cerebrovascular disease in Ecuador.

Jorge G. Ortiz García*

Con mucha atención he leído recientemente en la Revista Ecuatoriana de Neurología dos importantes artículos acerca de la mortalidad debida a enfermedades cerebrovasculares (ECV) en nuestro país. El primer artículo incluye un análisis de la mortalidad desde 1990 hasta el 2015¹ y el segundo, estudia la tendencia de mortalidad desde el año 2001 hasta el 2015². Se vuelve interesante leerlos porque aunque ambos estudios fueron realizados con una metodología diferente, llegan a una conclusión importante que debe ser considerada.

De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) en su sitio web, en el año 2014 se registraron 3 777 muertes debido a ECV (CIE-10: I60-I69) con una tasa correspondiente al 23,17%; siendo esta, la tercera causa de muerte en el Ecuador en la población general, por detrás de las enfermedades isquémicas del corazón y la diabetes mellitus.³

En el primer artículo titulado “Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: análisis de los últimos 25 años de mortalidad, realidad actual y recomendaciones” se realiza un estudio longitudinal retrospectivo de los datos públicos disponibles en el INEC. Aunque su base es puramente descriptiva y se trata de mejorar los datos obtenidos “purgando” las causas mal definidas de mortalidad (CIE-10: R88-R99) para no interferir en el análisis, sus resultados poseionan a las ECV entre las primeras causas de mortalidad desde 1990. Es importante considerar la probable existencia de subregistros de información y la precisión al momento de emitir un diagnóstico en los certificados de defunción hace dos décadas.

En el segundo artículo citado “Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Ecuador 2001 – 2015: estudio de tendencias, aplicación del modelo de regresión jointpoint” se realiza una estadística más sólida usando un estudio ecológico mixto con los registros de mortalidad general proporcionados por INEC desde el 2001 hasta el 2015. Se implementan tasas crudas de mortalidad, y se incorpora el modelo de regression jointpoint o modelo segmentado de Poisson, el cual proporciona el porcentaje de cambio anual (PCA) e identifica la magnitud de aumento o descenso de la tendencia en cada intervalo. Los resultados muestran que las tasas de mortalidad ajustadas por edad para toda la población descendieron de 66,1 a 57,4 defunciones por cada 100 000 habitantes/año entre 2001 y 2015. En el análisis jointpoint para toda la población se evidenció un periodo de descenso significativo PCA: -1,88% entre 2001-2013, seguido de un periodo de ascenso PCA: 6,29% no significativo estadísticamente entre 2013-2015.

Un análisis de la incidencia y el índice de letalidad sería de vital importancia porque podría explicar mucho mejor el comportamiento de la ECV en el Ecuador, sin embargo hay que considerar que los registros de morbilidad no proveen información sobre el tipo de primeras consultas vs consultas subsecuentes, encontrando un sesgo en los registros que podrían sobredimensionar los resultados. La información publicada de los estudios poblacionales y actuales proyectos en enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, y cuidados neurocríticos como “El Proyecto Atahualpa” y “El Proyecto Yachay,” juntos con los estudios

*Médico graduado en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Neurólogo Vascular
Universidad de Chicago, USA

Correspondencia
Jorge G. Ortiz García, MD.
Neurólogo Vascular
Fellow de Cuidados Neurocríticos
University of Chicago Medical Center
5841 S Maryland Avenue, M/C2030. Chicago, IL, 60637
Phone: 773-702-6222. Fax: 773-834-7250
Email: jorge.ortizgarcia@uchospitals.edu

citados en este editorial constituyen un importante aporte para futuro ensayos neuroepidemiológicos y clínicos.^{4,5}

Hay que mencionar también que medidas de prevención primarias y secundarias adoptadas por el Ministerio de Salud Pública seguramente han influenciado positivamente en los resultados presentados, basado en un mayor control de enfermedades no transmisibles. Pero al mismo tiempo, debemos considerar que por ahora no hay forma de cuantificar cuanto ha influenciado el tratamiento en estado agudo de las ECV. Cada vez es notorio como algunos centros de salud públicos y privados en las principales ciudades del país han incorporado el uso de la trombolisis intravenosa y de la trombectomía mecánica para el tratamiento de las ECV, pero su estadística es escasa. Dichos tratamientos siguen siendo limitados y no se cuenta con el insumo necesario para abastecer a nuestra población.

Es claro que identificar el problema es el primer paso, y es el algo que ya se ha iniciado en el país. Este es el momento de unir esfuerzos para crear un sistema de salud sostenible para brindar atención a pacientes con ECV, incorporando el tratamiento en agudo, como fomentando la prevención primaria y secundaria. Este es el momento en que esos grandes cambios se puedan lograr a través de pasos sorprendentemente pequeños.

Referencias

1. Moreno D, Santamaría D, Ludeña C, Barco A, Vásquez D, Santibáñez-Vásquez R. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los últimos 25 años de mortalidad, realidad actual y recomendaciones. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2016;4.
2. Núñez S, Aglae D, Simancas D. Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Ecuador 2001 – 2015: estudio de tendencias, aplicación del modelo de regression jointpoint. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. ***; ***.
3. INEC Principales causas de mortalidad: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/vdatos/>
4. Del Brutto OH, Santamaría M, Zambrano M, Peñaherrera E, Pow Chon Long F, Del Brutto VJ, Ochoa E, Valdiviezo E, Santibáñez R. Stroke in rural coastal Ecuador: a community based survey. *International Journal of Stroke*. 2014 Apr 1;9(3):365-6.
5. Suarez J, Maldonado N, Cornejo F. Developing neurocritical care in Ecuador. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015 Oct 15;357:e61

Trauma Cerebral Por Caída de Televisores: Enemigo Oculto.

Craniocerebral Trauma Due To Falling Televisions: Hidden Enemy

Vanessa Ripoll-Zapata,^{1,2} Andrés Sibaja-Pérez,^{1,2} Yancarlos Ramos-Villegas,^{1,2}
Huber Padilla-Zambrano,^{1,2,3} Hugo Corrales-Santander,^{4,5} Luis Rafael Moscote-Salazar^{2,3,6}

Actualmente en el mundo existe una gran variedad de potenciales agresores que afectan la integridad física de los seres humanos, y muchos de estos se encuentran en nuestros hogares, como la electricidad, fuego, objetos calientes o afilados, entre otros. Es necesario alertar o divulgar las consecuencias fatales que pueden llegar a ocurrir luego de un trauma con cualquiera de estos objetos. El uso de televisores en los hogares se ha considerado necesario, además su fácil acceso ha permitido una expansión en la mayoría de los hogares. En el mercado existen una diversidad de estos productos electrónicos que difieren en su forma y tamaño, las preferencias se inclinan a los de mayor tamaño y por ende mayor peso. Las lesiones o accidentes por objetos contundentes, como el trauma por caída de televisor, no son la principal causa de lesiones cerebrales, pero contribuyen significativamente y durante los últimos años se ha aumentado su incidencia.

Entre los diversos estudios que se han realizados acerca de la temática, se encuentra la revisión sistemática de Cusimano et al. donde reportan que la mayoría de los casos se presentaron en niños entre 1 y 3 años, además, el 96% fallecieron a causa de lesiones cerebrales. En este mismo estudio se menciona que el 84% de los episodios ocurrieron en el hogar y que los muebles no aptos para prestar soporte a un televisor están muy relacionados con el trauma cerebral por la caída del mismo. Entre los mecanismos por los cuales ocurrieron los eventos, los más comunes son: colisión del niño con el soporte del televisor,

trpear y tirar de un componente del mismo. Los tipos de lesión cerebral más frecuente fueron heridas superficiales (47.8%), fracturas de cráneo (37.7%), hemorragia intracranial (13.1%) y defectos neurológicos (20%).¹

Rutkoski et al. postularon que la mayoría de episodios traumáticos fueron en el hogar y la edad promedio de los pacientes fue 3 años. En estos se involucraron muebles que no contaba con la capacidad suficiente para prestar un soporte y las lesiones en la cabeza fueron las más comunes. Estos resultados guardan una estrecha relación con los hallazgos de Cusimano et al.² Por otro lado, los datos obtenidos por Scheidler et al revelan que la mayor parte de pacientes que sufrieron lesiones por caída de televisores se encontraban en un promedio de 3 años de edad, y que los niños de 1 y 3 años presentaron las secuelas neurológicas más significativas. Asimismo, estos pacientes también podrían presentar lesiones en el abdomen, por lo que recomiendan hacer evaluación abdominal rigurosa en todos los niños que sufran traumatismo por caída de televisión.³

Probablemente la gran cantidad de incidentes en niños pequeños se deba a la poca coordinación de sus movimientos y su poca capacidad para medir el peligro y consecuencias, además del gran interés en explorar su entorno. Ahora bien, no toda la responsabilidad es por el normal desarrollo del niño, el adulto cuidador cumple un rol importante en la prevención de los accidentes ocurridos dentro del hogar, es quien debe tomar las prevenciones para disminuir los peligros que puedan existir dentro del espacio de confort de los niños.

¹Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

²Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.

³RED LATINO Organización Latinoamericana de Trauma y cuidado Neurointensivo, Bogota, Colombia

⁴Médico, Magíster en Toxicología. Coordinador Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.

⁵Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

⁶Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar

Correspondencia

Dr. Luis Rafael Moscote

Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, Colombia

E-mail: mineurocirujano@aol.com

Conociendo que el trauma por caída de televisor es una causa de lesión cerebral en niños de 1 a 3 años, se hace importante establecer ciertas precauciones y realizar algunas medidas para prevenir este tipo de acontecimientos, dentro de estas medidas, según el estudio de Cusimano et al. se encuentran: educar a los niños sobre los peligros en el hogar, restringir el juego en las habitaciones con televisores, colocar avisos de seguridad, colocarlos alejados del borde del soporte, educar al público en general, estos productos electrónicos no deben ser ubicados en muebles no aptos para su soporte, evitar dejar objetos deseables para los niños encima de estos y se debe aumentar la supervisión de los niños en el hogar.¹

El trauma por caída de televisor es una causa de lesiones en pacientes pediátricos, principalmente de 1 a 3 años, por lo general los sitios de trauma más frecuente y

grave son cabeza y cuello, produciéndose trauma cerebral. Es por esta razón que los padres, cuidadores, personal de salud y las personas encargadas de la instalación de televisores estén educados acerca de esta causa de trauma y prevengan estos episodios dentro del hogar.

Referencias

1. Cusimano MD, Parker N. Toppled television sets and head injuries in the pediatric population: a framework for prevention. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(1):3–12.
2. Rutkoski JD, Sippey M, Gaines BA. Traumatic television tip-overs in the pediatric patient population. *J Surg Res.* 2011;166(2):199–204.
3. Scheidler BMG, Shultz BL, Schall L, Vyas A, Barksdale EM. Falling Televisions: The Hidden Danger for Children. *J Pediatr Surg.* 2002;37(4):572–5.

El Posicionamiento Elevado de Cabeza y Cuerpo Podrían Afectar la Autorregulación Cerebral Dinámica en Pacientes con Enfermedad Silente de Pequeño Vaso Cerebral. Protocolo y Definiciones Operacionales.

Head-Up And Body Positioning Might Impair Dynamic Cerebral Autoregulation In Patients With Silent Cerebral Small Vessel Disease. Protocol And Operational Definitions.

Oscar H. Del Brutto, MD¹, Juan A. Nader, MD², Jorge G. Ortiz, MD³, Mauricio Zambrano, BS⁴, Victor J. Del Brutto, MD⁵

Resumen

Antecedentes: La autorregulación cerebral (CA) es la capacidad de los vasos cerebrales de mantener un flujo sanguíneo constante durante cambios en la presión de perfusión cerebral (PPC) relacionados con fluctuaciones de la presión arterial, cambios posturales o aumento de las demandas metabólicas. Se ha sugerido que las personas con enfermedad de pequeño vaso cerebral pueden tener CA deteriorada, pero la información no es concluyente. Describimos el protocolo de un estudio cuyo objetivo es evaluar la asociación entre hiperintensidades de sustancia blanca y CA dinámica deficiente, para determinar los efectos del posicionamiento de cabeza y cuerpo en estos pacientes. **Métodos:** Utilizando un diseño de caso-control, evaluaremos la relación entre la severidad de las hiperintensidades de sustancia blanca y la CA dinámica, mediante Doppler transcraneal continuo de las velocidades de flujo en las arterias cerebrales medias (ACM) combinadas con monitoreo de la presión arterial. La CA dinámica se analizará calculando el índice de flujo medio y la relación entre la presión arterial media y las velocidades medias de flujo de las ACM. Los participantes se clasificarán como casos si la IRM muestra hiperintensidades de sustancia blanca. Para cada caso, se seleccionará a un individuo sin evidencia de enfermedad de pequeño vaso como control. **Comentario:** Este estudio evaluará si el posicionamiento de la cabeza hacia arriba afecta la CA dinámica en el contexto del daño subcortical difuso relacionado con enfermedad de pequeño vaso, proporcionando evidencia adicional sobre la importancia de la PPC en el mantenimiento del flujo en estos sujetos. El estudio proporcionará evidencia sobre el uso de terapia hipertensiva agresiva o intervenciones que promueven la hipotensión ortostática para reducir el riesgo de daño cerebral isquémico.

Palabras clave: Enfermedad de pequeño vaso; hiperintensidades de sustancia blanca; autoregulación cerebral dinámica; estudio poblacional.

Abstract

Background: Cerebral autoregulation (CA) is the ability of intracranial vessels to maintain a constant cerebral blood flow (CBF) during changes of cerebral perfusion pressure (CPP) related to fluctuations in blood pressure, postural changes or increased metabolic demands. It has been suggested that individuals with silent cerebral small vessel disease (SVD) may have impaired CA, but information is inconclusive. We describe the protocol of a study aimed to assess the association between white matter hyperintensities (WMH) of presumed vascular origin and poor dynamic CA, and to determine the effects of head-up and body positioning in patients with this condition. **Methods:** Using a case-control study design, we will assess the relationship between severity of WMH and dynamic CA, measured by continuous transcranial Doppler assessment of CBF velocities in the middle cerebral arteries (MCAs) combined with beat-to-beat blood pressure monitoring. Dynamic CA will be analyzed by calculating the mean flow index as the ratio of median arterial pressure and mean flow velocities of the MCAs. Participants will be categorized as case-patients if the MRI shows moderate-to-severe WMH. For every case-patient, an age- and sex-matched healthy individual with no neuroimaging evidence of SVD will be selected as a control. **Comment:** This study will assess whether head-up and body positioning impairs dynamic CA in the setting of diffuse subcortical damage related to SVD, providing further evidence on the importance of CPP in maintaining the CBF. If positive, the study will provide evidence favoring the stop of aggressive hypertensive therapy or interventions promoting orthostatic hypotension to reduce the risk of further ischemic brain damage in these cases.

Keywords: Small vessel disease; White matter hyperintensities; Dynamic cerebral autoregulation; Population-based study.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

¹School of Medicine, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

²Department of Neurology, Hospital Médica Sur, Mexico City, Mexico

³Department of Neurology, Loyola University Chicago, Stritch School of Medicine, Chicago, IL, USA

⁴Community Center, The Atahualpa Project, Atahualpa, Ecuador; and

⁵Department of Neurology, University of Chicago, Chicago, IL, USA.

Correspondence

Oscar H. Del Brutto, MD.

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

Email: oscardelbrutto@hotmail.com

Introduction

Cerebral autoregulation (CA) is defined as the inherent ability of the intracranial vasculature to maintain a constant cerebral blood flow (CBF) during changes of cerebral perfusion pressure (CPP) related to fluctuations in blood pressure (BP), postural changes or increased metabolic demands.¹ Conditions affecting the diameter of major intra or extracranial arteries are associated with impaired CA.² Indeed, patients with ischemic stroke in the territory of major intracranial arteries have been shown to have impaired CA, particularly in the cerebral hemisphere ipsilateral to the infarct.³⁻⁵

A growing body of evidence also suggests that individuals with lacunar infarctions or even those with silent neuroimaging signatures of small vessel disease (SVD), may have impaired CA; in these cases, CA has often been shown to be impaired bilaterally, suggesting a diffuse process.⁶⁻¹¹ However, the information is inconsistent as some studies failed to document such association.^{12,13} Discrepancies could have been related to methodological issues or to differences in study designs. Moreover, some studies have calculated static CA while other have focused on dynamic CA, which is a more reliable approach to evaluate integrity of this adaptive mechanism in the setting of ischemic brain damage.¹⁴

To better evaluate impairment of dynamic CA in patients with diffuse cerebral SVD, some studies have assessed cerebral vasoreactivity in response to vasoactive drugs or to induced variations in PaCO₂.^{6,12} Head-up positioning has shown to reduce the CBF,¹⁵ and can be used as a physiological approach to assess dynamic CA impairment. However, this method has not been well evaluated in patients with diffuse cerebral SVD.¹⁶ Here, we present the protocol and operational definitions of a study aimed to assess the association between the presence of white matter hyperintensities (WMH) of presumed vascular origin (used as a surrogate of cerebral SVD) and poor dynamic CA, and to determine the effects of head-up and body positioning in patients with this condition.

Methods

Study Population: Atahualpa is a rural village located in coastal Ecuador, where previous epidemiological studies have been conducted. Methodology, operational definitions and ethics considerations of the Atahualpa Project have been described elsewhere.¹⁷ In brief, Atahualpa residents who signed the informed consent have been enrolled in a population-based, prospective cohort study designed to reduce the increasing burden of non-communicable neurological and cardiovascular disorders in the region.¹⁸

Study design: Community-dwelling older adults (≥ 60 years) participating in the neuroimaging substudy of the Atahualpa Project¹⁹⁻²¹ are considered eligible, and those who fulfilled inclusion criteria will be enrolled in the present study. These include: a clinical stroke-free

Table 1. Criteria for inclusion of participants of this study.

Criteria for inclusion of participants of this study
Clinical stroke-free status.
No evidence of hemorrhagic or ischemic strokes (with the exception of old lacunar infarcts) on MRI.
No significant ($\geq 50\%$) stenosis of major intracranial arteries on MRA or extracranial vessels on Doppler examination.
No structural heart disease, sick sinus syndrome, intraventricular conduction disturbance or atrial fibrillation (assessed by means of a transthoracic echocardiogram and 24-Holter monitoring).
No clinical evidence of chronic obstructive lung disease, diabetic neuropathy, cirrhosis or traumatic brain injury.

status, no imaging evidence of hemorrhagic or ischemic strokes (with the exception of old silent lacunar infarcts), no significant ($\geq 50\%$) stenosis of major intracranial arteries (on MRA) or extracranial vessels (on Doppler examination), no structural heart disease, sick sinus syndrome, intraventricular conduction disturbance or atrial fibrillation (assessed by means of a transthoracic echocardiogram and 24-hour Holter monitoring), and no clinical evidence of chronic obstructive lung disease, diabetic neuropathy, cirrhosis or traumatic brain injury (Table 1). Using a case-control study design, we will assess the relationship between severity of WMH and dynamic CA, measured by continuous TCD assessment of CBF velocities in the middle cerebral arteries (MCAs) combined with beat-to-beat blood pressure (BP) monitoring. Participants will be categorized as case-patients if the MRI shows moderate-to-severe WMH according to the modified Fazekas scale.²² For every case-patient, an age- and sex-matched healthy individual with no neuroimaging evidence of SVD will be selected as a control. The protocol and the written informed consent are approved by the I.R.B. of Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil, Ecuador (FWA 00006867).

Dynamic cerebral autoregulation assessment: Potential participants will be instructed to avoid caffeine-containing products, nicotine, and alcohol for at least 12 hours before the test. Subjects will also be breathalyzed to ensure a blood alcohol content reading of 0.0%. Individuals taking sedatives, alpha or beta blockers, calcium channel blockers, anti-arrhythmic agents and tricyclic antidepressants will be excluded. In addition, all participants will be examined to rule out conditions that interfere with CA, such as orthostatic intolerance, orthostatic hypotension or the postural orthostatic tachycardia syndrome.^{23,24} Medical records will be reviewed to get information on the presence of cardiovascular risk factors as described for the Atahualpa Project.²⁵

Due to a previously documented high rate of insonation failures related to poor acoustic transtemporal win-

dows in Atahualpa residents,²⁶ potential participants will first undergo a regular TCD, following a well-known power motion mode Doppler/spectral TCD protocol,²⁷ and only those with at least one optimal transtemporal window (defined when flow signals could be measured for the mean, peak, and end-diastolic velocities of corresponding arteries) will be included for further analysis.

Continuous TCD assessment of CBF velocities in the MCAs and BP monitoring will be performed in a research center with subjects under comfortable room temperature. Operators will be blinded as to whether the individual has neuroimaging signatures or SVD (case-patient) or not (control subject). TCDs will be performed with the use of a SONARA portable transcranial Doppler system (VIASYS Healthcare, Inc. Madison, WI, USA) and two 2-MHz transducers secured to a head frame to prevent head movements during the study. BP monitoring (beat-to-beat changes in arterial pressure) will be performed with the use of a SOMNOtouch TM NIBP (SOMNOmedics, Randersacker, Germany) attached to the right middle finger.

After stable baselines levels are established, individuals will be monitored during 5 minutes in the supine position. Then, the head of the reclining examination table will be raised up to 45° and an additional 5-minute period in that position will be recorded for analysis. The subject will again be returned to the supine position for up to 5 minutes and then will be requested to stand up for an additional 5-minute continuous monitoring. End-tidal CO₂ concentration values and respiratory frequency will be assessed by the use of an EMMA® Capnometer (Masimo Corporation; Irvine, CA, USA) over 1 minute at the beginning and end of each recording period (to assess modifications in these physiological parameters related to changes in head and body position).

Dynamic CA will be analyzed by calculating the mean flow index (Mx) as the ratio of median arterial pressure (MAP) and mean flow velocities of the MCAs (MCA Vmean). According to Reinhard et al,²⁸ mean values of both variables should be averaged over 3 seconds and, from every 20 such values (1 minute period), separate Pearson correlation coefficients between MAP and MCA Vmean will be calculated. For each of the monitoring periods (supine, after head-up mobilization and in the upright position), the five resulting sets of 1-minute correlation coefficients will be averaged, yielding three different autoregulatory Mx per subject. Correlation coefficient values close to zero indicate normal CA, whereas values closer to 1 or -1 suggested impaired CA.

Statistical analyses: All analyses will be carried out by using STATA version 14 (College Station, TX, USA). Descriptive statistics will be presented as means ± standard deviations for continuous variables and as percentages with 95% C.I. for categorical variables. Values of MCA Vmean, MAP, and correlation coefficients for each

Table 2. Characteristics of case-patients and control subjects included in this study.

Characteristics	Case-patients (n=17)	Control subjects (n=17)	p value
Age, years (mean ± SD)	76.9 ± 7.3	75.6 ± 6.9	0.597
Women, n (%)	7 (41)	7 (41)	...
Current smoker, n (%)	0	0	...
Poor physical activity, n (%)	3 (18)	0	0.227
Poor diet, n (%)	1 (6)	0	...
BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	2 (12)	2 (12)	...
Blood pressure ≥ 140/90 mmHg, n (%)	10 (59)	7 (41)	0.494
Fasting glucose ≥ 126 mg/dL, n (%)	2 (12)	4 (24)	0.656
Total cholesterol ≥ 240 mg/dL, n (%)	5 (29)	3 (18)	0.688
Edentulism (<10 teeth), n (%)	11 (65)	6 (35)	0.169
MoCA score (mean ± SD)	17 ± 3.9	19.8 ± 2.8	0.028

of the monitored periods will be compared across case-patients and controls. In addition, mean differences in these parameters according to head and body positioning will be independently assessed in case-patients and controls. These analyses will be carried out by the use of a linear model adjusted for cardiovascular risk factors. Predictive correlation coefficients score margins will be calculated for both case-patients and controls across supine, head-up mobilization and upright positions.

Pre-Study Selection Of Participants

Of 351 Atahualpa residents aged ≥60 years enrolled in the neuroimaging substudy of the Atahualpa Project, 325 have been eligible to participate in this study (the others had died or declined further consent). Of these, 71 (22%) have moderate-to-severe WMH and have been investigated to determine whether they met the above-described inclusion criteria. Thirty of them qualified, of which 13 were further excluded because of absent transtemporal windows.

Therefore, the study will include 17 case patients with moderate-to-severe WMH and a similar number of age- and sex-matched control subjects. Table 1 summarizes the characteristics of case-patients and controls. There were no significant differences in demographics or cardiovascular risk factors across groups, although case-patients had a worse mean MoCA score than controls (Table 2). Besides having moderate-to-severe WMH,

cerebral microbleeds were noticed in six case-patients (35%) and silent lacunar infarcts in four (24%). As expected, these neuroimaging signatures of cerebral SVD were not observed in control subjects.

Comment

While pathophysiological mechanisms responsible for altered CA in these varied conditions are probably different, they have in common a reduced capability of cerebral blood vessels to adapt to changes of perfusion pressure related to fluctuations of arterial blood pressure, postural changes, or other imposed demands.

In the single study attempting to investigate the effects of head-up positioning on dynamic CA in patients with diffuse subcortical damage of vascular origin, the authors found a greater reduction in the MCA Vmean after tilting in six patients with "leukoaraiosis" when compared to a similar number of controls (30.1% versus 5.5%, $p < 0.001$).¹⁵

Major strengths of our study will include the unbiased selection of participants and the stringent inclusion criteria securing homogeneous characteristics of case-patients and their matched controls. However, the study has limitations. We will parallel changes in CBF velocities to changes in CBF, assuming that the cross-sectional areas of the insonated arteries will remain constant during data acquisition, which might not necessarily be true. In addition, we will compare average values of TCD Mx across groups and head positions as there are no definitive cutoff values to precisely detect lower or upper limits of normal CA. In conclusion, this study will assess whether head-up positioning impairs dynamic CA in the setting of diffuse subcortical damage related to SVD, providing further evidence on the importance of CPP in maintaining the CBF in these subjects. If positive, the study will provide evidence favoring the stop of aggressive hypertensive therapy or interventions promoting orthostatic hypotension to reduce the risk of further ischemic brain damage in these cases.

References

1. Payne S (Ed). Cerebral autoregulation. Control of blood flow in the brain. SpringerBriefs in Bioengineering. Springer Nature. Switzerland, 2016.
2. Diehl RR. Cerebral autoregulation studies in clinical practice. *Eur J Ultrasound* 2002; 16: 31-36.
3. Aries MJH, Elting JW, De Keyser J, Kremer BPH, Vroomen PCAJ. Cerebral autoregulation in stroke. A review of transcranial Doppler studies. *Stroke* 2010; 41: 2697-2704.
4. Reinhard M, Rutsch S, Lamberck J, et al. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 156-162.
5. Olavarria VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head positioning and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 401-408.
6. Isaka Y, Okamoto M, Ashida K, Imaizumi M. Decreased cerebrovascular dilatory capacity in subjects with asymptomatic periventricular hyperintensities. *Stroke* 1994; 25: 375-381.
7. Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23: 565-568.
8. Bakker SLM, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999; 52: 578-583.
9. Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol* 2001; 58: 577-581.
10. Immink RV, van Montfrans GA, Stam J, Karemaker JM, Diamant M, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2595-2600.
11. Guo ZN, Xing Y, Wang S, Ma H, Liu J, Yang Y. Characteristics of dynamic autoregulation in cerebral small vessel disease: diffuse and sustained. *Sci Rep* 2015; 5: 15269.
12. Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1093-1098.
13. Molina C, Alvarez Sabin J, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction. A case-control study. *Stroke* 1999; 30: 2296-2301.
14. Dawson SL, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Dynamic but not static cerebral autoregulation is impaired in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 126-132.
15. Savin E, Bailliart O, Checoury A, Bonnin P, Grossin C, Martineaud JP. Influence of posture on middle cerebral artery mean flow velocity in humans. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71: 161-165.
16. Marinoni M, Ginanneschi A, Ancona AL, Modesti PA, Piccininni M, Inzitari D. Orthostatic transcranial Doppler variations in patients with leukoaraiosis. *Neurology* 1991; 41(Suppl1): 123.
17. Del Brutto OH, Peñaherrera E, Ochoa E, Santamaría M, Zambrano M, Del Brutto VJ. Door-to-door survey of cardiovascular health, stroke, and ischemic heart disease in rural coastal Ecuador – the Atahualpa Project: methodology and operational definitions. *Int J Stroke* 2014; 9: 367-371.

18. Del Brutto OH. Implications and expectancies of the "Atahualpa Project": a population-based survey designed to reduce the burden of stroke and cardiovascular Diseases in rural Ecuador. *J Neurosci Rural Pract* 2013; 4: 363-365.
19. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Zambrano M, Lama J. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project). *Int J Stroke* 2015; 10: 372-375.
20. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Lama J. Incompleteness of the circle of Willis correlates poorly with imaging evidence of small vessel disease. A population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 73-77.
21. Del Brutto VJ, Zambrano M, Mera RM, Del Brutto OH. Population-based Study of cerebral microbleeds in stroke-free older adults living in rural Ecuador. The Atahualpa Project. *Stroke* 2015; 46: 1984-1986.
22. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 51-62.
23. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. The orthostatic hypotension questionnaire (OHQ): validation of a novel symptom assessment scale. *Clin Auton Res* 2012; 22: 79-90.
24. Del Pozzi AT, Schwartz CE, Tewari D, Medow MS, Stewart JM. Reduced cerebral blood flow with orthostasis precedes hypocapnic hyperpnea, sympathetic activation, and postural tachycardia syndrome. *Hypertension* 2014; 63: 1302-1308.
25. Del Brutto OH, Santamaria M, Ochoa E, et al. Population-based study of cardiovascular health in Atahualpa, a rural village of coastal Ecuador. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1618-1620.
26. Del Brutto OH, Mera RM, de la Luz Andrade M, et al. Temporal bone thickness and texture are major determinants of the high rate of insonation failures of transcranial Doppler in Amerindians (the Atahualpa Project). *J Clin Ultrasound* 2016; 44: 55-60.
27. Nader JA, Andrade MdeL, Espinosa V, Zambrano M, Del Brutto OH. Technical difficulties due to poor acoustic insonation during transcranial Doppler recordings in Amerindians and individuals of European origin. A comparative study. *Eur Neurol* 2015; 73: 230-232.
28. Reinhard M, Roth M, Guschlbauer B, et al. Dynamic cerebral autoregulation in acute ischemic stroke assessed from spontaneous blood pressure fluctuations. *Stroke* 2005; 36: 1684-1689.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Funding: Study supported by Universidad Espiritu Santo – Ecuador.

Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Ecuador 2001- 2015: Estudio de tendencias, aplicación del modelo de regresión joinpoint.

Mortality due to cerebrovascular diseases in Ecuador 2001- 2015: a trend study, application of the joinpoint regression model.

Solange Núñez-González,¹ Aglae Duplat,² Daniel Simancas³

Resumen

Antecedentes: Objetivos. Analizar la tendencia de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en el Ecuador e identificar la presencia de cambios en la tendencia temporal empleando el modelo de regresión joinpoint.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio ecológico mixto. Se calcularon las tasas de mortalidad estandarizadas por edad según sexo y provincias para los últimos 15 años (2001 a 2015) en el Ecuador. Se utilizó un análisis de regresión joinpoint (puntos de cambio) para el análisis de las tendencias.

Resultados: Desde 2001 hasta 2015 se registraron 48.621 defunciones por enfermedades cerebrovasculares en el Ecuador. En el análisis de regresión joinpoint, las tasas ajustadas por edad en los hombres descendieron de 71,4 a 59,5 defunciones por cada 100.000 habitantes, con un descenso anual de 1,51 % ($p < 0,00$), en las mujeres de 61,2 a 55,5 defunciones por cada 100.000 habitantes con un descenso anual de 1,11 % ($p < 0,00$). En las tasas de mortalidad específicas por grupo de edad, en el grupo de ≥ 80 años no se observó cambios estadísticamente significativos.

Conclusiones: La mortalidad por enfermedades cerebrovasculares ha disminuido en el Ecuador en los últimos 15 años. Su tendencia descendente se observó en casi todos los grupos de edad.

Palabras clave: Accidente Cerebrovascular; Mortalidad; Análisis de Regresión; Tendencias (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Objective. To analyze the mortality trend for cerebrovascular diseases in Ecuador and to identify the presence of changes in the temporal trend using the joinpoint regression model.

Materials and Methods. A mixed ecological study was carried out. Standardized mortality rates for the last 15 years (2001 to 2015) in Ecuador were calculated and stratified by age, sex, and provinces. A joinpoint regression analysis was used for analysis of trends.

Results. From 2001 to 2015, there were 48,621 deaths from cerebrovascular diseases in Ecuador. In the joinpoint regression analysis, age-adjusted rates in men declined from 71.4 to 59.5 deaths per 100,000 population, with an annual decline of 1.51% ($p < 0.05$) in females from 61.2 to 55.5 deaths per 100,000 population, with an annual decrease of 1.11% ($p < 0.05$). In the analysis by provinces, Sucumbíos presented a growing trend of 3.17% per year ($p < 0.05$).

Conclusions. Mortality from cerebrovascular disease has declined in Ecuador in the last 15 years. The downward trend was observed in almost all age demographics.

Keywords: Cerebrovascular diseases; Mortality; Regression Analysis; Trends (source: MeSH NLM).

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

A nivel mundial, las Enfermedades Cerebrovasculares (ECV) son la tercera causa de muerte y la segunda causa de discapacidad, afectando principalmente a adultos de mediana edad y ancianos¹⁻³

Se ha estimado que en el 2016 se produjeron en todo el mundo 5,5 millones de defunciones por ECV, junto con el infarto de miocardio representa más del 85,1% de todas las defunciones por enfermedades cardiovasculares en 2016. Sin embargo, la mortalidad por (ECV) ha expe-

¹Máster en Efectividad Clínica-Médico. Centro de Investigación en Salud Pública y Epidemiología Clínica (CISPEC). Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito-Ecuador

²Especialista en Neurología. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito-Ecuador

³Máster en Epidemiología Clínica- Médico. Centro de Investigación en Salud Pública y Epidemiología Clínica (CISPEC). Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito-Ecuador

Correspondence

Solange Vianney Núñez González
Avenida Mariscal Sucre y Mariana de Jesús, Quito, Ecuador.
(593) 987431214
E-mail: solnun@hotmail.com

rimentado notables cambios en los últimos años,⁴ en el período 2006-2016, se ha reportado un descenso del 21% anual en las tasas estandarizadas de mortalidad, pasando de 110 defunciones por cada 100.000 habitantes a 86,5 defunciones por cada 100.000 habitantes respectivamente.¹

En América, se ha registrado un descenso en la mortalidad por ECV del 26% en los hombres y 28% en las mujeres, con tasas de mortalidad estandarizadas de 32,5 defunciones por cada 100.000 habitantes en hombres y 24 defunciones por cada 100.000 habitantes en mujeres,⁵ sin embargo, los descensos en países de América Latina han sido menos favorables que en Canadá y Estados Unidos.⁶

En el Ecuador las enfermedades cardiovasculares ocupan los primeros lugares de mortalidad, en el 2014, el 23,17 % de las defunciones por ECV ocuparon la tercera causa de mortalidad en toda la población, la segunda causa en las mujeres y la cuarta en los hombres.^{7,8}

En 2013, se lanzó el "Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020", cuyo objeto es reducir para 2025 el número de muertes prematuras asociadas a las enfermedades crónicas no transmisibles en un 25%, a través de nueve metas mundiales.⁹ Bajo el marco del seguimiento de las tendencias de las enfermedades cardiovasculares, el presente estudio tiene por objetivo describir la evolución temporal de la mortalidad por ECV en el Ecuador en el período 2001 a 2015, modelar e identificar la presencia de cambios en la tendencia temporal de las tasas de mortalidad empleando el modelo de regresión joinpoint.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio ecológico mixto, los datos de mortalidad se obtuvieron de los registros de "Defunciones Generales" de los años 2001 a 2015, elaborados por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC).¹⁰ Este registro incluye la "causa básica" de defunción codificada a partir de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE); para las defunciones entre 2001 y 2015 se seleccionaron los casos por ECV con código I60-I69 según la décima clasificación (CIE-10). En el caso de Santo Domingo de los Tsáchilas y Santa Elena las defunciones se reportan a partir del año 2008, debido a sus respectivas provincializaciones en el 2007. Los datos poblacionales se extrajeron de las estimaciones poblacionales de los censos 2001 y 2010 realizadas por el INEC.¹¹

Se calcularon las tasas crudas de mortalidad para cada año y según sexo, las tasas específicas por grupos de edad (30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, igual o mayor de 80 años). Además, se calcularon las tasas estandarizadas por edad para la población a partir de los 30 años, a través del método directo, usando el estándar de población de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹² Todas las tasas

son expresadas por cada 100.000 habitantes/año. Para el cálculo de las tasas de mortalidad y sus errores estándar se utilizó una hoja de cálculo Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office Professional Plus 2010).

El análisis de las tendencias se realizó mediante el modelo de regresión joinpoint o también llamado modelo segmentado de Poisson, el cual proporciona el porcentaje de cambio anual (PCA) y el diagrama de dispersión representado mediante trazos lineales enlazados por puntos de unión (joinpoint), permitiendo identificar el momento en el que se produce un cambio significativo de la tendencia y estimar la magnitud del aumento o el descenso en cada intervalo.¹³

La variable independiente es el período de estudio y las dependientes las tasas de mortalidad anuales crudas, específicas por edad y ajustadas por edad. En los modelos se establecieron un máximo de dos puntos de inflexión en cada regresión, permitiendo la selección del modelo más parsimonioso que se ajuste a los datos mediante la técnica de mínimos cuadrados ponderados, estimando su significación estadística por medio de permutaciones de Monte Carlo. La significancia estadística se fijó en un valor p menor de 0,05. El análisis de las tendencias se realizaron a través del software gratuito 'Joinpoint' versión 4.4.0 del Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute.¹³

Resultados

Durante el período 2001-2015 se registraron 48.621 defunciones por ECV en el Ecuador, de las cuales, el 50,3% (n=24.458) corresponden a la población masculina, con una relación hombre-mujeres de 1:1. La media de edad fue de 71,4 años ($\pm 15,3$) para los hombres y de 74,5 años ($\pm 15,5$) para las mujeres. Las características generales de la población se muestran en la tabla 1.

En la figura 1 se pueden observar los resultados por clasificación CIE10, en donde I67 (Otras enfermedades cerebrovasculares) representan el 31,07% (n=15.105) de las defunciones, seguido por I64 (Infarto cerebral) 29,75% (n=14.465) e I61 (Hemorragia intracerebral) con el 16,18% (n=7.869), abarcando el 77% de las defunciones.

La mortalidad por ECV, en números absolutos, disminuyó en los hombres de 1.393 defunciones en el año 2001 a 733 en 2015, observándose la misma tendencia en las mujeres de 1.389 a 1.087 defunciones, para los mismos años. La razón hombre: mujer de las tasas específicas de mortalidad por ECV según sexo, fue de 1:1 (2001, 2003, 2005, 2010, 2015), 1,1:1 (2002, 2004, 2006-2009, 2012-2014) y de 1,2:1 en 2011.

En el análisis de regresión de las tasas de mortalidad específicas por grupo de edad en hombres y mujeres se observó un descenso del PCA estadísticamente significa-

Tabla 1. Características generales de las defunciones por ECV en el Ecuador 2001-2015 (n= 48.621)

Característica	Número y proporción de defunciones	
	n = 48.621	%
Sexo		
Masculino	24.458	50,30
Femenino	24.163	49,70
Grupos etarios (años)		
30-39	1.595	3,28
40-49	3.032	6,24
50-59	5.209	10,71
60-69	7.498	15,42
70-79	11.630	23,92
80+	19.657	40,43
Área de residencia		
Urbana	38.783	79,77
Rural	9.075	18,66
Zona no delimitada	763	1,57
Estado civil		
Unido(a)	5.702	11,73
Soltero(a)	14.809	30,46
Casado(a)	16.549	34,04
Divorciado(a)	1.307	2,69
Separado(a)	1.139	2,34
Viudo(a)	7.726	15,89
Ignora	1.389	2,86

tivo para cada grupo de edad, a excepción del grupo de ≥ 80 años, en donde los cambios en el PCA no fueron estadísticamente significativos (ver tabla 2).

Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para toda la población descendieron de 66,1 a 57,4 defunciones por cada 100.000 habitantes/año entre 2001 y 2015, en el análisis joinpoint para toda la población se observó: un periodo inicial de descenso significativo (2001-2013 PCA: -1,88%; $p < 0,00$), seguido de un periodo de marcado ascenso no significativo (2013-2015 PCA: 6,29 %). Las tasas crudas de mortalidad para el mismo periodo no presentan cambios.

Las tasas estandarizadas por edad en los hombres descendieron de 71,4 a 59,5 defunciones por cada 100.000 habitantes, entre 2001 – 2015, (PCA: -1,51 %; $p < 0,00$) (figura 2A); en las mujeres las tasas presentaron un descenso de 61,2 a 55,5 defunciones por cada 100.000 habitantes (PCA: -1,10 %; $p < 0,00$) (figura 2B), en este grupo se observó un periodo inicial de descenso significativo (2001-2013 PCA: -1,72 %; $p < 0,00$), y un periodo de ascenso no significativo (2013-2015 PCA: 7,21 %)

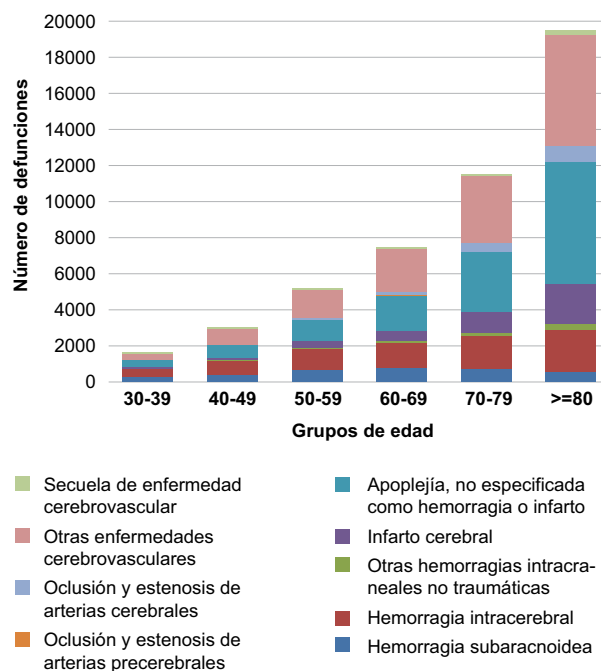


Figura 1. Número de defunciones por ECV según clasificación CIE-10 por grupo de edad en el periodo 2001-2015.

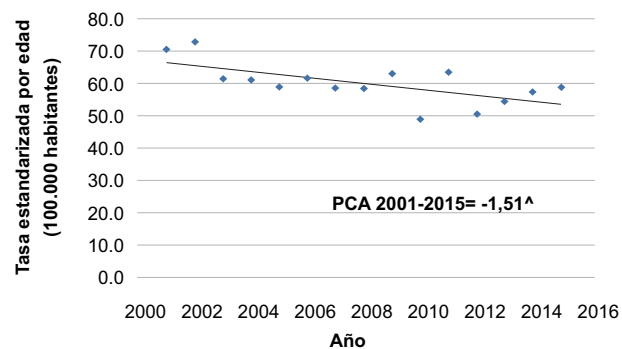


Figura 2A. Análisis de regresión de puntos de inflexión (joinpoint) para las tasas de mortalidad por ECV, ajustadas por edad en hombres. Ecuador, 2001-2015.

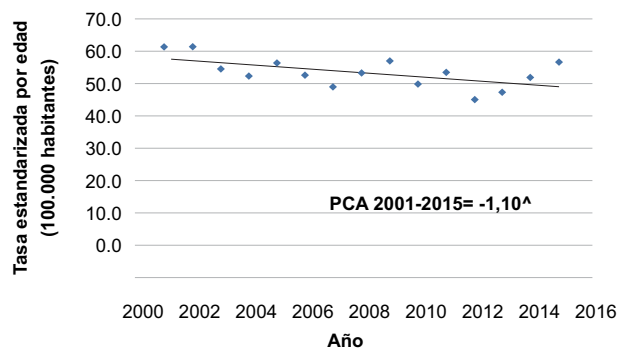


Figura 2B. Ajustadas por edad en mujeres. Ecuador, 2001-2015.

Tabla 2. Análisis joinpoint de las tasas de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares específicas por grupos de edad y estandarizadas en hombres y mujeres en Ecuador (2001-2015).

Grupo de Edad (años)	Tasa 2001	Tasa 2005	PCA Global	Tendencia		
				Periodo 1	PCA	Periodo 2 PCA
Hombres						
30-39	6,7	6,4	-2,69*	2001-2013	-3,78*	
40-49	16,6	13,9	-1,79*			
50-59	42,6	36,7	-1,94*	2001-2013	-2,54*	
60-69	104,1	64,3	-1,95*			
70-79	270,0	222,6	-1,62*			
80+	714,8	686,6	-0,76			
Mujeres						
30-39	5,9	4,0	-3,40*	2001-2012	-4,47*	
40-49	15,3	8,9	-3,52*	2003-2015	-3,03*	
50-59	32,1	24,7	-2,13*	2001-2013	-2,48*	
60-69	76,3	61,4	-1,73*			2001-2006 -4,46*
70-79	206,3	154,9	-1,89*	2004-2015	-1,46*	
80+	752,8	878,6	0,45			

PCA: porcentaje de cambio anual; PCA global: PCA entre 2001 y 2015. * El PCA es significativamente distinto de 0 ($p < 0,05$).

Tabla 3. Análisis joinpoint de las tasas de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares, estandarizadas por edad en las provincias del Ecuador (2001-2015).

Provincias	Tasa 2001	Tasa 2015	PCA global	Tendencia		
				Periodo 1	PCA	Periodo 2 PCA
Azuay	86,5	36,1	-4,91*	2001-2004	-21,35*	2001-2003 -23,70*
Bolívar	40,4	66,0	-1,54			
Cañar	72,9	31,8	-5,12*	2001-2005	-18,28*	2001-2006 -17,85*
Carchi	101,1	64,6	-4,30*			
Cotopaxi	71,3	39,0	-4,27*	2009-2015	-10,88*	2008-2015 -11,07*
Chimborazo	54,6	39,0	-4,03*	2005-2015	-5,84*	
El Oro	46,3	50,2	0,20			
Esmeraldas	63,7	54,3	-0,58			
Guayas	70,8	72,5	0,78			
Imbabura	97,0	44,8	-4,88*	2003-2015	-3,80*	2008-2015 -7,61*
Loja	73,9	43,9	-4,66*	2001-2005	-19,91*	2001-2006 -21,38*
Los Ríos	82,9	82,6	-0,91			
Manabí	56,2	74,7	0,22			
Morona Santiago	49,5	35,8	0,44	2001-2004	-27,53*	2001-2005 -24,33*
Napo	50,0	37,8	1,07			
Pastaza	47,1	48,8	-1,61			
Pichincha	84,4	48,9	-5,34*	2006-2015	-6,90*	2007-2013 -10,90*
Tungurahua	61,6	40,1	-4,88*	2008-2015	-10,00*	
Zamora Chinchipe	53,6	39,3	-2,40	"2001-2005 2005-2015"	"-33,40* 12,04**"	2001-2006 -30,41*
+Galápagos	18,2	37,0	9,08			
Sucumbios	27,2	37,2	3,17*	2005-2015	4,87*	
Orellana	49,3	49,2	-0,36			
+Santo Domingo de los Tsáchilas	88,2	69,6	-3,36			
+ Santa Elena	72,7	76,4	-0,19			

PCA: porcentaje de cambio anual; PCA global: PCA entre 2001 y 2015. *El PCA es significativamente distinto de 0 ($p < 0,05$). +Análisis a partir del 2008

Las tasas crudas en hombres y mujeres no registraron cambios significativos en su tendencia.

En el análisis con regresión joinpoint de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para cada una de las provincias, en el periodo 2001-2015 se registró un descenso estadísticamente significativo del PCA en, Cañar, Carchi, Cotopaxi, Chimborazo, Imbabura, Loja, Pichincha, Tungurahua, y Zamora Chinchipe; por otro lado Sucumbíos reporta un ascenso estadísticamente significativo (ver tabla 3).

Discusión

En el Ecuador, durante el periodo 2001 al 2015, la tasa de mortalidad disminuyó en la población; en el análisis por grupos de edad a partir de los 30 años, se observó el mismo patrón decreciente, a excepción de los ≥ 80 años, en donde los cambios no fueron estadísticamente significativos. Sucumbíos fue la única provincia en reportar una tendencia estadísticamente creciente.

Al igual que los resultados obtenidos en el Ecuador, el descenso en la mortalidad por ECV, es un fenómeno mundial,¹⁴ que presenta un visible contraste entre los países de altos y bajos ingresos, descendiendo 37% y 20% respectivamente,¹⁵ sin embargo, la incidencia por ECV, ha presentado una tendencia creciente en los países de bajos ingresos de hasta 2,3 veces en comparación con los países de altos ingresos, que por el contrario, en los cuales se ha observado una tendencia decreciente del 42%.¹⁶ En nuestro estudio la relación de las tasas estandarizadas por edad hombre-mujer fue similar en todos los años, estos hallazgos concuerdan con los reportados en la literatura.¹⁷

En el análisis por grupos de edad, entre los 30 a 79 años, se identificó un importante descenso en la mortalidad, tanto en hombres como mujeres; estos cambios podrían estar relacionados con las estrategias que progresivamente ha venido implementado el Ministerio de Salud Pública del Ecuador como ente Rector del Plan Estratégico Nacional para la Prevención y Control de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT), cuyo propósito es la reducción de estas enfermedades y su mortalidad prematura.¹⁸

La hipertensión arterial es considerada la principal comorbilidad presente en el 80 % de los pacientes con ECV,^{19,20} para su control se han desarrollado incentivos para erradicar el sedentarismo,²¹ promover una adecuada alimentación baja en sodio, acudir a chequeos médicos con frecuencia con el fin de prevenir complicaciones a través de la estrategia “Fortalecimiento de la Red de Servicios de Salud y Mejoramiento de la Calidad,” mediante la implementación del Modelo de Atención Integral de Salud (MAIS).²²

El 40% de todas las muertes que se producen por ECV en personas menores de 65 años están relacionadas con el hábito de fumar.²³⁻²⁵ Por medio de la campaña “Ecuador libre de Humo de Tabaco” se ha promovido la prevención

del consumo del tabaco y otras sustancias adictivas, en esta, se resaltan tres elementos fundamentales: espacios 100% libre de humo de tabaco; la prohibición de la publicidad de productos del tabaco a través de los medios de comunicación colectiva y las advertencias sanitarias con pictogramas o gráficos en las cajetillas, empaques o envolturas de productos de tabaco.²⁶

En nuestra investigación no se observaron cambios estadísticamente significativos en el grupo de ≥ 80 años, similar a otros estudios reportados.^{27,28} En un estudio realizado previamente en el país sobre enfermedades crónicas en adultos mayores, se concluyó que los bajos niveles de educación y la pobreza desempeñan un papel importante en el control de las enfermedades crónicas en esta población.²⁹

Se han observado disparidades geográficas en la mortalidad por ECV.³ En nuestro estudio la mortalidad ha disminuido de forma estadísticamente significativo en, Cañar, Carchi, Cotopaxi, Chimborazo, Imbabura, Loja, Pichincha, Tungurahua, y Zamora Chinchipe; siendo Sucumbíos, la única provincia en reportar una tendencia estadísticamente creciente, por lo cual se deberían realizar estudios posteriores en el área para determinar las razones de esta tendencia.

La principal fortaleza de este estudio fue el uso del modelo de regresión joinpoint para la descripción de las tendencias de mortalidad por ECV en los últimos 15 años. Este análisis nos permite detectar cambios en la tendencia temporal estadísticamente significativos, lo cual evita la pre-especificación de períodos por el investigador. En países en donde no se cuenta con información referente a la incidencia por ECV,³⁰ el análisis de mortalidad provee una primera apreciación del riesgo por edad, sexo y área geográfica, dando una estimación de su tendencia temporal.³¹

Por otra parte, las principales limitaciones de nuestro estudio radican en su carácter puramente descriptivo, que impide establecer una relación entre las tendencias observadas y los posibles factores clínicos asociados. En referencia al tipo de registro, de acuerdo a la codificación CIE10, pudimos observar que el 60.82% de los reportes, corresponde a clasificaciones inespecíficas, siendo esta una limitante para determinar la causa específica de muerte, lo que conlleva a un subregistro de las ECV,³² además, este registro no permite establecer, si el ECV que causó la muerte fue producto de un primer evento o por eventos sucesivos. Este dato constituye un importante punto de discusión debido a que los ECV recurrentes conducen a un mayor riesgo en la mortalidad o discapacidad.^{33,34} La disminución observada en las tasas de mortalidad, puede ser a expensas de los eventos recurrentes, lo cual refleja una posible mejora en la prevención secundaria o en el tratamiento de estas patologías, como se ha evidenciado en algunos estudios.^{14,35}

Conclusiones

La mortalidad por enfermedades cerebrovasculares ha disminuido en el Ecuador en los últimos 15 años. Sin embargo, existen grupos de edad y provincias en donde no se ha podido observar estos cambios; esto obliga a los tomadores de decisiones a direccionar el diseño de políticas de salud para aquellas poblaciones en donde no se han observado descensos o cambios en su tendencia, estrategias para fortalecer acciones que reduzcan la morbilidad y mortalidad por ECV desde varios puntos: en primer lugar, mejorar los sistemas de registro que permitan una adecuada vigilancia epidemiológica de la incidencia y carga de la enfermedad, identificar y controlar los factores de riesgo modificables y mejorar los sistemas de detección y manejo de los pacientes con ECV.

References

1. GBD 2016 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390:1151-1210.
2. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386:2145-91.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: 146–603.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71.3
5. Ordunez P, Prieto-Lara E, Pinheiro Gawryszewski V, et al. Premature mortality from cardiovascular disease in the Americas - will the goal of a decline of "25% by 2025" be met? *PLoS One*. 2015;10(10):e0141685.
6. Pagan E, Chatenoud L, Rodriguez T, Bosetti C, Levi F, Malvezzi M, La Vecchia C, Negri E, Bertuccio P. Comparison of trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in north and South America: 1980 to 2013. *Am J Cardiol*. 2017;119(6):862–71.
7. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Principales causas de mortalidad 2014: INEC [Internet]. Quito, Ecuador. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/vdatos/>
8. Ministerio de Salud Pública. Datos esenciales de salud: Una mirada a la década 2000-2010: MSP [Internet]. Quito, Ecuador. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/>
9. United Nations. General Assembly. Sixty-sixth Session. Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. A/66/L.1. New York, 2011. Disponible en: <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/LTD/N11/497/77/PDF/N1149777.pdf?OpenElement>.
10. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Defunciones Generales y Fetales- Bases de Datos 2003-2013: INEC [Internet]. Quito, Ecuador. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec>.
11. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Proyecciones Poblacionales: INEC [Internet]. Quito, Ecuador. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec>.
12. Jensen OM, Parkin DM, McLennan R, Muir CS, Skeet RG. *Cancer Registration principles and methods*. IARC Scientific Publications. No. 95. Génova: Lyon; 1995.
13. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation test for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist Med*. 2000;19(3):335-351. 188
14. Kunst E, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality. *Stroke* 2011; 42:2126-2130
15. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Con-nor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245—55.10.
16. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355–69.25
17. Sheikh K, Bullock CM. Effect of measurement on sex difference in stroke mortality. *Stroke* 2007;38:1085–1087.
18. Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud continuamente emprende acciones para prevenir la hipertensión arterial. [Internet] Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/ministeriode-salud-continuamente-emprende-acciones-para-prevenir-la-hipertension-arterial/>
19. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761–75.
20. Kawano-Castillo J, Chuquilín-Arista M, Tipismana-Barbarán M, et al. Factores asociados a la demora del tratamiento hospitalario de los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2007;44 (05):264-268.

21. Ministerio del Deporte. Muévete Ecuador iniciará en Cuenca. [Internet] Disponible en: <http://www.deporte.gob.ec/muevete-ecuador-iniciara-en-cuenca/>
22. Ministerio de Salud Pública. Proyecto emblemático. Obtenido de “Fortalecimiento de la Red de Servicios de Salud y Mejoramiento de la Calidad”. [Internet] Disponible en <http://www.salud.gob.ec>
23. Feigin V et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*, 2005, 36(7):1360–5. 17.
24. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention, Washington, DC, 2004. 18.
25. World Health Organization. WHO global report: mortality attributable to tobacco. Geneva, World Health Organization, 2015.
26. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud promueve ambientes no contaminados con humo de tabaco. [Internet] Disponible en <http://www.salud.gob.ec>
27. Bajaj, A., E. S. Schernhammer, G. Haldinger, and T. Walhor. 2010. Trends in mortality from stroke in Austria, 1980–2008. *Wien. Klin. Wochenschr.* 122:346–353.
28. Saposnik G, Cote R, Phillips S, Gubitz G, Bayer N, Minuk J, Black S; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Stroke Outcome in Those Over 80. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2310-7
29. Guevara PE, Andrade FCD. Socioeconomic and lifestyle factors associated with chronic conditions among older adults in Ecuador. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(3):226–32.
30. Pérez-Sempere A. Morbilidad por enfermedad cerebrovascular en España: incidencia y prevalencia. *Rev Neurol*.1999;29:879-81.19
31. Bonita R. Epidemiological studies and the prevention of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4(Suppl 1):2-10.18.
32. Lackland D, Roccella E, Deutsch A, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors Influencing the Decline in Stroke Mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315-53
33. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997; 48:891–895.
34. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: a Medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke*. 1999;30:338–349.
35. Hong KS, Yegiaian S, Lee M, Lee J, Saver JL. Declining Stroke and Vascular Event Recurrence Rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design. *Circulation*. 2011;123(19):2111-9

Contribuciones de autoría: SNG tuvo la idea de investigación. SNG diseñó el estudio, recopiló los datos y analizó los datos, SNG, AD, DSR interpretaron y redactaron el manuscrito y SNG, AD, DSR aprobaron la versión final.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Riesgo Cardiovascular Entre Hispanos Residiendo en los Estados Unidos: El Sistema Conductual de Vigilancia de Factores de Riesgo 2013.

Hispanic Ethnicity and the Risk of Cardiovascular Disease in the United States: The Behavioral Risk Factor Surveillance System 2013.

Valeria González,¹ Stephany Oscullo,¹ Amardeep Kalsi,² *Esteban Ortiz-Prado,^{1,3} Noél Barengo,⁴ Juan C. Zevallos⁴

Resumen

Introducción: Aunque la enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las mayores causas de defunción entre los hispanos que viven en los EE. UU, la asociación entre la etnia hispana y la ECV apenas se ha explorado. **Objetivo:** Examinar si ser hispano se asocia con un mayor riesgo de padecer ECV en comparación con la población adulta no Hispánica de los EE. UU, basados en los datos de la encuesta nacional sobre factores de riesgo conductuales del 2013. **Métodos:** Se realizó un análisis de datos secundario de la información obtenida del Sistema de Vigilancia del Factor de Riesgo Conductual (BRFSS) para estudiar la asociación entre origen étnico (hispanos: mexicano, puertorriqueño, cubano o de origen español vs. no hispanos) y la ECV en los encuestados a través del sistema BRFSS. Utilizamos una regresión logística para obtener modelos ajustados y no ajustados para evaluar el efecto de las características de la población seleccionada en participantes que informaron tener o no ECV. **Resultados:** En este estudio se incluyeron 486 905 adultos, (48% hombres) y 57 257 (11,8%) que se autodefinieron como hispanos. Aproximadamente el 24% de los hispanos tenían entre 25 y 34 años, mientras que un 21% de los no hispanos tenían más de 65 años. Después del ajuste de variables, los hispanos tenían un 30% menos de probabilidades de reportar una ECV en comparación con los no hispanos (OR = 0,7, 99% CI = 0,6-0,8); las mujeres mostraron un 40% menos de probabilidades de presentar una ECV (OR = 0,60; IC del 99% = 0,5-0,6). Tener más edad, menos nivel de educación formal, ganar menos de <\$15 000/año, el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes, la hipertensión y la hiperlipidemia aumentaron significativamente la probabilidad de presentar una ECV. **Conclusiones:** Los hallazgos sugieren que en general, los hispanos que residen en los EE. UU, especialmente mujeres, tuvieron una probabilidad significativamente menor de autoreportar que tuvieron una ECV en comparación con los norteamericanos no hispanos.

Palabras clave: la paradoja hispana; Enfermedad cardiovascular, hispano-americanos; Infarto de miocardio; Accidente Cerebro Vascular

Abstract

Background: Although the leading cause of death among Hispanics living in the United States (US) is cardiovascular disease (CVD), the association between Hispanic ethnicity and CVD has been scarcely explored. **Objective:** To examine whether being Hispanic is associated with an increased risk of CVD compared with the non-Hispanic US adult population in 2013. **Methods:** Secondary data analysis of a cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System survey in 2013 (n=486,905). The main exposure variable was Hispanic ethnicity (Mexican, Puerto Rican, Cuban or Spanish origin) and the main outcome variable was self-reported CVD (myocardial infarction/coronary artery disease/angina). The main covariates were sex, age, education, income, healthcare access, exercise, body mass index, current smoking, heavy drinking, diabetes, hypertension and hyperlipidemia. Unadjusted and adjusted logistic regressions were used to assess the effect between ethnicity and self-reported CVD. Odds ratios (OR) and 99% confidence intervals (CI) were calculated. **Results:** In total, 12% of the study participants were Hispanic (n=57,257). Approximately 24% of Hispanics were 25-34 y/o while (21%) of non-Hispanic were >65 y/o. After adjustment, Hispanics were 30% less likely to report CVD compared with non-Hispanics (OR=0.7; 99%; CI=0.6-0.8). Compared with men, women had a 40% decreased risk of having CVD (OR=0.60; 99% CI=0.5-0.6). Advanced age, lower educational attainment, income <\$15,000/year, lack of exercise, smoking, non-heavy drinking, diabetes, hypertension and hyperlipidemia increased statistically significantly the likelihood of reporting CVD. **Conclusion:** The findings suggest that, in general, Hispanics residing in the US are significantly less likely to self-declare if they had a CVD compared with non-Hispanic Americans. These data suggest that although Hispanics are generally poorer and have less access to education and health services, their self-perceived health is better than in non-Hispanic residents of the US.

Keywords: Hispanic Paradox; Cardiovascular disease, non-Hispanic Americans; Myocardial infarction; Stroke

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, No 1, 2018

¹OneHealth Research Group, Faculty of Medicine, Universidad De Las Americas, Quito, Ecuador

²American University of Antigua College of Medicine, St. John's, Antigua

³Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, Florida, Estados Unidos.

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado, MD

One Health Research Group, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Calle de los Colimes y Avenida De los Granados, Quito 170137, Ecuador.

Email: e.ortizprado@gmail.com

Phone: +593995760693

Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death globally.¹ Worldwide, more people die from CVDs than from any other health related problem.^{1,2} The mortality from acute myocardial infarction (AMI) and coronary artery disease (CAD) causes an estimate of 7.4 million deaths every year according to the World Health Organization.³ Cardiovascular diseases affect older people with other comorbidities and risk factors, however, every year millions of adults die due to premature deaths attributable to CVDs.⁴ Mortality and morbidity due to cardiovascular diseases have decreased in the developed world, however, it is still one of the leading causes of death in medium and high income countries such as Australia, the US or Canada.⁵⁻⁷ In the US about 610,000 people die of heart disease every year, in other words, out of 10 deaths, three are related to CVDs.⁸ In this country, approximately 85.6 million of adults have more than one type of latent cardiovascular disease. CVDs affects all gender and races, being black Afro-Americans, White and Hispanics men those with the highest prevalence.^{8,9}

According to recently published data, more than 53 million Hispanics currently live in the US!¹⁰ This group represents more than 17% of the total US population, thus, understanding its epidemiological profile and their risks should be a public health priority. Despite the growing numbers of Hispanics living in the US, many continue to face health inequalities.^{11,12} Research data on the prevalence of cardiovascular or cerebrovascular risk factors among Hispanics have been lacking!¹⁰ The reasons of this scarcity is probably multifactorial, due in part to language barriers, mistrust of personal information and lack of proper healthcare.^{13,14}

Some reports have analyzed the relationship between Hispanics and the risk of developing CVD's.¹⁵⁻¹⁷ Hispanics have lower socio economic status and higher prevalence of risk factors, however, their mortality is lower when compared with other groups, condition named as the 'Hispanic Paradox' that seems to be related with cultural, genetic and dietary conditions found among Latinos, causing low mortality in relationship with their cardiovascular risk.¹⁸⁻²⁰ Recent information about this "Hispanic Paradox" was published in 2016 by a group of researchers whom studied the epigenetic clock and its relationship with race/ethnicity, sex and its impact with coronary heart diseases.²¹ They reported that Hispanics age later than their Caucasian peers, being this internal clock in part responsible for the lower mortality despite the higher prevalence of risk in relationship with Caucasians.²¹

The aim of this study was to assess whether being Hispanic is associated with an increased probability of having CVD compared with being non-Hispanic among the adult US population in 2013.

Material and Methods

Study design and population

We performed a secondary data analysis from the 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System to study the association between ethnicity and CVDs. The study population (N=486,905) included participants aged 18 years and older and excluded those participant with missing information on ethnicity (N=5,419). Data were abstracted from telephone surveys that collected information from US residents regarding their health-related risk behaviors, chronic health conditions, and the use of preventive healthcare services. The BRFSS collects information using a disproportionate stratified sampling design.

Measurements

The main independent variable was ethnicity (Hispanic vs. non-Hispanic) and the dependent variable was self-reported history of CVD.

We used the following 2013 BRFSS variables: Having CVD if the respondent answered "yes" to any of the following diagnoses: acute myocardial infarction / heart attack or angina pectoris / coronary heart disease or cerebrovascular disease. The variable ethnicity was categorized as Hispanic or non-Hispanic. Being Hispanic was considered if the respondent answered "yes" as descendant of Mexican, Puerto Rican, and other Spanish origin; non-Hispanic was categorized if the respondent answered otherwise. Age was categorized into six groups (18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-65 and 65+ years old). Sex was categorized into two groups (men or women). Educational attainment was divided in four categories: elementary school, high school, undergraduate, graduated based on highest grade or year of school completed by the respondent. Income was divided into 5 groups based on the annual household income from all sources, as reported by the respondent. Health care access was categorized into two categories: Health insured vs. non-insured. A respondent was considered health insured if they reported having prepaid plans such as HMOs, or government plans such as Medicare, or Indian Health Service. Having exercised during the past month, other than their regular job, was considered positive with the respondent answered "yes" to any physical activities such as running, calisthenics, golf, gardening, or walking. According to the global database on Body Mass Index (BMI) of the World Health Organization, the weight has been classified into four categories. BMI: <18.5 kg/m² (Underweight), BMI: ≥18.50 to <25 (Normal), BMI: ≥ 25 to <30 (Overweight) and BMI: ≥30 (Obese). A respondent was categorized as current smoker if they answered "yes" to having smoked at least one cigarette during the previous 30 days and if they have smoked at least 100 cigarettes in their lifetime. The variable heavy drinker was categorized according

to the participants' gender and by their daily consumption of alcohol. An adult man who drank more than two drinks per day and adult women who drank more than one drink per day were considered heavy drinkers. Finally, the following variables were considered positive if a health-care professional ever told the respondent that they have had diabetes, hypertension or hyperlipidemia.

Statistical analysis

STATA software v.14 was used in order to perform statistical analyses. First, we conducted a descriptive analysis to report frequency distributions for all variables; second, we conducted bivariate analyses using Chi-square test or Student's t-test to assess the associations between population characteristics with ethnicity and population demographics. Adjusted Odds Ratio (OR) and confidence interval (CI) at the 99% level were calculated using the binary logistic regression model, controlling for: gender, age, educational attainment, income, healthcare access, exercise, BMI, current smoking, heavy drinking, diabetes, hypertension, and hyperlipidemia.

Ethical considerations

For our study, due to the nature of this research, it was not necessary to request an informed consent. According to the international guidelines of good clinical practices (GCP) and the Helsinki Declaration, anonymous databases can be used when no harm or confidentiality can be guaranteed.

Results

The results showed that there were a larger percentage of women in both Non-Hispanic and Hispanic groups compared with men. The highest percentage of respondents within the Non-Hispanics respondents were more than 65 years-old compared with whereas the Hispanics were more often to between 25 to 34 years-old. Non-Hispanics had better educational attainment than Hispanics. The Non-Hispanics attended college more often than the Hispanics (Table 1). For non-Hispanics, the majority of respondents had an income higher of 50,000 USD a year compared to Hispanics whom earn around 15,000 to 24,999 USD a year. The results of the health insurance status demonstrate that non-Hispanics have better access to health services than Hispanics (p-value <0.001). Obesity and overweight were more common in Hispanics however, the self-reported presence of daily habits and risk factors were better among the Hispanics than the non-Hispanics (Table 1).

The analysis of the distribution of the characteristics of the study population by Hispanic ethnicity demonstrated that in both groups, most of the participants had some type of medical insurance, although in Hispanics

Table 1. Description of the distribution of the total population by Ethnicity (BRFSS 2013) Percentages and significance tests adjusted for sampling weights.

Characteristics	Non-Hispanic N=449,300 %	Hispanic N=37,054 %	p-value *
Sex			0.0054
Women	51.7	50.2	
Age (years)			<0.001
18-24	12.1	17.9	
25-34	15.9	24.0	
35-44	15.7	21.0	
45-54	18.3	16.7	
55-64	17.4	11.5	
65+	20.6	8.8	
Educational attainment			<0.001
Elementary school	10.6	38.1	
High school	29.0	26.3	
Undergraduate	32.2	23.8	
Graduated	28.2	11.7	
Income (USD/year/ household)			<0.001
<15,000	11.0	25.9	
15,000 a 24,999	16.1	28.5	
25,000 a 34,999	10.8	12.5	
35,000 a 49,999	14.3	12.0	
≥50,000	47.9	21.1	
Healthcare access			<0.001
Insured	86.3	64.4	
Exercise	25.4	32.6	<0.001
BMI ¹ (kg/m ²)			<0.001
BMI: <18.5 (Underweight)	2.0	1.5	
BMI: ≥18.50 a <25 (Normal)	35.0	30.1	
BMI: ≥ 25 a <30 (Overweight)	35.3	37.2	
BMI: ≥30 (Obese)	27.8	31.2	
Current smoker	18.9	13.7	<0.001
Heavy drinking	6.3	4.6	<0.001
Diabetes	10.2	10.9	0.0106
Hypertension	34.0	25.5	<0.001
Hyperlipidemia	39.2	35.1	<0.001

*p-value: based on chi/square test of association between each characteristic of study population and Cardiovascular Disease. ¹BMI- Body Mass Index.

the percentage is lower (64%) than among non-Hispanics (86.3%). Overweight, obesity and diabetes are more frequent among Hispanics and the other risk factors such as exercise, hypertension, current smoker, heavy drinking and hyperlipidemia are higher among non-Hispanics.

Table 2 describes the associations between population characteristics by the reported presence of cardiovascular disease. Being Hispanic was significantly associated with less proportion of cardiovascular disease (p<0.001). There was a significant higher proportion of CVD among respondents who were men, older than 65 years, had lower educational attainment, were uninsured and earned less than <15,000 USD a year. A similar significant proportion of CVD was reported by those who exercised less,

were obese, and were current smokers. Those respondents who were told by a health professional of having diabetes, hypertension or hyperlipidemia reported significant higher proportion of CVD. Finally, heavy drinkers reported significant lower percentage of CVDs than those not considered heavy drinkers.

The unadjusted and adjusted OR and 99% CI for the association between ethnicity and CVD are presented in Table 3. Unadjusted data shows that Hispanics were 40% less likely to have CVD compared to non-Hispanics (OR 0.6, 99% CI=0.6-0.7). Adjusted data showed that Hispanics were 30% less likely to have CVD compared to non-Hispanics (OR 0.7; 99% CI=0.6-0.8). Adjusted data also showed that healthcare access and BMI were no longer statistically significant variables for Ethnicity and CVD, healthcare access (OR 0.87, 99% CI=0.8-1.0) and BMI (in all categories) had no association with Ethnicity and CVD and vice versa.

Discussion

Our study showed that before adjusting Hispanics were 40% less likely to have CVD compared to non-Hispanics. After adjusting for all possible confounders, Hispanics were 30% less likely to have CVD compared to non-Hispanics. This showed that confounding factors played an important role in presence or absence of CVD as there is a 10% increased likelihood of being Hispanic and having CVD.

The results are consistent with other reports that have found this Hispanic paradox. The majority of studies explained that the Hispanic living in the US are usually at higher risk of developing stroke, however, it also seems like those Hispanic-Americans live longer than non-Hispanic whites, which would explain the lower mortality among them.¹⁶⁻¹⁸

The different risk factors modified the probability of presenting the mentioned pathology. Being non-Hispanic is an obvious risk factor, because the high probability of developing CVD because they have several risks factors that influence, such as smoking, hyperlipidemia, hypertension, among others.

Our study revealed that several risk factors and population characteristics may influence prevalence of CVD. We found that a higher percentage of Hispanics were overweight (37.2%) or obese (31.2%) and had diabetes (10.9%), compared with non-Hispanics. These finding were similar to Hayes et al., who reported data analyzed by the CDC from the 2003 (BRFSS) survey in order to assess the prevalence of multiple risk factors for heart disease and stroke and to identify differences in risk factors among socioeconomic groups and racial/ethnic populations. They found that prevalence of having two or more risk factors was highest among blacks (48.7%) and American Indians/ Alaska Natives (46.7%), second

Table 2. Bivariate associations between population characteristics and the presence or not of having cardiovascular diseases in the US in 2013.

Characteristics	No CVD N= 429648 %	CVD N=57257 %	p-value*
Ethnicity			
Non-Hispanic	90.9	9.1	<0.001
Hispanic	94.0	6.0	
Sex			
Men	90.3	9.7	<0.001
Women	92.5	7.5	
Age (years)			
18-24	99.0	1.0	<0.001
25-34	98.2	1.8	
35-44	96.8	3.2	
45-54	92.9	7.1	
55-64	87.6	12.4	
65+	76.8	23.2	
Educational attainment			
Elementary school	86.6	13.1	<0.001
High school	90.4	9.6	
Undergraduate	92.1	7.9	
Graduated	94.5	5.5	
Income (USD/year/ household)			
<15,000	86.5	13.5	<0.001
15,000 to 24,999	88.0	12.0	
25,000 to 34,999	89.8	10.2	
35,000 to 49,999	91.7	8.3	
≥50,000	94.9	5.1	
Healthcare Access			
Insured	90.7	9.4	<0.001
Non-Insured	95.0	5.0	
Exercise			
Yes	92.8	7.2	<0.001
No	87.2	12.8	
BMI (kg/m²)			
BMI: <18.5 (Underweight)	92.6	7.4	<0.001
BMI: ≥18.50 to <25 (Normal)	93.8	6.2	
BMI: ≥25 to <30 (Overweight)	90.9	9.1	
BMI: ≥30 (Obese)	88.5	11.5	
Current Smoker			
Yes	90.2	9.8	<0.001
No	91.6	8.4	
Heavy drinking			
Yes	93.9	6.2	<0.001
No	91.2	8.8	
Diabetes			
Yes	74.4	25.6	<0.001
No	93.4	6.6	
Hypertension			
Yes	81.0	19.0	<0.001
No	96.4	3.6	
Hyperlipidemia			
Yes	82.0	18.0	<0.001
No	94.0	5.3	

Abbreviations: CVD-Cardiovascular Disease. BMI- Body Mass Index.

Table 3. Unadjusted and adjusted association between Ethnicity and other risk factors for cardiovascular disease (BRFSS 2013).

Characteristics	Unadjusted OR (99% CI)	Adjusted OR (99% CI)
Ethnicity		
Non-Hispanic	Reference	
Hispanic	0.6 (0.6-0.7)	0.7 (0.6-0.8)
Sex		
Men	Reference	
Women	0.7 (0.7-0.8)	0.6 (0.55-0.62)
Age (years)		
18-24	Reference	
25-34	1.8 (1.3-2.4)	1.8(1.2-2.9)
35-44	3.2 (2.4-4.3)	2.8 (1.8-4.2)
45-54	7.4 (5.7-9.8)	4.7 (3.2-7.0)
55-64	13.8 (10.6-18.1)	7.4 (5.0-11.0)
65+	29.6 (22.8-38.6)	13.4 (9.1-19.9)
Educational attainment		
Elementary school	2.7 (2.5-2.9)	1.4 (1.3-1.6)
High school	1.8 (1.7-2.0)	1.2 (1.1-1.3)
Undergraduate	1.5 (1.4-1.6)	1.2 (1.1-1.4)
Graduated	Reference	
Income (USD/year/ household)		
<15,000	2.9 (2.7-3.1)	2.5 (2.3-2.9)
15,000 to 24,999	2.5 (2.4-2.7)	2.1 (1.9-2.3)
25,000 to 34,999	2.1 (1.9-2.3)	1.6 (1.4-1.8)
35,000 to 49,999	1.7 (1.5-1.8)	1.3 (1.2-1.5)
≥50,000	Reference	
Healthcare Access		
Insured	Reference	
Non-Insured	0.5 (0.5-0.6)	0.87 (0.8-1.0)
Exercise		
Yes	Reference	
No	1.9 (1.8-2.0)	1.2(1.2-1.3)
BMI (kg/m²)		
BMI: <18.5 (Underweight)	1.2 (1.0-1.5)	1.3(0.9-1.7)
BMI: ≥ 18.50 to <25 (Normal)	Reference	
BMI: ≥ 25 to <30 (Overweight)	1.5 (1.4-1.6)	0.96 (0.89-1.05)
BMI: ≥30 (Obese)	2.0 (1.9-2.1)	1.02 (0.93-1.11)
Current Smoker		
Yes	1.2 (1.1-1.3)	1.4 (1.3-1.5)
No	Reference	
Heavy drinking		
Yes	0.7 (0.6-0.8)	0.8 (0.70-0.96)
No	Reference	
Diabetes		
Yes	4.8 (4.6-5.2)	1.6 (1.5-1.8)
No	Reference	
Hypertension		
Yes	6.3 (5.9-6.6)	2.2 (2.0-2.4)
No	Reference	
Hyperlipidemia		
Yes	3.9 (3.7-4.1)	2.0 (1.9-2.2)
No	Reference	

Abbreviations: CVD-Cardiovascular Disease, OR-Odds Ratio, CI- Confidence Intervals, BMI- Body Mass Index.

highest among Hispanics (39.6%). Similarly, Zhang et al. used data from BRFSS from 2005 to 2008 to evaluate racial/ ethnic in the prevalence of obesity and estimated the attributable risk of developing obesity-related diseases by racial/ethnic group and BMI category. Hispanics were 2.71 times more likely to have Diabetes compared to whites. Also, Hispanics and Blacks had higher odds of being obese and statistically significant higher risk of stroke, high blood pressure, high cholesterol, and coronary artery disease. We found that a lower percentage of Hispanics had high cholesterol compared to non-Hispanics. This was different from findings from another study that revealed that the prevalence of having high cholesterol was higher among Hispanics than among any other racial/ethnic group.¹⁸⁻²⁰

Incidentally, we found that non-heavy drinkers of alcohol had a higher prevalence of CVD and heavy drinkers were 20% less likely to have CVD. However, Sacco et al. assessed the protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. They described moderate alcohol consumption as up to 2 drinks per day and heavy alcohol as 5 or more drinks. They found a higher prevalence of stroke in heavy drinkers and that moderate alcohol consumption was protective against stroke.²²

After modeling, women were 40% less likely to have CVD compared to men. Spence, et al., discussed the importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. They suggested that men might be at increased risk of developing CVD compared to women due to increased risk taking behaviors in men such as smoking and excessive alcohol consumption compared to women. Also women are less likely to develop CVD especially before menopause, as estrogen is protective against heart disease.²³

Our results indicate that a higher percentage of Hispanic exercised compared to non-Hispanics. These results were similar to those found to in The Dallas Heart study, which assessed Ethnic Differences in Physical Activity and Metabolic Risk. They found that Hispanics had higher levels of moderate activity than whites or blacks. However, they also found that Hispanics had a higher prevalence of diabetes and obesity and higher triglyceride levels compared to whites regardless of their activity level.

Our results show a higher percentage of non-Hispanics to be current smokers compared to Hispanics and smokers were 40% more likely to have CVD. However, Kaplan., et al., evaluated cigarette use among Hispanic/ Latino adults in the US and found that Puerto Rican and Cuban men have higher smoking prevalence compared to US non-Hispanic whites.²⁴

Our results show that those with household income of < 15000 USD/year had the highest likelihood of having CVD (OR= 2.5 (2.3-2.9)). Shen et al. analyzed the associations between ethnicity and the severity of illness, treatment environments, outcomes, as well as their inte-

reactions among acute myocardial infarction. A higher proportion of Hispanic patients (16.5%) than that of non-Hispanic White patients (4.1%) lived in areas where the median income by zip code was less than \$25,000.²⁵

We also found that BMI (in all categories) and Access to Healthcare had no association with CVD after modeling. All other variables remained significant and would require further investigation.

Naturally, our study had some limitations. Since the BRFSS is a telephone-based survey it excludes people without a landline or cellphone and the data is subject to respondent and recall bias. BMI being insignificant may come from less accurate estimates, as respondents tend to overestimate their height and underestimate their weight. Thus, the actual overweight and obesity prevalence estimates may be underestimated and may actually be significant. The result of heavy drinkers being less likely to have CVD may be due to lack of categorizing or recording number of drinks in the BRFSS which described heavy drinking as: adult men having more than two drinks per day and adult women having more than one drink per day. This criterion fails to categorize alcohol drinkers as light, moderate or heavy and we may have had more light or moderate drinkers in our survey population. Our limitations may be used as suggestions to expand the BRFSS questionnaire to obtain even more accurate data and therefore, results.

Conclusion

The findings suggest that, in general, Hispanics residing in the US are significantly less likely to self-declare if they had a CVD compared with non-Hispanic Americans. The results obtained in our study, demonstrate that there is a lower probability (30% less) than the Hispanics who live in United States and women in general develop CVD compared to non-Hispanic and with the male population.

These data suggest that although Hispanics are generally poorer and have less access to education and health services, their self-perceived health is better than in non-Hispanic residents of the US. This discordance between major risk factors and lower mortality in general has been entitled as the Hispanic Paradox that is apparently justified by the fact that Hispanics age slower than white Americans.

References

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. Updated May, 2017 [Internet]. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013;382(9904):1575–1586.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18.
4. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524–548.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–274.
6. Belanger M, Poirier M, Jbilou J, Scarborough P. Modelling the impact of compliance with dietary recommendations on cancer and cardiovascular disease mortality in Canada. *Public Health*. 2014;128(3):222–230.
7. Labrosciano C, Air T, Tavella R, Beltrame J, Ranasinghe I. Readmissions After Hospitalisation for Cardiovascular Disease in Australia: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2017;26:S300.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360.
9. Sundquist J, Winkleby MA, Pudaric S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: An analysis of NHANES III, 1988–1994. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(2):109–116.
10. Rodriguez CJ, Allison M, Daviglius ML, Isasi CR, Keller C, Leira EC, et al. Status of Cardiovascular Disease and Stroke in Hispanics/Latinos in the United States: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Aug 12;130(7):593–625.
11. Williams DR, Collins C. US socioeconomic and racial differences in health: patterns and explanations. *Annu Rev Sociol*. 1995;21(1):349–386.
12. Ramraj C, Shahidi FV, Darity Jr W, Kawachi I, Zuberi D, Siddiqi A. Equally inequitable? A cross-national comparative study of racial health inequalities in the United States and Canada. *Soc Sci Med*. 2016;161:19–26.

13. Perez-Escamilla R. Health care access among Latinos: implications for social and health care reforms. *J Hisp High Educ.* 2010;9(1):43–60.
14. Ortega AN, Fang H, Perez VH, Rizzo JA, Carter-Pokras O, Wallace SP, et al. Health care access, use of services, and experiences among undocumented Mexicans and other Latinos. *Arch Intern Med.* 2007;167(21):2354–2360.
15. Daviglius ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML, Allison M, Cai J, Criqui MH, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States. *Jama.* 2012;308(17):1775–1784.
16. Abraido-Lanza AF, Chao MT, Florez KR. Do healthy behaviors decline with greater acculturation?: Implications for the Latino mortality paradox. *Soc Sci Med.* 2005;61(6):1243–1255.
17. Scribner R. Paradox as paradigm—the health outcomes of Mexican Americans. *Am J Public Health.* 1996;86(3):303–305.
18. Medina-Inojosa J, Jean N, Cortes-Bergoderi M, Lopez-Jimenez F. The Hispanic paradox in cardiovascular disease and total mortality. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(3):286–292.
19. Ribble F, PhD M, Keddie M. Understanding the Hispanic paradox. *Ethn Dis.* 2001;11(3):496–518.
20. Ruiz JM, Hamann HA, Mehl MR, O'Connor M-F. The Hispanic health paradox: From epidemiological phenomenon to contribution opportunities for psychological science. *Group Process Intergroup Relat.* 2016;19(4):462–476.
21. Horvath S, Gurven M, Levine ME, Trumble BC, Kaplan H, Allayee H, et al. An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biol.* 2016;17(1):171.
22. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin I-F, Kargman DE, Hauser WA, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *Jama.* 1999;281(1):53–60.
23. Spence JD, Pilote L. Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. *atherosclerosis.* 2015;241(1):208–210.
24. Kaplan RC, Bangdiwala SI, Barnhart JM, Castañeda SF, Gellman MD, Lee DJ, et al. Smoking among US Hispanic/Latino adults: the Hispanic community health study/study of Latinos. *Am J Prev Med.* 2014;46(5):496–506.
25. Shen JJ, Washington EL, Bell R, Chung K, Gellatly D. Disparities in Outcomes of Acute Myocardial Infarction Across Health Insurance Statuses. In: *Access, Quality and Satisfaction with Care.* Emerald Group Publishing Limited; 2006. p. 41–60.

Evaluación Neuropsicológica de la Atención: Test de Símbolos y Dígitos.

Neuropsychological Assessment of Attention: Symbols And Digits Test.

Carlos Ramos-Galarza,¹ Pamela Acosta-Rodas,² Janio Jadán-Guerrero,³
César Byron Guevara-Maldonado,³ Mireya Zapata-Rodríguez,³ Diego Apolo-Buenaño⁴

Resumen

Introducción: El test de símbolos y dígitos es un reactivo de gran apoyo en la evaluación neuropsicológica. Su ejecución permite la valoración de funciones cerebrales como la percepción visual, el reconocimiento de estímulos, la atención (focalizada, selectiva y sostenida), supervisión de tareas, control de la interferencia y otras. **Objetivo:** En el presente artículo se reporta una investigación que tuvo como finalidad analizar los percentiles normativos de la ejecución del test, identificar las diferencias en el rendimiento del reactivo, según grupo etario y género de los valores del test al ser aplicado en una muestra de estudiantes universitarios. **Método:** La muestra estuvo conformada por 250 estudiantes universitarios, 142 (56,8%) hombres y 108 (43,2%) mujeres. El rango de edad de los participantes fue entre 18 y 34 años de edad (M=21,53, DE=2,25). Se utilizó un diseño de investigación cuantitativo, transversal, no experimental y alcance correlacional. **Resultados:** Se encontró que la media de aciertos en el test es de 52,83 (DE=13,60) y en el percentil P5 se encontraron 31,55 aciertos; el el percentil P25 existieron 46,00 aciertos, en el percentil P75 se hallaron 60,00 aciertos y en el percentil P95 se encontraron 74,45 aciertos. No se encontraron diferencias significativas en la media de errores del test, considerando el grupo etario $f(3, 246)=0,67, p=0,57$ y género $t(248)=0,68, p=0,49$ de los participantes como factor de comparación. **Conclusiones:** Se discuten los resultados en torno a investigaciones previas, mencionando la importancia de contar con un primer parámetro estadístico del test como base para la práctica clínica neuropsicológica en Ecuador.

Palabras clave: test de símbolos y dígitos, SDMT, universitarios, Ecuador, neuropsicología.

Abstract

Introduction: The symbol digit modality test is a reactive which provides great support in neuropsychological evaluation. Its execution permits to evaluate brain functions such as visual perception, stimuli recognition, attention (focal, selective and sustained), task supervision, interference control among others. **Object:** The purpose of the current research study was to analyze the normative percentiles of the execution of the test, to identify the performance activity of the reactive according to age group and gender; applying the test in a sample of college students. **Method:** The sample included 250 university students, 142 (56.8%) males and 108 (43.2%) females. The age range of the participants was between 18 and 34 years old (M=21.53, DE=2.25). A transversal, non-experimental, quantitative research model with a correlational scope was used. **Results:** The correct answer average for the test was 52.83 (DE=13.60) and for percentile P5 31.55 right answers were found; for percentile P75 60.00 right answers, P25 had 46.00 right answers, and for P95 74.45 right answers were found. No significant differences were found for the mean of errors in the test in terms of age group $f(3, 246)=0,67, p=0,57$ and gender $t(248)=0,68, p=0,49$ of the participants as comparison factor. **Conclusions:** Results were discussed based on prior research pointing out the importance of counting with a first statistical parameter of the test as ground for neuropsychological clinical practice in Ecuador.

Keywords: Symbol Digit Modality Test, SDMT, university college students, Ecuador, neuropsychology.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introduction

The Symbol Digit Modalities Test, also known for its acronym SDMT, is an experimental task for the detection of possible brain dysfunctions in children and adults. The activity performed during the test to be evaluated consists

on converting a series of symbols, with different shapes, into numbers using the key provided on the test.¹

SDMT is part of typical neuropsychological pen and paper type-specific tests, used to evaluate a particular neuropsychological function.² Its content is based on 120

¹PhD. Facultad de Psicología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

²MSc. Facultad de Psicología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

³PhD. Centro de Investigación MIST. Universidad Tecnológica Indoamérica.

⁴PhD. Facultad de Educación. Universidad Nacional de Educación (UNAE), Ecuador.

Correspondencia:

Carlos Ramos-Galarza, PhD.

Profesor Titular Principal de la Facultad de Psicología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Av. 12 de Octubre 1076 y Roca. Quito, Ecuador.

E-mail: caramos@puce.edu.ec

stimuli distributed into 8 rows per sheet for its application. It takes 5 minutes to be completed and it can be applied individually or collectively. There the possibility to use oral or visual versions.

The visual version of the SDMT (format of interest for the current study) allows evaluating quickly and as an initial exploration, the presence of brain problems with manual, motor, visual or learning implications. On the other hand, the oral version permits to analyze reading capabilities or difficulties, or speech impairments, and the state of connections in neurophysiological areas of visual recognition, comprehension and oral articulation can be appreciated.¹

SDMT has been identified as an important tool for the evaluation and neuropsychological diagnosis of humans. For example, it has been stated that the test contributes to the evaluate focal or selective attention,³ execution intelligence, discrimination and visual precision facing abstract stimuli, short term memory, cognition flexibility,^{4,5} cognitive deterioration for multiple sclerosis.⁶⁻⁷ It is also used as a tool to diagnose ADHD,⁸ cognitive functioning on patients suffering a major depression disorder,⁹ information processing speed of patients with brain problems,¹⁰ among other areas of interest in neuropsychology.

Based on this explanation, it is of vital importance to have SDMT parameters in Ecuador so we can use the test in our context, and specially, on our line of research, to apply SDMT on university students.

Reviewing the mail research databases such as Scopus, Thomson Reuters, Scielo and Latindex, it was evidenced that there is a lack of studies where the performance of students of all educational levels in Ecuador has been analyzed; even less where clinical population results have been studied. In this sense, and based on the lack of prior research, proposing a research study where normative and descriptive performance values can be analyzed for this test was eminent. The resulting data can be useful to determine reference values of great utility for the clinical and scientific Ecuadorian context interested in the analysis of neuropsychological functions involved during the execution of SDMT.

Method

Participants

The sample included 250 young university students, 142 (56,8%) men and 108 (43,2%) women. The age range was between 18 and 34 years old ($M=21,53$, $DE=2,25$). All the students belonged to private universities of Quito, Ecuador. As far as the socioeconomic level of the participants, they all belong to middle, upper-middle and high class. All college students who participated showed a neuropsychological development within normal parameters during their evaluation.

Information Gathering Procedure

The visual version of the SDMT was applied in groups of 25 students.

Data Analysis Plan

For the descriptive analysis, central tendency and dispersion measures were used. In terms of inference processes, we applied Pearson correlation, Student's t-test for group comparison and Anova for one factor.

Results

In terms of percentiles (P), the number of right answers show that P5 had 31,55 correct answers; P25 had 46; P75 had 60; and p95 had 74,45 right answers. Table 1 illustrates descriptive statistics of the resulting scores.

The analysis of means between men and women found that for total errors $t_{(248)}=0,68$, $p=0,49$ and total omissions $t_{(248)}=1,54$, $p=0,12$ the result does not show statistical differences of significance. Nevertheless, for total hits, there were significant differences, where women had a higher performance with respect to men $t_{(248)}=2,07$, $p=0,04$ (see figure 1).

Table 1. Bivariate associations between population characteristics and the presence or not of having cardiovascular diseases in the US in 2013.

	N	Minimum	Maximum	Media	Standard Deviation
Total errors	250	0	78	1,70	5,39
Total hits	250	10	108	52,83	13,60
Total omissions	250	0	82	6,03	16,22

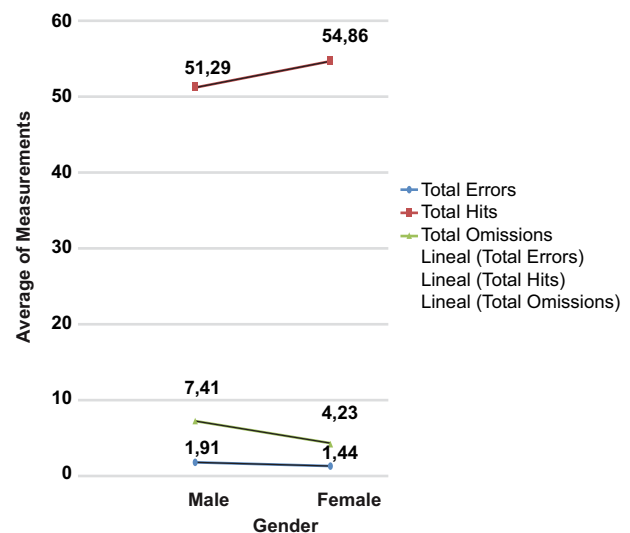


Figure 1. Men and women mean differences.

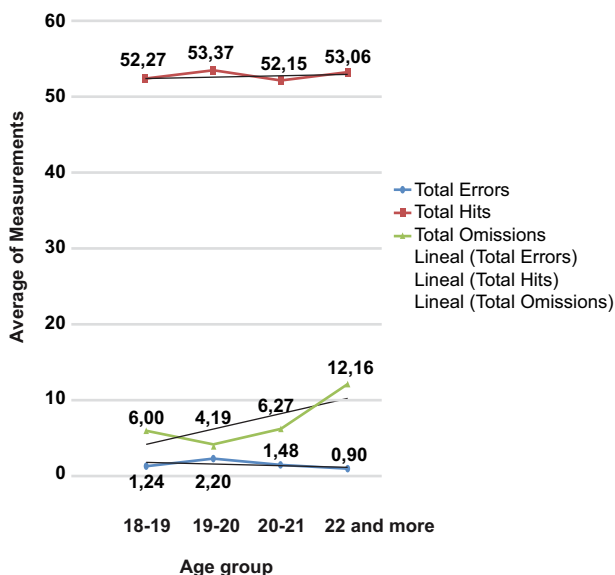


Figure 2. SDMT performance variables according to age group range.

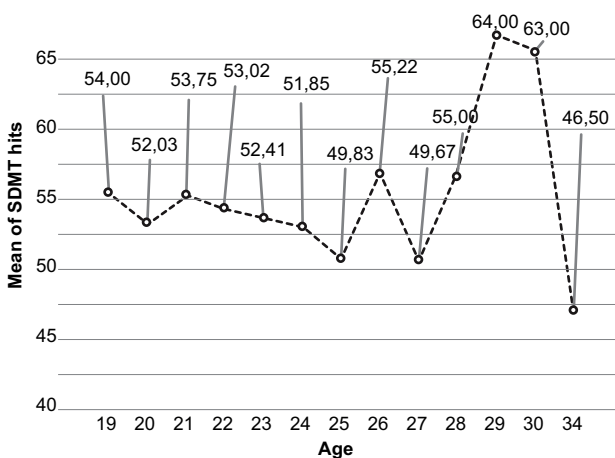


Figure 3. Central Tendency Values according to participant's age.

The correlation analysis between the different variables evaluated during the SDMT found that total hits is inversely correlated to total errors ($r=-0,25$, $p<0,001$) and total omissions ($r=-0,17$, $p=0,007$).

Comparing means of total hits $f_{(3, 246)}^2=0,14$, $p=0,94$; total errors $f_{(3, 246)}^2=0,67$, $p=0,57$ and total omissions $f_{(3, 246)}^2=1,98$, $p=0,12$ when considering four factors of age ranges, showed there are no significant statistical differences (see figure 2). Figure 3 illustrate the means of hits of the applied SDMT according to the age of the subjects.

Discussion

The current paper has made a normative and descriptive analysis for the interpretation of the SDMT test

when applied to a sample of college students of Ecuador. Findings showed the average hits or correct answers for young participants, 18 years old or older, will be 52,83; which is concordant with prior research results, such as one of Spain where the hits mean was 49,10 for a sample of 1036 subjects over 20 years old.⁷ Another normative study of SDMT performed in Spain as well that counted with 1307 young participants between 18 and 24 years of age, with normal development, of similar characteristics as the ones of our study, shows an average of 54,40 hits, while for participants 25 to 34 years old the mean was 53,30 for hits on the test.¹ Finally, a study performed in Italy found a mean for errors of 56,3 in a sample of 273 young adults without any pathology.¹²

As far as percentile values, prior research in Spain reported the following findings: 25 (P5), 42 (P25), 50 (P75), 57 (P75) and 59 (P95), while in our research results were 31 (P5), 55 (P25), 46 (P50), 60 (P75), 74,45 (P95). These are similar results which enlighten us, at least basically, since there is no prior research, and will lead us to further research to understand normal and pathological performance during the SDMT test of university students.

As far as the difference between men and women, our research shows a similar performance for both of them. On the other hand, in terms of number of hits, women reach a higher score in the SDMT. This result is not concordant with prior research^{1,7,13} where findings state that gender has no inference in the performance of attention evaluation instruments. Nevertheless, our study shows a 3,5 error difference and a minimum level of significance; which can't lead to a significance difference with certainty specially at a clinical level.

With respect to the relationship between SMDT performance and the age of the participants, as seen in prior research papers, findings show that this variable has no significant correlation for subjects 18 to 30 years old. This result makes complete sense when compared to nervous system theoretic background which states that for humans 18 years old or older, brain processes involved with visual perception are completely mature; hence there will be no change during this age range.¹¹

A constraint that needs to be highlighted for this study lays in the fact that the sample used for the research was taken only from one city of Ecuador, which means that results will apply for the described context. Although there is no prior research data, this paper is an important contribution and can be used as reference in order to interpret SDMT resulting data.

On this line, as further research, we seek to analyze the oral version of the SDMT and relate its performance results with the findings obtained from the current study. Furthermore, it will be interesting to analyze the correlation of the test with other psychometric instruments used to evaluate similar cognitive functions.

Conflict of Interest Statement

Authors affirm there are no relevant conflicts of interest present on this study.

Sources of Financing

The current research did not receive any kind of financing.

Ethical Compliance Statement

All procedures applied during this research followed Helsinki's Statements. The physical and psychic integrity of subjects were preserved at all times. An informed consent was signed by all participants once all the objectives of the study were explained and prior to taking the SDMT.

References

1. Smith A. Test de Símbolos y Dígitos Madrid: TEA Ediciones; 2002.
2. García-Gómez A. Desarrollo y validación de un cuestionario de observación para la evaluación de las funciones ejecutivas en la infancia. *Revista Intercontinental de Psicología y Educación*2015; 17 (1): 141-162.
3. Soprano A. Cómo evaluar la atención y las funciones ejecutivas en los niños y adolescentes Buenos Aires, Argentina: Paidós; 2009.
4. Cayssials A. La escala de inteligencia WISC III en la evaluación psicológica infanto-juvenil Buenos Aires, Argentina: Paidós; 1998.
5. Ramírez V, Rosas R. Estandarización del WISC III en Chile: Descripción del Test, Estructura Factorial y Consistencia Interna de las Escalas. *Psyche*2007; 16 (1): 91-109.
6. Charvet L, Beekman R, Amadiume N, Belman A, Krupp L. The Symbol Digit Modalities Test is an effective cognitive screen in pediatric onset multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences*2014; 341 (1-2): 79-84.
7. Duque P, Ibáñez J, Barco A, Sepulcre J, Ramón E, Fernández-Fernández O. Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*2012; 54 (5): 263-270.
8. Santos J, Bausalea E. Propuesta psicoeducativa de evaluación y tratamiento en niños/as con TDAH. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niños y del Adolescente* 2007; 7 (1): 110-124.
9. Al-Kaysi A, Al-Ani A, Loo C, Powell T, Martin D, Breakspear M, et al. Predicting tDCS treatment outcomes of patients with major depressive disorder using automated EEG classification. *Journal of Affective Disorders*2017; 208 (15): 597-603.
10. Taiwo Z, Na S. The Neurological Predictor Scale: A predictive tool for long-term core cognitive outcomes in survivors of childhood brain tumors. *Pediatric Blood and Cancer*2017; 64 (1): 172-179.
11. Rosselli M, Matute E, Ardila A. Neuropsicología del desarrollo infantil México D.F.: El Manual Moderno; 2010.
12. Goretta B, Niccolai C, Hakiki B, Sturchio A, Falautano M, Minacapelli E, et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurology*2014; 14 (171): 2-6.
13. Ramos-Galarza C, Paredes L, Andrade S, Santillán S, González L. Focused, sustained and selective attention systems in College Students, Quito-Ecuador [Sistemas de Atención Focalizada, Sostenida y Selectiva en Universitarios de Quito-Ecuador]. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2016, 1-3: 34-38.

Factores de Riesgo Asociados a Parálisis Cerebral en una Población de Niños y Jóvenes Mexicanos.

Risk Factors Associated With Cerebral Palsy In A Population Of Mexican Children.

Fabiola Barrón-Garza,¹ Mario Coronado-Garza,² Héctor Riquelme-Heras,³
Francisco Guzmán- de la Garza,³ Consuelo Ibarra Rodríguez,⁴ Luz Covarrubias-Contreras⁴

Resumen

Objetivos: Establecer los factores de riesgo asociados a Parálisis Cerebral en una población de niños mexicanos y comparar los resultados con estudios de otros países. **Material y Métodos:** Estudio observacional analítico, retrospectivo, aleatorizado, por medio de la revisión del expediente y una encuesta, comparación de proporciones. **Participantes:** 230 pacientes con Parálisis Cerebral de entre 0 a 29 años de edad y sus madres biológicas de una institución especializada de México. **Resultados:** Se estudiaron 29 factores de riesgo, con un rango de 0 – 9 en cada paciente. Factores prenatales 244; Factores perinatales 378; Factores postnatales 319. Factores de riesgo más frecuentes: PRENATALES: infección urinaria 99 (43%), y sangrado transvaginal 61(27%); PERINATALES: hipoxia perinatal 131 (57%); y prematuridad 116 (50%); POSTNATALES: síndrome convulsivo en pacientes <2 años, 92 (42%) e ictericia 84 (37%). **Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados a Parálisis Cerebral más frecuentes fueron los perinatales, lo que difiere a lo reportado en otros estudios de países como España, EUA e Inglaterra; donde los prenatales son los más frecuentes. Suecia reporta porcentajes similares a México. Se sugiere realizar estudios prospectivos en este campo.

Palabras clave: Parálisis cerebral. Factores de riesgo. Atención Primaria. Espasticidad Muscular. Prematuro.

Abstract

Objectives: To establish the risk factors associated with Cerebral Palsy in a population of Mexican children and compare the results with studies from other countries. **Methods:** Analytical, retrospective, randomized, observational study, through review of the file and a survey, comparison of proportions. **Participants:** 230 patients with Cerebral Palsy between 0 and 29 years of age and their biological mothers from a specialized institution in Mexico. **Results:** We studied 29 risk factors, range 0 to 9 in each patient. Prenatal 244 factors; Perinatal 378, Postnatal 319. Most frequent prenatal risk factors: urinary infection, 99 (43%), and transvaginal bleeding, 61 (27%). Perinatal: perinatal hypoxia, 131 (57%); and prematurity, 116, (50%). Postnatal: convulsive syndrome <2 Years old, 92 (42%); and jaundice, 84 (37%). **Conclusions:** The most common cerebral palsy associated risk factors were perinatal, which differs from that reported in countries such as Spain, USA and England, where the prenatal ones are. Sweden results are similar to Mexico. It is suggested to carry out prospective studies in this field.

Keywords: Cerebral palsy. Risk factors. Primary Care. Muscle Spasticity. Premature.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

La parálisis cerebral (PC), ha sido definida como una amplia gama de discapacidades motoras estáticas, no progresivas que se presentan desde el nacimiento o en los primeros años de vida como resultado de lesión a los componentes neuromotores del sistema nervioso central.¹ En su etiología se han identificado factores de riesgo (FR), algunos de los cuales pueden ser prevenidos.

Anteriormente se ha demostrado una prevalencia de PC del 2.11 por cada 1000 nacidos vivos.²

El nacimiento prematuro, ha sido identificado como un fuerte factor de riesgo para PC, y se ha establecido que este riesgo es mayor a menor edad gestacional,^{3,4,5} así como las infecciones durante el embarazo, el bajo peso para la edad gestacional^{6,7} la gestación múltiple, el sangrado en cualquier momento del embarazo,⁵ la enfermedad materna y baja puntuación de Apgar de 5 min,⁶ los cuales han sido identificados como los mayores riesgos para el desarrollo de PC.

¹Dirección de investigación y Desarrollo del Instituto Nuevo Amanecer ABP, Universidad Autónoma de Nuevo León, México

²Hospital Universitario. Universidad Autónoma de Nuevo León, México

³Universidad Autónoma de Nuevo León, México

⁴Coordinador Médico Terapéutico Instituto Nuevo Amanecer A.B.P. Universidad del Valle de México

Correspondencia
Dr. Héctor Riquelme-Heras
Ave. Puerta del Sol 201-401A
Col, Dinastía
Monterrey NL, México
CP 64639
E-mail: riquelme@doctor.com

Por otra parte en un estudio realizado en EUA, recién nacidos a término que se complicaron, pero que estaban libres de ciertos signos anormales en el período neonatal como, actividad disminuida después del primer día de vida, problemas de succión, dificultad respiratoria o convulsiones neonatales, no presentaron riesgo mayor de PC.⁸ En otro estudio realizado también en niños de término se encontró una correlación significativa entre la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN), y la encefalopatía neonatal, en niños que desarrollaron PC;⁹ también se ha encontrado una asociación de PC con infecciones, malformaciones del sistema nervioso central, eventos adversos perinatales y gestación múltiple;¹⁰ así como con infartos placentarios y pre eclampsia.^{11,12}

El objetivo del estudio fue establecer los FR y comparar la distribución de los factores prenatal, perinatal y/o postnatales, asociados a parálisis cerebral presente en una población de niños mexicanos con este diagnóstico, con los resultados de algunos estudios previos realizados en Estados Unidos, Inglaterra, España y Suecia.

El estudio fue sometido al comité de Bioética de la Universidad Autónoma de Nuevo León. (Autorización COBICIS -803/2015/011-INA-FBG).

Material y Métodos

Diseño de investigación

Estudio observacional analítico, retrospectivo, de aleatorización simple de comparación de proporciones; con duración de 18 meses, realizado mediante revisión del expediente clínico y encuesta a madres de niños y jóvenes con PC de una institución localizada en Nuevo León, México.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de PC independientemente de su clasificación topográfica, fisiológica y funcional, que acuden a una institución de Atención Primaria especializada en Parálisis Cerebral, el Instituto Nuevo Amanecer A.B.P, con edad entre 0 a 29 años, y sus madres biológicas.

En un período de 18 meses se realizó la revisión de expedientes clínicos de 230 niños y jóvenes con PC; además de una entrevista a las madres de familia para corroborar los datos clínicos relacionados con los factores de riesgo pre, peri y/o postnatales que pudieron estar asociados a la PC. El estudio correspondió al 65% de la población que acude regularmente a la institución. La selección de casos se realizó bajo un muestreo aleatorio simple del listado de expedientes clínicos de los casos que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

A través del expediente clínico y de la corroboración directa mediante una encuesta aplicada a las madres biológicas de los pacientes con PC, se recolectó y analizó la información respecto a 29 factores de riesgo, que pudiesen estar en asociación con el desarrollo de PC., y se agruparon según la etapa de su presentación en: pre, peri y postnatales.

Se comparó con resultados de estudios previos de EUA, Inglaterra, España y Suecia.

Resultados

La media de la edad de las madres estudiadas fue de 33 años al momento del estudio, y de 26 años al embarazo. (mediana 25, moda 22). La media de la edad de sus hijos al momento del estudio fue de 6años. Género 63.9% masculino, y 36.1% femenino (Figura 1 y Figura 2).

De la población estudiada, el 45% de estas madres cuentan con estudios de secundaria y el 28.7% de preparatoria o carrera técnica completos; solo el 10% tiene estudios profesionales. El 57.4% son casadas y el 42.6% solteras, separadas, divorciadas, viudas o viven en unión libre.

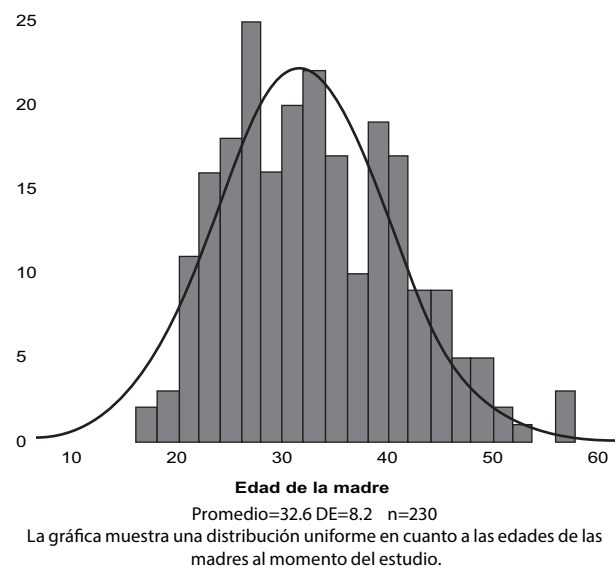


Figura 1. Distribución de la edad materna al momento del estudio.

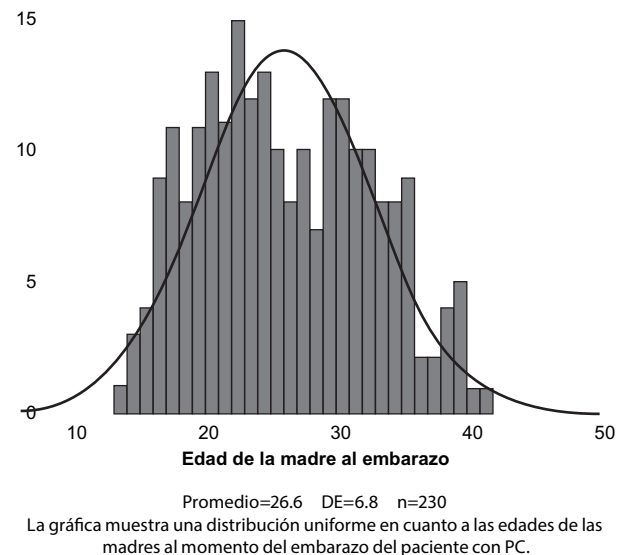


Figura 2. Distribución de la edad materna al embarazo.

Tabla 1. Factores pre, peri y postnatales asociados a parálisis cerebral.

FACTORES PRENATALES			FACTORES PERINATALES			FACTORES POSTNATALES		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%		Frecuencia	%
IVU Embarazo	99	43.0	Hipoxia Perin.	131	56.9	SdConv<2	92	40.0
Sangrado TV.	61	26.5	Prematurez	116	50.4	Ictericia	84	36.5
Pre/Eclampsia	22	9.6	Ruptura P M.	38	16.5	Neumonía	36	15.7
Otras Infecciones	20	8.6	Desp/Plac.Prev.	19	8.3	Paro Cardio R.	29	12.6
Gestac.Mult.	13	5.7	<Peso/Edad Gest.	27	11.7	Hidrocefalia	19	8.3
DM/HTA	11	4.8	Hemorr. Cer.	18	7.8	Mening/Encef.	18	7.8
Traum.Mater.	11	4.8	Circular Cordón	15	6.5	Hemorr.Cereb.	14	6.1
STORCH	7	3.0	Traumat. Neon.	9	3.9	T C Encefálico	10	4.3
			Hipoglic. Mant.	3	1.3	Bronc/Asfixia	10	4.3
			Inf. Mat. Gral/ SNC	2	0.9	Intoxicación	4	1.7
						Deshidratación	3	1.3
TOTAL	244			378			319	

La Tabla muestra la frecuencia y porcentaje de los factores de riesgo estudiados asociados a la PC.

El 89% de los casos pertenecen a un nivel socioeconómico bajo o medio bajo. (69.9% medio bajo y 19.1% bajo).

Se establecieron dos subgrupos: pacientes nacidos en hospitales públicos y los nacidos en hospitales privados El 79.5% de estos niños nacieron en hospital público y 20.5% en hospital privado, el 61.3% por cesárea (41.7% urgentes y 19.6% electivas). El 38.7% nació por parto (24.8% eutócico y 13.9% distócico). La edad gestacional tuvo un rango de 24 a 42 semanas. El 50.4% fueron inmaduros o prematuros y el 44.8% tuvieron un peso de 2.499 g o menor.

De los factores asociados a PC en la literatura, se estudiaron un total de 29, encontrándose un rango de 0 a 9 factores en cada paciente en los casos estudiados. Media 4.39, mediana y moda de 4.

Se encontraron un total de 941 FR en este estudio, dado que algunos pacientes tuvieron varios factores de riesgo. (Media de 4.39 FR por paciente)

El total de los factores de riesgo en la población estudiada se comportó de la siguiente manera:

Distribución de factores de riesgo: Prenatales 244; perinatales 378, y postnatales 319. Esta distribución por cada factor de riesgo está expresada en la tabla 1.

Entre los factores de riesgo presentes, los más frecuentes en el período prenatal fueron: infección urinaria en 99 casos (43%), y sangrado transvaginal en 61 casos (26.5%).

Los factores de riesgo más frecuentes en el período perinatal fueron: hipoxia perinatal, 131 casos (57%), y prematuridad, 116 casos (50.4%).

Los factores de riesgo más frecuentes en el período postnatal fueron síndrome convulsivo hasta los 2 años de edad, 92 casos (40%), e ictericia, 84 casos (36.5%).

Se realizó el análisis de la interrelación de los FR por institución y al nacimiento, encontrándose significancia estadística con algunos de ellos. Entre ictericia y prematuridad, (<37semanas de gestación), $p=0.001$, RR 3.385,

Tabla 2. Interrelacion de los factores de riesgo por institución.

	p	RR	IC 95%	
Inst CPN pública y Hemorragia Cerebral perinatal	0.043	1.105	1.055	1.155
Inst CPN pública y STORCH	0.218	1.038	1.010	1.068
Inst CPN pública e Inf Urinaria	0.258	1.503	0.739	3.058
Inst CPN pública y edad gest. <37 sem.	0.269	1.472	0.739	2.930
Inst CPN pública e Hipoxia Perinat	0.328	1.405	0.709	2.784
Inst CPN pública e Hipoglicemia	0.424	1.016	0.998	1.035
Inst CPN pública y RPM	0.451	1.471	0.536	4.037
Inst CPN pública y Prematurez	0.521	1.267	0.615	2.613
Inst CPN pública y Traumatismos neonatales	0.612	1.714	0.208	14.104
Inst CPN pública y otras infecciones	0.768	1.212	0.338	4.349
Hosp de nacimiento público e Hipoxia Cerebral	0.025	2.081	1.087	3.986
Hosp de nacimiento público y Prematurez 37<	0.004	2.628	1.333	5.181
Hosp de nacimiento y hemorragia cerebral	0.103	4.711	.611	36.640
Hosp de nacimiento público e Ictericia	0.282	1.460	0.731	2.919
Hosp de nacimiento público y TCE	0.403	2.379	0.294	19.263
Hosp de nacimiento público e InfSist. Materna	0.472	1.011	0.996	1.027
Hosp de nacimiento público y Paro cardiorresp.	0.648	1.268	0.456	3.522
Hosp de nacimiento público y Mening./Encefal.	0.680	1.310	0.363	4.725
Hosp de nacimiento público y RP Membranas	0.736	1.165	0.478	2.841
Hosp de nacimiento público y Bajo peso/edad gest.	0.793	1.148	0.410	3.211

La Tabla muestra la relacion estadística expresada en valores de p y el riesgo relativo entre diferentes factores de riesgo asociados a PC y el tipo de institución al nacimiento de los pacientes estudiados.

Tabla 3. Comparación de factores de riesgo entre países.

	MEXICO*	E.U.A.**	INGLATERRA***	ESPAÑA****	SUECIA*****
	%	%	%	%	%
PRENATALES	25.9	75	73	72	36
Sexo masculino	63.9	54.7	63	60.1	
Infección Urinaria en el embarazo	43	17.9			
Sangrado Transvaginal en el embarazo	26.5	16.7	40		
Pre/Eclampsia	9.6		10		
Otras infecciones prenatales	8.6	25.8			2.1
Gestación Múltiple	5.7	2.7			1.5
DM/HTA	4.8	35			
Traumatismo Materno	4.8				
STORCH /VIH	3			3.3	
Malformaciones cerebrales		31.9		13	10.7
Leucomalasia Periventricular		12		8.5	
Atrofia cerebral		7		12.4	
Edad materna > 35 Años	34.8	22.3			
Retardo en el crecimiento intrauterino	11.7	38.5	7	14	6.1
PERINATALES	40.1			25.5	46
Hipoxia/ Asfixia Perinatal	57	3.7			
Prematurez	50.4			30	14.8
Ruptura Prematura de membranas	16.5		42		
Desprendimiento/Placenta previa	8.3	12.8	27		2.1
Hemorragia Cerebral	7.8	14.3	26	9.1	6.6
Circular/Prolapso Cordón	6.5	4.2			
Traumatismos Neonatales	3.9				7.6
Hipoglicemia Mantenido	1.3				
Infección Materna Gral/SNC/Sepsis	0.9	18	37		
Infartos arteriales focales		45		11.1	
Persistencia de conducto arterioso			48		
Acidosis metabólica			32		
Sepsis			46		3.5
Corioamnionitis			17		1.1
Enfermedad de Membrana Hialina			81		
Transfusión			76		
Síndrome convulsivo neonatal		8.6			
Hipotensión			36		
Sufrimiento Fetal		15.5			
Apnea recurrente			48		
Ventilación prolongada			61		
Nacimiento en fin de semana		26.5			
Nacimiento durante la noche		39.3			
Parto distócico	13.9	8.6	22	8.6	
POSTNATALES	33.9			7.2	
Síndrome Convulsivo ≤ 2	40				
Ictericia	36.5			2.6	0.5
Neumonía	15.7		12		
Paro Cardiorrespiratorio	12.6				
Hidrocefalia	8.3				
Meningitis/Encefalitis	7.8		19	3.3	
Hemorragia Cerebral postnatal	6.1				32.3
Traumatismo Craneoencefálica	4.3		11.9	2	
Bronco aspiración/Asfixia	4.3				
Intoxicación	1.7				
Deshidratación	1.3		8.7		
INDETERMINADOS					18

* Barrón y cols, 2017

**Yvonne Wu y cols. 2006; **Andrea Sukhof y cols. 2015; ** Karin Nelson y cols. 1996, 1998; **Perلمان J: 2014; **Polivka 1997

***Murphy JD y cols 1995, 2013.

****GG Chenoll y cols. 2001

***** Himmelmann y cols. 2014

La tabla muestra una comparación de los FR asociados a PC entre diferentes países con la literatura disponible.

(IC 1.916-5.579); y entre infección de vías urinarias de la madre embarazada y sangrado transvaginal en cualquier momento del embarazo; $p=0.008$; RR 2.209; IC 1.218-4.004. Se analizan otros factores de riesgo en la tabla 2.

Los factores de riesgo asociados a PC del presente estudio, fueron comparados con los resultados de otros estudios similares de EUA, Inglaterra, España y Suecia. (Tabla 3).

Según los resultados de este estudio, los factores de riesgo asociados a PC más frecuentes en una comunidad mexicana son los perinatales. Los resultados de otros estudios en países como EUA, España e Inglaterra indican que los factores prenatales son los más frecuentes. Suecia reporta resultados de factores prenatales similares a los del presente estudio pero un 18% lo reporta como indeterminado.

Los estudios de estos países tienen metodologías diferentes pero existen factores que pueden ser comparados.

Discusión

En el presente estudio se encontraron 941 factores de riesgo asociados a PC presentes en 230 pacientes estudiados, el 74% peri y post-natales.

En países como EUA,¹³ se han realizado estudios determinando factores de riesgo pre y perinatales que se han asociado a PC, entre los que se han encontrado que la prematuridad tiene el mayor impacto en el desarrollo de la PC, y que la asfixia al nacimiento, y los defectos al nacimiento y lo eventos adversos durante el trabajo de parto contribuyen significativamente en el futuro desarrollo de la PC.³ También se ha documentado que en niños que pesaron más de 2500 gr., que habían experimentado una o más de 14 complicaciones tardías en el embarazo o el parto, pero que estaban libres de ciertos signos en el periodo de guardería, tenían un mayor riesgo de parálisis cerebral.⁸

Sin embargo, actualmente, ya se ha establecido que cada vez hay más evidencias de que en la mayoría de los casos la lesión cerebral asociada con PC no está relacionada con eventos perinatales; que se ha incrementado la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer que corren un gran riesgo de desarrollar lesión cerebral isquémica hemorrágica; y que existen limitaciones de los marcadores actuales de estrés perinatal que producen un mayor riesgo de lesión hipóxico isquémica secundaria a asfixia intraparto y que faltan intervenciones específicas para tratar a estos niños.¹³

Por otra parte, en Inglaterra, han sido demostrados como FR para PC en niños pre-término, conducto arterioso persistente, hipotensión, transfusión sanguínea, ventilación prolongada, neumotórax, sepsis, hiponatremia, nutrición parenteral; complicaciones que al ser detectadas en los recién nacidos, pudieran servir para agilizar el ofrecimiento de servicios diagnósticos y de intervención temprana a estos niños.²⁴ Anteriormente, en México se ha docu-

mentado que el 11.8% de las muertes fetales son debido a anomalías congénitas. No existe información reciente respecto a su asociación con PC. Por otra parte, en España los factores de riesgo prenatales estuvieron presentes en el 72% de casos, los perinatales en el 25,5%, (existiendo un 61,5% de prematuros en este grupo). Y en el 7,2% fueron considerados de origen postnatal.

Por su parte, Ahlin K de Suecia⁹ destaca el ingreso del neonato a una unidad de cuidados intensivos como factor de riesgo para PC frecuente. (RR de 4,43). En el presente estudio de los 230 casos estudiados, el 63.4% tuvo el antecedente de haber sido atendidos en una unidad de cuidados intensivos. El 50% de estos casos se asociaron a prematuridad, $p=0.001$ RR 6.455 IC= (3.167-13.157). Los factores de riesgo asociados a PC más frecuentes fueron:

Hipoxia perinatal: Los marcadores actuales del estrés intraparto raramente identifican a los niños que progresan a encefalopatía hipóxico isquémica.¹⁴ En el presente estudio, la hipoxia perinatal se presentó en el 57% de los casos, lo que no es el caso en Inglaterra, donde se ha demostrado que las complicaciones prenatales ocurren en el 73% de las mujeres con parto prematuro, y donde los factores asociados con un mayor riesgo de parálisis cerebral fueron corioamnionitis, ruptura de membrana, y la infección materna¹⁵; del mismo modo en España se ha evidenciado que la asfixia no es la principal causa de PC, y que es frecuente encontrar niños prematuros con factores de riesgo gestacional asociados, que podrían aumentar la vulnerabilidad fetal durante el parto,¹⁶ condicionando la hipoxia y la encefalopatía hipóxico isquémica.

Prematuridad: La media para la edad gestacional de la población estudiada fue de 35 semanas, mediana 37, moda 40. El 50.4 % presentaron inmadurez o prematuridad (<37 semanas de gestación). En EUA, se ha encontrado que la prematuridad tiene el mayor impacto en el desarrollo de la PC, y como es de esperarse, cuando se acompaña de asfixia y defectos al nacimiento es altamente predictiva de este trastorno.^{3,17}

En España y en Suecia, se ha publicado que del 30% al 35% de los niños que desarrollan PC son prematuros;^{16,20} en el presente estudio la prematuridad estuvo presente en un 50.4%, por lo que mayores esfuerzos sobre su prevención deben de ser realizados.

Infección urinaria en el embarazo: La infección urinaria en el embarazo, de madres de niños con PC en nuestro estudio, estuvo presente en el 43 %, mientras que en un estudio realizado por Polivka en Ohio, EUA, reporta 17.9% de infecciones urinarias en madres con hijos con PC en comparación del 5.2% de las madres control.²¹

Síndrome convulsivo: Este se presentó en el 40% de los casos estudiados, desde el momento de su nacimiento y hasta los 2 años de edad. Cifras similares han sido publicadas en Holanda, donde se ha demostrado que su prevalencia varía con el tipo de PC, está presente en el 20 al 40%

de los casos, y es común en hemipléjicos y en tetrapléjicos, y en el 50% de los casos con malformaciones cerebrales y lesiones corticales y subcorticales; en cambio, en estudios en EUA, se ha demostrado un 8.6% de síndrome convulsivo como factor de riesgo para PC.³

Ictericia: Anteriormente se ha encontrado una asociación positiva entre la ictericia y la PC atetósica y dipléjica. En un estudio realizado en España se reporta un 2.6% de kernicterus en niños que posteriormente desarrollan PC.¹⁶ Actualmente el kernicterus es un evento muy raro en los bebés prematuros en cuidados intensivos neonatales.²² En el presente estudio la ictericia se presentó en el 36% de los casos, la mayor parte de la cual fue fisiológica.

Sangrado transvaginal: En EUA, el sangrado transvaginal del embarazo ha estado asociado a PC en el 13.7% de los casos.²⁷ Este también ha sido asociado a PC en Noruega en el 5.8% de los casos.⁴ En el actual estudio, este estuvo presente en el 26.5%, y solo en el 8.3% de los casos se encontraron complicaciones como placenta previa y desprendimiento prematuro de placenta.

Un estudio realizado en Suecia reporta un 36% de factores de riesgo prenatales, 46% peri-neonatales y un 18% indeterminados.²⁵ En el presente estudio de un total de 941 factores de riesgo presentes, 25.9% fueron prenatales, 40.1% perinatales y 33.9% postnatales; en el 9.1% de los casos no se evidenciaron factores de riesgo para PC.

En EUA, las infecciones prenatales han sido relacionadas como causa de PC en el 37% de los casos,¹⁹ y en España, en el 35%.¹⁶

Los hallazgos de resonancia magnética incluyen infarto arterial focal, 22%; malformaciones cerebrales, 14%, y anomalías de la sustancia blanca periventricular, 12%. Los FR independientes para la PC son la edad materna > 35 años, y la restricción del crecimiento intrauterino.²³ En forma similar, en España también se han encontrado, asociadas a la PC, malformaciones cerebrales en el 13% e infarto isquémico en el 11%; además de atrofia cerebral en el 12.4%, hemorragia periventricular en el 9.1%, y leucomalacia periventricular en el 8.5%, entre otras.¹⁶ En estudios realizados en Inglaterra en niños pretérmino, se han encontrado FR como persistencia de conducto arterioso, transfusión, ventilación prolongada, neumotórax, sepsis, hiponatremia y nutrición parenteral total.²⁴

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados a Parálisis Cerebral son difíciles de establecer ya que su etiología frecuentemente es multifactorial, y los diferentes estudios a nivel internacional no tienen la misma metodología para determinarlos.

Según los resultados de este estudio, los factores de riesgo asociados a PC más frecuentes en una comunidad mexicana, son los perinatales, lo que difiere a lo reportado en otros estudios de países como EUA, España e Inglaterra,

donde los factores prenatales son los más frecuentes. Suecia reporta resultados de factores prenatales similares a los del presente estudio.

Un porcentaje importante de los pacientes estudiados había tenido por lo menos una estancia en UCIN, por lo que sería recomendable la generalización de buenas prácticas en todos los hospitales que ofrecen este servicio, tanto público como privado.

Es indudable la necesidad de que en México y otros países latinos se realicen mayores investigaciones en este campo, con las subsecuentes acciones preventivas en los casos que aplique, dado que se ha demostrado que la PC es más frecuente en pacientes con nivel socio-económico bajo.

Referencias

1. Dzienkowski RC, Smith KK, Dillow KA, Yucha CB. Cerebral palsy: a comprehensive review. *Nurse Pract.* 1996;21(2):45–48.
2. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(6):509–519.
3. Sukhov A, Wu Y, Xing G, Smith LH, Gilbert WM. Risk factors associated with cerebral palsy in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):53–57.
4. Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study. *Dev Child Neurol.* 2014;56(8):779–785.
5. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):576–582.
6. Stoknes M, Andersen GL, Elkamil AI, Irgens LM, Skranes J, Salvesen K \AA, et al. The effects of multiple pre-and perinatal risk factors on the occurrence of cerebral palsy. A Norwegian register based study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(1):56–63.
7. H. Ellenberg, K. Nelson. Birth Weight and Gestational Age in Children With Cerebral Palsy or Seizure Disorders. *Am J Dis Child.* 1979;133(10):1044–1048.
8. Nelson KB, Ellenberg JH. The asymptomatic newborn and risk of cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1987;141(12):1333.
9. Ahlin K, Himmelmann K, Hagberg G, Kacero-vsky M, Cobo T, Wennerholm U-B, et al. Non-infectious risk factors for different types of cerebral palsy in term-born babies: a population-based, case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(6):724–731.
10. Himmelmann K, Ahlin K, Jacobsson B, Cans C, Thorsen P. Risk factors for cerebral palsy in children born at term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(10):1070–1081.

11. Blair E, de Groot J, Nelson KB. Placental infarction identified by macroscopic examination and risk of cerebral palsy in infants at 35 weeks of gestational age and over. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):124–el.
12. Mann JR, McDermott S, Griffith MI, Hardin J, Gregg A. Uncovering the complex relationship between pre-eclampsia, preterm birth and cerebral palsy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(2):100–110.
13. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medico-legal issues. *Pediatrics.* 1997;99(6):851–859.
14. Einspieler, C., et al. The early markers for later dyskinetic cerebral palsy are different from those for spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics,* 2002, vol. 33, n 02, p. 73-78.
15. Murphy DJ, Johnson AM, Sellers S, MacKenzie IZ. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *TheLancet.*1995;346(8988):1449–1454.
16. Chenoll GG, Olmos RA, Tosca R, Muñoz MB, Villaverde EC. Factores de riesgo y etiología de la parálisis cerebral en nuestro medio. *Rehabilitación.* 2001;35(3):146–153.
17. Cabañas, Fernando; PELLICER, Adelina. Lesión cerebral en el niño prematuro. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Neonatología,* 2002, p. 169-185.
18. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.* 2006;28(4):183–191.
19. Hermansen MC, Hermansen MG. Perinatal infections and cerebral palsy. *ClinPerinatol.* 2006;33(2):315–333.
20. THORNGREN-JERNECK, Kristina; HERBST, Andreas. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstetrics & Gynecology,* 2006, vol. 108, no 6, p. 1499-1505.
21. Polivka BJ, Nickel JT, Wilkins J 3rd. Urinary tract infection during pregnancy: a risk factor for cerebral palsy? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1997;26(4):405–413.
22. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birth weight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F455–F458.
23. Wu Yvonne, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuro imaging findings. *Pediatrics.* 2006;118(2):690–697.
24. Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *Bmj.* 1997;314(7078):404.
25. Himmelmann, Kate; Uvebrant, Paul. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth year period 2003–2006. *Acta paediatrica,* 2014, vol. 103, no 6, p. 618-624.
26. Jurado García E, Los defectos al nacer. Un problema de salud pública en México. *Gaceta Médica, México,* Vol 1. 131, No 2.
27. NELSON, Karin B.; ELLENBERG, Jonas H. Antecedents of cerebral palsy. *New England Journal of Medicine,* 1986, vol. 315, no 2, p. 81-86.

Deterioro Cognitivo en Pacientes Diabéticos de 55 a 65 Años de Edad. Reporte Final de Estudio Observacional, Transversal en la Ciudad de Guayaquil.

Cognitive Impairment In Diabetic Patients Between 55 And 65 Years Old. Final Report Of A Cross-Sectional, Observational Study In Guayaquil City.

Maria Beatriz Jurado, PhD¹; Rocío Santibáñez, MD²; Michael Palacios-Mendoza, MD³; Daniel Moreno-Zambrano²; Carlos Peñaherrera⁴; Maria Carolina Duarte²; Ximena Gamboa²; Carlos Cevallos²; Ibeth Regato²; Ana Palacio, MD, MPH^{5,6}; Leonardo Tamariz, MD, MPH^{5,6}

Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus es la enfermedad metabólica más frecuente. Su efecto deletéreo sobre la cognición es poco reconocido. La demencia es la enfermedad neurodegenerativa más común y la población diabética está en mayor riesgo de desarrollarla a futuro. **Objetivo:** Comparar la función cognitiva de los individuos diabéticos de mediana edad, con un grupo control no diabético, y así determinar población en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, poblacional, de corte transversal en Guayaquil. Se han estudiado 309 individuos -142 diabéticos y 167 no diabéticos- entre 55 y 65 años de edad a quienes se les practicaron pruebas neuropsicológicas para determinar su funcionamiento cognitivo en atención, velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva. **Resultados:** Las comparaciones entre ambos grupos demostraron diferencias significativas en cuanto a hipertensión arterial sistólica ($p < .001$), hiperlipidemia ($p < .001$) e índice de riesgo cardiovascular ($p < .001$). El rendimiento cognitivo fue menor en los pacientes diabéticos luego de considerar la diferencia en años de escolaridad (pruebas de memoria con valores p entre .000 y .002; pruebas de atención con valores p entre .000 y .019; función ejecutiva con valores p entre .000 y .001). No hubo correlación significativa entre los años de evolución de la enfermedad y deterioro cognitivo (memoria -.055; atención -.040; función ejecutiva .0169). La relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y deterioro cognitivo sí fueron significativos para todas las funciones cognitivas evaluadas (memoria -.219; atención -.186; función ejecutiva -.269). **Conclusión:** La población diabética de mediana edad tiene un rendimiento cognitivo inferior a la no diabética. La identificación temprana de población en riesgo de desarrollar demencia en la adultez mayor permitirá diseñar estrategias de intervención que permitan retardar la aparición clínica de la demencia en individuos vulnerables.

Palabras clave: Demencia, diabetes mellitus, cognición, Alzheimer, pruebas neuropsicológicas, salud cerebral, deterioro cognitivo.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a frequent and systemic illness. Deleterious effects on cognition are one of its lesser known consequences. Diabetic individuals are at an increased risk for development of dementia in the future. **Objective:** To compare cognitive function in middle aged diabetic population with non-diabetic control group, in order to determine high risk population for developing cognitive decline or dementia in the future. **Methodology:** This is a cross-sectional, observational study conducted in Guayaquil. We studied 309 individuals between the ages of 55 and 65 years, of which 142 were diabetics and 167 were non-diabetic controls. A neuropsychological evaluation was performed to assess memory, attention, executive functioning and processing speed. **Results:** Group comparisons revealed significant differences between diabetics and non-diabetics in systolic blood pressure ($p < .001$), hyperlipidemia ($p < .001$) and cardiovascular risk ($p < .001$). Cognitive performance, after considering differences in scholarship, was lower in diabetic people (memory p values between .000 and .002; attention p values between .000 and .019; executive function p values between .000 and .001). Correlation between years of disease and cognitive decline was not significant (memory -.055; attention -.040; executive function .0169). Correlation between glycated hemoglobin and cognitive performance was significant for all evaluated functions (memory -.219; attention -.186; executive function -.269). **Conclusion:** Middle aged diabetic population has lower cognitive performance compared with non diabetics. The identification of individuals at risk for cognitive decline will contribute to the development and implementation of intervention strategies that will allow the slowing of cognitive decline in vulnerable individuals.

Keywords: Dementia, diabetes mellitus, cognition, Alzheimer, neuropsychological tests, brain health, cognitive impairment.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

¹Grupo Hospitalario Kennedy Guayaquil, Ecuador

²Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

³Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

⁴Morristown Medical Center, Morristown, New Jersey, Estados Unidos

⁵Miller School of Medicine at the University of Miami, Miami, Estados Unidos

⁶Veterans Affairs Medical Center, Miami, Estados Unidos

Correspondencia:

Maria Beatriz Jurado

Clínica Kennedy Samborondón, Torre Alfa.

E-mail: maria.beatriz.jurado@gmail.com

Introducción

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad que tiene una muy alta prevalencia en la población general. En Ecuador aproximadamente 500.000 personas sufren de diabetes, sin embargo este número podría ser mucho mayor debido a la gran cantidad de individuos no diagnosticados. Existe evidencia de que la diabetes produce deterioro cognitivo de manera intrínseca, sin asociarse necesariamente a otras causas de demencia. No obstante estas alteraciones ocurren con mayor frecuencia en individuos mayores de 65 años, existen datos que hacen pensar que el deterioro cognitivo asociado a DM podría iniciarse en edades más tempranas. El deterioro cognitivo implica una reducción en la funcionalidad del individuo, quien pierde paulatinamente la capacidad de administración de su vida diaria y de asistirse personalmente. Esto implicaría un costo económico elevado para su protección y mantenimiento, ya que un paciente con deterioro cognitivo que evoluciona a demencia se convierte en un ser completamente dependiente de sus familiares.

Existe evidencia limitada de la presencia de déficit cognitivo en pacientes diabéticos menores 65 años de edad, y hasta la fecha no se han realizado estudios en nuestra población que evalúen el funcionamiento cognitivo en dicho grupo poblacional. No obstante el control estricto de la glucosa podría ayudar a prevenir complicaciones sistémicas, los pocos estudios publicados referentes a la relación entre cognición y control de la glicemia indican que podrían mejorarse los dominios de velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas.¹

Material y Métodos

Se evaluaron 309 participantes de la ciudad de Guayaquil, con edades comprendidas entre los 55 y 65 años. De los 309 participantes, 142 eran diabéticos y 167 eran no diabéticos. Los participantes fueron reclutados mediante convocatorias abiertas a la comunidad en general que fueron socializadas mediante prensa y redes sociales (imágenes 1, 2 y 3). De los individuos interesados que acudieron a la convocatoria, fueron excluidos aquellos participantes que no cumplían con los requisitos de edad (entre 55 y 65 años), aquellos que tenían un nivel de escolaridad inferior al sexto grado de primaria, aquellos que sufrían de problemas visuales severos que impidan la administración de pruebas cognitivas y aquellos que reportaban antecedentes de enfermedad neurológica, cerebrovascular o psiquiátrica severa, o traumatismo craneoencefálico severo. Todos quienes participaron en el estudio firmaron previamente un consentimiento informado. El proyecto de investigación fue aprobado por un Comité de Ética autorizado de la ciudad.

La recolección de datos se dio en tres instancias (tabla 1). El primer contacto con el participante se dio durante la convocatoria donde se obtuvo información demográfica



Imagen 1.



Imagen 2.



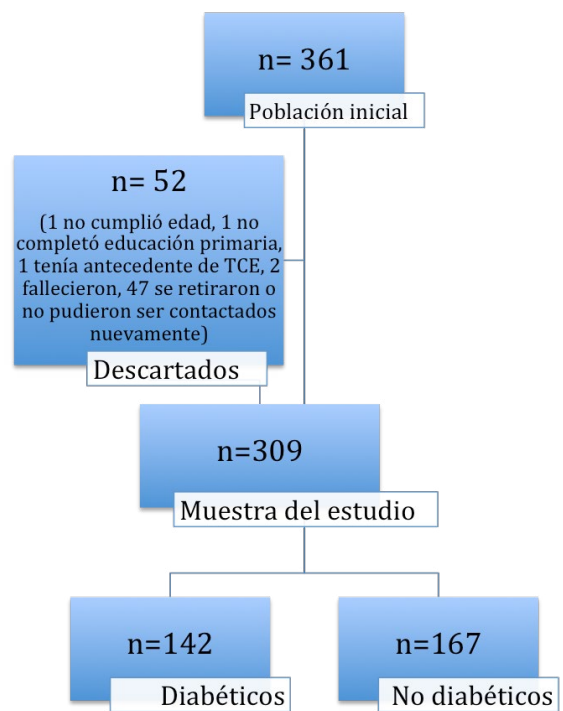
Imagen 3.

Tabla 1. Secuencia de la recolección de datos de los participantes .

PRIMER CONTACTO	SEGUNDO CONTACTO	TERCER CONTACTO
Día de la convocatoria	Exámenes de laboratorio	Pruebas Neuropsicológicas
Información demográfica: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha de nacimiento ▪ Edad actual ▪ Sexo ▪ Dirección domiciliaria ▪ Teléfonos ▪ Escolaridad ▪ Ocupación ▪ Antecedentes patológicos personales <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetes ○ Hipertensión ○ Enfermedad tiroidea ▪ Antecedentes patológicos familiares ▪ Medicinas que toma ▪ Hábitos <ul style="list-style-type: none"> ○ Tabaquismo ○ Alcoholismo ○ Drogas 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemograma completo ✓ Glucosa ✓ Hemoglobina Glicosilada ✓ Urea ✓ Creatinina ✓ Colesterol total ✓ Colesterol HDL ✓ Colesterol LDL ✓ Triglicéridos ✓ Sodio ✓ Potasio ✓ Calcio ✓ T3, T4, TSH 	<ul style="list-style-type: none"> a. Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) b. Tareas de fluidez verbal c. Test de retención de dígitos d. Test de clave de números e. Test auditivo de aprendizaje verbal de Rey f. Test de la figura compleja de Rey g. Test del trazo h. Test de Stroop i. Prueba de velocidad de procesamiento j. Prueba de tiempo de reacción simple k. Tarea de clasificación de tarjetas de Wisconsin
Datos biométricos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Presión arterial (primera medición) ▪ Peso (kg) ▪ Talla (cms) ▪ Perímetro abdominal (cms) Cuestionario sobre conocimiento de demencia, hábitos de sueño y ejercicio físico Lectura, explicación y firma del consentimiento informado		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presión arterial (segunda medición)

mediante un cuestionario estructurado, el consentimiento informado del participante y datos biométricos. El participante acudió en segunda instancia al laboratorio donde se practicó un hemograma completo, glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, urea, creatinina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, sodio, potasio, calcio, hormonas tiroideas. El último contacto con el paciente se dio durante la administración de las pruebas neuropsicológicas. Las pruebas fueron administradas

Tabla 2. Flujograma de la población estudiada



por un examinador calificado, en una oficina silenciosa y apropiadamente iluminada. El tiempo de evaluación fluctuó entre 60 y 90 minutos según el desempeño del paciente. Las pruebas neuropsicológicas aplicadas fueron:

- a. Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D);
- b. Tareas de fluidez verbal
- c. Test de Retención de Dígitos
- d. Test de Clave de números
- e. Test Auditivo de Aprendizaje Verbal de Rey
- f. Test de la Figura Compleja de Rey
- g. Test del Trazo
- h. Test de Stroop
- i. Prueba de Velocidad del Procesamiento
- j. Prueba de tiempo de reacción simple
- k. Tarea de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

Resultados

Las convocatorias públicas fueron llevadas a cabo el 27-06-2015, 20-09-2015, 28-02-2016 y 19-11-2016 en la ciudad de Guayaquil. Del total de individuos que se acercaron interesados en participar, se recogieron datos de 361 personas que cumplían con el criterio de rango de edad considerada para el estudio. Durante el desarrollo del proyecto, 52 individuos fueron descartados, quedando un total de 309 (muestra del estudio) que completaron exámenes de laboratorio y pruebas neuropsicológicas. 142 fueron diabéticos y 167 no diabéticos (tabla 2). Los

datos basales de los participantes del estudio se detallan en la tabla 3.

Grupo con DM2

142 individuos con DM2 ingresaron al estudio. De ellos, 65 (45.77%) fueron hombres y 77 (54.22%) mujeres. La edad promedio fue 59.74 años (DS 3.37). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue 10 años (DS 7.96; máximo 40 años, mínimo 1 año). El grado de escolaridad promedio fue 11.82 años (DS 4.57; máximo 26 años, mínimo 6 años). 89 (62.67%) se conocían hipertensos o tomaban regularmente medicación antihipertensiva.

Grupo sin DM2

167 individuos no diabéticos ingresaron al estudio (grupo control). De ellos, 51 (30.53%) fueron hombres y 115 (68.86%) fueron mujeres. La edad promedio fue 59.62 años (DS 2.84). El grado de escolaridad promedio fue 13.32 años (DS 4.62; máximo 26 años, mínimo 6 años). 86 (51.49%) se conocían hipertensos o tomaban regularmente medicación antihipertensiva.

Se realizó inicialmente un análisis de varianza (ANOVA) para determinar si los grupos (diabético y no diabético) diferían en cuanto a las variables demográficas y datos biométricos. Se encontró que el grupo no diabético, tenía en promedio un nivel de escolaridad más alto (13,32, SD=4,62) que el grupo diabético (11,82, SD=4,56), sin diferencias significativas grupales en la edad de los participantes.

Factores de riesgo asociados

En la tabla 4 se detallan los factores de riesgo cardiovascular y metabólicos encontrados en cada grupo (diabéticos y no diabéticos).

Grupo con DM2

Los pacientes diabéticos tuvieron un peso promedio de 70.61 kg (DS 13.23), índice de masa corporal (IMC) promedio de 28.44 (DS 4.34), presión arterial sistólica promedio 135.14 mmHg (DS 16.75), presión arterial diastólica promedio 83.98 mmHg (DS 10.20), glicemia en ayunas promedio 175.68 mg/dl (DS 84.95), hemoglobina glicosilada (HbA1C) promedio 8.83% (DS 2.55), colesterol total promedio 207.16 mg/dl (DS 41.33), colesterol LDL promedio 133.66 mg/dl (DS 36.19), colesterol HDL promedio 42.18 mg/dl (DS 8.96), triglicéridos promedio 202.91 mg/dl (DS 123.23). El riesgo cardiovascular, obviamente incrementado en este grupo, resultó significativamente mayor en los hombres.

Grupo sin DM2

Los individuos no diabéticos tuvieron un peso promedio de 69.07 kg (DS 12.16), índice de masa corporal (IMC) promedio de 28.25 (DS 4.14), presión arterial sistólica promedio 127.75 mmHg (DS 15.48), presión arterial diastólica promedio 82.26 mmHg (DS 11.16), glicemia en ayunas promedio 94.67 mg/dl (DS 9.57), hemoglobina glicosilada (HbA1C) promedio 5.61% (DS 0.36),

Tabla 3. Datos basales de la muestra del estudio.

	Diabéticos (n = 142)	No-diabéticos (n = 167)	Sig.
Edad en años (DS)	59.74 (3.39)	59.67 (2.89)	
Mujeres (%)	54.2	69.5	
Hombres (%)	45.8	30.5	
Escolaridad en años (DS)	11.82 (4.56)	13.32 (4.62)	p = .005
Historia de hipertensión arterial (%)	62.67	51.49	

Tabla 4. Factores de riesgo asociados.

	Diabéticos (n = 142)	No-diabéticos (n = 167)	Sig.
Peso en kg (DS)	70.61(13.23)	69.07 (12.16)	
IMC (DS)	28.44 (4,34)	28.25 (4,14)	
Presión Arterial Sistólica en mmHg (DS)	135.14 (16.75)	127.75 (15.48)	p < .001
Presión Arterial Diastólica en mmHg (DS)	83.98 (10.20)	82.26 (11.16)	
Glicemia en ayunas	175.68 (84.95)	94.67 (9.57)	
HbA1C	8.63 (2.55)	5.61 (.36)	
Colesterol Total	207.16 (41.33)	229.84 (38,38)	p < .001
LDL	133.66 (36.19)	157.64 (34.42)	p < .001
HDL	42.18 (8.96)	47.90 (10.90)	p < .001
Triglicéridos	202.91 (123.23)	169.18 (88.93)	p = .006
TSH en UI/ml (DS)	3.30 (5.09)	3.17 (5.34)	
Índice de riesgo cardiovascular	32.41 (20.73)	15.59 (10.71)	p <.001

Tabla 5. Resultados de pruebas neuropsicológicas

	Diabéticos (n = 142)	No-diabéticos (n = 167)	Sig.
Escala CES-D	13.39 (10.20)	10.37 (9.39)	.007
Memoria			
TAAVR Aprendizaje total	34.38 (8.38)	38.77 (8.30)	.000
TAAVR Recuerdo inmediato	6.57 (2.56)	7.50 (2.68)	.002
TAAVR Recuerdo diferido	6.35 (2.88)	7.67 (2.69)	.000
TAAVR Reconocimiento	10.16 (3.81)	11.85 (2.98)	.000
FCRO Recuerdo inmediato	14.53 (7.41)	17.46 (7.76)	.001
FCRO Recuerdo diferido	13.27 (7.81)	16.23 (7.82)	.001
Atención/Velocidad del procesamiento			
TRD – orden directo	6.51 (1.72)	7.10 (1.96)	.006
TRD – orden inverso	3.88 (1.73)	4.41 (1.97)	.014
Test de clave de números	34.94 (16.44)	42.69 (18.27)	.000
Test de Stroop – palabras	76.23 (21.25)	87.12 (20.07)	.000
Test de Stroop – colores	52.72 (14.03)	60.41 (12.94)	.000
Prueba del Trazo – parte A	72.92 (30.57)	61.42 (30.03)	.001
Tarea de velocidad de procesamiento	1954.57 (658.59)	1769.19 (580.65)	.017
Tarea de tiempo de reacción	482.70 (179.43)	432.64 (170.22)	.019
Función Ejecutiva			
Fluidez verbal fonológica	11.40 (4.45)	13.51 (4.76)	.000
Fluidez verbal semántica	15.24 (4.20)	17.23 (4.68)	.000
Test de Stroop – palabra-color	25.17 (10.30)	31.03 (10.42)	.000
Prueba del Trazo – parte B	204.73 (117.03)	157.92 (105.61)	.001
WCST – total correctos	28.89 (11.42)	34.08 (12.05)	.000
WCST – número de categorías completadas	1.07 (1.24)	1.79 (1.68)	.000

CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale; TAAVR = Test auditivo de aprendizaje verbal de Rey; ROCF = Figura Compleja de Rey-Osterrieth; TRD = Test de Retención de Dígitos; WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

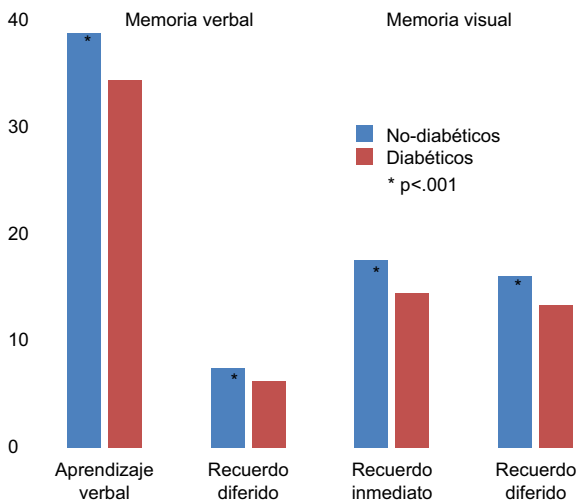


Gráfico 1. Desempeño en tareas de memoria entre diabéticos y no-diabéticos.

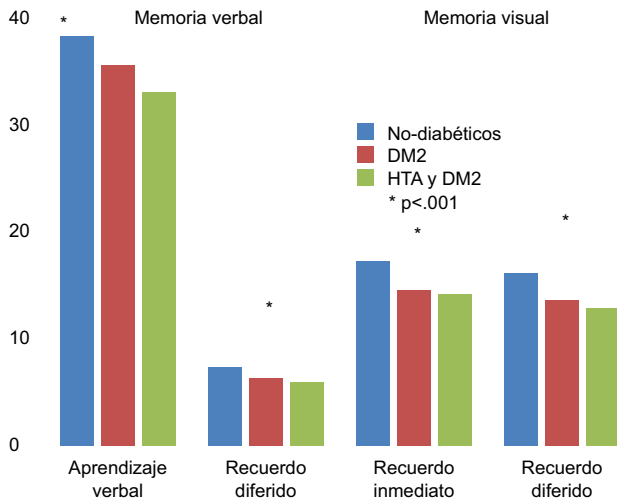


Gráfico 2. Desempeño en tareas de memoria entre no-diabéticos, diabéticos y diabéticos e hipertensos

colesterol total promedio 229.84 mg/dl (DS 38.88), colesterol LDL promedio 157.64 mg/dl (DS 34.42), colesterol HDL promedio 47.90 mg/dl (DS 10.90), triglicéridos promedio 169.18 mg/dl (DS 88.93)

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en factores de riesgo cardiovascular, con valores más elevados de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y triglicéridos en el grupo diabético que en el no diabético. El grupo no diabético, por otro lado, mostró niveles superiores de colesterol total, colesterol LDL, así como niveles más altos de colesterol HDL en relación al grupo diabético.

Pruebas neuropsicológicas

Para evaluar -mediante pruebas neuropsicológicas- la presencia de alteraciones cognitivas tempranas en el grupo

de paciente diabéticos, se corrió una serie de análisis univariados para comparar el desempeño de los grupos en tareas de atención, velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva. Los resultados revelaron que el grupo diabético presentó un desempeño significativamente inferior en todas las tareas cognitivas evaluadas (tabla 5).

En tareas de memoria el grupo diabético aprendió y recordó -a corto y largo plazo- un número inferior de palabras y menos detalles de una figura compleja que el grupo no diabético. En tareas de atención el grupo diabético presentó más errores al repetir una serie de dígitos, al leer un grupo de palabras y nombrar una serie de colores. En tareas de velocidad del procesamiento tomaron más tiempo para completar secuencias alfa-numéricas y para responder sí o no en tareas de tiempo de reacción con opciones. En pruebas de función ejecutiva el grupo diabético generó un número inferior de palabras en tareas de fluidez verbal y presentó mayor dificultad que el grupo no diabético para identificar rápida y correctamente criterios de clasificación en una tarea de flexibilidad cognoscitiva (Gráficos 1 y 2).

Para establecer la relación entre DM2 y deterioro cognitivo temprano según los años de evolución de la enfermedad, se calculó un puntaje compuesto que reunía todos los puntajes de las tareas pertenecientes a un área cognitiva. Se corrió un análisis de correlación entre los años de evolución de diabetes y puntajes compuestos de las tareas de memoria, atención y función ejecutiva. El coeficiente de correlación entre el tiempo de evolución de diabetes y memoria fue de -.055; atención -.040; función ejecutiva .016. En ningún caso se encontró una correlación significativa entre los años de evolución de la enfermedad y el deterioro cognitivo.

La relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el deterioro cognitivo sí fueron significativos en cambio, para todas las funciones cognitivas evaluadas (memoria: -.219; atención: -.186; función ejecutiva: -.269) con mayores niveles de hemoglobina glicosilada asociados a un menor puntaje en las tareas cognitivas.

Al existir una diferencia significativa entre el grupo diabético y no diabético en cuanto a nivel de escolaridad, -teniendo el grupo diabético un promedio de 1.5 años menos de educación formal que el no diabético, se analizó el posible efecto de la escolaridad sobre la relación diabetes-cognición. Un análisis univariado, considerando como covariable los años de escolaridad, reveló que las diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos -aunque levemente atenuadas- se mantenían significativas en la mayoría de las tareas cognitivas evaluadas. Se encontró, sin embargo, que las diferencias entre diabéticos y no diabéticos desaparecían en tareas de repetición de dígitos, tanto en orden directo ($F=2.84$, $p=.093$) como inverso ($F=2.15$, $p=.143$) y en la tarea de tiempo de reacción simple ($F=2.59$, $p=.108$)

Discusión

La DM está asociada con cambios en la cognición, a través de diferentes mecanismos.² Según varios estudios longitudinales y transversales existe evidencia de que la DM está asociada a un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo, una acelerada disminución de la tasa cognitiva en adultos mayores y un riesgo aumentado de demencia vascular y de EA.^{3,4} Las etapas pre-diabéticas, como la resistencia a la insulina, se encuentran al igual que la DM, asociadas a un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo con incremento, además, del riesgo de atrofia cerebral.^{4,5}

Los resultados de los diferentes estudios acerca del tema son diversos, la mayoría de los cuales muestran incremento en la tasa o riesgo de disminución cognitiva en individuos diabéticos en comparación con no diabéticos.^{6,7,8,9,10} De manera global, la DM está correlacionada con un riesgo casi 1.5 veces mayor de deterioro cognitivo leve (DCL), sin necesidad de alcanzar la demencia, indicando que los cambios producidos por este trastorno están presentes en estadios tempranos. La DM ha sido asociada con puntajes bajos en la evaluación de memoria episódica, memoria semántica, memoria de trabajo y habilidad visoespacial. Por otro lado, se ha encontrado que los biomarcadores del metabolismo de la glucosa, como la glucemia en ayunas o la hemoglobina glicosilada (HbA1C) están relacionados con el desempeño de los individuos en el campo de la memoria y con el volumen hipocampal.¹¹ El riesgo estimado en un reciente metaanálisis sugiere que los adultos mayores con DM tipo 2 tienen aproximadamente un 50% de riesgo incrementado de demencia, comparándolos con aquellos no diabéticos.²

Investigaciones en animales y estudios en humanos han propuesto al estrés oxidativo que acompaña a la hiperglicemia junto con la glicosilación de ciertas proteínas importantes, como los agentes causales del efecto nocivo sobre el cerebro y sus funciones. La disregulación de insulina puede alterar el aclaramiento de beta amiloide en el cerebro y provocar la formación de placas y ovillos neurofibrilares, al regular la expresión y competir con la enzima que degrada la insulina y que también degrada el beta amiloide cerebral.^{12,13} No obstante la glucosa es la principal fuente de energía del cerebro, la hiperglicemia crónica provoca daño de la macrovasculatura y microvasculatura en todo el organismo, incluyendo el ictus cerebral, lo cual puede conllevar a la demencia. La hipertensión arterial coexiste comúnmente en los individuos diabéticos, y es otro mediador de enfermedad cerebrovascular y consecuentemente de demencia. Esta fuerte interacción entre factores vasculares, producción de sustancia beta amiloide y deterioro cognitivo en DM2 pondría al cerebro en especial vulnerabilidad, al punto de que la enfermedad cerebrovascular podría actuar acelerando el inicio de demencia en presencia de histopatología de Alzheimer.⁷

La relación entre DM y función cognitiva ha sido analizada en múltiples estudios,^{3,7-9,13-30} variando las poblaciones por grupos de edad, etnia, grado de control metabólico, tiempo de evolución de la enfermedad, hallazgos de neuroimagen, uso de antidiabéticos orales, entre muchos otros factores relacionados, y los resultados han sido diversos. En pacientes con DM tipo 1, los efectos sobre la función cognitiva dependerán principalmente de los periodos de hipoglicemia que ocurran la enfermedad, no encontrándose cambios significativos a lo largo del tiempo.³¹

Biessels⁵ considera que los decrementos cognitivos clínicamente relevantes en la DM ocurren en 2 periodos cruciales -cuando el cerebro sufre cambios estructurales como parte del desarrollo- especialmente durante los 5 a 7 años de edad, y después de los 65 años que es cuando ocurren la mayoría de procesos neurodegenerativos. Fuera de estos periodos, los decrementos cognitivos ocurren en pacientes con comorbilidad asociada, especialmente complicaciones micro o macrovasculares. La tasa de disminución cognitiva está aumentada en 1.5 a 2 veces en individuos con DM2, en quienes la atrofia cerebral es más pronunciada y los infartos lacunares son más comunes.

En nuestro estudio hemos querido demostrar que los individuos con DM2 tienen un funcionamiento cognitivo menos eficiente cuando se los compara con quienes no padecen la enfermedad, y hemos escogido una década previa a la tercera edad con la intención de determinar precozmente cambios cognitivos que pudieran indicar riesgo de padecer demencia a futuro. Entre los 55 y 65 años, el ser humano cursa aún una etapa productiva de su vida y podría beneficiarse de ciertas intervenciones que minimicen a futuro el impacto de la edad en la función cerebral.

Se ha reportado que la prevalencia de demencia en Latinoamérica es mayor en adultos entre los 65 y 69 años de edad, en poblaciones con bajo nivel educativo y en analfabetos.³² La población latinoamericana es especialmente vulnerable por su condición cultural, menor reserva cognitiva, menor cuidado en sus factores de riesgo cardiovascular, y posiblemente menor acceso a atención médica especializada. Estudios clínico-patológicos para determinar prevalencia de los subtipos de demencia en países en desarrollo demuestran una alta frecuencia de demencia vascular y enfermedad de pequeños vasos en individuos mayores de 50 años.^{33,34} Si se considera que la patología vascular y la de Alzheimer podrían tener un efecto aditivo en el deterioro cognitivo, la población hispana tendría un riesgo mayor que la de países desarrollados.

Un estudio realizado en un hospital de Guayaquil, en una pequeña población de pacientes con DM2 entre 45 y 65 años demostró que las pruebas de Addenbrook y CASI (Cognitive Ability Screening Instrument) resultaron en un menor puntaje en comparación con pares no diabéticos, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos.¹⁷ En el caso de nuestro estudio hemos querido

augmentar la muestra poblacional, limitar el rango de edad, y mejorar la valoración cognitiva con pruebas más sensibles y específicas.

La disminución cognitiva relacionada con la edad no es uniforme en los dominios cognitivos. Hay pruebas neuropsicológicas más sensibles que otras cuando se trata de analizar memoria verbal, memoria visual y funciones ejecutivas en pacientes con DM, tal como lo reporta Paltá y colaboradores³ en un meta-análisis de 24 estudios practicados en ocho países.

No obstante se sabe que la DM está asociada con alteración de varios dominios cognitivos, todavía no se ha podido llegar a definir exactamente cuáles están principalmente afectados. Se sostiene que podría corresponder a diferencias metodológicas.⁹ Los patrones de alteración cognitiva pueden variar según los estadios de la enfermedad, con alteración de la función ejecutiva predominantemente en estadios tempranos y posteriormente afectación de la memoria.^{7,9} Esto se apoyaría en el hecho de que el deterioro cognitivo en la DM obedecería a una patología mixta: los déficits de memoria sugerirían patología de Alzheimer afectando principalmente la función hipocámpica, mientras que la alteración de la función ejecutiva podría implicar patología vascular subcortical. Estudios previos han mostrado que los efectos deletéreos de la diabetes sobre la cognición ya se presentan a mediana edad aún cuando los pacientes no tengan quejas significativas.²⁶

En nuestro grupo de pacientes diabéticos entre 55 y 65 años de edad, las pruebas aplicadas evaluaron el desempeño en tareas de atención, velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva, resultando todas con resultados inferiores al comparar con los resultados de los sujetos no diabéticos.

El tiempo de evolución de la DM se relaciona con complicaciones como retinopatía y nefropatía, clásicamente considerados como indicadores de severidad y temporalidad de la enfermedad. Si a esto le sumamos la edad avanzada del paciente, es más que probable que se evidencien cambios en la función cognitiva. Estudios cognitivos realizados en pacientes jóvenes con DM2, sin complicaciones sistémicas, con diferentes tiempos de evolución han mostrado alteraciones que indican afección temprana de la función intelectual²⁰ contrastando la afirmación clásica de que habría que padecer DM avanzada con repercusiones clínicas en otros sistemas, no encontrándose correlación significativa entre la duración de la enfermedad y las anomalías de la función cognitiva. En nuestro estudio, la correlación entre los años de evolución de la DM y el deterioro cognitivo no fue significativa.

Estudios longitudinales han demostrado que en el transcurso del tiempo, los resultados de la función cognitiva de los pacientes diabéticos va empeorando. En el estudio de cohorte de Doetinchem,¹⁶ la disfunción cognitiva fue medida dos veces en un intervalo de 5 años en

individuos diabéticos y no diabéticos. Luego de 5 años, la disminución de la función cognitiva global en los pacientes diabéticos fue 2.6 veces mayor comparándolos con los no diabéticos. Estudios en población hispana, evaluando mortalidad a 10 años, reportaron que los pacientes con DM2 tratados tienen una incidencia 2 veces más de desarrollar demencia y deterioro cognitivo sin demencia.³⁵

El manejo riguroso de la glucosa sérica no siempre es sinónimo de prevención de disfunción cognitiva. Diferentes estudios han reportado que los diabéticos tipo 1 no se benefician cognitivamente de un control estricto de la glucosa, mientras que quienes padecen DM2 obtienen cierto beneficio en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, mientras que en memoria y atención tienen peor desempeño y tienen más alta mortalidad con regímenes intensivos de control de glucosa.^{1,30,31,36} La asociación entre diabetes y demencia es bidireccional hasta llegar a convertirse en un círculo vicioso. El paciente diabético con deterioro cognitivo no es capaz de manejar, por sí solo, un buen control. Por lo tanto, una diabetes pobremente controlada podría exacerbar el deterioro cognitivo y la demencia a través de los efectos de la hiperglicemia e hipoglicemia.^{37,38} En nuestro estudio sí hubo una relación significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el deterioro cognitivo para todas las funciones cognitivas evaluadas: memoria, atención y función ejecutiva.

Cuando se correlacionaron con síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular, también se encontraron diferencias significativas entre los grupos de diabéticos y no diabéticos. Los valores de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y triglicéridos fueron más elevados en los diabéticos. Contrario a lo que se hubiere esperado, los valores de colesterol total, LDL y HDL fueron superiores en los no diabéticos. El hallazgo en nuestra muestra de que los sujetos no diabéticos tuvieron peores resultados en el perfil lipídico de colesterol pudiera explicarse por varios motivos: 1) Hubo mayor reporte de ingestión de hipolipemiantes orales en el grupo diabético. 2) Considerando los hábitos alimenticios y el sedentarismo característicos de la mayoría de nuestra población, no sorprendería que la mayor dislipidemia pueda ocurrir en alguien no necesariamente diabético. En la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) la incidencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta es del 62.8%(39). Un reporte previo en Guayaquil, con una muestra de 213 pacientes dentro del rango de edad de 55 a 65 años demostró una alta prevalencia de síndrome metabólico y de pre-diabetes, especialmente obesidad abdominal.³⁹ 3) El impacto de la resistencia insulínica en el metabolismo lipídico de los pacientes con DM2 es diferente. La diabetes no solamente promueve cambios cuantitativos en los lípidos circulantes sino que también produce cambios cualitativos. Se ha sugerido que la fracción HDL se vuelve disfuncional.⁴⁰

La comorbilidad de diabetes con hipertensión arterial provoca mayores cambios cognitivos que en los diabéticos normotensos y la influencia de otras comorbilidades en conjunto también han sido analizadas en su influencia sobre el desempeño cognitivo.^{41,42} Cuando se agrupan varios factores de riesgo vascular, el efecto aditivo que producen se refleja en un peor desempeño cognitivo y aumento de riesgo de demencia, aunque los dominios cognitivos afectados son diferentes.^{42,43} La mayor parte de estudios se refieren al efecto de los factores de riesgo cardiovascular en el rendimiento cognitivo de adultos mayores. En una muestra de 262 sujetos sin lesiones neurológicas o psiquiátricas significativas realizado a partir de nuestro estudio, la influencia de los factores de riesgo sobre la cognición fue diversa.⁴⁴ En esta muestra, la disregulación de glucosa fue altamente predictiva de un bajo aprendizaje y función ejecutiva. La dislipidemia estuvo asociada con función ejecutiva y pruebas de velocidad de procesamiento de información y atención más pobres. La hipertensión arterial y la disregulación de la glucosa contribuyeron independientemente en la capacidad de memoria.

Si comparamos los resultados globales de este estudio con baremos internacionales, el 12.6% de nuestro grupo de no diabéticos tuvo un desempeño por debajo del promedio de personas de similar edad y escolaridad en tareas de memoria, mientras que 23.2% del grupo de pacientes diabéticos estuvo por debajo del promedio (-1.5 DS).⁴⁵

De lo que conocemos, este es el primer estudio poblacional sobre funcionamiento cognitivo en pacientes ecuatorianos diabéticos que aún no han llegado a la tercera edad. Los resultados encontrados son similares a los reportados en la literatura. La mayor fortaleza de nuestro estudio es que ha sido realizada en un grupo latino en donde aún no existe clara conciencia de la prevención en medicina y el acceso a atención médica de calidad no es la generalidad. Los casos de demencia se duplican cada 20 años a nivel mundial, y los países más afectados son los que están en vías de desarrollo.

Nuestra limitación principal es la muestra reducida, no obstante las múltiples convocatorias públicas. Esto indica claramente la poca conciencia y el desconocimiento de nuestra población de lo que a salud cerebral se refiere.^{46,47}

Conclusiones

La demencia es la enfermedad neurodegenerativa más temida de los últimos tiempos. El impacto psicosocial y económico que acarrea un paciente con demencia es muy alto tanto para la familia como para el país. Se ha establecido que su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo. En Ecuador aún no existe clara conciencia ni conocimiento de lo que significa llegar a padecer deterioro cognitivo. La DM es la enfermedad metabólica más

frecuente y prevalente en una población como la nuestra, con malos hábitos alimenticios y sedentarismo. En este estudio hemos comprobado que los individuos entre 55 y 65 años de edad que padecen DM2 tienen un rendimiento cognitivo menor que sus pares no diabéticos, constituyéndose en una población vulnerable. La identificación temprana de fallas cognitivas en pacientes diabéticos asintomáticos neurológicos permitirá diseñar estrategias e intervenciones tendientes a modificar factores de riesgo y así disminuir la posibilidad de desarrollar demencia en el futuro, disminuyendo así el impacto que esta enfermedad neurológica tiene en la población adulta.

Referencias

1. Peñaherrera-Oviedo C, Moreno-Zambrano D, Palacios M, et al. Does intensive glucose control prevent cognitive decline in Diabetes? A meta-analysis. *International Journal of Chronic Diseases* 2015, Article ID 68014 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/680104>
2. Cheng, G., Huang, C., Deng, H., & Wang, H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal* (2012); 42: 484–491.
3. Palta, P., Schneider, A. L. C., Biessels, G. J., Toudji, P., & Hill-Briggs, F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society* (2014); 20: 278–291.
4. Biessels G, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* (2006); 5: 64-74
5. Biessels G, Deary I, Ryan C. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* (2008); 7:184-190
6. Ravona-Springer, R., & Schnaider-Beeri, M. The association of diabetes and dementia and possible implications for nondiabetic populations. *Expert Review of Neurotherapeutics* (2011);11: 1609–1617.
7. Stewart E, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine* (1999); 16: 93-112
8. Gunstad J, Paul R, Brickman A et al. Patterns of cognitive performance in middle-aged and older adults: A cluster analytic examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol* (2006); 19: 59-64
9. Yeung S, Fischer A, Dixon R. Exploring effects of type 2 diabetes on cognitive functioning in older adults. *Neuropsychology* (2009); 23: 1-9
10. Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* (2004); 61: 661–666.

11. Kerti, L., Witte, A. V., Winkler, A., Grittner, U., Rujescu, D., & Flöel, A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology* (2013); 81: 1746–1752.
12. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med* (2015); 31: 101-115
13. Dominguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, et al. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis. *Neurología* (2014); 29: 567-572
14. Wu J, Haan M, Liang J et al. Impact of diabetes on cognitive function among older latinos. A population-based cohort study. *Journal of Clinical Epidemiology* (2003); 56: 686-693
15. Willis Sherry and Schaie Warner. Cognitive trajectories in midlife and cognitive functioning in old age. In: *Middle Adulthood: A lifespan perspective*. Willis S.L. & Martin (Eds) 2005
16. Nooyens A, Baan C, Spijkerman A et al. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women. *The Doetinchem Cohort Study*. *Diabetes Care* (2010); 33: 1964-1969
17. Salazar A, Zavala K, Soria J et al. Diabetes mellitus y cognición. Estudio transversal. *Rev Ecuat Neurol* (2011); 20: 43-49
18. García-Casares N, Jorge R, García-Arnés J et al. Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: A cross-sectional study. *Journal of Alzheimer's Disease* (2014); 42: 1337-1346
19. Luchsinger J, Cabral R, Eimicke J et al. Glycemia, diabetes status, and cognition in middle aged Hispanics. *Psychosom Med* (2015); 77: 653-663
20. Dey J, Misra A, Desai N et al. Cognitive function in younger type II diabetes. *Diabetes Care* (1997); 20: 32-35
21. Moore E, Ellis K, Mander A et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* (2013); 36: 2981-2987
22. Li J, Shao YH, Gong YP et al. Diabetes mellitus and dementia-a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2014); 18: 1778-1789
23. Winkler A, Dlugaj M, Weimar C. Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *Journal of Alzheimer's Disease* (2014); 42: 1269-1277
24. Skenazy J, Bigler E. Neuropsychological findings in diabetes mellitus. *Journal of Clinical Psychology* (1984); 40: 246-258
25. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly. *The LADIS study*. *Neurology* (2010); 75: 160-167
26. Jurado MB, Palacios M, Regatto-Ugalde I et al. Verbal memory and processing speed deficits in middle-aged individuals with type 2 Diabetes Mellitus. *Neurology* (2016); 86 Supplement P6.204
27. Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* (2003); 26: 404-406 (abstract)
28. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol* (2006); 5: 713-720
29. Luchsinger J, Reitz C, Patel B et al. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* (2007); 64: 570-575
30. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *Journal of Diabetes Investigation* (2012); 413-423
31. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* (2007); 356: 1842-1852
32. Nitrini R, Bottino CM, Albalá C et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* (2009); 21: 622-630
33. Farfel J, Nitrini R, Suemoto C et al. Very low levels of education and cognitive reserve. A clinicopathologic study. *Neurology* (2013); 81:650-657
34. Grinberg L, Nitrini R, Suemoto C et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68:1140-1145
35. Mayeda E, Yafe K, Haan M et al. Type 2 diabetes and 10-year risk of dementia and cognitive impairment among older mexican americans. *Diabetes Care* (2013); 36: 2600-2606
36. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the diabetes control and complications trial. *Annals of Internal Medicine* (1996); 124: 379-388
37. Warren R, Frier B. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2005); 7: 493-503
38. Ojo O, Brooke J. Evaluating the association between diabetes, cognitive decline and dementia. *Int J Environ Res Public Health* (2015); 12: 8281-8294
39. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2014 <http://www.salud.gob.ec/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-ensanut/>
40. Femlak M, Gluba-Brzozka A, Cialkowska-Rysz A et al. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids in Health and Disease* (2017); 16: 207
41. Petrova M, Prokopenko S, Pronina E et al. Diabetes type 2, hypertension and cognitive dysfunction in middle age women. *Journal of the Neurological Sciences* (2010); 299: 39-41

42. McFall GP, Geall BP, Fischer A et al. Testing covariates of type 2 diabetes-cognition associations in older adults: Moderating or mediating effects? *Neuropsychology* (2010); 24: 547-562
43. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* (2005); 62: 1556-1560
44. Jurado MB, Palacios M, Moreno-Zambrano D et al. Cardiovascular risk factors contribute differentially to cognitive functioning in middle-aged adults. *Neurology* 2017; 88: 16 Supplement P6.323
45. Correia F & Osorio C. The Rey auditory verbal learning test: Normative data developed for the Venezuelan population. *Archives of Clinical Neuropsychology* (2013); 29: 206-215
46. Peñaherrera-Oviedo C, Moreno-Zambrano D, Duarte-Martinez MC et al. Concepto de la demencia como enfermedad en un grupo poblacional de la ciudad de Guayaquil. *Rev Ecuat Neurol* (2014); 23: 29-33
47. Peñaherrera C, Palacios M, Duarte MC et al. Uso de los medios de comunicación en la convocatoria a reclutamiento de voluntarios de investigación clínica en Ecuador. *Medwave* 2015; 15(11): e6334 doi: 10.5867/medwave.2015.11.6334.

Este estudio forma parte de los proyectos de investigación del Instituto de Biomedicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (UCSG) y ha sido respaldado y subvencionado por el Sistema de Investigación y Desarrollo (SINDE) de la UCSG.

Retardo en la Llegada de Pacientes con Ictus Isquémico a un Hospital Terciario de Ecuador.

Delay In The Arrival Of Ischemic Stroke Patients At A Tertiary Hospital In Ecuador.

Claudio Enrique Scherle Matamoros,¹ Danny Rivero Rodríguez,² Daniella Di Capua Sacoto,¹ Nelson Maldonado Samaniego³

Resumen

Introducción. El tratamiento del ictus isquémico con trombolisis farmacológica en el entorno de una unidad de ictus se asocia a una mejor recuperación. El objetivo de este estudio es identificar variables que pudieran relacionarse con un retardo en la llegada al hospital. **Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, en los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico que ingresaron en la Unidad de Ictus del Hospital de especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, Ecuador, en el periodo comprendido entre noviembre de 2016 a julio de 2017. Se compararon los pacientes que fueron tratados con r-Tpa con los que llegaron después de las 4,5 horas. **Resultados.** Se estudiaron un total de 61 pacientes: 51 de ellos arribaron al hospital después de las 4,5 horas, y 10 (16,4 %) fueron sometidos a trombolisis en periodo de ventana terapéutica. Ninguna de las variables sociodemográficas y clínicas excepto el antecedente de fibrilación auricular se relacionó con el arribo precoz. En el grupo que recibió r-Tpa el porcentaje de pacientes que buscó atención médica en el hospital como primera opción fue significativamente mayor respecto a los que llegaron después del periodo de ventana (90 vs 49 %, p 0,0170). El mayor impacto de la remisión precoz y la trombolisis fue sobre la diferencia de puntaje entre la evaluación inicial y al alta en la escala del NIHSS. **Conclusiones.** Los resultados apuntan a que existe desconocimiento acerca del ictus y qué conducta asumir. El tratamiento con r-Tpa demuestra beneficios en nuestro medio.

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular. Ictus isquémico. Infarto cerebral. Trombolisis. Hospital terciario. Llegada temprana.

Abstract

Introduction. In an Stroke unit, the ischemic stroke treatment with a pharmacological thrombolysis is associated with a better recovery. The aim of this study is to identify the variables having a significant impact in the delay of the arrival of patients at a tertiary hospital. **Methods.** A prospective and longitudinal study was undertaken in patients with an ischemic stroke diagnosis, who were admitted to the Stroke Unit of Eugenio Espejo Hospital of Quito city in Ecuador in the time period from November 2016 to July 2017. Patients treated with r-Tpa were compared to those who arrived 4,5 hours later. **Results.** A total of 61 patients were analyzed: of those, 51 arrived 4,5 hours after first symptoms at the hospital, and 10 (16,4%) were thrombolysed in the period of therapeutic window. None of the social, demographic and clinical variables were related to the early arrival, except the history of an atrial fibrillation. In the group of patients who received r-Tpa, a significantly higher percent sought for medical care as a first option compared with those arriving after the 4,5 hours (90 vs 49%, p 0,0170). The greatest impact of the early referral and the thrombolysis concerned the difference of score between the initial medical evaluation and the hospital discharge in the NIHSS scale. **Conclusions.** The results of this study point out to the unawareness of the stroke and the behavior to follow. The r-Tpa treatment shows clear benefits to the patients in our environment.

Keywords: Cerebrovascular disease. Ischemic stroke. Cerebral infarction. Thrombolysis. Tertiary hospital. Early arrival.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

El accidente cerebrovascular agudo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países.¹ En el Ecuador, de acuerdo con una publicación reciente de Moreno Zambrano y cols, la enfermedad cere-

brovascular es una de las primeras causas de mortalidad desde 1975 y mantiene una tendencia en ascenso.²

Una correcta atención médica al paciente con un ictus, inicia con el reconocimiento de que se trata de una urgencia médica para la que existen opciones de trata-

¹Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Universidad San Francisco de Quito USFQ.

²Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

³Universidad San Francisco de Quito USFQ.

Correspondencia:

Dr. Claudio Enrique Scherle Matamoros

Servicio de Neurología

Hospital de especialidades Eugenio Espejo

Av. Gran Colombia S/N y Yaguashi. Quito, Ecuador.

E-mail: cscherle62@gmail.com

miento, pero dependientes de tiempo.³ De manera que cuanto más precoz el paciente reciba atención especializada, mayor será la posibilidad de ofrecer un tratamiento efectivo y de conseguir una mayor recuperación funcional.

Las causas del retraso de la llegada del paciente a un hospital terciario son multifactoriales. En ello intervienen factores dependientes de la estructura y organización del sistema de salud, y del grado de conocimiento de la población acerca de las manifestaciones del ictus.^{4,5} En este contexto, el análisis de estos factores a nivel local es obligado si se quiere buscar iniciativas encaminadas a mejorar la calidad de la atención al paciente cerebrovascular.

Desde el año 2015, el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, principal centro terciario del Ministerio de Salud Pública en el Ecuador, cuenta con un sistema de alerta, los recursos y la organización necesaria (Unidad de ictus, personal médico entrenado, medicación trombolítica y código ictus intrahospitalario) para atender pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en fase aguda. Sin embargo, el número de enfermos que llega en tiempo de ventana terapéutica para la trombolisis es bajo.

El objetivo principal de este estudio es identificar variables socio demográficas o clínicas en pacientes ingresados que pudieran relacionarse con un retardo en la llegada al hospital.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, en los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico que ingresaron en la Unidad de Ictus (UI) del Hospital de especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, Ecuador, en el periodo comprendido entre noviembre del 2016 a julio de 2017. Esta unidad recibe pacientes con diagnóstico de ictus, principalmente no afiliados a seguro privado o social, que llegan a la sala de emergencia o son remitidos desde otros centros hospitalarios de nivel secundario, subcentros de salud o casas de salud privada, de la provincia de Pichincha u otra.

Se incluyen, en este trabajo, pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad cerebrovascular isquémica internados en la UI. Se excluyeron de la investigación los enfermos con diagnóstico de ataque transitorio de isquemia, ictus hemorrágico y trombosis venosas cerebrales.

La estimación del grado de compromiso neurológico en el momento del ingreso se estableció aplicando la escala del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos "National Institutes of Health Stroke Scale" (NIHSS)⁶ En todos los pacientes se realizó una tomografía axial computada de cráneo (TC) sin la administración de contraste intravenoso, al arribar al departamento de emergencias y a las 24 horas para excluir complicaciones hemorrágicas. En los casos en que fue necesario, se indicó un estudio de imagen por resonancia magnética con técnicas de T1, T2, Flair y difusión.

El tiempo síntoma puerta se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al departamento de emergencias del hospital. Los pacientes se estratificaron en dos grupos, tomando en cuenta que el tiempo límite aprobado para la trombolisis con activador tisular del plasminógeno (rTpa) es de 4,5 horas:⁷

Grupo 1: pacientes que llegan con menos de 4,5 horas del inicio de los síntomas y son sometidos a trombolisis.

Grupo 2: pacientes que se reciben en emergencias con más de 4,5 horas de evolución de las manifestaciones.

Todos los enfermos luego de la recepción en emergencias fueron recibidos en la UI; en el caso de los pacientes sometidos a trombolisis, si su estado clínico lo requería, fueron pasados a la unidad de cuidados intensivos. El rTpa fue aplicado a una dosis de 0,9 mg/kg, siguiendo las pautas de la Asociación Americana del Corazón "American Heart Association."⁸

Estos grupos se compararon en relación con las siguientes variables: edad, género, lugar de procedencia, lugar de la atención inicial, resultado de la escala del NIHSS al llegar y al alta médica, tensión arterial al llegar, etiología de acuerdo con la clasificación del TOAST,⁹ permanencia en la UI y estancia hospitalaria total. La mortalidad y el grado de discapacidad al alta se evaluó según la escala de Rankin modificada (0-6 puntos).¹⁰ El análisis se realizó de manera dicotomizada; consideramos a los pacientes con valores entre 0 y 2 como afectados de forma leve y a los que tenían valores entre 3-5 con afectación intensa.

Los datos se recogieron de forma prospectiva en la base de datos de la UI, diseñada en Excel 2016. Se describieron las frecuencias absoluta y relativa, la media, la desviación estándar de las variables consideradas. Para el análisis estadístico de las variables numéricas se utilizó la prueba t de Student y la prueba de χ^2 para las categóricas. Se realizó análisis de regresión logística binaria para determinar cuáles de las variables están asociadas de forma independiente al retardo en la llegada. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa SPSS (v. 20.0), los valores de $p < 0,05$ se consideraron como significativos.

La investigación se realizó previa autorización del líder del servicio de neurología. Los datos expuestos son parte de la base de datos de la UI, en todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos individuales de cada enfermo y solamente se presentan resultados colectivos.

Resultados

Se estudiaron un total de 61 pacientes: 51 de ellos arribaron al hospital después de las 4,5 horas, y 10 (16,4%) fueron sometidos a trombolisis en periodo de ventana terapéutica. De acuerdo con la clasificación topográfica de los accidentes cerebrovasculares, según los criterios de Oxfordshire¹¹ predominó el infarto parcial de

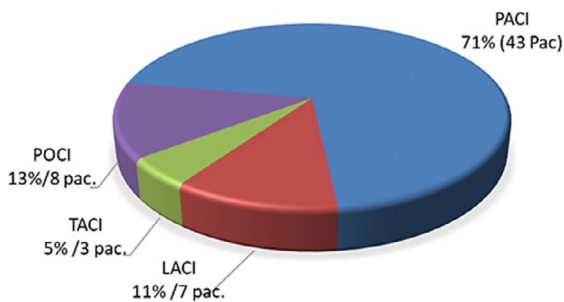


Figura 1. Clasificación topográfica de los infartos cerebrales (PACI: Infarto parcial de la carótida interna, TACI: Infarto total de carótida interna, LACI: Infarto Lacunar territorio carotideo, POCI: infarto de la circulación posterior).

Tabla 1. Características generales (n.78 enfermos).

	Tiempo de llegada		p
	< 4,5 hrs	>4,5 hrs	
Edad x (DE)	66,8 (16,8)	72,7(16,7)	0,322
Género masculino n (%)	6 (60)	26 (51)	0,6015
Antecedentes n (%)			
HTA	4 (40)	27 (52,9)	0,4542
Diabetes Mellitus	2 (20)	11 (21,6)	0,9118
Fibrilación auricular	4 (40)	7 (13,7)	0,0481 *
Ictus isquémico previo	1 (10)	11 (21,6)	0,4001
TSP (horas) x (DE)	1,7 (0,8)	47,6 (53,2)	0,009 *
Procedencia n (%)			
Pichincha	9 (90)	47 (92,2)	0,8202
Otra provincia	2 (10)	4 (7,8)	
Atención inicial n (%)			
HEEE	9 (90)	25(49)	0,0170 *
Otra	1 (10)	26 (51)	

HTA, hipertensión arterial. TSP, tiempo síntoma puerta. HEEE, hospital de especialidades Eugenio Espejo. DE, desviación estándar.

Tabla 2. Etiología del ictus según grupo.

Etiología	Tiempo de llegada		p
	< 4,5 hrs	>4,5 hrs	
Aterotrombótico	4 (40)	5 (9,8)	0,0138 *
Cardioembólico	4 (40)	17 (33,3)	0,6850
Lacunar	1 (10)	9 (17,6)	0,5503
Indeterminado	1 (10)	17 (33,3)	0,944
Otra etiología	-	2 (3,9)	-

Tabla 3. Variables clínicas.

	Tiempo de llegada		p
	< 4,5 hrs	>4,5 hrs	
Tensión arterial sistólica x (DE)	141,8 (19,2)	143,2 (22,9)	0,845
NIHSS inicial x (DE)	11,1 (7,9)	10,5 (7,8)	0,757
NIHSS final x (DE)	7,9 (7,3)	8 (7,4)	0,944
NIHSS diferencia	7	3,2	0,009 *
Estadía en la UI x (DE; rango)	4,2 (3,7)	3,8 (4,1)	0,754
Estadía total x (DE; rango)	22,2 (19,3)	12(8,1)	0,008 *
Grado de discapacidad (Rankin) n (%)			
Leve (0-2)	5 (50)	19 (37,3)	0,9452
Intensa (3-5)	3 (30)	30 (58,8)	
Mortalidad (Rankin 6) n (%)	2 (20)	2 (3,9)	0,0604 *

DE, desviación estándar.

la arteria carótida interna (PACI) (70,5% /43 pacientes), seguido de los infartos de la circulación posterior (POCI) 13,1% (8 casos) (Figura 1).

No se encontró ninguna variable sociodemográfica relacionada con la llegada temprana de los enfermos al centro terciario. El 91,8% de los pacientes provenían de la provincia de Pichincha, en la que se localiza el hospital. En el grupo que recibió r-Tpa el porcentaje de pacientes que buscó atención médica en el hospital como primera opción fue significativamente mayor respecto a los que llegaron después del periodo de ventana (90 vs 49%, p 0,0170) (Tabla 1). Al relacionar los antecedentes patológicos personales y la etiología del ictus con una mayor rapidez en el traslado, solo la historia de fibrilación auricular mostró una mayor frecuencia de remisión precoz (Tabla 1). Referente a la etiología, los pacientes en los que se diagnosticó la causa aterotrombótica llegaron en menor tiempo y la diferencia fue significativa (Tabla 2).

El mayor impacto de la remisión precoz fue sobre la diferencia de puntaje entre la evaluación inicial y al alta en la escala del NIH. En el grupo de pacientes sometidos a trombolisis fue de 7 puntos contra 3,2 puntos en el grupo que arribó más tarde. Visto de otra manera, en los casos tratados con rTpa la recuperación es significativa respecto al resto de pacientes (Tabla 3).

La estancia en la UI fue similar entre los dos grupos. Sin embargo, el tiempo de ingreso total y la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a trombolisis (Tabla 3), lo que dependió de complicaciones respiratorias en tres pacientes ancianos mayores de 75 años, de los cuales dos fallecieron en insuficiencia respiratoria. En el grupo de pacientes que no recibieron trombolisis, la causa de las dos muertes estuvieron en relación con infartos malignos de la arteria cerebral media.

Discusión

Para conseguir disminuir el impacto de la enfermedad cerebrovascular isquémica es necesario elaborar estrategias de prevención y constar con opciones de tratamiento para la fase aguda. En este sentido, la aparición del rTpa, el desarrollo de las UI y el desarrollo de la trombectomía son los avances que han conseguido cambiar la actitud pasiva tradicional por una actitud activa ante el paciente cerebrovascular.¹²⁻¹⁴

El beneficio del tratamiento con rTpa se basa en los resultados del estudio NINDS,¹² que demostró que los pacientes tratados con menos de 3 horas tenían un 30% más de posibilidades de quedar asintomáticos o tener una discapacidad mínima a los 3 meses de presentar el ictus. Posteriormente, el estudio de Hacke y cols⁷ evidenció la seguridad y eficacia de la trombolisis entre las 3 y 4.5 horas después del inicio. Pero, aun así, el periodo de ventana terapéutica continúa siendo estrecho y no permite ofrecer el beneficio de la trombolisis farmacológica a un

mayor número de enfermos que acuden al hospital con más tiempo. El retraso en la llegada del paciente a un centro especializado no sólo es una de las principales causas de exclusión para el tratamiento fibrinolítico, es también un marcador de mala evolución, pues se retrasa el inicio de las medidas terapéuticas generales y si el paciente llegase con menos de 4,5 horas, la eficacia de la trombolisis es dependiente de tiempo.¹⁵

En la cadena asistencial al ictus agudo intervienen tres factores: el reconocimiento por parte del enfermo y los testigos de los signos de alarma, el traslado pre-hospitalario y la atención intra-hospitalaria.¹⁶ El tiempo transcurrido desde el comienzo de las manifestaciones clínicas hasta el inicio de la búsqueda de cuidados especializados depende de la información previa con que cuenta el enfermo y su familia acerca de los signos de alarma del ictus, de la percepción de gravedad y necesidad de atención médica urgente. En ese punto, en nuestro medio, pueden llamar al sistema de emergencias 911 (que no cuenta con un código ictus) o acudir a diferentes niveles del sistema de salud (Hospital secundario, subcentro de salud o atención privada especializada o no) retardándose la llegada al centro terciario con los recursos asistenciales necesarios. Es significativo que en el grupo de pacientes evaluados más del 90% procede de la misma provincia en la que se localiza el hospital de especialidades Eugenio Espejo, aun así, más de la mitad llega pasadas las 4,5 horas del inicio y acude primero a otro centro de salud. Sin embargo, los enfermos con antecedente de fibrilación auricular arriban en menor tiempo, lo que indica que son conscientes del riesgo de complicaciones al que están expuestos. En una revisión publicada en el 2011, en la que se evaluó el grado de conocimientos sobre factores de riesgo y manifestaciones del ictus desde la perspectiva de géneros, concluye que en general los enfermos con condiciones médicas preexistentes tienden a tener más conocimientos y por ende acuden más rápido por atención médica.¹⁷

Los resultados anteriores apuntan a que existe desconocimiento sobre las manifestaciones del ictus y que decisión tomar en tal situación. La adecuada respuesta de la población es imprescindible para disminuir los tiempos prehospitales. El estudio CASPR¹⁸ estima que el aviso inmediato a los sistemas de emergencias médicas por parte de los afectados o sus familiares permitiría aumentar el porcentaje de pacientes tratados con el rTpa de 4,3 a 28,6%.

En nuestro caso, es necesario desarrollar un programa de atención al ictus a nivel ministerial. De manera que se disponga de un sistema de educación comunitaria y centros en la atención primaria y secundaria acreditados para atender pacientes con ictus, quiere decir que los emergencistas y neurólogos estén adiestrados y se cuente con la medicación e insumos necesarios. Por otro lado, es indispensable contar con una red de ictus a la que se pueda acceder a través de un sistema de alarma "código ictus,"

que sea liderada por el hospital. Todo lo anterior impone la elaboración de una guía nacional y protocolos locales de tratamiento.

En el caso de regiones localizadas lejos de Quito, en las que puede que sea imposible realizar el traslado a tiempo, corresponde seleccionar centros secundarios que estén capacitados para realizar la fibrinólisis. Paralelo a esto se puede desarrollar un sistema de telemedicina que permita guiar la evaluación neurológica inicial, la toma de decisiones y la administración del trombolítico mediante teleconferencia en tiempo real con neurólogos localizados en centros de referencia. Estudios publicados demuestran la factibilidad y eficacia de estos sistemas.^{19,20}

Las consecuencias socioeconómicas del ictus, especialmente en los países de bajos recursos económicos son sustanciales, debido a que se presenta a edades más tempranas, los costos de la rehabilitación y la atención médica son altos, sumado al impacto a largo plazo sobre la sociedad. Desde el punto de vista económico, los beneficios esperados por el ingreso de estos pacientes en UI y la fibrinólisis justifican el mayor costo de la atención en la fase aguda, a expensas de una reducción de los costos de la atención post ictus.²¹⁻²³

Conclusiones

Los resultados de nuestro trabajo reflejan el beneficio de la trombolisis farmacológica sobre las manifestaciones clínicas al alta. Consideramos que es necesario realizar un estudio en el que se evalúe el grado de conocimiento de la población acerca del ictus.

Bibliografía

1. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017;12(1):13-32.
2. Moreno-Zambrano D, Santamaría D, Ludeña C, Barco A, Vásquez D, Santibáñez-Vásquez R. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. *Rev Ecuat Neurol*. 2016;25(1-3):17-20.
3. García-Santibáñez R, Bjerre C, Santibáñez V, Bernabé C, Santibáñez-Vásquez R. Activador del Plasminógeno tisular, realidad actual. Estudio transversal retrospectivo entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo. *Rev Ecuat Neurol*. 2011;20(1-3): 20-26.
4. Jiménez Gracia MA, Javier Amarilla Donoso J, Güesta Guerra E, Leno Diaz C, Portilla Cuenca JC. Conocimiento y actitud de la población general frente al ictus. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. 2015; 41(1):15-21.
5. Segura T, Vega G, López S, Rubio F, Castillo J. Public perception of stroke in Spain. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(1):21-6.

6. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603-12.
7. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of Patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
9. Paradowski B, Maciejak A. TOAST classification of subtypes of ischaemic stroke: diagnostic and therapeutic procedures in stroke. A four-year observation. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(5):319-24.
10. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091-6.
11. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337(8756): 1521-6.
12. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-tPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
13. Pérez Nellar J, Scherle Matamoros C, Roselló Silva H, Fernández Cue L. La Unidad de Ictus modifica las características de la atención del ictus en un hospital terciario. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2011;1(1):3-6.
14. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016, 387(10029):1723-31.
15. The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363(9411):768-74.
16. Russman AN, Katzan IL. Acute Stroke Treatment in the Community: Improving Our Performance and Expanding Our Options. *Seminars in neurology*. 2005;25(4): 337-44.
17. Stroebele N, Müller-Riemenschneider F, Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Willich SN. Knowledge of risk factors, and warning signs of stroke: a systematic review from a gender perspective. *Int J Stroke*. 2011;6(1):60-6.
18. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology*. 2005; 64: 654-9.
19. Pérez de la Ossa-Herrero N. El acceso precoz a centros de referencia de ictus ofrece beneficio clínico: el Código Ictus. *Rev Neurol*. 2008;47(8):427-33.
20. Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Committees. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Managing transitions of care following Stroke, Guidelines Update 2016. *Int J Stroke*. 2016;11(7):807-22.
21. Zhai S, Gardiner F, Neeman T, Jones B, Gawarikar Y. The Cost-Effectiveness of a Stroke Unit in Providing Enhanced Patient Outcomes in an Australian Teaching Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;S1052-3057(17)30255-0.
22. Tung CE, Win SS, Lansberg MG. Cost-effectiveness of tissue-type plasminogen activator in the 3- to 4.5-hour time window for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(8):2257-62.
23. Boudreau DM, Guzauskas GF, Chen E, Lalla D, Tayama D, Fagan SC, et al. Cost-effectiveness of recombinant tissue-type plasminogen activator within 3 hours of acute ischemic stroke: current evidence. *Stroke*. 2014;45(10):3032-9.

Utilidad del Video EEG en un Hospital Pediátrico de Nivel Terciario Durante el Año 2015.

Utility Of Video EEG In A Pediatric Tertiary Hospital During 2015.

Recasén-Linares A¹, Fernández-Concepción O², López-Jiménez M³, Reyes-Haro LA¹,
Díaz-Garrido D,⁴ Calderón-Valdiviezo A,⁵ Vásquez-Hahn C,⁶ Valencia-Calderón C⁷

Resumen

Objetivo: Evaluar la utilidad del V-EEG en el diagnóstico diferencial de la epilepsia en un hospital pediátrico de nivel terciario durante el año 2015. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo sobre 90 pacientes evaluados en esta unidad durante el año 2015. Se recogieron datos de variables relacionadas con la indicación y los resultados del V-EEG, los cuales fueron analizados usando medidas de estadística descriptiva. **Resultados:** El 53,3% de los pacientes fueron masculinos. El promedio de edad es de 7,7 años con una desviación estándar de 4,7 años. El tiempo que transcurre desde la primera crisis hasta que el paciente acude a realizarse el V-EEG presenta una media de 4,3 años. 72 pacientes (80%) presentaron crisis epilépticas, 12 pacientes (13,3%) presentaron trastornos paroxísticos no epilépticos, mientras 6 niños (6,7%) no presentaron crisis durante el monitoreo. En el 93,3% de los casos el estudio fue exitoso. **Conclusiones:** Se demuestra la utilidad del monitoreo V-EEG para el diagnóstico diferencial de epilepsia.

Palabras clave: Video-electroencefalografía, epilepsia en pediatría, crisis epilépticas, trastornos paroxísticos no epilépticos, electroencefalografía.

Summary

Objective: The aim was to evaluate the V-EEG usefulness in the differential diagnosis of epilepsy in a Third Level Children's Hospital during 2015. **Materials and Methods:** A descriptive study was performed over 90 patients in this unit during 2015. The data was obtained from variables related to indications and results of V-EEG, which were analyzed using descriptive statistics. **Results:** Fifty three percent of the patients were male. The mean age was 7.7 years (SD \pm 4.7 years). The time measured between the first seizure and the V-EEG recording was 4,3 years. Seventy two patients (80%) had epileptic seizures, 12 patients (13,3%) had nonepileptic seizures, while six children (6.7%) had no seizures during the V-EEG monitoring. Ninety three percent of all recordings were successful. **Conclusions:** It was demonstrated the usefulness of V-EEG monitoring for the differential diagnosis of epilepsy.

Keywords: Video-Electroencephalography, seizures, epilepsy, children, nonepileptic seizures, electroencephalography.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

El diagnóstico de crisis epilépticas se basa en la historia narrada por pacientes y/o testigos, por ello, en ocasiones los datos necesarios para el diagnóstico no están disponibles o son incompletos, lo que lleva a un diagnóstico incierto.¹

El electroencefalograma (EEG) es una herramienta diagnóstica imprescindible para el diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia. Permite el diagnóstico dife-

rencial con trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE),² predice el riesgo de epilepsia ante una primera crisis,³ contribuye al diagnóstico del tipo de crisis y síndrome epiléptico,^{4,5} ayuda a predecir el riesgo de recidiva en pacientes con epilepsia en remisión,⁶ y permite el diagnóstico de estatus epilépticos no convulsivos o algunas etiologías del coma,⁷ entre otros usos.

A pesar de lo anteriormente expuesto, el EEG tiene limitaciones, especialmente la imposibilidad de realizar

¹Especialista en Neurofisiología. Servicio de Neurofisiología Clínica

²PhD. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología

³Especialista en neurología. Servicio de Neurofisiología Clínica

⁴Especialista en Bioestadística

⁵Especialista en Neuropsicología. Servicio de Neurología

⁶Especialista en Genética. Gerencia Hospital

⁷PhD. Especialista en Neurología y Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía

Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador

Correspondencia

Dra. Recasén-Linares Alina,
Jefa del Servicio de Neurofisiología
Hospital Pediátrico Baca Ortiz
E-mail: arecasén@yahoo.es

una correlación electroclínica, dada la poca probabilidad de presentarse alguna crisis durante el periodo de obtención del registro. Por ello, desde décadas atrás, Gastaut y Bert sugirieron la utilidad de recoger el registro EEG en condiciones lo más próximas a las de la vida habitual del paciente.⁸ Basado en esta premisa surge la Videoecefalografía (V-EEG), que consiste en un registro simultáneo de la clínica del paciente (vídeo) y la actividad electroencefalográfica (EEG), de forma prolongada.⁹

Aunque en sus inicios era una técnica al alcance de centros especializados, la mejora en la tecnología digital y el abaratamiento de los costos ha permitido que la monitorización V-EEG haya pasado a ser una técnica de uso cotidiano en epileptología y obligatoria para algunas estrategias de tratamiento en la actualidad.

De este modo la demostración de descargas epileptiformes en el EEG ictal mientras suceden las crisis habituales constituye la prueba más concluyente para el diagnóstico de epilepsia, razón por la cual la monitorización prolongada con V-EEG se establece como la herramienta diagnóstica de mayor utilidad.¹⁰

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (siglas en Inglés ILAE), las indicaciones de la monitorización prolongada V-EEG son: 1. Diagnóstico diferencial entre las crisis epilépticas y las crisis no epilépticas. 2. Detección, caracterización y cuantificación de eventos críticos para poder llegar a un diagnóstico del tipo de crisis y de epilepsia. 3. Documentación del patrón circadiano de crisis. 4. Estudio del sueño en las llamadas epilepsias cognitivas. 5. Evaluación pre-quirúrgica de candidatos a cirugía de epilepsia. 6. Monitorización en Unidades de Cuidados Intensivos de status epiléptico.¹¹

El V-EEG es imprescindible para la valoración de los pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento con fármacos;^{12,13} éstos son pacientes que no logran permanecer libres de crisis luego de probar dos esquemas de fármacos antiepilépticos (FAEs) bien tolerados y apropiadamente seleccionados (para el tipo de crisis y síndrome), ya sea en monoterapia o en combinación.¹⁴ En ciertos tipos de pacientes, nos permite precisar si se trata o no de crisis epilépticas, el tipo de crisis y la localización de la zona epileptogénica, para elegir el fármaco adecuado o tipo de tratamiento quirúrgico,¹ especialmente cuando las imágenes de resonancia magnética son normales.¹⁵

Adicionalmente, nos permite obtener un registro óptimo del control de las crisis ya que permite identificar crisis que no son detectadas por pacientes o familiares; esto ocurre entre la mitad y dos tercios de los pacientes evaluados con V-EEG.^{16,17}

Con el presente trabajo se propuso describir el uso del V-EEG en un hospital pediátrico de nivel terciario durante el año 2015 y evaluar su utilidad para el diagnóstico diferencial de la epilepsia.

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo sobre una población de 90 pacientes a los que se les realizó monitoreo con V-EEG en el HPBO durante el año 2015, tanto en pacientes hospitalizados como de la consulta ambulatoria.

En todos los pacientes se les realizó una valoración clínica, además de la monitorización V-EEG.

La unidad de V-EEG en el año 2015 contaba con tres habitaciones: la principal es la habitación de registro de una cama, en la cual está instalada el equipo de monitorización de electroencefalografía digital marca Cadwell de 32 canales, dotado de dos cámaras de vídeo con audio y grabación continua sincronizada al registro de EEG y a otros parámetros biológicos.

Los pacientes permanecieron bajo monitoreo con V-EEG hasta un máximo de 120 horas, tiempo considerado óptimo para registrar como mínimo 3 eventos ictales; si en ese periodo de tiempo no se registraron crisis, los pacientes se reingresaron para nuevo estudio. En pacientes con crisis infrecuentes se retira la medicación antiepiléptica de forma parcial o total, hasta registrar un número suficiente de crisis. En el caso de que los pacientes presenten crisis que puedan suponer un riesgo, se reinició la medicación según el protocolo de la unidad. Durante el registro también se realizaron otras maniobras encaminadas a la provocación de las crisis: privación de sueño.

Una vez registrado el mínimo de eventos ictales, se reinició la medicación antiepiléptica de forma completa, y se dejó al paciente hospitalizado al menos durante 24 horas hasta recuperar su estado basal. Los pacientes fueron controlados en todo momento por personal de enfermería entrenado en el diagnóstico y tratamiento de las crisis epilépticas.

Variables

Para esta investigación se tuvieron en cuenta las siguientes variables: Edad en el momento de la evaluación, género, edad de inicio de las crisis, tiempo transcurrido entre la primera crisis y la realización del V-EEG, número de FAEs que utiliza, tipos de crisis (parciales, generalizadas, parciales secundariamente generalizadas, ambas e indeterminadas), diagnóstico de crisis (paroxísticas no epilépticas o crisis epiléptica), tipo de crisis no epiléptica identificada y si el V-EEG fue exitoso o no.

El diagnóstico de trastorno paroxístico no epiléptico (TPNE) se definió cuando el patrón clínico observado de crisis que no remeda algún tipo de crisis epiléptico y no existió correlación electroclínica en el V-EEG. Para definir el caso refractario se utilizaron los criterios de ILAE: paciente que no logró control de las crisis epilépticas luego de probar dos fármacos antiepilépticos adecuados para el síndrome epiléptico y los tipos de crisis, y en las dosis adecuadas. Se consideró que el V-EEG fue

exitoso si se obtuvieron las crisis necesarias para poder ofrecer un diagnóstico.

Fuentes de Información

Los datos de las variables del estudio se obtuvieron de las historia clínicas y de los informes de V-EEG.

Análisis Estadístico

Se diseñó una base de datos en Microsoft Excel, los datos fueron exportados y procesados en el sistema estadístico IBM SPSS Statistics 20. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva para expresar el comportamiento de las variables del estudio, en el caso de variables cuantitativas: media, mediana y desviaciones estándar; en variables cualitativas: frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Ética

Se contó con el consentimiento oral y escrito de los padres o representantes legales de los niños incluidos en el estudio. Los autores de esta investigación nos comprometemos a usar los datos obtenidos solo para fines de la investigación científica y en beneficio de los pacientes. No será divulgado ningún dato referente a la identidad de los pacientes. Los autores de esta investigación declaran que no existen conflictos de intereses.

Resultados

La edad media de los pacientes incluidos fue de 7,7 años, con una desviación estándar de 4,7 años, en un rango 18 días y 18 años. El 53,3% de los pacientes fueron del sexo masculino. La edad de inicio de las crisis osciló entre 2 días y 13 años.

Como también muestra la tabla 1, el tiempo desde la primera crisis hasta la realización del V-EEG presenta una media de 4,3 años y una mediana de 3, o sea el 50% de los pacientes o más, luego de su crisis de debut demoran 3 años en realizarse un V-EEG. Como promedio los pacientes seguían tratamiento con dos drogas antiepilépticas y en algunos casos seguían tratamiento hasta con cinco fármacos.

La figura 1 muestra el diagnóstico de los pacientes teniendo en cuenta el resultado del V-EEG. Previa a la realización del V-EEG el 100% de los pacientes tenían el diagnóstico epilepsia, en tanto después del monitoreo 72 pacientes presentaron crisis epilépticas (80%), 12 pacientes se clasificaron como TPNE (13,3%) y en 6 pacientes no se obtuvieron crisis (6,7%). De esta forma, el 93,3% de los estudios realizados fueron exitosos.

Como se observa en la figura 2, entre los 72 pacientes a los que diagnosticó epilepsia, el 56,9% presentó crisis generalizadas, el 22,2% crisis focales y el 11,1% fueron crisis epilépticas con origen eléctrico indeterminado. Entre los TPNE predominaron los motores (22,2%), seguidos de los trastornos del sueño (11,1%).

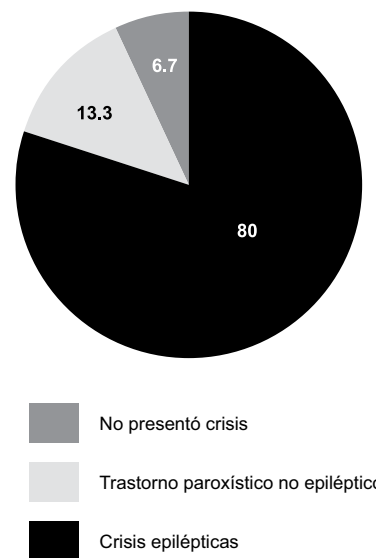
Tabla 1. Descripción de variables clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. HPBO, 2015.

Variables	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad (años)	7,7	7,0	4,7	< 1 año (18 días)	18
Edad de inicio de las crisis(meses)	41,3	29	40,9	< 1 mes (10 días)	156
Tiempo que transcurre de la 1ra crisis a la realización del v-EEG (años)	4,3	3	4	< 1 mes (3 días)	15
Número de FAEs* utilizados.	2,2	2	1,3	0	5

*Fármacos antiepilépticos

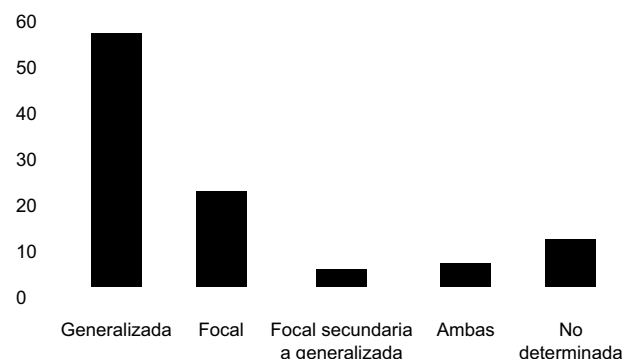
Fuente: Base de datos del registro de la Unidad de Video-EEG del HPBO.

Figura 1. Distribución de los pacientes que se realizaron V-EEG en el año 2015 en el hospital Baca Ortiz, de acuerdo al resultado del estudio.



Fuente: Base de datos del registro de la Unidad de Video-EEG.

Figura 2. Distribución de los pacientes del estudio según tipo de crisis epiléptica registrada en la Unidad de Video-EEG. HPBO, 2015.



Fuente: Base de datos del registro de la Unidad de Video-EEG.

Tabla 2. Trastornos paroxísticos no epilépticos encontrados en video-EEG en la serie de pacientes estudiada. HPBO, 2015.

Tipos TPNE	No	%
Trastornos motores	4	33,3
Trastornos del sueño	2	16,7
Crisis anóxica	1	8,3
Trastorno psicógeno	1	8,3
Otros TPNE*	4	33,3
Total	12	100,0

*TPNE: Trastornos paroxísticos no epilépticos

Fuente: Base de datos del registro de video-EEG del HPBO.

Discusión

Las epilepsias afectan en Latinoamérica entre 2.886.000 a 4.617.000 personas, pero solo una minoría tiene acceso a diagnóstico y tratamiento adecuados. Debido a que gran parte de la población depende de los servicios públicos de salud, los países tienen una baja inversión “per capita” en salud en general y en epilepsias en particular.¹⁸

En la serie que se presenta, el sexo masculino fue el más frecuente, similar a lo reportado en otros estudios como los de Roza Hernández,¹⁹ donde de 129 niños el 61,4% correspondió al género masculino y Aberasturya M, en el que el 53,5% fueron niños.²⁰ Fabrè Aguilar reporta una edad promedio similar a la nuestra, de $5,90 \pm 4,34$ años, en un estudio con un rango de edad entre 1 mes y 17 años.²¹

Está ampliamente demostrada la utilidad de las unidades de V-EEG, permite establecer el diagnóstico definitivo en un 76-88% de los pacientes, y puede cambiar el diagnóstico o el tratamiento hasta en un 79% de los pacientes.^{9,22} Como consecuencia del mal control de las crisis estos pacientes tienen mayor riesgo de muerte prematura, traumatismos y/o alteraciones psicosociales, así como afectación de la calidad de vida.²³

Desde la introducción del V-EEG se ha identificado que entre el 10 y 30% de los pacientes diagnosticados con epilepsia no tienen crisis epilépticas, es decir que el diagnóstico erróneo es relativamente común. Por otra parte, muchos pacientes con epilepsia presentan trastornos paroxísticos no epilépticos asociados que pueden conducir al criterio erróneo de refractariedad.

En el presente estudio todos los pacientes tenían diagnóstico de epilepsia al momento de solicitar el estudio, algunos de ellos con politerapia antiepiléptica. El V-EEG permitió identificar un 13,3% de pacientes con TPNE, los cuales estaban recibiendo fármacos de forma innecesaria, muchos de ellos politerapia.

Henley y cols., en 125 niños remitidos a un centro terciario con el diagnóstico de epilepsia, demostraron que el 44% no tuvieron crisis epilépticas durante el monitoreo V-EEG.²⁴ En un estudio de Aguilar Fabrè, el evento paroxístico pudo ser registrado en 105 pacientes, para una efi-

caja diagnóstica general de la monitorización de V-EEG de un 86,77 %, y provocó modificaciones en el diagnóstico y/o el tratamiento en 34 de los 105 pacientes, que representan un 32,38 %.²⁵ En un estudio realizado en La Habana, Cuba, 11,6% de los niños llevados a V-EEG presentaron diagnóstico de TPNE (7 trastornos del movimiento, 4 trastornos del sueño y 3 crisis psicógenas); en todos, este resultado motivó un cambio en el tratamiento.²⁵

En pacientes en los que se registren TPNE, debe tenerse en cuenta que pudieran ser crisis adicionales a las epilépticas, lo cual puede motivar errores diagnósticos y terapéuticos.²⁶ Chen y col, registraron 40% de TPNE en niños y adolescentes en los que el V-EEG fue solicitado por falta de claridad clínica para el diagnóstico y en el 13% coexistían ambos tipos de crisis.²⁷ La identificación de los TPNE constituye un desafío en la práctica clínica y es de gran importancia en el diagnóstico diferencial de epilepsia, ya que se estima que hasta un 32% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria valorados en las unidades de monitorización en realidad presentan TPNE.¹⁰ Otros estudios reportan que en las unidades de V-EEG, los TPNE representan un 20-48% de los fenómenos paroxísticos registrados.²⁸

En el lactante y el niño en edad preescolar, existe un amplio espectro de TPNE, algunas de las cuales pueden manifestarse con signos clínicos parecidos a los que ocurren durante las crisis epilépticas.²⁸ Esto es especialmente importante ya que son pacientes con uso innecesario de FAE, en politerapia, donde el riesgo de efectos adversos por iatrogenia es alto. En estos pacientes el V-EEG permitió un cambio en el manejo del paciente, especialmente la retirada de los FAE.²⁹

En la serie del Hospital Sant Joan De Déu, de Barcelona, España,²² donde se registraron 191 niños entre 2005 y 2010, el 6,8% de los pacientes presentaron TPNE, el mayor número por pseudocrisis. Sin embargo en niños preescolares, los TPNE que con mayor frecuencia se registran en las unidades de video-EEG corresponden a trastornos paroxísticos motores y fenómenos comportamentales como ensimismamientos o detección de la actividad (staring spells), y son muy infrecuentes las crisis no epilépticas de origen psicológico o ‘pseudocrisis’.²⁸

Definir el escenario que caracteriza a los pacientes con epilepsia farmacorresistente es un problema que requiere atención, para que, una vez identificada, se optimice el uso de FAEs y se canalice de manera temprana a los pacientes a terapias diferentes a la farmacológica (especialmente cirugía de epilepsia), lo que permitirá mejorar la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad, así como el impacto económico y social que conlleva esta entidad.²⁶

Por tanto el diagnóstico temprano y preciso de los diferentes síndromes y epilepsias es clave para su adecuado tratamiento, valoración pronóstica y así trazar estrategias encaminadas a proporcionarles y garantizar mejor calidad de vida a los pacientes con epilepsia.

Conclusión

Los resultados de este estudio ofrecen una evidencia más sobre la utilidad del monitoreo V-EEG para el diagnóstico diferencial de epilepsia, lo que incide en establecer una adecuada conducta terapéutica.

Referencias

1. Whittaker RG. Video telemetry: current concepts and recent advances. *Pract Neurol*. 2015 Dec;15(6):445–50.
2. LaFrance WC, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):2005–18.
3. Sierra-Marcos A, Toledo M, Quintana M, Edo MC, Centeno M, Santamarina E, et al. Diagnosis of epileptic syndrome after a new onset seizure and its correlation at long-term follow-up: Longitudinal study of 131 patients from the emergency room. *Epilepsy Res*. 2011 Nov 1;97(1):30–6.
4. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185–97.
5. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2013 Jun 1;22(5):333–44.
6. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 11;(2):CD001902.
7. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*. 2010 Feb;51(2):177–90.
8. Gastaut HJ, Bert J. EEG changes during cinematographic presentation (Moving picture activation of the EEG). *Clin Neurophysiol*. 1954 Jan 1;6:433–44.
9. Villanueva V, Gutiérrez A, García M, Beltrán A, Palau J, Conde R, et al. Utilidad de la monitorización Video-EEG en los pacientes con epilepsia farmacorresistente. *Neurología*. 2011 Jan 1;26(1):6–12.
10. Sanabria-Castro A, et al. Eventos paroxísticos durante la monitorización prolongada con videoelectroencefalografía en epilepsia refractaria. *Neurología*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.12.003>.
11. Nordli DR. Usefulness of Video-EEG Monitoring. *Epilepsia*. 2006 Oct 1;47:26–30.
12. Velis D, Plouin P, Gotman J, Da Silva FL. Recommendations Regarding the Requirements and Applications for Long-term Recordings in Epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Feb 1;48 (2):379–84.
13. Sánchez-Álvarez JC, Mauri-Llerda JA, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, Salas-Puig J, Lahuerta J, et al. Consensus-recommended diagnostic and therapeutic guidelines for drug-resistant epilepsy in Spain (Consenso RATE-España). *Neurología*. 2012 Oct;27(8):481–90.
14. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun 1;51(6):1069–77.
15. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Pollo C, Schaller K, Vargas MI, et al. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia*. 2010 Apr 1;51(4):583–91.
16. Fisher RS, Blum DE, DiVentura B, Vannest J, Hixson JD, Moss R, et al. Seizure diaries for clinical research and practice: limitations and future prospects. *Epilepsy Behav EB*. 2012 Jul;24(3):304–10.
17. Blachut B, Hoppe C, Surges R, Stahl J, Elger CE, Helmstaedter C. Counting seizures: The primary outcome measure in epileptology from the patients' perspective. *Seizure*. 2015 Jul;29:97–103.
18. Campos M, Barragán E, Cuadra L. Realidad actual de las epilepsias en Chile y Latinoamérica. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013 Nov 1;24(6):891–902.
19. Hernández R, Manuel V, Izquierdo Á. Characterization of the risk factors for patients suffering from difficult-to-control epilepsy in a fourth level hospital in Bogota-Colombia. *Acta Neurológica Colomb*. 2014 Oct;30(4):234–9.
20. Aberastury M, Comas B, García M, Besocke A, Ciraolo C, Agosta G, et al. Cirugía de la epilepsia en niños y adolescentes: experiencia de 43 casos. *Arch Argent Pediatría*. 2016 Oct;114(5):458–63.
21. Aguilar Fabré L, Rodríguez Valdés RF, Morgade Fonte RM, García García R, Marrero Martínez P, Bonet Quesada E. El Video-electroencefalograma en pacientes epilépticos pediátricos. *Rev Chil Epilepsia*. 13(1):50–6.
22. Turón-Viñas E, López-Casas A, Palacio-Navarro A, Donaire A, García-Fructuoso G, Rumià J, et al. Experiencia de cinco años en una unidad de epilepsia pediátrica. *Neurología*. 2010;51(8):451–60.
23. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015 Sep 1;30(7):439–46.
24. Antoniuk SA. Crisis no epilépticas en la infancia y adolescencia. *Med B Aires*. 2013 Sep;73:71–6.
25. Experiencia en el uso del video-electroencefalograma en el servicio de neurofisiología clínica.

- nica [Internet]. [cited 2017 Dec 14]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312012000300004&script=sci_arttext&tlng=en
26. Martínez-Juárez I, López-Zapata R, Gómez-arias B, Bravo-Armenta E, Romero-Ocampo L, Estévez-Cruz Z, et al. Refractory epilepsy: Use of the new definition and related risk factors. A study in the mexican population of a third-level centre. *Rev Neurol* 2012; 54 (3): 159-166.
 27. Chen L, Knight EMP, Tuxhorn I, Shahid A, Lüders HO. Paroxysmal non-epileptic events in infants and toddlers: A phenomenologic analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Jun;69 (6):351–9.
 28. Pérez Jiménez Á, García Fernández M, Santiago M del M, Castillo F del, Concepción M. Diagnóstico videoelectroencefalográfico de los episodios paroxísticos epilépticos y no epilépticos en el lactante y el niño en edad preescolar. *Rev Neurol*. 2012;s59–66.
 29. Luat AF, Kamat D, Sivaswamy L. Paroxysmal nonepileptic events in infancy, childhood, and adolescence. *Pediatr Ann*. 2015 Feb;44 (2):e18-23.

Factores Pronósticos de la Esclerosis Múltiple

Prognostic Factors In Multiple Sclerosis.

Edgar Patricio Correa-Díaz,^{1,2} Elisa Jácome-Sánchez,³ Germaine Torres-Herrán,¹ Luis Masabanda-Campaña,¹ Guillermo Baño-Jiménez,¹ María José Altamirano-Brito,³ Denny Santos-Saltos,¹ Francisco Caiza-Zambrano,¹ Andrés Ortega Heredia,¹ Victor Paredes González,⁴ María Ariana García Castillo,⁵ Fernando Guillén-López⁶

Resumen

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del Sistema Nervioso Central que afecta a la población adulta joven. La prevalencia de esta entidad es heterogénea en el mundo y baja en el Ecuador. El diagnóstico se basa en los criterios de McDonald 2017. Una vez que el diagnóstico se ha establecido, es necesario determinar si los pacientes tienen factores de mal pronóstico los cuales van a generar un impacto en el tipo de tratamiento a elegir. Al momento, se han estudiado factores pronósticos epidemiológicos, clínicos, biomoleculares y de imagen los cuales nos permiten predecir si la enfermedad tiene un comportamiento agresivo o por el contrario un curso benigno. El número de lesiones en las imágenes de resonancia magnética cerebral, la presencia de lesiones en tronco encefálico y médula espinal son los factores que han demostrado tener un impacto en la progresión de discapacidad. La presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo tiene un rol fundamental en la conversión de un síndrome clínico aislado en esclerosis múltiple clínicamente establecida. Los niveles bajos de vitamina D ha demostrado estar asociado con mal pronóstico pero su aplicabilidad en países como el Ecuador es aún tema de investigación.

Palabras claves: esclerosis múltiple clínicamente establecida, síndrome clínico aislado, neurofilamentos, bandas oligoclonales.

Abstract

Multiple sclerosis is an inflammatory and degenerative disease of the central nervous system which affects young adults. The prevalence of multiple sclerosis in the world is heterogeneous and is low in Ecuador. The diagnosis is based on the McDonald 2017 criteria. Once the diagnosis has been made, it is necessary that any negative factors which will impact the type of treatment used be identified. At this time, factors such as epidemiological, clinical, biomolecular, and magnetic resonance images, which will allow us to identify if the case is aggressive or benign, are studied. The number of lesions shown in a brain MRI, the presence of lesions in the brain stem and spinal cord are factors which have been demonstrated to have an impact on the progression of disability. The presence of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid has a fundamental role in the conversion of an isolated clinical syndrome to multiple sclerosis. Low levels of vitamin D have been associated with a negative prognosis, however how important vitamin D is in the prognosis of MS in countries such as Ecuador is still an area to be studied.

Keywords: Multiple Sclerosis clinically defined, clinical isolated syndrome, neurofilaments, oligoclonal bands.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC) la cual afecta a la población adulta joven. La prevalencia de esta enfermedad es heterogénea en el mundo siendo éstas altas en Europa y Norte América (prevalencias que superan los 100 casos por 100.000 habitantes) mientras que la misma es baja o intermedia en países de América Latina (prevalencias entre 1.5-38 casos por

100.000 habitantes).^{1,2} El Ecuador es un país de baja prevalencia (3-5 casos por 100.000 habitantes). La presencia de esta enfermedad es mayor en ciudades como Quito y Cuenca en donde existe menor población indígena y más población blanca y mestiza, sugiriendo la influencia de población europea en la presencia de la enfermedad.^{3,4,5}

El diagnóstico de EM se basa en los recientes criterios de McDonald 2017 en los cuales la presencia de bandas oligoclonales tienen un rol.⁶ El inicio de trata-

¹Servicio de Neurología. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito.

²Universidad Central del Ecuador. Quito

³Posgrado de Medicina Interna, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

⁴Hospital Voz Andes y Fundación Ecuatoriana de Esclerosis Múltiple. Quito

⁵Neurorradiología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

⁶Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca

Correspondencia

Edgar Patricio Correa-Díaz, MD. MSc

Servicio de Neurología

Hospital Carlos Andrade Marín

Quito, Ecuador

E-mail: patocorrea2010@yahoo.com

miento de esta enfermedad depende del grado de actividad de la misma medido a través de factores demográficos, clínicos, moleculares y de imagen. Por este motivo, el propósito de la siguiente revisión es describir el impacto de dichos factores en el pronóstico de la enfermedad.

Factores Pronósticos Epidemiológicos

Género

En EM, el género juega un rol fundamental en la evolución de la enfermedad, puesto que es más común en el sexo femenino que en el masculino con una proporción de hombre/mujer de 2:1. Un efecto que se ha mantenido a través de los años.⁷ Sin embargo, desde sus inicios se ha considerado que en EM la progresión de la enfermedad es más rápida en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino (38% CI 95%: 19% - 60%, $p=0.0005$).⁸

Edad

Según la historia natural de la enfermedad, la EM afecta a poblaciones cuyas edades se concentran entre los 20 a 40 años.⁹ Sin embargo, la influencia de la edad de inicio en el pronóstico de la enfermedad ha sido ampliamente discutida y controversial hasta que un reciente estudio realizado en una población Europea encontró que la edad de inicio fue un marcador temprano de progresión de la discapacidad de tal manera que, los pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) que tuvieron un peor pronóstico fueron aquellos cuya edad de inicio de los síntomas fue mayor, entre los 34.6 ± 10.5 años ($p < 0,00005$).¹⁰

Etnia

Las mayores prevalencias de EM son encontradas en el norte de Europa, norte de América, sur de Canadá, Nueva Zelanda y sur de Australia cercanos a 200 casos por cada 100,000 habitantes.⁹ Y como se ha visto, EM es más común en regiones cuyas poblaciones provienen del norte de Europa y es menos frecuente en regiones con poblaciones nativas como África y Asia.¹ Ecuador en cambio tiene una población mestiza principalmente, en la cual la contribución genética al cromosoma Y de la población fue 70% Europea, 28% Amerindia y 2% Africana,¹¹ la cual podría explicar la baja prevalencia de esta enfermedad propia de población caucásica. Estudios han demostrado que los Afroamericanos tienen un riesgo más alto de progresión de la discapacidad en relación a los Caucásicos americanos, ya que el 67% de los primeros requirieron de un apoyo de bastón al caminar ($p < 0.001$).¹²

Factores pronósticos clínicos

La EM es habitual que se presente como un síndrome clínico aislado (SCA) en aproximadamente el 85%,¹³ ya sea como una neuritis óptica típica en un 37%, oftalmoplejía internuclear en el 32% o una mielitis parcial en el 44%.¹⁴ Una vez que se ha presentado un primer ataque,

hay que determinar el riesgo de desarrollar EM y el grado de discapacidad, esta última mediante la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) que va desde un valor de 0 a 10.¹⁵

Existen varios factores clínicos que predicen un mayor riesgo de recaídas tempranas en sujetos portadores de un SCA, lo que determina una mayor probabilidad de un segundo evento desmielinizante provocando una mayor actividad de la enfermedad durante el primer año, condicionando una mayor discapacidad.^{16,17}

Topografía

En relación a la topografía, Tintoré et al., han demostrado en 169 pacientes con SCA, que la presencia de al menos una lesión infratentorial fue asociada con mayor riesgo de conversión de un SCA a una EM clínicamente definida (EMCD), en 71.4% de los pacientes (HR 3.3). El riesgo de alcanzar una escala expandida de discapacidad (EDSS) de 3 fue del doble (HR: 2.4) en un lapso de 7 años en aquellos con lesiones infratentoriales. Adicionalmente, la presencia de una lesión cerebelosa también fue asociada con un incremento en el riesgo de EMCD (HR de 2.4), pero, no aumentó el riesgo de discapacidad (HR de 1.3 $p > 0.05$). Por el contrario, la presencia de al menos una lesión en tronco encefálico aumentó el riesgo de conversión de un SCA a EMCD (HR de 2.9) además, del riesgo de discapacidad (HR de 2.5); en tanto que la existencia de lesiones en cerebelo y tronco encefálico en conjunto aumentó el riesgo de conversión y de discapacidad. De modo que existe peor pronóstico con aquellas lesiones ubicadas en el tronco encefálico en comparación con las cerebelosas e incluso tuvieron curso más agresivo.¹⁵

En cuanto a la neuritis óptica (NO), Rizzo y Lessell siguieron a 60 pacientes con NO típica durante 15 años encontrando que el 74% de las mujeres desarrollaron EM frente a un 34% de varones. Otro estudio que incluyó a 320 pacientes con SCA, de los cuales 123 tuvieron NO se les siguió con resonancia magnética (RM) cerebrales durante 2-3 años, encontrándose que el riesgo de conversión a EM definida fue del 5,9% si la RM era normal y del 55% si había lesiones cerebrales.¹⁸ Al igual que lo que ocurre con las lesiones de tronco encefálico, las lesiones en médula espinal que se encuentran al inicio de la enfermedad fueron asociadas con recaídas, lo que se convertiría en un criterio para inicio de terapia de manera inmediata.¹⁵ Un hallazgo para tomar en cuenta es que las anomalías de la médula espinal se encuentran con frecuencia en pacientes con EMCD, mientras que en pacientes que presentan SCA la prevalencia de lesiones es menor.¹⁹

Biomarcadores como factores pronósticos en EM

Se han planteado varios biomarcadores para monitorear el curso de la EM, que nos ayudan como una medida sensible y confiable para valorar el daño neuronal, pero

a su vez que nos sirvan como un factor pronóstico de la enfermedad y el cambio que estos podrían presentar al estar frente a una terapia eficaz.

Vitamina D

En la EM se han explorado varios factores contribuyentes que desempeñan una función coadyuvante como es la genética, infecciones y otras exposiciones ambientales, las cuales promueven un proceso autoinmune que conduce a la enfermedad. En varios estudios observacionales se ha sugerido que los niveles séricos bajos de vitamina D o 25(OH)D como un contribuyente ambiental para desarrollar EM además, de la relación inversa entre la exposición solar, radiación ultravioleta con el riesgo e inicio de la enfermedad, el grado de modulación de la actividad y la prevalencia de EM.²⁰⁻²⁴

Los niveles inferiores de 25(OH)D están asociados con una probabilidad de 2.0 veces de que se produzca EM en pacientes con SCA, su asociación a un antecedente familiar en primer grado incrementa el riesgo hasta 15 veces. En EMRR se ha demostrado que los niveles más bajos de 25(OH)D se asocian significativamente con peor pronóstico de la enfermedad y un mayor número de recaídas, independientemente de otros factores como son infecciones, sexo, género, discapacidad y uso de terapia inmunomoduladora.

La EM al ser una enfermedad que empeora con la insuficiencia de vitamina D y al mismo tiempo al verse limitada a la exposición de luz solar, se ha tratado de correlacionar el nivel sérico de vitamina D y la asociación de suplementos de vitamina D, evidenciando que entre ambos hay un argumento inaplicable, ya que el uso de suplementos no ha tenido ningún efecto en las recaídas.²⁵

En el ensayo BENEFIT realizado durante 2 años, se concluyó que aquellos pacientes con niveles de 25(OH)D ≥ 50 nmol/L, tenían un menor riesgo -39%- de desarrollar nuevas lesiones que realcen en gadolinio, por lo tanto por cada incremento en 10ng/ml de 25(OH)D el riesgo de recaídas posteriores disminuyó en un 34%, con lo que se consiguió un menor compromiso de la discapacidad 20, 26. Por lo tanto, la evidencia de receptores de vitamina D y CYP27B1 en las diferentes células inmunitarias y nerviosas constituiría una primera indicación de las posibles acciones de la vitamina D en la EM, de igual modo, al establecer una mejor relación entre las células Th2 (protectoras) y Th1 (agresivas), con el efecto global de una disminución de la inflamación, se deduce que la vitamina D parece influir en el riesgo y el curso de la EM, al tener efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios potencialmente beneficiosos en los pacientes.²⁵

Es necesario reconocer que se debe investigar el impacto de este factor ambiental en el pronóstico de discapacidad en áreas como el Ecuador en donde los rayos ultravioletas y la exposición solar están presentes durante

todo el año. Un estudio llevado a cabo en Quito demostró que pacientes con EM e individuos sanos tuvieron niveles bajos de vitamina D. Adicionalmente se encontró que, no hubo una correlación entre los niveles de vitamina D y el grado de discapacidad. Por lo que, el impacto de este factor ambiental debe de ser estudiado en nuestra población y que involucre a más sujetos.¹

Neurofilamentos de cadena ligera (NFL)

En la EM son necesarios biomarcadores que expresen daño tisular y que a su vez permitan el monitoreo de la actividad de la enfermedad. Los NFL son los biomarcadores más estudiados, están estructurados por cadenas ligeras, medias, pesadas, α -internexina y periferina en los axones mielinizados, que son liberadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de una lesión axonal ya sea por una enfermedad neurológica degenerativa (demencia, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica) o traumática (lesiones de la médula espinal).^{27,28}

Existen varias técnicas analíticas ultrasensibles para el estudio de anticuerpos, como la matriz de molécula única (SiMoA), que permite la cuantificación de biomarcadores de proteínas en muestras de sangre a concentraciones muy bajas.²⁹ El método SiMoA para cuantificar los NFL en suero es más sensible que los estudios por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). La tecnología altamente sensible de SiMoA en un futuro podrá ayudar a medir la gravedad de la enfermedad, determinar el pronóstico de la misma y la respuesta a las intervenciones de tratamiento en enfermedades neurológicas.³⁰

La concentración de NFL en líquido cefalorraquídeo (LCR) predice la severidad de la EM, tal como se ha demostrado en algunos estudios en los que se midió los NFL tanto en LCR como en suero, antes y después de la terapia modificadora de la enfermedad (TME), reportando una correlación de $r=0.62$ ($p<0.001$) entre las dos, y dando como resultado que en pacientes con EMRR y EM progresiva las concentraciones séricas fueron significativamente más altas (16.9ng/L y 23ng/L) respectivamente; mientras que posterior a TME los niveles se redujeron a 15.7 ng/L (IQR 9.6-22.7) ($p=0.001$). Es así que Axelsson et al., mencionan que el nivel medio de NFL en LCR disminuyó en un 51% (1.781 ng/L) en 12-24 meses de terapia inmunosupresora, por lo que los NFL en el LCR son marcadores potenciales cuando el tratamiento es eficaz.^{28,31}

Se ha demostrado que en pacientes con SCA y con EMRR los niveles de NFL en LCR son los mejores marcadores predictivos de la actividad de la enfermedad en un 93% de los pacientes estudiados; adicionalmente, los anticuerpos de NF-L generados durante la enfermedad también pueden ser patógenos y desempeñar un papel en la progresión de la neurodegeneración.^{32,33} Además, se identificaron niveles altos de NFL en suero de pacientes cuyas lesiones realizaban con gadolinio en los estudios de

RM cerebral y de cordón espinal (62.5pg/ml). Adicionalmente, hubo asociación con daño inflamatorio agudo y pérdida neuronal crónica difusa que generó progresión de la discapacidad medida por EDSS (de 1.5 puntos con un EDSS de 0, de 1 punto con un EDSS de 1.0-5.5 y de 0.5 puntos con un EDSS de 6.0). Tomando en conjunto todos estos resultados, los niveles de NFL en LCR y en suero representan un marcador pronóstico del curso clínico de la enfermedad.³⁴

Bandas Oligoclonales (BOC)

Las BOC representan una clase limitada de anticuerpos que se representan como bandas discretas en gel de agarosa. En condiciones normales la inmunoglobulina G (IgG) presente en el LCR proviene principalmente de la difusión pasiva desde el plasma. El aumento de la síntesis intratecal de IgG evidencia una alteración inmunológica y un proceso inflamatorio en el SNC, cuya síntesis intratecal puede medirse de forma cuantitativa, principalmente a través del índice IgG o de forma cualitativa a través de la presencia de bandas oligoclonales.³⁵

La presencia de BOC en LCR indica una actividad inflamatoria crónica dentro del SNC, que es positiva en alrededor del 87.7% de pacientes con EM y en el 68% de pacientes con SCA. En este último, al ser positiva tiene una asociación importante con el riesgo de conversión de EMCD, independientemente de la ubicación anatómica del SCA, con un 91% de sensibilidad y un 94% de especificidad, además de una mayor precisión frente a la diseminación en espacio en la RM cerebral (70% frente a 58%), lo que globalmente da una mejor precisión diagnóstica.^{36,37,38}

Por lo tanto, la presencia de BOC en LCR tiene implicaciones pronósticas, ayudándonos a predecir el riesgo de conversión de SCA a EM clínicamente definida.²⁷

Tabaquismo

El tabaquismo es un factor ambiental modificable, cuyo interés ha formado parte de numerosos estudios. En la EM se ha investigado la relación entre el hábito de fumar y el incremento en el riesgo de desarrollo y la progresión de la enfermedad, es así que la duración e intensidad del consumo de tabaco, tiene una relación inversa con el incremento de este riesgo, y una asociación más fuerte en hombres que en mujeres.³⁹

Como la etiología de la EM aún no se conoce con exactitud, se han propuesto numerosos mecanismos para explicar los efectos adversos del tabaquismo en la enfermedad, incluidos efectos en el sistema inmune, efectos inmunomoduladores, desmielinización y de disrupción en la barrera hematoencefálica, los cuales no han sido concluyentes.⁴⁰

Estudios de asociación del genoma han identificado varios genes de riesgo como el HLA-DRB1*15:01, que tiene una asociación muy fuerte con el riesgo de desarro-

llar EM en fumadores, y el HLA-A2*02:01, catalogado como gen protector, explicando que el hábito de fumar ocasiona que múltiples partículas y gases que ingresan al organismo, estimulen una serie de mecanismos inflamatorios principalmente mediados por los macrófagos y las células epiteliales, que posteriormente liberarán citoquinas para el reclutamiento de células inmunes circulantes. Es así que la presencia de este factor, previo al inicio de alguna sintomatología neurológica, incrementa el riesgo de susceptibilidad a desarrollar EM (RR 1,48; IC 95%: 1,35-1,63; $p < 10^{-15}$).^{41,42}

En la exposición crónica al humo de tabaco se produce de manera progresiva un agotamiento y disfunción de mecanismos de defensa inmune innata, con el consecuente desarrollo de estructuras linfoides terciarias y disregulación en la homeostasis de células T, llevando a una inflamación sistémica que se caracteriza por aumento de leucocitosis, linfocitosis, incremento de las células T CD4/CD8, proteína C reactiva y los niveles de IL-6.⁴¹ Dentro de la exposición pasiva al humo de cigarrillo la identificación del gen HLA-DRB1*15 se asocia a un aumento en la posibilidad de desarrollar EM (OR= 3.7; IC 95%: 1,17-11,9).⁴³

Una revisión sistemática y meta análisis, demuestra que la asociación entre fumar y el incremento del EDSS en pacientes con EM (Diferencia Media Estandarizada (DME)=0.15, 95% IC = 0.01-0.28), no tenía ninguna relación con el riesgo de alcanzar un EDSS de 4 (HR=1.24, IC 95%=0.89-1.72) o EDSS de 6 (HR=1.17, IC del 95%=0,88-1,57), por lo que fumar tampoco tuvo efecto en el Score de Severidad de Esclerosis Múltiple y en el incremento de la carga lesional en T2 (DME = 0.14, IC 95% = -0.04-0.32, y SMD=0.07, 95% CI=-0.08-0.22, respectivamente).⁴⁴ Pero si se plantea el impacto que ocasiona el cese del hábito tabáquico, al menos de 1 año, y su expresión en la progresión de la enfermedad catalogada por EDSS, demostrando una disminución de 0.96 veces (IC 95%: 0.95 a 0.97) el riesgo de alcanzar un EDSS de 4.0 y una disminución de 0,97 veces de alcanzar un EDSS de 6.0.⁴⁵

Resonancia Magnética como factor de pronóstico en EM

El rol que cumple la RM en el diagnóstico de EM es fundamental, además actualmente es una herramienta útil para determinar el pronóstico de la patología tomando en consideración el número y la localización de las lesiones; como muestra de ello en un estudio prospectivo en 156 pacientes con SCA demostró que las lesiones observadas en RM inicial predice la transformación a EMCD, tomando en cuenta los criterios de Barkhof se observó que al tener 0 criterios hay bajo riesgo de progresar a EMCD mientras que al tener 1 a 2 criterios, el riesgo es intermedio HR: 6,1 IC 95% (2.2-16) y al cumplir 3 a 4 criterios el riesgo es alto HR: 17 IC 95% (6.7-43) para progresión de SCA a EMCD. Además, se concluyó que

a mayor número de lesiones mayor riesgo de progresión de discapacidad según el score de EDSS. Así tenemos que los pacientes con 1 a 3 lesiones el HR fue 4.3 (IC 95% 1.3–14.8); 4-9 lesiones fue HR 7.4, (IC 95% 2.3–24.5); y 10 o más lesiones fue HR 19.3 (IC 95% 6.8–54.6) 46. Prosperini et al., han observado en 394 pacientes con EM tratados al menos un año con IFN- β que, la aparición de 1 nueva lesión en T2 podría aumentar hasta 15 veces el riesgo de progresión de la discapacidad, incluso en ausencia de brotes clínicos ($p < 0,001$).⁴⁷

Lesiones infratentoriales

Las lesiones infratentoriales en RM son de particular importancia ya que su presencia puede actuar como un factor pronóstico en la EM como se establece en las guías de consenso MAGNIMS; además menciona que el número de lesiones en T2 en pacientes con SCA también se ha asociado con mayor discapacidad, tomando en consideración además la topografía de las lesiones, la presencia de al menos una lesión cerebelosa y de tronco encefálico están relacionadas con una tasa de conversión elevada a EMCD.⁴⁸

Otro ejemplo que sustenta lo planteado lo demuestra un estudio realizado en 42 pacientes con SCA en los que se les realizó RM para determinar la relación de lesiones y la progresión de la patología. De estos 42 pacientes, 26 progresaron a EMCD y de este grupo, 14 tuvieron una discapacidad importante dado por un score de EDSS ≥ 3 en promedio de tiempo de 6,4 años. Solo 5 pacientes progresaron a discapacidad severa establecido a través de un EDSS ≥ 6 ; de estos, 4 presentaron lesiones infratentoriales (LR+: 11,27, $p=001$, HR 6,3); 3 de ellos más de 2 lesiones; lo que demuestra que la presencia de lesiones infratentoriales actúan como factor pronóstico de discapacidad en EM. Las lesiones ponderadas en T1, hipointensas y captantes de gadolinio no mostraron valor pronóstico en la progresión de discapacidad.⁴⁹

Lesiones medulares

Se debe tener en consideración que las lesiones en médula espinal observadas por RM son útiles para determinar diseminación en tiempo y espacio según los criterios de McDonald 2010. Aunque como se sugiere en la revisión de los criterios McDonald 2017, la RM no es obligatoria en todos los pacientes con EM, se recomienda realizarla solo cuando la presentación clínica sugiera una localización en dicha área.⁶ Sin embargo, es importante recalcar que las lesiones espinales además de ayudar a establecer el diagnóstico de EM son un factor pronóstico relevante como se evidenció en un estudio observacional de 207 pacientes con SCA en el cual, la presencia de lesiones espinales o el incremento de lesiones en dicha área representó un aumento del riesgo entre 2 a 3 veces de conversión desde SCA a EMCD (HR:1.9, IC

del 95%: 1.03-3.6, $p = 0.041$); además, se observó que las lesiones espinales fueron asociadas con un mayor riesgo de alcanzar un EDSS 3.0 a corto plazo (HR: 5):⁵⁰ Otro ejemplo, es un estudio observacional de 121 pacientes con SCA en el que durante el seguimiento se evidenció que las lesiones espinales tienen 14,4 veces mayor riesgo de conversión a EMCD en comparación con los pacientes que no tenían lesiones espinales (95% CI: 2.60-80.03). Llama la atención que los pacientes con SCA y sintomatología espinal de inicio, la probabilidad de conversión a EMCD fue inferior (HR 1,24 IC 95%: 0,35) en comparación con pacientes sin sintomatología espinal en los cuales la probabilidades de conversión a EMCD fue de 6,48 (IC del 95%: 2,34-17,95). Por lo que se sugiere realizar RM de médula espinal al momento del diagnóstico aun si no existe clínica de mielitis.¹⁹

Un estudio observacional retrospectivo en el cual se tomaron datos de una cohorte de 239 pacientes con EMRR con clínica sugestiva de lesiones espinales, se encontró que la relación entre la presencia de lesiones espinales y el riesgo de alcanzar EDSS 4.0 fue de 4 (HR 4.4 CI 2.1-9.0, $p < 0.001$) demostrando que pacientes con al menos una lesión espinal, alcanzaron una puntuación de 4.0 en el EDSS frente los pacientes que no tenían lesiones (tiempo promedio de 145 meses en el grupo sin lesiones versus 103.9 meses en el grupo con lesiones).⁵¹

Atrofia cerebral

En pacientes con EM se observa pérdida de tejido cerebral, conocido con el término de atrofia que refleja el daño neuro-axonal permanente subyacente en esta patología. Esta medida no solo sirve para identificar la progresión de la enfermedad sino que también ayuda como un factor predictor de progresión de discapacidad y en la conversión a EMCD.⁵²

La atrofia cerebral, que es considerada como la carga neta acumulada de la enfermedad, es la última consecuencia de los procesos patológicos que suceden en el cerebro. La atrofia cerebral en EM aparece normalmente en forma de ventrículos agrandados y un tamaño reducido del cuerpo calloso.⁵³

La atrofia cerebral está presente en todos los estados de la enfermedad, de forma progresiva, incluyendo pacientes con EM temprana,⁵⁴ lo cual incide en la necesidad de una intervención neuroprotectora temprana. La tasa de atrofia es mayor en EM (0.6–1.0% anual) que en el proceso de envejecimiento normal (0.1–0.3% anual).⁵⁴⁻⁵⁹

En un estudio prospectivo de 99 pacientes con SCA el 53.3% desarrolló EMCD, la tasa media de atrofia cerebral fue mayor que el grupo que no desarrolló EMCD (con -0.50%/año vs -0.26%/año respectivamente), además se evidenció que la atrofia cerebral ocurrió aun en fases tempranas de la EM.⁶⁰ Otro ejemplo que corrobora que la atrofia cerebral sirve como factor pronóstico en la EM

es un estudio observacional prospectivo en 109 pacientes con EMRR en tratamiento con interferón. Durante el seguimiento se observó que los pacientes con mayor pérdida de volumen cerebral global más allá de -0.86% estuvieron relacionados con mayor riesgo de progresión de la enfermedad a los 4 años (sensibilidad 71.4%, intervalo de confianza del 95% [IC]50% -86.2%; especificidad 65.5%, 95% CI 54.8% -74.8%); de la misma manera, por el cambio de volumen de sustancia blanca en el primer año de la terapia con interferón b fueron más propensos a aumentar la discapacidad en la escala de EDSS durante los 4 años de seguimiento.⁶¹

La atrofia de sustancia blanca y gris puede generar un impacto en los déficits neuropsicológicos en el paciente.⁶² Se ha demostrado que la atrofia en la sustancia gris estuvo asociada más frecuentemente a déficits cognitivos.^{63,64,65}

Por lo tanto, la evaluación del volumen cerebral no tiene un papel en el diagnóstico de la EM, pero podría ser un buen predictor de la discapacidad a largo plazo.⁶⁶

Conclusión

Los factores pronósticos nos permiten tomar decisiones en el tratamiento de la enfermedad. El sexo masculino, la edad de presentación y la etnia afroamericana han demostrado -de los factores demográficos- tener una relación con peor pronóstico de la enfermedad. Los síntomas clínicos resultados de lesiones infratentoriales (tronco encefálico y cerebelo) han demostrado estar asociados con mal pronóstico. Los niveles bajo de vitamina D están asociados a mal pronóstico, sin embargo, se requieren de estudios que confirmen estos resultados en poblaciones cercanas a la línea ecuatorial. Los niveles de neurofilamentos

Factores Epidemiológicos	
Género	Las mujeres se ven más afectadas (2:1 en relación a los hombres), pero no se ha demostrado una clara vinculación del cromosoma X con el desarrollo de la enfermedad. ⁷ La progresión de la enfermedad es más rápida los hombres, (38% CI 95%: 19% - 60%, p = 0.0005) aunque ambos requieren uso de bastón a edades similares (58 - 60 años). ⁸
Edad de inicio	Afecta sobre todo a poblaciones cuyas edades se concentran entre los 20 y 40 años. ⁹ Mayor edad de inicio (34.6 ± 10.5 años) es marcador de mal pronóstico (p <0,00005). ¹⁰
Etnia	La EM es más común en regiones cuyas poblaciones provienen del norte de Europa y es menos frecuente en regiones con poblaciones nativas como África y Asia. ¹ Los Afroamericanos tienen un riesgo más alto de progresión de la discapacidad que los Caucásicos americanos. (OR 1.67 p<0.001). ¹²
Factores clínicos	
Topografía	La presencia de al menos una lesión infratentorial se asocia con mayor riesgo de conversión de un SCA a una EMCD (HR 3.3). ¹⁵ La presencia de al menos una lesión en tronco encefálico aumentó el riesgo de discapacidad (HR de 2.5) incluso se relacionan a mayor agresividad de la enfermedad. ¹⁵ Las lesiones en médula espinal que se encuentran al inicio de la enfermedad se asociada con mayor riesgo de recaídas, por lo que es un criterio para inicio de terapia de manera inmediata. ¹⁵
Biomarcadores	
Vitamina D	Estudios observacionales sugieren que un nivel sérico bajo es un contribuyente ambiental para desarrollar EM y que en EMRR la baja concentración sérica se asocia con peor pronóstico y mayor número de recaídas. ²⁰⁻²³ Parece influir en el riesgo de desarrollo y en el curso de la EM (efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios) sin embargo el uso de suplementos no ha tenido ningún efecto en las recaídas. ²⁵
Neurofilamentos de cadena ligera	Su concentración en LCR es el mejor marcador predictivo de la actividad y su concentración sérica podría predecir la severidad de la enfermedad (en EMRR y EM progresiva las concentraciones son significativamente más altas). ²⁸ Los niveles LCR y en suero representan un marcador pronóstico del curso clínico de la enfermedad. ³⁴
Bandas oligoclonales	Su presencia en LCR indica una actividad inflamatoria crónica dentro del SNC. ³⁵ Su concentración en LCR tiene implicaciones pronosticas (riesgo de conversión de SCA a EMCD) independientemente de la ubicación anatómica del SCA (Sensibilidad 91% y Especificidad 94). ^{27, 36, 37, 38}
Tabaco	Su presencia previo al inicio de síntomas incrementa el riesgo de susceptibilidad a desarrollar EM (RR 1,48; IC 95%: 1,35-1,63; p<10-15). ^{41, 42} La exposición pasiva se asocia a un aumento en la posibilidad de desarrollar EM (OR= 3.7; IC 95%: 1,17-11,9). ⁴³ El cese del hábito tabáquico (al menos de 1 año) demuestra una disminución de progreso de discapacidad. ⁴⁵
Factores de Imagen	
Resonancia magnética	Herramienta útil para determinar el pronóstico de la patología tomando en consideración el número y la localización de las lesiones (a mayor número de lesiones mayor riesgo de progresión de discapacidad según el score de EDSS). ⁴⁶ La aparición de 1 nueva lesión en T2 podría aumentar hasta 15 veces el riesgo de progresión de la discapacidad, incluso en ausencia de brotes clínicos (p<0,001). ⁴⁷

Tabla 2. Factores de buen y mal pronóstico en Esclerosis Múltiple

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad < 40 años	Edad mayor a 40 años
Sexo femenino	Sexo masculino
Etnia Caucásica	Etnia afroamericana
Inicio unifocal	Inicio multifocal
Síntoma sensorial aislado (Neuritis óptica)	Afectación del sistema eferente (motor, cerebelar)
Recuperación completa del ataque	Recuperación parcial o nula de una recaída
Intervalo largo entre recaídas	Alta tasa de recaída en los primeros dos años
Sin discapacidad después de 5 años	Discapacidad después de 5 años
RM normal/carga lesional baja	RM anormal con gran carga lesional
Sin lesiones en fosa posterior y médula espinal	Con lesiones en fosa posterior y médula espinal
Sin atrofia cerebral	Atrofia cerebral
LCR negativo para bandas oligoclonales	LCR positivo para bandas oligoclonales
Niveles normales de Vitamina D	Niveles bajos de Vitamina D
Niveles bajos de NFL en LCR	Altos niveles de NFL en LCR
No tabaquismo	Tabaquismo

Abreviaturas. RM: resonancia magnética, LCR: líquido cefalorraquídeo, NFL: neurofilamentos.

y el tabaquismo tienen un rol en el grado de actividad de la enfermedad. Finalmente, el número de lesiones en RM, las lesiones infratentoriales, las lesiones asintomáticas en cordón espinal y la atrofia espinal han demostrado ser los marcadores de imagen de mal pronóstico. Un breve resumen de estos factores puede ser visto en las tabla 1 y 2. Todos estos factores deben ser tomados en consideración en aquellos pacientes con EM de reciente diagnóstico con el fin de elegir un apropiado tratamiento.

Referencias

- Correa P, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. ; 2: p. 1 - 10.
- Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Corrales J, Fiol M, Ysraelit M, Cáceres F, Fernández N, Saladino M, Garcea O, Silva B, Alonso R, Carrá A. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016; 7(07).
- Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibañez T, Díaz F. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología*. 2010; 25(5): p. 309 - 313.
- Correa P, Ortiz A, Torres G, Buestan M, Martínez B, Paredes V, Jácome C, Vásquez V, Zambrano J, Flores E, Benalcázar E, Barros J, Acosta C. The Clinical and Epidemiological Spectrum of Multiple Sclerosis in Quito, Ecuador. *Journal of Neurological Disorders*. 2016; 4(7).
- Correa P, Torres G, Ortiz M, Buestan M, et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis in the Andean Region of Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018; 24: p. 11-117.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018 Feb; 17(2): p. 162-173.
- Sadovnick D. European Charcot Foundation Lecture: The natural history of multiple sclerosis and gender. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009 Sep 26;(286): p. 1 - 5.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *NEUROLOGY* 2006;66:172-177. 2006; 66: p. 172 - 177.
- Aguirre Cruz L, Flores Rivera J, De La Cruz Aguilera D, Rangel López E, Corona T. Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity*. 2011; 44: p. 571-575.
- Cierny D, Lehotsky J, Hanysova S, Michalik J, Kantorova E, Sivak S, Kurca E, Dobrota D, Jesenska L. The age at onset in Multiple Sclerosis is associated with patient's prognosis. *Bratisl Med J*. 2017; 118(6): p. 374 - 377.
- Poulsen L, Børsting C, Tomas C, Gonzalez-Andrade, Lopez-Pulles R, Gonzalez-Solorzano J, Morling N. Typing of Amerindian Kichwas and Mestizos from Ecuador with the SNPforID multiplex. *Forensic Science International: Genetics*. 2011; 5: p. 105-107.
- Cree B, Khan O, Bourdette D, Goodin D, Cohen J, Marrie R, Glidden D, Weinstock-Guttman B, Reich D, Patterson N, Haines J, Pericak-Vance M, DeLoa C, Oksenberg J, Hauser S. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63: p. 2039-2045.
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick JP, Meier U, Marta M, Dalla Costa G, Runia T, Evdoshenko E, Lazareva N. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21(8).
- Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Is Optic Neuritis More Benign Than Other First Attacks in Multiple Sclerosis? *Annals of Neurology*. 2005 Feb; 57(2): p. 210 -215.
- Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, Nos C, Edo M, Castillo J, Horga A, Perez-Miralles F, Huerga E, Comabella M. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010; 75: p. 1933-1938.
- Mowry E, Pesic M, Grimes B, Deen S, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology*. 2009; 256: p. 1061-1066.

17. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLoS One*. 2016; 11(7).
18. Ayuso T, Aliseda D, Ajuria I, Zandío B, Mayor S, Navarro M. Inflammatory optic neuritis. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2009; 32(2): p. 249-263.
19. Sombekke M, Wattjes M, Balk L, Nielsen J, Vrenken H, Uitdehaag B, Polman C, Barkhof F. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2013 Jan 1; 80(1): p. 69-75.
20. Shoemaker TJ, Mowry EM. A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. *Mult Scler*. 2018 Jan; 24(1): p. 6-11.
21. Koch-Henriksen N, Sørensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology*. 2010 May; 9(5): p. 520-532.
22. Spelman T, Gray O, Trojano M, Petersen T, Izquierdo G, Lugeschi A, Hupperts R, Bergamaschi R, Duquette P, Grammond P, Giuliani G, Boz C. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol*. 2014 Dec; 76(6): p. 880-890.
23. van der Mei IA, Ponsonby A, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, Butzkueven H, Kilpatrick T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003 Aug; 327(7410).
24. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, Leong A, Greenwood CM, Thanassoulis G, Richards JB. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015 ; 12(8).
25. Wang C, Zeng Z, Wang B, Guo S. Lower 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Higher Relapse Risk in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22(1): p. 38-43.
26. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BG, Comi G, Cook S, Goodin DS, Filippi M, Hartung HP, Jeffery DR, O'Connor P, Suarez G, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C, Ascherio A. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurology*. 2015 Dec; 72(12): p. 1458-1465.
27. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan; 13(1): p. 113-126.
28. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, Malmeström C, Svenningsson A, Olsson T, Piehl F, Blennow K, Lycke J. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017 Nov; 89(22): p. 2230-2237.
29. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, Piech T, Patel PP, Chang L, Rivnak AJ, Ferrell EP, Randall JD, Provuncher GK, Walt DR, Duffy DC. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. 2010 Jun; 28(6): p. 595-599.
30. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, Liman V, Norgren N, Blennow K, Zetterberg H. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct; 54(10): p. 1655-1661.
31. Axelsson M, Malmeström C, Gunnarsson M, Zetterberg H, Sundström P, Lycke J, Svenningsson A. Immunosuppressive therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Jan; 20(1): p. 43-50.
32. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, Blennow K, Zetterberg H, Lundberg P, Dahle C, Vrethem M, Ernerudh J. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017 May; 24(5): p. 703-712.
33. Puentes F, van der Star BJ, Boomkamp SD, Kipp M, Boon L, Bosca I, Raffel J, Gnanapavan S, van der Valk P, Stephenson J, Barnett SC, Baker D, Amor S. Neurofilament light as an immune target for pathogenic antibodies. *Immunology*. 2017 Dec; 152(4): p. 580-588.
34. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, Zecca C, Blennow K, Zetterberg H, Leppert D, Kappos L, Gobbi C, Kuhle J. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017 Jun; 81(6): p. 857-870.
35. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2013 Sep; 262(1-2).
36. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, Castelló J, Vidal-Jordana A, Galán I, Nos C, Mitjana R, Mulero P, de Barros A, Rodríguez-Acevedo B, Midaglia L, Sastre-Garriga J, Rovira A, Comabella M, Montalban X. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018 Apr; 141(4): p. 1075-1084.
37. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug; 84(8): p. 909-914.

38. Gastaldi M, Zardini E, Leante R, Ruggieri M, Costa G, Cocco E, De Luca G, Cataldo I, Biagioli T, Ballestrini C, Castellazzi M, Fainardi E, Pettini P, Zaffaroni M, Giunti D. Cerebrospinal fluid analysis and the determination of oligoclonal bands. *Neurological Sciences*. 2017 Oct; 38(2): p. 217–224.
39. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple Sclerosis. *The Lancet*. 2018 Apr; 391(10130): p. 1622–1636.
40. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015; 14(3): p. 263-273.
41. Ammitzbøll C, Börnsen L, Romme Christensen J, Ratzer R, Romme Nielsen B, Søndergaard HB, von Essen MR, Sellebjerg F. Smoking reduces circulating CD26hiCD161hi MAIT cells in healthy individuals and patients with multiple sclerosis. *J Leukoc Biol*. 2017 May; 101(5): p. 1211-1220.
42. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Jan; 6(1).
43. Lavery AM, Collins BN, Waldman AT, Hart CN, Bar-Or A, Marrie RA, Arnold D, O'Mahony J, Banwell B. The contribution of secondhand tobacco smoke exposure to pediatric multiple sclerosis risk. *Mult Scler*. 2018 Jan.
44. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, Mousavi S, Abdolalizadeh A, Moradi Lakeh M, Sahraian M. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;: p. 1-8.
45. Tanasescu R, Constantinescu C, Tench C, Manouchehrinia A. Smoking Cessation and the Reduction of Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Cohort Study. *Nicotine Tob Res*. 2018 Apr; 20(5): p. 589-595.
46. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Sep; 67(6): p. 968-972.
47. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Nov; 16(11): p. 1202-1209.
48. Rovira A, Wattjes M, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, Filippi M, Auger C, Rocca MA, Barkhof F, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Miller D, Montalban X. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug; 11(8): p. 471-482.
49. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004 Feb; 61(2): p. 217-221.
50. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tur C, Castelló J, Río J, Vidal-Jordana A, Galán I, Rodríguez-Acevedo B, Midaglia L, Nos C, Mulero P, Arévalo MJ, Comabella M, Hueriga E, Auger C, Montalban X, Tintore M. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler*. 2018 Mar; 24(3): p. 301-312.
51. D'Amico E, Patti F, Leone C, Lo Fermo S, Zappia M. Negative prognostic impact of MRI spinal lesions in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Febrero 9.
52. Dalton CM, Brex P, Jenkins R, Fox N, Miszkiel K, Crum W, O'Riordan J, Plant G, Thompson A, Miller D. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Aug; 73(2): p. 141–147.
53. Dietemann JL, Beigelman C, Rumbach L, Vouge M, Tajahmady T, Faubert C, Jeung MY, Wackenheim A. Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy: relationship of MRI findings to clinical data. *Neuroradiology*. 1988; 30(6): p. 478-480.
54. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, Miller DH. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology*. 2000 Apr; 54(8): p. 1689-1691.
55. Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K, Yamashita K. Gender effects on age-related changes in brain structure. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21 (1): p. 112-108.
56. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology*. 2000; 214(3): p. 665-670.
57. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, Harvey RJ, Rossor MN, Miller DH, Thompson AJ. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*. 2000; 54(4): p. 807-812.
58. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol*. 2002; 59(10): p. 1572-1576.
59. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 ; 23(8): p. 1327-1333.

60. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, Swanton JK, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(2): p. 204-208.
61. Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, Río J, Auger C, Pareto D, Tintoré M, Rovira A, Montalban X. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon β . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Jul; 2(4).
62. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000 ; 66(5): p. 685-692.
63. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*. 2004 ; 61(2): p. 226-230.
64. van Munster CE, Jonkman LE, Weinstein HC, Uitdehaag BM, Geurts JJ. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*. 2015; 303: p. 446-461.
65. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66(9): p. 1144-1150.
66. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015; 10(11): p. 597-606.

La Musicoterapia Neurológica Como Modelo de Neurorehabilitación.

Neurologic Music Therapy As A Neurorehabilitation Model.

Cecilia Jurado-Noboa

Resumen

La musicoterapia neurológica (NMT) está siendo implementada en hospitales y centros de neurorehabilitación alrededor del mundo gracias a la abundante evidencia neurocientífica y al creciente interés por los efectos de la música en el cerebro. Siendo reconocida y avalada por la World Federation for Neurorehabilitation, la musicoterapia neurológica es utilizada como intervención no-farmacológica y no-invasiva para tratar a pacientes con trastornos neurológicos que presentan disfunciones cognitivas, motoras, y/o del lenguaje. Este artículo busca dar a conocer a esta disciplina como un método efectivo y basado en evidencia para tratar los desórdenes neurológicos.

Palabras clave: Neurorehabilitación, musicoterapia neurológica, trastornos neurológicos, trastornos cognitivos, trastornos motores, trastornos del lenguaje, neurociencia.

Abstract

Neurologic music therapy (NMT) is being implemented in hospitals and neurorehabilitation facilities around the world, thanks to the abundant neuroscience research and to the growing interest in the effects of music on the brain. Recognized and endorsed by the World Federation for Neurorehabilitation, neurologic music therapy is utilized as a non-pharmacological, non-invasive intervention to treat patients with neurologic disease that present cognitive, motor, and/or language impairments. This article aspires to introduce this discipline as an effective, evidence-based method of treatment for neurologic disease.

Keywords: Neurorehabilitation, neurologic music therapy, neurologic disorders, cognitive impairment, motor impairment, language impairment, neuroscience

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

La música ha sido estudiada a lo largo de la historia como un componente fundamental en el desarrollo de las civilizaciones. En ciertas culturas, la música formaba parte de las ceremonias religiosas y de las sanaciones de los enfermos, de manera que el músico o sanador llevaba un cargo importante en su jerarquía. En la antigua Grecia, la música era contemplada como una fuerza que trascendía el pensamiento, las emociones, y la salud física. Junto con el avance en los conocimientos sobre anatomía, fisiología, y medicina, la música empezó a ser incorporada en los tratamientos para la depresión y para mejorar la salud emocional. Para fines del siglo XVIII, la música ya no sería utilizada de manera religiosa o espiritual, sino que sería recomendada por ciertos médicos que veían los tratamientos desde un punto de vista holístico o multidisciplinario. En 1790, las primeras publicaciones sobre el uso de la música de forma medicinal presentaron los conceptos básicos que

luego servirían como los cimientos para la consolidación de la musicoterapia. Sin embargo, no fue hasta fines de la Segunda Guerra Mundial que se empezó a reconocer el valor de la musicoterapia como tratamiento, sirviendo para rehabilitar la salud física y mental de los soldados que retornaban a los Estados Unidos.¹

Hoy en día, la musicoterapia es una profesión de la salud que se dirige a un amplio espectro de necesidades físicas, emocionales, cognitivas, y sociales en individuos de todas las edades. Existen organizaciones internacionales que se encargan de mantener y mejorar los estándares de práctica del musicoterapeuta, así como de publicar los más recientes descubrimientos y estudios clínicos relacionados a los beneficios de este tratamiento. Es común encontrar musicoterapeutas en una variedad de instituciones de la salud, centros educativos, centros geriátricos, hogares para personas con discapacidades, prisiones, instituciones psiquiátricas, entre otros. Dependiendo de su especialización,

el musicoterapeuta posee la capacidad para diseñar un plan individual de tratamiento que se adapte a las necesidades de cada paciente o población clínica.

Principios de la Musicoterapia Neurológica

La musicoterapia neurológica (NMT) fue desarrollada por la Academy of Neurologic Music Therapy y es una de las ramas de la musicoterapia con mayor número de publicaciones en revistas científicas. Es considerada una parte importante del tratamiento de las lesiones neurológicas. Se caracteriza por la aplicación de intervenciones musicales estandarizadas e individualizadas sobre las disfunciones cognitivas, motoras, y del lenguaje que resultan de lesiones o condiciones neurológicas. Para practicar NMT, el musicoterapeuta debe completar una certificación del Academy of Neurologic Music Therapy, que profundiza en conocimientos adicionales sobre neuroanatomía, neurofisiología, neuropatología, neurociencias, trastornos cognitivos, motores, y del lenguaje, y neurorrehabilitación.

La NMT tiene cuatro pilares o principios teóricos, que a su vez parten de importantes descubrimientos neurocientíficos por académicos como Isabel Peretz, Robert Zatorre, Gottfried Schlaug, Eckart Altenmüller, Michael Thaut, entre otros. Estos indican que:

1. La música es una de las pocas actividades que provocan una activación casi global del cerebro, estimulando la interacción neuronal entre ambos hemisferios. Antiguamente se pensaba que el cerebro contaba con un centro de procesamiento musical, dedicado a cada uno de los elementos de la música. Se profundizaba en la dicotomía izquierda-derecha de la organización cerebral, argumentando que la música era propia del hemisferio derecho, así como el lenguaje del izquierdo. Desde hace aproximadamente 30 años, estas teorías fueron disputadas por estudios de neuroimagen que demostraban la activación de diversas estructuras cerebrales involucradas en la percepción de cada elemento musical, variando, incluso, según la actividad musical realizada. Estas estructuras incluyen la corteza sensorial auditiva, el sistema límbico, la corteza prefrontal, lóbulos temporales, áreas de Broca y Wernicke, corteza motora y cerebelo, entre otras.² Otro estudio corrobora la participación de estas estructuras cerebrales en las actividades musicales y sugiere que existe una jerarquía de procesamiento de los elementos de la música. Warren explica que el flujo de procesamiento musical empieza en la corteza auditiva primaria, plano temporal, y giro temporal superior, estructuras involucradas en la percepción y reconocimiento de la melodía, el ritmo, timbre, e intervalos de una pieza. El flujo continúa ramificándose en el sistema límbico e ínsula, responsables por el reconocimiento de emociones, el lóbulo parietal, el cual procesa la ubicación espacial del estímulo e información verbal, y lóbulo frontal, el

cual responde mediante cambios en el comportamiento y las emociones.³

2. Realizar actividades musicales facilita la neuroplasticidad. Estudios longitudinales han revelado diferencias estructurales que se encuentran entre grupos de músicos entrenados versus músicos aficionados y personas que no realizan actividades musicales.⁴ En uno de los primeros estudios sobre estas diferencias, se reportó un mayor volumen en el cuerpo caloso anterior de los músicos con entrenamiento temprano en comparación con músicos con entrenamiento a partir de los 7 años y personas que no realizan actividades musicales⁵ (ver figura 1). Cuando examinaron la corteza motora, una similar diferencia en volumen pudo ser observada en el surco central de los músicos entrenados, cuya profundidad era más notoria en el hemisferio no-dominante, posiblemente debido a la práctica de tareas de motricidad fina.⁶ Asimismo, la repetición de las intervenciones musicales en la NMT puede facilitar el reentrenamiento y la integración de las áreas lesionadas del cerebro, así como también la formación de nuevas conexiones neuronales, ayudando a pacientes a recuperar funciones perdidas o afectadas.⁷
3. Existen circuitos neuronales compartidos entre funciones musicales y funciones de la vida cotidiana. Las interacciones de las regiones auditivas y motoras del cerebro son igual de importantes para el aprendizaje de la música y el del lenguaje, por ejemplo. Ambas tareas involucran la asociación de sonidos y la coordinación motora en distintas áreas. Estudios de neuroimagen han señalado la activación de las mismas áreas de lenguaje (Broca y Wernicke) tanto al hablar como al cantar, con la diferencia de que cantar involucra adi-

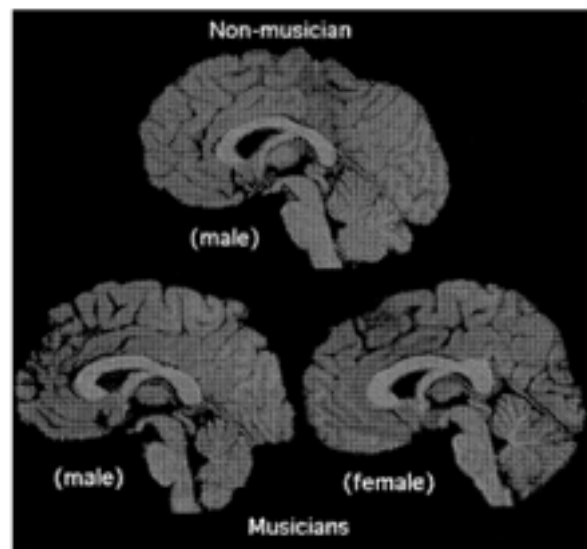


Figura 1. Tests post-hoc revelaron una diferencia significativa en el cuerpo caloso de músicos entrenados y personas que no realizan actividades musicales.⁸

cionalmente ciertas áreas homólogas del hemisferio derecho, que se cree, son responsables del componente melódico.⁹ También, utilizamos los mismos mecanismos de procesamiento para la percepción rítmica como para el planeamiento motor. La percepción y reproducción del ritmo de una canción producen activación de los núcleos de la base (o ganglios basales). Incluso, por medio de resonancia magnética funcional (fMRI), Grahn y Rowe observaron que el putamen respondía de manera única a diferentes secuencias rítmicas.¹⁰ Esto nos indica que por medio de la música podemos acceder a funciones no-musicales que han sido afectadas por una lesión o accidente cerebral.

4. La sincronización rítmica o actividad coordinada de neuronas auditivas y de neuronas motoras (o “entrainment” en inglés), demuestra que la estimulación auditiva prepara al sistema motor y facilita la calidad y ejecución de los movimientos. Esto sucede porque el ritmo, como estímulo auditivo, crea una plataforma temporal sobre la cual el cerebro se vuelve capaz de

anticipar cada pulsación y programar los movimientos necesarios.¹¹ Esto indica que el cerebro tiene un mecanismo “feedforward” o de respuesta anticipada. En pacientes con Parkinson y con otros tipos de lesiones cerebrales, este principio es aplicado en forma de ejercicios rítmicos, tanto para la rehabilitación de las extremidades, como para la rehabilitación del lenguaje.

NMT en la Rehabilitación Cognitiva

Según la Academy of Neurologic Music Therapy, la rehabilitación cognitiva abarca las funciones de atención-percepción, memoria, función ejecutiva, y comportamiento psicosocial. Existen nueve intervenciones dirigidas hacia estos objetivos y cada una puede ser aplicada y adaptada incluso en pacientes con estados alterados de conciencia (ver Tabla 1). Musical Sensory Orientation Training (MSOT) es una intervención cuyo principal mecanismo es el procesamiento de información auditiva y la recuperación de datos autobiográficos. Fue diseñada para pacientes en estado de coma, estado vegetativo, o estado de mínima concien-

Tabla 1. Intervenciones de la NMT para la Cognición.

Intervención	Descripción	Patologías
Musical Sensory Orientation Training (MSOT)	El uso de la música, en vivo o pregrabada, para estimular la recuperación de estados de alerta y facilitar la orientación de tiempo, lugar, y persona, el mantenimiento de la atención y la cantidad de respuestas.	Desórdenes de la conciencia: estado de coma, estado vegetativo, y estado de mínima conciencia.
Auditory Perception Training (APT)	El uso de ejercicios musicales para discriminar e identificar los diferentes componentes del sonido, como el tempo, duración, timbre, tono, ritmo, entre otros. Integración de otras modalidades sensoriales como elementos visuales, táctiles, y kinestésicos también pueden ser utilizados.	Desórdenes del desarrollo, problemas de audición, Desorden de Procesamiento Auditivo Central, trauma craneoencefálico, ACV.
Musical Attention Control Training (MACT)	Participación activa o pasiva de ejercicios musicales en donde los elementos musicales representan diferentes respuestas para practicar las funciones de la atención sostenida, selectiva, dividida, y alterna.	Trauma craneoencefálico, demencias, trastornos del espectro autista, ACV, deterioro cognitivo.
Musical Neglect Training (MNT)	Involucra el uso de instrumentos en una configuración espacial específica para enfocar la atención en el campo visual desatendido o ignorado.	Heminegligencia Visoespacial
Musical Executive Function Training (MEFT)	El uso de improvisación y ejercicios de composición individuales o grupales para practicar habilidades de la función ejecutiva como la organización, resolución de conflictos, razonamiento, entre otros.	Déficits de atención, trauma craneoencefálico, ACV, y desórdenes del comportamiento.
Musical Mnemonics Training (MMT)	Ejercicios musicales para la recuperación y decodificación de memorias. Involucra la repetición de sonidos o palabras cantadas que pueden ser utilizados para trabajar funciones de memoria ecoica, o de corto a largo plazo.	Trauma craneoencefálico, Enfermedad de Parkinson, tumor cerebral, anoxia, ACV, deterioro cognitivo.
Musical Echoic Memory Training (MEMT)	Se utiliza el sonido para fortalecer la retención inmediata de información auditiva hasta que pueda ser procesada de forma más elaborada en la memoria de trabajo.	Desorden de memoria auditiva, ACV, trauma craneoencefálico, implante coclear, desórdenes del lenguaje, trastornos del espectro autista, y demencias.
Associative Mood and Memory Training (AMMT)	Involucra técnicas musicales para invocar estados anímicos específicos y acceder a funciones de la memoria por medio de asociaciones. Es utilizada también para la redirección de estados anímicos en casos de depresión.	Desórdenes de la memoria, amnesias, demencias, desórdenes del comportamiento.
Music in Psychosocial Training and Counseling (MPC)	Experiencias musicales guiadas, improvisación, y composición para tratar control de emociones, expresión afectiva, coherencia cognitiva, orientación de la realidad, e interacciones sociales apropiadas.	Trastornos del espectro autista, trauma craneoencefálico, demencias, depresión, desórdenes neurológicos, ACV, desórdenes psiquiátricos.

cia, y utiliza información musical familiar para alcanzar la estimulación sensorial, la orientación, y el mantenimiento de vigilia y atención. La música funcionaría como un eje fijo para facilitar al paciente la localización y rastreo de estímulos auditivos. Dentro de la sesión, el musicoterapeuta puede cambiar la ubicación del estímulo auditivo para provocar distintas repuestas en el paciente. Como mencionamos anteriormente, el cerebro posee un mecanismo de respuesta anticipada. Al interrumpir el mecanismo cerebral de repuesta anticipada mediante un cambio repentino en la música, se puede observar las repuestas del paciente a esta “interrupción de expectativa,” las cuales se manifiestan a través de pestañeos, movimiento de cabeza o extremidades, señales de incomodidad por parte del paciente, entre otros.

Otra intervención importante en la rama cognitiva de la NMT es Musical Neglect Training (MNT), que utiliza instrumentos en una configuración espacial específica para atraer la atención hacia el lado desatendido en pacientes con negligencia unilateral. Esta ha sido especialmente prometedora en la rehabilitación neurológica ya que la estimulación musical ha demostrado ser una señal externa más eficiente que otras herramientas sensoriales y cognitivas.¹² Algunos hallazgos sobre la aplicación de esta técnica en pacientes con negligencia unilateral indicaron que los estímulos auditivos familiares pueden facilitar la percepción del lado ignorado. En un estudio que utilizó técnicas de neuroimagen funcional fMRI se observó la activación de la corteza orbitofrontal y del giro cingulado, regiones asociadas a la percepción visoespacial y las emociones, respectivamente. Lo mismo no sucedió durante música no-familiar para el paciente y durante el silencio.¹³ Esta respuesta ha podido ser documentada y replicada en estudios pre/post test utilizando pruebas de cancelación de líneas y dibujo de figuras sencillas.

La NMT también se dirige a las disfunciones de los distintos tipos de atención como la focalizada, selectiva, dividida, alterna, y sostenida. La intervención Musical Attention Control Training (MACT) utiliza ejercicios musicales para reentrenar las habilidades cognitivas que ayudarán al paciente a completar sus actividades cotidianas. En esta intervención, es común que el paciente deba tocar un instrumento al escuchar una señal establecida previamente por el musicoterapeuta, alternar entre dos o más instrumentos, tocar un instrumento mientras se atiende a cambios que realice el musicoterapeuta, y en caso de sesiones grupales, dividir la atención hacia lo que hacen los distintos miembros del grupo. La música, siendo una experiencia multisensorial, activa mecanismos asociados a la atención en ambos hemisferios, ya que fortalece las habilidades visoespaciales, refuerza la percepción y discriminación auditiva, y brinda estructura y regularidad temporal.¹⁴

Musical Mnemonics Training (MMT) o “entrenamiento musical-mnemónico” utiliza a la música como herramienta mnemónica para facilitar la recuperación o la

formación de memorias no-musicales, organizando la información dentro de rimas, versos, o canciones que contienen estructuras y melodías simples de recordar. Mediante estudios con técnicas de electroencefalografía (EEG) Peterson y Thaut encontraron que la música activa las conexiones en el lóbulo frontal utilizadas en el aprendizaje verbal.¹⁵ En otro estudio por Rubin y Wallace se analizaron los efectos de la melodía y ritmo en la habilidad para recuperar información verbal, considerando a estos dos elementos como plataformas adicionales que facilitan la preservación de la información. Encontraron que la melodía y el ritmo superan a las presentaciones orales en la recuperación de las ideas presentadas.¹⁶ La música también ha demostrado ser una eficiente herramienta mnemónica en pacientes con Alzheimer, esclerosis múltiple, y otras condiciones que conllevan trastornos cognitivos. Ha sido verificado mediante estudios y la aplicación clínica, que cantar mejora la memoria para nombres de objetos o personas y la información verbal en general.¹⁷ Thaut y colegas trabajaron con pacientes con esclerosis múltiple en tareas de recuerdo de listas de palabras y encontró que cuando estas eran presentadas con melodías cantadas, los pacientes las podían recordar de manera más precisa.¹⁸ El ritmo, en cambio, ha demostrado mejorar la memoria de trabajo, especialmente para la retención y recuperación de dígitos.¹⁹

NMT en la Rehabilitación del Lenguaje

Una de las áreas más estudiadas en la neurociencia de la música es la relación entre la música y el lenguaje. Dadas las similitudes entre cantar y hablar y en los correlatos neuronales de ambas actividades, los neurocientíficos han examinado el uso de la música para tratar déficits motores en el lenguaje, así como también alteraciones de prosodia, fluidez, fonación, coordinación respiratoria, e inteligibilidad que resultan de los trastornos neurológicos. La musicoterapia neurológica cuenta con ocho intervenciones dedicadas a la rehabilitación del lenguaje (ver Tabla 2). Una de las intervenciones más ampliamente utilizadas en la neurorrehabilitación es la Melodic Intonation Therapy (MIT), desarrollada inicialmente para su aplicación en la terapia del lenguaje, y luego explorada más profundamente por la musicoterapia neurológica. Esta emplea elementos melódicos y rítmicos a palabras o frases para asistir en la recuperación del lenguaje en pacientes con afasia de Broca. En esta intervención, el terapeuta empieza tarareando repetidas veces una melodía corta y luego da la señal para que el paciente la repita también, mientras realizan un movimiento rítmico de la mano derecha. El siguiente paso es incorporar la frase que calza sobre esa melodía, para que el paciente la repita. Una vez que la frase se vuelve fluida e inteligible, el terapeuta se retira y deja al paciente repetirla sola, todavía asistiéndolo con el movimiento de la mano derecha. Varios estudios han expuesto signos de neuroplasticidad provocada por MIT, al notar la extensión de

Tabla 2. Intervenciones de la NMT para el Lenguaje.

Intervención	Descripción	Patologías
Melodic Intonation Therapy (MIT)	Técnica que utiliza los elementos rítmicos y melódicos en la entonación de palabras y frases para asistir en la recuperación del lenguaje.	Afasia expresiva o de Broca
Musical Speech Stimulation (MUSTIM)	Utiliza materiales musicales tales como canciones, rimas, cantos, y frases musicales para estimular el lenguaje prosódico y facilitar la producción automática del lenguaje.	Afasia expresiva o de Broca, trauma craneoencefálico, ACV, demencias, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson
Rhythmic Speech Cuing (RSC)	Aplicación de ejercicios rítmicos para el control de la velocidad de producción del lenguaje, fluidez, articulación, inteligibilidad, y otros factores.	Disartria, Enfermedad de Parkinson, trauma craneoencefálico, ACV
Oral Motor and Respiratory Exercises (OMREX)	Materiales musicales y ejercicios mediante vocalización e instrumentos de viento son utilizados para mejorar el control de la articulación, coordinación respiratoria, y funciones del aparato vocal.	Trauma craneoencefálico, ACV, disartria, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, distrofia muscular, síndrome de Down, COPD, enfisema.
Vocal Intonation Therapy	El uso de ejercicios vocales para entrenar, mantener, desarrollar, y rehabilitar aspectos del control de la voz que son afectados por anomalías estructurales, neurológicas, fisiológicas o funcionales.	Desórdenes congénitos, envejecimiento, Enfermedad de Parkinson, parálisis cerebral, ACV, trauma craneoencefálico.
Therapeutic Singing (TS)	Actividades o ejercicios vocales que se dirigen a una variedad de objetivos en las áreas de articulación, lenguaje, control respiratorio, y fortalecimiento de la capacidad vocal.	ACV, trauma craneoencefálico, Enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, entre otros.
Developmental Speech and Language Training Through Music (DSLTM)	Experiencias musicales para estimular la producción y desarrollo del lenguaje a través del canto, los instrumentos musicales, y la combinación de lenguaje y movimiento.	Desórdenes del desarrollo, trastornos del espectro autista, parálisis cerebral, disfunciones del lenguaje, apraxia, discapacidad intelectual.
Symbolic Communication Training Through Music (SYCOM)	Ejercicios musicales para la estimulación y el uso apropiado de comportamientos de la comunicación, pragmatismos, gestos, y expresión emocional a través de un sistema de comunicación "no-verbal".	Pérdida completa del lenguaje por ACV, trauma craneoencefálico, desórdenes del desarrollo, y trastornos neurológicos.

circuitos neuronales del lenguaje lesionados en el hemisferio izquierdo hacia las áreas homólogas del lenguaje en el hemisferio derecho²⁰ (ver figura 2). Este desplazamiento hemisférico podría darse gracias al componente melódico adicional, el cual es procesado principalmente por el hemisferio derecho.²¹ A esto también contribuye el componente rítmico de esta técnica, el cual se aplica en la distribución silábica de la frase y en el movimiento rítmico de la mano derecha. Como fue mencionado anteriormente, la sincronización de las neuronas motoras y auditivas o “entrainment” sucede cada vez que el cerebro detecta una estructura rítmica, y este mismo principio se da en la rehabilitación del lenguaje mediante MIT. La regulación del fraseo y la sincronización rítmica de las sílabas con el movimiento de la mano derecha activan predominantemente circuitos en las regiones auditivas, prefrontales, y parietales del hemisferio derecho.²²

Otra técnica similar a MIT es Rhythmic Speech Cuing (RSC), utilizada para mejorar características temporales del lenguaje, como la fluidez, la articulación, tiempos de pausa, e inteligibilidad. En RSC, el paciente habla sobre un estímulo rítmico cuya fuente puede ser un metrónomo, un patrón tocado en un instrumento de percusión por el musicoterapeuta, o una pieza musical más compleja. De-

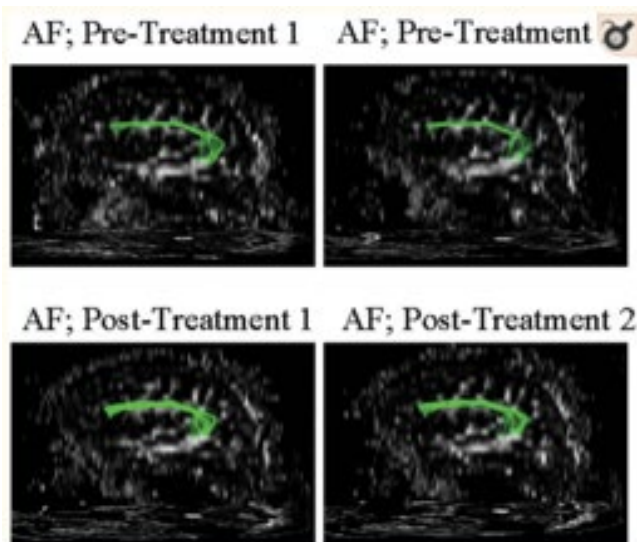


Figura 2. Fascículo Arqueado derecho de un paciente afásico en dos scans previos al tratamiento con Melodic Intonation Therapy y dos scans posteriores a 75 sesiones de tratamiento. Existe una diferencia entre número y volumen de fibras comparando pre y post tratamiento.²⁰

Tabla 3. Intervenciones de la NMT para la Función Motora.

Intervención	Descripción	Patologías
Rhythmic Auditory Stimulation (RAS)	El uso del componente rítmico de la música para facilitar la rehabilitación, desarrollo, y mantenimiento de los mecanismos de la marcha.	Enfermedad de Parkinson, ACV, trauma craneoencefálico, esclerosis múltiple, parálisis cerebral, y pacientes ortopédicos.
Patterned Sensory Enhancement (PSE)	El uso de los elementos rítmicos de la música como ritmo, melodía, armonía, y dinámicas para proporcionar señales temporales y espaciales que facilitan la recuperación de los movimientos funcionales de las actividades cotidianas.	Enfermedad de Parkinson, ACV, trauma craneoencefálico, esclerosis múltiple, parálisis cerebral, y pacientes ortopédicos.
Therapeutical Instrumental Music Performance (TIMP)	Rehabilitación motora a través de instrumentos musicales para ejercitar los patrones normales del movimiento.	Trauma craneoencefálico, lesiones medulares, daño cerebral por hipoxia, ACV, spina bífida, parálisis cerebral, desórdenes motores.

pendiendo del déficit que se quiera corregir, el paciente deberá recitar cada sílaba o cada agrupación de sílabas para sincronizar la frase con el ritmo. Para esto, el musicoterapeuta deberá evaluar la velocidad del habla del paciente, así como también su fluidez y tiempos de pausa para poder adaptar la intervención. El diagnóstico más comúnmente referido al tratamiento con RSC es la disartria, presente en condiciones como el Parkinson, esclerosis múltiple, trauma craneoencefálico, y enfermedades neurodegenerativas.

Musical Speech Stimulation (MUSTIM) es una intervención que se aprovecha del “lenguaje automático” para el tratamiento de personas con afasia expresiva severa, afasia progresiva primaria, o déficits del lenguaje asociados con las demencias. Estos ejercicios estimulan la iniciación espontánea de lenguaje funcional, mediante frases o palabras cantadas. Straube y colegas (2008) encontraron que cantar estimula la producción del lenguaje, posiblemente gracias a la asociación de la melodía y frase a la memoria a largo plazo.²³ Los resultados de otro estudio por Ozdemir (2006) sugirieron que existe una activación del hemisferio derecho, precisamente del giro temporal superior y el giro frontal inferior durante el canto de las frases.²⁴ Esto pudiera explicar la razón por la cual algunos pacientes con afasia expresiva causada por lesiones en el hemisferio izquierdo pueden cantar la letra una canción, pero no pueden hablar las mismas palabras.

Dentro de la rehabilitación del lenguaje, también encontramos las técnicas diseñadas para el ejercicio, mantenimiento, y control de la voz, el cual es a menudo afectado por anomalías de origen anatómico, fisiológico, neurológico, y hasta psicológico. En este ámbito encontramos la técnica Vocal Intonation Therapy (VIT), que trata aspectos del control de la voz como timbre, afinación, inflexión, coordinación respiratoria, y dinámicas. Ya que cantar y hablar utilizan los mismos mecanismos para la producción del sonido, los ejercicios utilizados en esta técnica mejoran el funcionamiento de la laringe y la vibración de las cuerdas vocales, lo cual a largo plazo contribuye a la fonación y el

rango de la voz. Cantar, incluso, requiere un nivel más alto de control vocal que hablar, ya que estimula simultáneamente la musculatura asociada a la respiración, fonación, articulación, dinámica, y resonancia de la voz.²⁵

NMT y la Rehabilitación Motora

Tradicionalmente, se han dedicado más estudios neurocientíficos a las habilidades visoespaciales y la propiocepción como elementos fundamentales del control y planeamiento motor. No fue hasta hace aproximadamente dos décadas que se empezó a investigar el rol del sistema auditivo y la sincronización rítmica o “entrainment” en el control de los movimientos. Un hallazgo frecuente durante este período en el estudio de los efectos de la música sobre el cerebro es la sincronización del sistema motor con el auditivo. Algunos de los primeros estudios sobre el tema expusieron evidencia de activación muscular mediante los circuitos reticulospinales en respuesta a señales auditivas y patrones rítmicos.^{26,27} Actualmente, se ha determinado que el sistema auditivo tiene abundantes conexiones con centros motores distribuidos en el tallo cerebral y a nivel medular, cortical, y subcortical.^{28,29} Estos descubrimientos sirvieron como base para el desarrollo de técnicas de rehabilitación motora como Rhythmic Auditory Stimulation (RAS), Patterned Sensory Enhancement (PSE), y Therapeutical Instrumental Musical Performance (TIMP) (ver Tabla 3).

Rhythmic Auditory Stimulation es la técnica mediante la cual se utiliza estímulos auditivos con estructura rítmica para rehabilitar los diferentes aspectos de la marcha de un paciente con Parkinson, trauma craneoencefálico, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, y otros trastornos neurológicos que deterioran el sistema motor. En esta intervención, el musicoterapeuta evalúa la iniciación, coordinación, longitud de los pasos, balance, velocidad, uniformidad, y otros aspectos de la marcha, y determina un tempo específico a las necesidades del paciente para la aplicación del estímulo auditivo. Para este,

se puede utilizar un metrónomo o un instrumento musical portable como la guitarra, marcando las pulsaciones de acuerdo al tempo. Si incrementar la velocidad de la marcha es uno de los objetivos del musicoterapeuta, el tempo del estímulo irá aumentando paulatinamente hasta alcanzar la velocidad adecuada. La ventaja de utilizar un instrumento musical versus un metrónomo o música pre-grabada, es que se pueden realizar ajustes como este en tiempo real, teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente, las cuales pueden ir cambiando a lo largo de la sesión. En pacientes con Parkinson, este tipo de estimulación auditiva tiene un importante efecto sobre los episodios de congelamiento, reduciendo considerablemente su duración y frecuencia. Este efecto está estrechamente ligado a la sincronización o “entrainment”, ya que el estímulo auditivo funciona como una señal temporal externa que domina la función deteriorada de los ganglios basales.³⁰

Las técnicas de Patterned Sensory Enhancement (PSE) y Therapeutical Instrumental Musical Performance (TIMP) fueron diseñadas para fortalecer los movimientos de las extremidades, los cuales no son rítmicos por naturaleza, por medio de señales auditivas con elementos rítmicos, armónicos, y melódicos. Nuevamente, la música aporta plataformas temporales, espaciales, y dinámicas a movimientos que reflejan los movimientos funcionales de las actividades cotidianas. La diferencia entre ambas técnicas está en la utilización de los instrumentos musicales. Durante PSE, el paciente no necesita estar en contacto con instrumentos musicales, sino que debe guiarse únicamente por los estímulos auditivos que proporciona el musicoterapeuta para realizar los movimientos. Por ejemplo, el musicoterapeuta puede componer un acompañamiento para alternar la flexión de las extremidades superiores, marcando un tipo de acento para estirar y otro tipo de acento para flexionar. También puede utilizarse para ejercicios pre-marcha, como estirar y flexionar cada rodilla siguiendo un patrón rítmico como guía. En la técnica TIMP, el paciente utiliza ciertos instrumentos como el blanco de los movimientos a realizar, por ejemplo, estirar cada extremidad superior para alcanzar un tambor que el musicoterapeuta está sosteniendo. Otro uso de esta técnica es ubicar tambores a cada lado del paciente, de manera que deba cruzar la línea media del cuerpo para tocar cada tambor con el brazo contrario a su ubicación. La ventaja de esta intervención es la retroalimentación auditiva que produce el instrumento al momento de contacto con el paciente. Esto funciona como una confirmación de que el ejercicio ha sido completado, lo cual, en caso de pérdida de sensibilidad de las extremidades, integra los estímulos sensoriales y refuerza la motivación del paciente.

Conclusión

El respaldo de la comunidad neurocientífica hacia la música como método de rehabilitación neurológica ha crecido considerablemente durante la última década. La musicoterapia neurológica, más allá de fortalecer a la musicoterapia como profesión en general, ha aportado con las bases científicas necesarias para desarrollar un tratamiento alternativo que sigue cambiando la vida de millones de personas con trastornos neurológicos alrededor del mundo. Mediante cientos de estudios realizados, se ha determinado que nuestros cerebros están estructural y funcionalmente programados para responder a estímulos rítmicos, armónicos, y melódicos, y que nos podemos aprovechar de estas herramientas para actuar sobre áreas lesionadas que usualmente no responden a otro tipo de estímulo. Adicional a contribuir a la recuperación de las capacidades cognitivas, motoras, y del lenguaje del paciente, se ha comprobado que la NMT produce cambios estructurales y fisiológicos en el cerebro, impulsando la neuroplasticidad y reestructuración de circuitos neuronales.

Los musicoterapeutas han pasado a ser miembros vitales en el equipo multidisciplinario de importantes centros de rehabilitación, e incluso participan en co-tratamientos con otras disciplinas como la fisioterapia, terapia ocupacional, terapia del lenguaje, y terapia recreacional. Esta inclusión también ha conducido a varias asociaciones internacionales de medicina y rehabilitación a crear una división de “arte y neurociencias”, en donde año tras año se presentan nuevos estudios sobre la intersección de estas dos áreas. Gracias a estos avances de la NMT en la comunidad médica, la World Federation of Neurorehabilitation la reconoció como una nueva rama de este campo. Las implicaciones de este reconocimiento son importantes, pues no solo expanden las opciones de tratamiento para personas que sufren de trastornos neurológicos, sino que potencialmente acrecentarán el apoyo de la comunidad académica para continuar estudiando los efectos de la música en la actividad cerebral.

Referencias

1. Davis, W. B., Gfeller, K. E., & Thaut, M. H. (2008). *An Introduction to Music Therapy: Theory and Practice*. Silver Spring, MD: American Music Therapy Association, Inc. Print.
2. Altenmüller, Eckart O. “How Many Music Centers Are In The Brain?” *Annals of the New York Academy of Science* 930 (2001): 273-80. Web.
3. Warren, J. (2008). How does the brain process music? *Clinical Medicine*, 8(1), 32-36. doi:10.7861/clinmedicine.8-1-32
4. Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., & Schlaug, G. (2009). The Effects of Musical Training on Structural Brain Development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 182-186. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04852.x

5. Gaser and Schlaug, Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians. (2013). *Journal of Neuroscience*, 33(36), 14629-14629.
6. Schlaug, G. (2015). Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Progress in Brain Research Music, Neurology, and Neuroscience: Evolution, the Musical Brain, Medical Conditions, and Therapies*, 37-55. doi:10.1016/bs.pbr.2014.11.020
7. Altenmüller, Eckart O. and Schlaug, G. "Neurologic Music Therapy: The Beneficial Effects of Music Making on Neurorehabilitation." *The Acoustical Society of Japan* 34.1 (2013): 5-12. Web.
8. Schlaug, G. (2003). The Brain of Musicians. *The Cognitive Neuroscience of Music*, 366-381. doi:10.1093/acprof:oso/9780198525202.003.0024
9. Schlaug, G., Marchina, S., & Norton, A. (2008). From Singing To Speaking: Why Singing May Lead To Recovery Of Expressive Language Function In Patients With Brocas Aphasia. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*, 25(4), 315-323. doi:10.1525/mp.2008.25.4.315
10. Kirkham, E. (2014). How does the brain process rhythm? *ELife*. Web.
11. Bahrami, S., Thomas, M. A., Bahrami, M., & Naghizadeh, A. (2017). Neurologic Music Therapy to Facilitate Recovery from Complications of Neurologic Diseases. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 08(04). doi:10.21767/2171-6625.1000214
12. Thaut, M. (2010). Neurologic Music Therapy in Cognitive Rehabilitation. *Music Perception* 27:281-285
13. Soto D, Funes MJ, Guzman-Garcia A, Warbick T, Rohhstein P & Humphreys GW. (2009) Pleasant music overcomes the loss of awareness in patients with visual neglect. *Proc Nat Acad Sci*. 2012;106:6011–6016.
14. Soto D, Funes MJ, Guzman-Garcia A, Warbick T, Rohhstein P & Humphreys GW. (2009) Pleasant music overcomes the loss of awareness in patients with visual neglect. *Proc Nat Acad Sci*. 2012;106:6011–6016.
15. Thaut, M. (2005). Temporal Entrainment of Cognitive Functions: Musical Mnemonics Induce Brain Plasticity and Oscillatory Synchrony in Neural Networks Underlying Memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1060(1), 243-254.
16. Wallace, W. T., & Rubin, D. C. (n.d.). "The Wreck of the Old 97": A real event remembered in song. *Remembering Reconsidered*, 283-310. doi:10.1017/cbo9780511664014.012
17. Thaut, M., & Hömberg, V. (2016). *Handbook of neurologic music therapy*. Oxford: Oxford University Press.
18. Thaut, M. H., Peterson, D. A., Sena, K. M., & McIntosh, G. C. (2008). Musical Structure Facilitates Verbal Learning In Multiple Sclerosis. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*, 25(4), 325-330.
19. Silverman, M.J. (2012). Effects of melodic complexity and rhythm on working memory as measured by digit recall performance. *Music and Medicine*, 4, 22-7
20. Schlaug, G., Marchina, S., & Norton, A. (2009). Evidence for Plasticity in White-Matter Tracts of Patients with Chronic Brocas Aphasia Undergoing Intense Intonation-based Speech Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 385-394.
21. Thaut, M., & Hömberg, V. (2016). *Handbook of neurologic music therapy*. Oxford: Oxford University Press.
22. Stephan, K., Thaut, M., Wunderlich, G., Schicks, W., Tian, B., Tellmann, L., . . . Hömberg, V. (2002). Conscious and Subconscious Sensorimotor Synchronization—Prefrontal Cortex and the Influence of Awareness. *NeuroImage*, 15(2), 345-352. doi:10.1006/nimg.2001.0929
23. Straube, T., Schulz, A., Geipel, K., Mentzel, H., & Miltner, W. H. (2008). Dissociation between singing and speaking in expressive aphasia: The role of song familiarity. *Neuropsychologia*, 46(5), 1505-1512. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.008
24. Özdemir, E., Norton, A., & Schlaug, G. (2006). Shared and distinct neural correlates of singing and speaking. *NeuroImage*, 33(2), 628-635. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.013
25. Natke, U., Donath, T. M., & Kalveram, K. T. (2003). Control of voice fundamental frequency in speaking versus singing. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 113(3), 1587-1593.
26. Paltsev, Y. I., and Elner, A. M. (1967). Change in functional state of the segmental apparatus of the spinal cord under the influence of sound stimuli and its role in voluntary movement. *Biophysics* 12, 1219–1226.
27. Rossignol, S., and Melvill Jones, G. (1976). Audiospinal influences in man studied by the H-reflex and its possible role in rhythmic movement synchronized to sound. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 41, 83–92. doi: 10.1016/0013-4694(76)90217-0
28. Koziol, L. F., and Budding, D. E. (2009). *Suncortical Structures and Cognition: Implications for Neuropsychological Assessment*. New York: Springer. doi: 10.1007/978-0-387-84868-6
29. Schmahmann, J. D., and Pandya, D. N. (2009). *Fiber Pathways of the Brain*. Oxford: Oxford University Press.
30. McIntosh, G.M., Brown, S.H., and Rice, R.R. (1997). Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 62, 22-6.

Oxigenación y Flujo Sanguíneo Cerebral, Revisión Comprensiva de la Literatura.

Brain Oxygenation And Cerebral Blood Flow, A Comprehensive Literature Review.

Esteban Ortiz-Prado,^{1,2} Alfredo Banderas León,¹ Luis Unigarro³ y Pablo Santillan⁴

Resumen

Antecedentes: El cerebro es un órgano que tiene una amplia perfusión sanguínea. Muchos factores como la hipoxia, la anestesia, el stress o la presencia de CO₂, iones hidrogeno en sangre arterial pueden modificar el flujo sanguíneo y por ende la oxigenación cerebral. **Objetivos:** El objetivo de esta revisión es analizar la literatura disponible sobre la fisiología del flujo sanguíneo y la oxigenación tisular dentro del cerebro. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica dirigida a la identificación, recuperación y revisión bibliográfica de varios estudios independientes que sean claves dentro de la fisiología cerebral y que nos permitan entender mejor la perfusión y oxigenación cerebral. **Conclusiones:** El flujo sanguíneo cerebral es altamente dependiente de factores tanto internos como externos. Mantener una oxigenación cerebral adecuada es fundamental para garantizar el correcto funcionamiento del cerebro y mantener la homeostasis neuronal. El flujo sanguíneo del cerebro es en promedio de 45-50 ml 100g⁻¹ min⁻¹ y la presión parcial de oxígeno cerebral (PtO₂) tiene un rango entre 20 a 30 mmHg en condiciones normales.

Palabras claves: *Oxigenación, Flujo Sanguíneo Cerebral*

Abstract

Background: The brain is an organ that has a broad blood perfusion. Many factors such as hypoxia, anaesthesia, stress or the presence of CO₂ as well as hydrogen ions within arterial blood, modify cerebral blood flow and tisular perfusion. **Objectives:** The objective of this review is to analyse the available literature about cerebral blood flow and tisular oxygenation. **Methods:** A targeted literature review and specific search was carried out aimed at the identification, recovery and bibliographic review of several independent studies that are key in brain physiology and that allow us to better understand cerebral perfusion and oxygenation. **Conclusions:** Cerebral blood flow is highly dependent on both, internal and external factors. Maintaining adequate cerebral oxygenation is essential to ensure the proper functioning of the brain and maintain neuronal homeostasis. The cerebral blood flow of the brain is on average 45-50 ml/100g/min and the partial pressure of cerebral oxygen (PtO₂) ranges between 20 to 30 mmHg under normal conditions.

Keywords: *Oxygenation, Cerebral Blood Flow*

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

El cerebro, tiene un patrón único de circulación sanguínea que está abastecido directamente por sangre de la aorta, formando un intrincado sistema de arterias (Polígono de Willis) que perfunden todo el tejido cerebral, llevando cerca del 15% del total de la fracción de eyección cardíaca hacia el cerebro.¹ El tejido cerebral representa menos del 2% del total del peso corporal (1.3 – 1.5 kg), sin embargo consume cerca del 20% del oxígeno disponible en el cuerpo.² El cerebro, al ser el órgano que controla todas las

funciones corporales debe tener un sistema de regulación muy riguroso, abasteciéndose de oxígeno continuamente en respuesta a la demanda local inducida por la actividad metabólica, previniendo de esta forma la hipoxia neuronal inclusive durante situaciones de hipovolemia.³ La elevada demanda metabólica del cerebro en condiciones normales requiere un flujo de sangre de alrededor de 45-50 ml 100g⁻¹ min⁻¹ en un rango que va desde 20ml 100g⁻¹ min⁻¹ en la sustancia blanca hasta 70 ml 100g⁻¹ en la sustancia gris.⁴⁻⁸

¹OneHealth Research Group, Facultad de Medicina, Universidad De Las Américas, Quito, Ecuador.

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

³Postgrado de Emergencia y Medicina Crítica, Universidad Central Del Ecuador, Quito, Ecuador.

⁴Postgrado de Anestesiología, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado

One Health Research Group, Universidad de las Américas

Calle de los Colimes y Avenida De los Granados

Quito 170137, Ecuador

Email: e.ortizprado@gmail.com

Teléfono: +593995760693

En circunstancias normales, cuando el flujo sanguíneo cerebral desciende a niveles menores de 18-20 ml 100g-1 min-1, la función eléctrica de las células nerviosas comienza a fallar, despertando los mecanismos intrínsecos de incremento en el flujo sanguíneo cerebral que se encuentra mediado por una vasodilatación reactiva altamente eficaz.^{9,10}

Dentro de los factores fisiológicos que pueden alterar el flujo sanguíneo del cerebro tenemos a la temperatura, la presión arterial, la presión de perfusión cerebral, la presión parcial de Oxígeno arterial (PaO₂), la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), vasoconstrictores como la adrenalina, la viscosidad sanguínea y la actividad simpática y parasimpática del sistema nervioso en general.¹¹⁻¹³

Autorregulación Cerebral

La autorregulación cerebral es un proceso de alta reactividad vascular producido en el cerebro, el mismo que permite el abastecimiento sanguíneo a pesar de los distintos cambios en la presión de perfusión cerebral.¹⁴ La autorregulación cerebral es un mecanismo neuroprotector que ayuda a mantener el flujo de sangre del cerebro cuando existen cambios importantes en el tejido cerebral que requieran de una compensación inmediata. A pesar de que se han descrito múltiples mecanismos miogénicos, neurogénicos y metabólicos, el mecanismo exacto para controlar la respuesta de la autorregulación cerebral no se ha descrito en su totalidad.¹⁵

La tendencia actual es considerar al tono muscular como el responsable absoluto de los cambios reflejos en el músculo liso capilar debido a cambios en la presión transmural, asegurando de esta forma un flujo sanguíneo cerebral adecuado a pesar de las caídas significativas de la presión de perfusión cerebral.¹⁶⁻²²

Presión de Perfusión Cerebral

La presión de perfusión cerebral (PPC) se define como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC) o la presión venosa central de la yugular, cualquiera que sea la mayor de ellas. En circunstancias normales va entre 60 y 150 mmHg y la PIC alrededor de 10mmHg. Estas características le vuelven al cerebro un órgano resistente a cambios importantes de la presión arterial, siendo mayoritariamente indemne a cambios que van por debajo los 60 mmHg.^{23,24} Por otro lado, los cambios bruscos de presión arterial que van por fuera de los límites de la autorregulación, pueden causar un incremento de la perfusión cerebral, aunque incrementos de la PIC disminuirán la presión de perfusión cerebral (figura 1).

Este gráfico representa la autorregulación del flujo cerebral durante los cambios en la presión arterial media. Este flujo se reduce en condiciones de hipotensión extrema y se incrementa cuando existe una hipertensión severa, siempre que la presión ejercida para mover la sangre hacia el cerebro sea menor o mayor respectivamente.

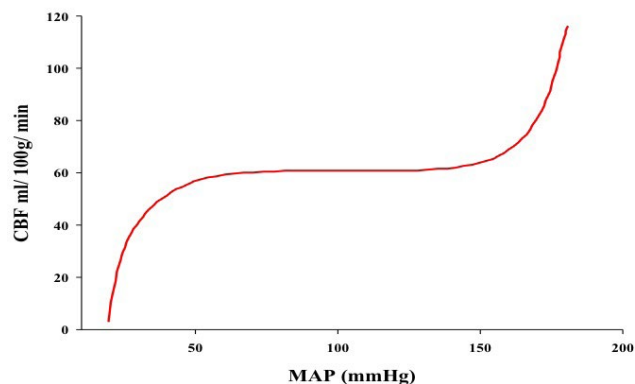


Figura 1. Representación esquemática de la autorregulación del flujo sanguíneo del cerebro, elaborado por el Autor. CBF= Cerebral Blood Flow MAP= Mean Arterial Pressure.

En condiciones patológicas, cuando la presión de perfusión hacia el cerebro es disminuida (hipotensión severa o trauma cerebral) el flujo cerebral cae inicialmente, a los pocos minutos regresa a los niveles normales.²⁵ Los factores que provocan este incremento local del flujo sanguíneo cerebral están regulados por factores metabólicos, miogénicos y endoteliales, produciendo vasodilatación a pesar de la reducción de las resistencias vasculares periféricas.²⁶⁻²⁸

Uno de los análisis más importantes sobre el tema viene por parte de Lang y su grupo en el año 2003.²⁰ Lang et al demostró que la aparente relación de autorregulación entre la presión de perfusión cerebral y la PtO₂ tienen un rol muy importante para la regulación de la vasodilatación cerebral, probablemente debido al incremento de la adenosina.^{29,30,31} así como de otros metabolitos endoteliales.³²⁻³⁵

En los pacientes que han tenido algún tipo de daño o trauma cerebral, valores inferiores a 70 mmHg de presión de perfusión cerebral se asocian con un peor pronóstico en comparación con pacientes que tienen una presión de perfusión cerebral mayor.³⁶⁻³⁹ Durante la hipotensión moderada, a pesar de la estimulación de los baroreceptores periféricos, excelentes auto reguladores, el flujo de sangre hacia el cerebro no disminuye significativamente hasta que la presión arterial media sea reducida a niveles críticos (< a 60 mmHg) y los mecanismos auto-reguladores comienzan a fallar.^{19,40}

El equilibrio adecuado entre la perfusión cerebral, presión arterial media y la presión intracraneal asegura un suministro adecuado de oxígeno a los tejidos hasta que se llegue a un límite crítico definido como sería uno menor a 50 mmHg.^{36-39,41}

Factores que Afectan el Flujo Cerebral

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es heterogéneo y dinámico, muchos factores locales se encuentran involucrados en la regulación y autorregulación de este. La demanda de sustratos que requiere el cerebro, en especial

el oxígeno y la glucosa debe ser siempre abastecida, ya que el cerebro es virtualmente un tejido aerobio obligado. Esta dependencia hace que muchos factores coexistan para asegurar una adecuada oferta de nutrientes, principalmente son factores químicos (metabólicos), miogénicos y neurogénicos.⁴²⁻⁴⁷

Tasa Metabólica del Cerebro

Un incremento en la tasa metabólica del cerebro (TMC) está asociada con cambios en el flujo sanguíneo cerebral local (FSC) en relación a la demanda de oxígeno.^{6,48-50} A pesar de que existe mucha evidencia sobre los mecanismos existentes de regulación cerebral y su relación con el metabolismo neuronal, la relación directa entre el flujo cerebral y el consumo de oxígeno aun no han sido bien definidos. En un esfuerzo por resumir la evidencia mas representativa disponible sobre el metabolismo celular del cerebro sugiere que los productos químicos locales cerebrales que son liberados en respuesta al incremento de la actividad neuronal son los que están involucrados en la regulación del tono vascular local y por ende el abastecimiento absoluto de sangre oxigenada.^{40,51,44} Los factores principales involucrados en la regulación local del FSC son el potasio (K⁺), el hidrógeno (H⁺), el lactato, la adenosina, el adenosin-trifosfato (ATP) y la gran parte de los factores endoteliales producidos en respuesta a varios estímulos entre los que se incluyen al tromboxano A2, la endotelina, los factores de relajación derivados del endotelio y NO.^{9,40,46}

La temperatura y su Relación con el Flujo Sanguíneo Cerebral

Uno de los factores mejor conocidos y estudiados sobre la regulación del flujo sanguíneo cerebral es la temperatura tisular. Los efectos de la temperatura del cuerpo sobre el FSC cambian la demanda metabólica del tejido cerebral. La tasa metabólica del cerebro disminuye significativamente cuando cae la temperatura cerebral.⁵²⁻⁵⁹ La hipotermia disminuye la tasa de uso de energía asociada con el mantenimiento de la integridad celular tanto en la función electrofisiológica como con el componente basal.⁶⁰⁻⁶² Los efectos de la hipotermia moderada en la oxigenación del cerebro han sido utilizados como un mecanismo protector contra la hipoxia severa o el daño neurológico en varios tipos de pacientes entre los cuales están aquellos con trauma craneo encefálico, ahogamiento, cirugías prolongadas, entre otros.^{53,55,56,63,62}

En contraposición a la baja de temperatura, la hipotermia tiene un efecto contrario en el FSC cuando la temperatura cerebral se mantiene entre los 37° C y 42° C.^{57,64,65} El gasto metabólico de las células neuronales aumenta, incrementando la demanda de oxígeno y glucosa, disminuyendo la oxigenación tisular de oxígeno (PtO₂).⁶⁶

La Presión Parcial de Oxígeno Arterial y su Relación con el Flujo Sanguíneo Cerebral

Cuando el oxígeno disminuye en su vía desde la atmósfera hasta la mitocondria gracias a un gradiente de presión bien conocido, el oxígeno y la presión que le ayuda a atravesar las distintas barreras van perdiendo fuerza, desde 104 mmHg en los alveolos pulmonares, hasta 1 mmHg en la mitocondria.^{67,68} Cuando la presión de oxígeno en sangre arterial es mayor a los 60 mmHg (presión parcial de oxígeno arterial, PaO₂) tiene muy poca influencia sobre el FSC, sin embargo, cuando la PaO₂ llega a valores inferiores a 60 mmHg, se puede observar de manera significativa una respuesta marcada en el flujo sanguíneo cerebral, aumentando el diámetro vascular y de esta forma la oxigenación tisular compensatoria.⁶⁹⁻⁷¹ Cuando la PaO₂ es reducida de manera severa a 25 mmHg o menos, hay un incremento del FSC muy marcado, aunque este nunca supera el estímulo ocasionado por el aumento de la presión parcial del dióxido de carbono PaCO₂.¹¹

Dentro de los estímulos principales que ocasionan un aumento de la vasodilatación cerebral tenemos a la hipoxia, la hipercapnia y la acidosis. A pesar de conocer los mecanismos mediadores de la vasodilatación cerebral durante la hipoxia, su regulación exógena no se conoce en su totalidad, sin embargo, se hipotetiza que esta reactividad vascular nace también de estímulos neurogénicos iniciados por quimiorreceptores centrales y periféricos al igual que sustancias humorales como el NO, la adenosina, los canales de potasio, la sustancia P y las prostaglandinas.^{70,72,73}

Presión Arterial de Dióxido de Carbono (Paco2) y Su Relación con el Flujo Sanguíneo Cerebral

La presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) probablemente es el estímulo más sensible y fuerte a nivel cerebral que regula el flujo sanguíneo cerebral (FSC). El dióxido de carbono (CO₂) es un vasodilatador potente que incrementa el FSC en estados de hipercapnia y reduce el flujo sanguíneo del cerebro en estados de hipocapnia.⁷⁴

Durante la exposición a la altura, los quimiorreceptores centrales y periféricos son estimulados por la reducción de la PaO₂, generando una hiperventilación marcada como respuesta a la hipoxia sistémica. La hiperventilación consecuente causa una disminución en la PaCO₂. Por lo tanto, la regulación del FSC esta mediada por el balance entre una baja PaO₂ (estímulo vasodilatador) y una baja PaCO₂ (estímulo vasoconstrictor) causados ambos por la hiperventilación.⁷⁵ Durante la hipercapnia el FSC incrementa en 4% aproximadamente por cada 1 mmHg que aumenta de PaCO₂ (hasta 10-20 mmHg sobre el rango normal), mientras que en la hipocapnia, el FSC disminuye en 2% aproximadamente por cada 1 mmHg que cae de la PaCO₂.⁷⁶

Respuesta a la Hipoxia por Parte del Flujo Sanguíneo Cerebral

El mecanismo por el cual el FSC se ajusta a la hipoxia, especialmente a la hipoxia hipobárica es complejo y depende de la gravedad de la hipoxia, así como de la sensibilidad propia del tejido cerebral a cambios en la PaO₂ y PaCO₂.⁷⁰

Un análisis muy acertado sobre el tema fue publicado hace más de 10 años por Brugniaux et al.⁷⁰ El y su grupo analizaron cuáles eran los cambios presentados durante la exposición a la altura en relación con la circulación cerebral y por una baja PaO₂ y una baja PCO₂.⁷⁰

La magnitud de los cambios en el FSC durante la hipoxia está relacionado en parte debido a estos mecanismos compensatorios:

1. respuesta hipóxica ventilatoria (HVR)
2. respuesta hipercápnica ventilatoria (HCVR)
3. vasodilatación cerebral post hipoxia
4. vasoconstricción debido a la hiperventilación y la consiguiente hipocapnia.⁷⁰

Después de varios minutos e inclusive horas post-hipoxia, el FSC incrementa al doble a pesar de la hipocapnia continua que se puede presentar.^{78,78,7} En este sentido, es importante entender la dinámica entre el FCS y la hipoxia aguda como desencadenante de hiperactividad cerebral compensatoria.

Flujo Sanguíneo Cerebral en Respuesta a la Hipoxia Crónica

Unas semanas después de la exposición prolongada a la hipoxia, el flujo sanguíneo cerebral comienza su retorno hacia los niveles basales, dejando a otros mecanismos con la función compensatoria de mejorar la oxigenación cerebral.^{79,80,81} Uno de estos mecanismos es el de la aclimatación post-hipoxia, proceso que ocurre en respuesta a los niveles bajos de PaO₂ y que incluye principalmente a la poliglobulia compensatoria y al aumento del número de vasos sanguíneos, proceso conocido como angiogénesis.^{66,82} La eritropoyesis, mecanismo fisiológico que incentiva la producción de más glóbulos rojos en el plasma y que se da en respuesta a la hipoxia ventilatoria crónica^{83,84} se evidencia principalmente entre los 10 y 14 días post exposición. Por otro lado, el re-modelamiento capilar, mecanismo de aclimatación más efectivo, aparece entre los 28 a 30 días y es caracterizado por la reducción de la distancia intercapilar y la formación de nuevos vasos sanguíneos.^{66,85-89} Todos estos cambios fisiológicos y estructurales, en conjunto mejoran la disponibilidad y entrega de oxígeno a los tejidos, sin embargo, esto no quiere decir que la PaO₂ ha regresado a niveles normales después de la aclimatación, sino inclusive a niveles mayores a los basales.^{66,89,90}

Presión Parcial de Oxígeno Cerebral (PtO₂)

La presión parcial de oxígeno del tejido (PtO₂), brinda información sobre la calidad de la oxigenación de las células neuronales, la oferta y la demanda, así como el balance final entre la entrega de oxígeno y el consumo de oxígeno por parte del cerebro. La PtO₂ del cerebro indica cual es la disponibilidad del oxígeno disuelto en el fluido intersticial a lo largo del gradiente de difusión entre capilares y mitocondrias neuronales (Tabla 1).⁷⁵

Desde que la tecnología nos ha permitido medir la PtO₂ en unidades absolutas, hemos podido medir con gran utilidad para las neurociencias el nivel de oxigenación de la corteza cerebral.⁶⁶ Los estudios de la PtO₂ cerebral se han llevado a cabo en el cerebro, especialmente durante cirugías y para medir la oxigenación durante lesiones traumáticas.^{91,92} Adicionalmente, la PtO₂ se ha utilizado para observar el efecto de la alteración en la oxigenación utilizando como variables a la hemoglobina P50, el hematocrito, la angiogénesis, la densidad vascular, las alteraciones en la tasa metabólica cerebral y la adaptabilidad a la hipoxia aguda o crónica.^{90,93,94,95} Desde una perspectiva clínica se conoce que un suplemento adecuado de oxígeno es vital para la supervivencia celular en el cerebro. La medida de la PtO₂ del cerebro indica una medida cuantificable de la oxigenación lo cual está relacionado con la facilidad de supervivencia celular cerebral.^{91,92}

De acuerdo con la literatura, la definición de PtO₂ cerebral crítica varía según el método utilizado.⁹⁶ A pesar de que es difícil establecer un valor crítico, algunos estudios demuestran que los valores de PtO₂ debajo de 10 mmHg están asociados con un mal pronóstico.⁹⁷ La determinación del valor crítico es sumamente importante para la supervivencia y conservación del cerebro,^{91,98,99} estipulándose un rango de la PtO₂ cerebral promedio que va desde los 20 a 30mmHg.^{4,66,91,95,97,100}

El Efecto de la Anestesia Sobre la Oxigenación Cerebral

La anestesia es un factor que afecta la oxigenación cerebral al momento de medir la PtO₂.⁶⁶ Explorando los efectos de la anestesia sobre la oxigenación cerebral nos encontramos con varios análisis que muestran el efecto global de este tipo de fármacos sobre la PtO₂.¹⁰¹⁻¹⁰⁹ Los efectos de la anestesia o de algún agente sedante es variable y depende del tipo de fármaco usado así como la dosis administrada. Los efectos de la anestesia sobre la PtO₂ del cerebro son complejos ya que no solamente afecta al flujo sanguíneo cerebral, sino también a la función pulmonar general y la ventilación, resaltando que la tasa metabólica del cerebro también aumenta.¹¹⁰⁻¹¹³

Tabla 1. Medidas de PtO₂ cerebral durante varias FiO₂.

PtO ₂	FiO ₂	Método y Especie Animal	Notas/Anestésico	Referencia
14.4±2.5* 13.7±3 *	0.21	RPE en ratas Wistar	isoflurano 0.8-1.0% halothano 0.7-0.8%	Hou, 2005
6.7±1.9* 13.9±3* 16.0±4.5* 22.6±1.1* 44.6±5.1 *	0.33	RPE en ratas	Ketamina/xilozina pentobarbital urethano/chloralosa halothano 1.5% isoflurano 2.2%	Swartz, 2003
26.7±7 29.6±8 19±7.8	0.26	REP en ratas	isoflurano 1.1% ketamina ketamina/xilozina	Lei, 2001
26.0±4.8 14.8.0±5.2	0.28	Oxylite en ratas	Grupo de control Después de 10 min hiperventilación 2% isoflurano	Nwaigwe, 2000
27.1.0±7.5 49.0±11	0.21	RPE en ratas	Despiertos, antes de aclimatación después vivieron 4 días a 10% O ₂	Dunn, 2000
15.1±1.8* 8.8±0.4* 6.8±0.3 *	0.30 0.15 0.10	RPE en ratas	ketamina/xilozina	Rolett, 2000
30±8	0.30	Electrodo de platino en cuy	Trozos cerebrales	Bingmann, 1982
20.6±10	0.30	Sensores de oro O ₂ en ratas		Metzger, 1977
14.4±1.6 9.6±1.1	0.21 0.10	Electrodo polarográfico en ratas	rata	Weiss, 1976
21.2±2.0*	0.21	Electrodo polarográfico en ardilla	Eutermia	Ma, 2008
28.3 ± 1.1 5.2 ± 0.4	0.21 0.08	Electrodo polarográfico en ardilla	despierta	Ma, 2009
16.07±0.9 22.5±0.9	0.08 0.21	Oxylite en ratas	Despierta sin anestesia	Ortiz-Prado, 2010

Esta tabla, muestra el resultado de diferentes estudios (promedio ±D.S. o ES*) donde la PtO₂ cerebral fue medida en diferentes especies y en diferentes condiciones.

La mayoría de los estudios han utilizado anestésicos volátiles y la descripción de sus efectos en la PtO₂ del cerebro son extensos. De acuerdo con la literatura, la oxigenación cerebral mejora durante la anestesia con gases volátiles,¹¹³⁻¹¹⁵ mientras que disminuye al utilizar agentes inyectables como el pentobarbital o la ketamina-xilazina.¹¹⁶

Hoffman et al., han reportado que varios agentes anestésicos volátiles como el desflurano y el isoflurano mejoran la oxigenación cerebral, e hipotéticamente protegen el tejido cerebral durante el periodo trans-quirúrgico.^{113,114,117} Los efectos de otros agentes en especial aquellos de presentación inyectable, han demostrado que pueden reducir la PtO₂ cerebral. Por ejemplo, Hou et al., en 2003 reportó que 87/17 mg/kg de ketamina-xilazina inyectable redujo el FSC entre el 50 al 65% después de iniciar la anestesia, y de esta manera, redujo la PtO₂ cerebral.¹¹⁶

Conclusiones

El flujo sanguíneo cerebral es altamente dependiente de factores tanto internos como externos. Mantener una oxigenación cerebral adecuada es fundamental para garantizar el correcto funcionamiento del cerebro y mantener la

homeostasis neuronal. La oxigenación cerebral altamente dependiente de factores como la hipoxia, el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y el uso de anestésicos, dificulta generalizar cuáles son los valores definitivos de perfusión tisular neuronal.

Por otro lado, existen varias formas de evidenciar si la perfusión cerebral es adecuada, teniendo a nuestra disposición métodos directos e indirectos para medir la presión parcial de oxígeno cerebral así como el consumo propio de oxígeno.

La gran mayoría de los estudios revisados demuestran que el flujo sanguíneo cerebral, altamente dependiente de la demanda metabólica del cerebro es en promedio 45-50 ml/100g-1/ min-1 con un rango que va desde 20ml/100g-1/min-1 en la sustancia blanca hasta 70 ml 100g-1 en la sustancia gris. Este flujo sanguíneo cerebral causa que la presión parcial de oxígeno cerebral (PtO₂) tenga un rango entre 20 a 30 mmHg en condiciones normales con una FiO₂ de 21%.

Finalmente podemos decir que la presión parcial de oxígeno es altamente dependiente de la anestesia, la temperatura y especialmente de la aclimatación a la hipoxia que los sujetos puedan tener.

Referencias

1. Lantz BM, Foerster JM, Link DP, Holcroft JW. Regional distribution of cardiac output: Normal values in man determined by video dilution technique. *AJR Am J Roentgenol.* 1981; 137: 903-907.
2. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 1997; 77: 731-758.
3. Van Der Ster BJ, Bennis FC, Delhaas T, Stok WJ, Westerhof BE, Van Lieshout J. Support Vector Machine Based Monitoring of Cardio-Cerebrovascular Reserve during Simulated Hemorrhage. *Front Physiol.* 2017;8:1057.
4. Doppenberg EM, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH and cerebral blood flow—a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol.* 1998; 49: 650-654.
5. Zhou H, Saidel GM, LaManna JC. Cerebral blood flow adaptation to chronic hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 614: 371-377.
6. Powers WJ, Grubb RL, Jr., Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5: 600-608.
7. Dahlgren N. Local cerebral blood flow in spontaneously breathing rats subjected to graded isobaric hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990; 34: 463-467.
8. Bickler PE, Julian D. Regional cerebral blood flow and tissue oxygenation during hypocarbia in geese. *Am J Physiol.* 1992; 263:R221-225.
9. Ainslie PN, Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow during chronic hypoxia: A matter of balance. *Exp Physiol.* 2009.
10. Onetti Y, Dantas AP, Pérez B, Cugota R, Chamorro A, Planas AM, et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2015;308(8):H862–H874.
11. Piyush MP, Drummond JC. *Miller's anesthesia, 7th ed., cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs.* Elsevier; 2009.
12. Cole DJ, Drummond JC, Patel PM, Marcantonio S. Effects of viscosity and oxygen content on cerebral blood flow in ischemic and normal rat brain. *J Neurol Sci.* 1994; 124: 15-20.
13. Tomiyama Y, Brian JE, Jr., Todd MM. Plasma viscosity and cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279:H1949-1954.
14. Schumann P, Touzani O, Young AR, Morello R, Baron JC, MacKenzie ET. Evaluation of the ratio of cerebral blood flow to cerebral blood volume as an index of local cerebral perfusion pressure. *Brain.* 1998; 121 (Pt 7): 1369-1379.
15. Cerebral Autoregulation: An Overview of Current Concepts and Methodology with Special Focus on the Elderly - Arenda HEA van Beek, Jurgen AHR Claassen, Marcel GM Olde Rikkert, René WMM Jansen, 2008 [Internet]. [citado 13 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1038/jcbfm.2008.13>
16. Wagner EM, Traystman RJ. Cerebrovascular transmural pressure and autoregulation. *Ann Biomed Eng.* 1985; 13: 311-320.
17. Baranov D, Armstead WM. Selective blockade of α_1 receptor attenuates impairment of hypotensive autoregulation and improves cerebral blood flow after brain injury in the newborn pig. *Anesthesiology.* 2003; 99: 1118-1124.
18. Figaji AA, Zwane E, Fieggen AG, Argent AC, Le Roux PD, Siesjo P, Peter JC. Pressure autoregulation, intracranial pressure and brain tissue oxygenation in children with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr.* 2009; 4: 420-428.
19. Jennings JR. Autoregulation of blood pressure and thought: Preliminary results of an application of brain imaging to psychosomatic medicine. *Psychosom Med.* 2003; 65: 384-395.
20. Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2003; 31: 267-271.
21. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2008; 25:E7.
22. Soehle M, Jaeger M, Meixensberger J. Online assessment of brain tissue oxygen autoregulation in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2003; 25: 411-417.
23. Gupta AK. Monitoring the injured brain in the intensive care unit. *J Postgrad Med.* 2002; 48: 218-225.
24. Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth.* 2006; 97: 26-38.
25. Prabhakar H, Sandhu K, Bhagat H, Durga P, Chawla R. Current concepts of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30(3):318-27.
26. Mertineit C, Samlalsingh-Parker J, Glibetic M, Ricard G, Noya FJ, Aranda JV. Nitric oxide, prostaglandins and impaired cerebral blood flow autoregulation in group B streptococcal neonatal meningitis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000; 78: 217-227.
27. Tanaka K, Fukuuchi Y, Gomi S, Mihara B, Shirai T, Nogawa S, Nozaki H, Nagata E. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs autoregulation of local cerebral blood flow in the rat. *Neuroreport.* 1993; 4: 267-270.
28. Takada J, Ibayashi S, Nagao T, Ooboshi H, Kitazono T, Fujishima M. Bradykinin mediates the acute effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on cerebral autoregulation in rats. *Stroke.* 2001; 32: 1216-1219.

29. Morii S, Ngai AC, Ko KR, Winn HR. Role of adenosine in regulation of cerebral blood flow: Effects of theophylline during normoxia and hypoxia. *Am J Physiol.* 1987; 253:H165-175.
30. Winn HR, Morii S, Berne RM. The role of adenosine in autoregulation of cerebral blood flow. *Ann Biomed Eng.* 1985; 13: 321-328.
31. Winn HR, Rubio GR, Berne RM. The role of adenosine in the regulation of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981; 1: 239-244.
32. Faraci FM. Regulation of the cerebral circulation by endothelium. *Pharmacol Ther.* 1992; 56: 1-22.
33. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of cerebral blood vessels by humoral and endothelium-dependent mechanisms. Update on humoral regulation of vascular tone. *Hypertension.* 1991; 17: 917-922.
34. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev.* 1998; 78: 53-97.
35. Meadow W, Rudinsky B, Bell A, Lozon M, Randle C, Hipps R. The role of prostaglandins and endothelium-derived relaxation factor in the regulation of cerebral blood flow and cerebral oxygen utilization in the piglet: Operationalizing the concept of an essential circulation. *Pediatr Res.* 1994; 35: 649-656.
36. Cruz J. Cerebral perfusion pressure and clinical outcome. *J Neurosurg.* 2000; 93: 158-159.
37. Feng H, Huang G, Gao L, Tan H, Liao X. Effect of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on outcome prediction of severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.* 2000; 3: 226-230.
38. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitchell PH. Relationship of cerebral perfusion pressure levels to outcome in traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 95: 13-16.
39. Kirkness CJ, Burr RL, Cain KC, Newell DW, Mitchell PH. The impact of a highly visible display of cerebral perfusion pressure on outcome in individuals with cerebral aneurysms. *Heart Lung.* 2008; 37: 227-237.
40. O'Regan M. Adenosine and the regulation of cerebral blood flow. *Neurol Res.* 2005; 27: 175-181.
41. Bragin DE, Statom GL, Yonas H, Dai X, Nemoto EM. Critical cerebral perfusion pressure at high intracranial pressure measured by induced cerebrovascular and intracranial pressure reactivity. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2582-2590.
42. Wahl M, Schilling L. Regulation of cerebral blood flow: A brief review. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993; 59: 3-10.
43. Ursino M. Mechanisms of cerebral blood flow regulation. *Crit Rev Biomed Eng.* 1991; 18: 255-288.
44. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in neurological disorders. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009; 87: 581-594.
45. Rudzinski W, Swiat M, Tomaszewski M, Krejza J. Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007; 10: 29-42.
46. Davies DG. Chemical regulation of cerebral blood flow in turtles. *Am J Physiol.* 1991; 260:R382-384.
47. Aoi M, Gremaud P, Tran HT, Novak V, Olufsen MS. Modeling cerebral blood flow and regulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 5470-5473.
48. Frewen TC, Sumabat WO, Del Maestro RF. Cerebral blood flow, metabolic rate and cross-brain oxygen consumption in brain injury. *J Pediatr.* 1985; 107: 510-513.
49. Lying-Tunell U, Lindblad BS, Malmlund HO, Persson B. Cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen, glucose, lactate, pyruvate, ketone bodies and amino acids. *Acta Neurol Scand.* 1981; 63: 337-350.
50. Berntman L, Carlsson C, Siesjo BK. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in arterial hypoxia and in immobilization stress. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1977; 64: 96-97.
51. Sato A, Sato Y, Uchida S. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Int J Dev Neurosci.* 2001; 19: 327-337.
52. Zhang S, Zhi D, Lin X, Shang Y, Niu Y. Effect of mild hypothermia on partial pressure of oxygen in brain tissue and brain temperature in patients with severe head injury. *Chin J Traumatol.* 2002; 5: 43-45.
53. Zygun D. Hypothermia in severe traumatic brain injury: Questions remain. *J Crit Care.* 2007; 22: 235-236.
54. Chihara H, Blood AB, Hunter CJ, Power GG. Effect of mild hypothermia and hypoxia on blood flow and oxygen consumption of the fetal sheep brain. *Pediatr Res.* 2003; 54: 665-671.
55. Keller E, Steiner T, Fandino J, Schwab S, Hacke W. Changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism during moderate hypothermia in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Neurosurg Focus.* 2000; 8:e4.
56. Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H, Yasui N, Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2000; 142: 1117-1121; discussion 1121-1112.
57. Moriyama E. Cerebral blood flow changes during localized hyperthermia. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1990; 30: 923-929.
58. Englum BR, He X, Gulack BC, Ganapathi AM, Mathew JP, Brennan JM, et al. Hypothermia and cerebral protection strategies in aortic arch surgery: a comparative effectiveness analysis from the STS Adult Cardiac Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(3):492-498.

59. Okita Y, Miyata H, Motomura N, Takamoto S. A study of brain protection during total arch replacement comparing antegrade cerebral perfusion versus hypothermic circulatory arrest, with or without retrograde cerebral perfusion: analysis based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):S65–S73.
60. Royl G, Fuchtemeier M, Leithner C, Megow D, Offenhauser N, Steinbrink J, Kohl-Bareis M, Dirnagl U, Lindauer U. Hypothermia effects on neurovascular coupling and cerebral metabolic rate of oxygen. *Neuroimage.* 2008; 40: 1523-1532.
61. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, Yonas H. Suppression of cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) by mild hypothermia compared with thiopental. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996; 8: 52-59.
62. Lanier WL. Cerebral metabolic rate and hypothermia: Their relationship with ischemic neurologic injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995; 7: 216-221.
63. Suen K-FK, Leung R, Leung L-P. Therapeutic Hypothermia for Asphyxial Out-of-Hospital Cardiac Arrest Due to Drowning: A Systematic Review of Case Series and Case Reports. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017;7(4):210–221.
64. Yamada N. [the effects of hyperthermia on cerebral blood flow, metabolism and electroencephalogram]. *No To Shinkei.* 1989; 41: 205-212.
65. Busija DW, Leffler CW, Pourcyrus M. Hyperthermia increases cerebral metabolic rate and blood flow in neonatal pigs. *Am J Physiol.* 1988; 255:H343-346.
66. Ortiz-Prado E, Natah S, Srinivasan S, Dunn JF. A method for measuring brain partial pressure of oxygen in unanesthetized unrestrained subjects: the effect of acute and chronic hypoxia on brain tissue PO₂. *J Neurosci Methods.* 30 de noviembre de 2010;193(2):217-25.
67. Ma Y, Wu S. Simultaneous measurement of brain tissue oxygen partial pressure, temperature, and global oxygen consumption during hibernation, arousal, and euthermia in non-sedated and non-anesthetized Arctic ground squirrels. *J Neurosci Methods.* 2008;174(2):237–244.
68. Lilienthal Jr JL, Riley RL, Proemmel DD, Franke RE. An experimental analysis in man of the oxygen pressure gradient from alveolar air to arterial blood during rest and exercise at sea level and at altitude. *Am J Physiol-Leg Content.* 1946;147(1):199–216.
69. Ainslie PN, Ogoh S, Burgess K, Celi L, McGrattan K, Peebles K, Murrell C, Subedi P, Burgess KR. Differential effects of acute hypoxia and high altitude on cerebral blood flow velocity and dynamic cerebral autoregulation: Alterations with hyperoxia. *J Appl Physiol.* 2008; 104: 490-498.
70. Brugniaux JV, Hodges AN, Hanly PJ, Poulin MJ. Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007; 158: 212-223.
71. Ainslie PN, Poulin MJ. Ventilatory, cerebrovascular and cardiovascular interactions in acute hypoxia: Regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol.* 2004; 97: 149-159.
72. Gourine AV. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. *J Physiol.* 1 de noviembre de 2005;568(Pt 3):715-24.
73. Galkin A, Higgs A, Moncada S. Nitric oxide and hypoxia. *Essays Biochem.* 2007;43:29–42.
74. van Hulst RA, Hasan D, Lachmann B. Intracranial pressure, brain PCO₂, PO₂, and pH during hypo- and hyperventilation at constant mean airway pressure in pigs. *Intensive Care Med.* 2002;28(1):68–73.
75. Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology (Guyton Physiology) [Internet]. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. Disponible en: <http://haierwifi.com/medical-books/basic-sciences/1455770167~guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology-guyton-physiology.pdf>
76. Ide K, Eliasziw M, Poulin MJ. Relationship between middle cerebral artery blood velocity and end-tidal PCO₂ in the hypocapnic-hypercapnic range in humans. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 129-137.
77. Wagerle LC, Orr JA, Shirer HW, Kiorpes AL, Fraser DB, DeSoignie RC. Cerebrovascular response to acute decreases in arterial PO₂. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983; 3: 507-515.
78. Wolff CB. Cerebral blood flow and oxygen delivery at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2000; 1: 33-38.
79. Leniger-Follert E, Wrabetz W, Lubbers DW. Local tissue PO₂ and microflow of the brain cortex under varying arterial oxygen pressure. *Adv Exp Med Biol.* 1976; 75: 361-367.
80. Poulin MJ, Fatemian M, Tansley JG, O'Connor DF, Robbins PA. Changes in cerebral blood flow during and after 48 h of both isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans. *Exp Physiol.* 2002; 87: 633-642.
81. Kreisman NR, Olson JE, Horne DS, Holtzman D. Cerebral oxygenation and blood flow in infant and young adult rats. *Am J Physiol.* 1989; 256:R78-85.
82. Severinghaus JW, Chiodi H, Eger EI, 2nd, Brandstater B, Hornbein TF. Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia. *Circ Res.* 1966; 19: 274-282.
83. Tenney SM, Ou LC. Hypoxic ventilatory response of cats at high altitude: An interpretation of «blunting». *Respir Physiol.* 1977; 30: 185-199.
84. Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almasy LA, Decker MJ, Worthman CM, Goldstein MC, Vargas E, Villena M, Soria R, Alarcon AM, Gonzales C. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am J Phys Anthropol.* 1997; 104: 427-447.
85. LaManna JC. Rat brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 317: 107-114.

86. LaManna JC, Chavez JC, Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J Exp Biol.* 2004; 207: 3163-3169.
87. Boero JA, Ascher J, Arregui A, Rovainen C, Woolsey TA. Increased brain capillaries in chronic hypoxia. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 1211-1219.
88. LaManna JC, Vendel LM, Farrell RM. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats. *J Appl Physiol.* 1992; 72: 2238-2243.
89. Kanaan A, Farahani R, Douglas RM, Lamanna JC, Haddad GG. Effect of chronic continuous or intermittent hypoxia and reoxygenation on cerebral capillary density and myelination. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290:R1105-1114.
90. Dunn JF, Grinberg O, Roche M, Nwaigwe CI, Hou HG, Swartz HM. Noninvasive assessment of cerebral oxygenation during acclimation to hypobaric hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1632-1635.
91. Dings J, Jager A, Meixensberger J, Roosen K. Brain tissue PO₂ and outcome after severe head injury. *Neurol Res.* 1998; 20 Suppl 1:S71-75.
92. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Roosen K. Continuous monitoring of brain tissue PO₂: A new tool to minimize the risk of ischemia caused by hyperventilation therapy. *Zentralbl Neurochir.* 1996; 57: 177-183.
93. Plock JA, Contaldo C, Sakai H, Tsuchida E, Leunig M, Banic A, Menger MD, Erni D. Is hemoglobin in hemoglobin vesicles infused for isovolemic hemodilution necessary to improve oxygenation in critically ischemic hamster skin? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289:H2624-2631.
94. Grinakovskaya OS andreeva ER, Buravkova LB. Effects of hypoxic gas mixtures on viability, expression of adhesion molecules, migration and synthesis of interleukins by cultured human endothelial cells. *Bull Exp Biol Med.* 2007; 144: 130-135.
95. Rascon B, Harrison JF. Oxygen partial pressure effects on metabolic rate and behavior of tethered flying locusts. *J Insect Physiol.* 2005; 51: 1193-1199.
96. Vovenko E. Distribution of oxygen tension on the surface of arterioles, capillaries and venules of brain cortex and in tissue in normoxia: An experimental study on rats. *Pflugers Arch.* 1999; 437: 617-623.
97. Rolett EL, Azzawi A, Liu KJ, Yongbi MN, Swartz HM, Dunn JF. Critical oxygen tension in rat brain: A combined (31) P-NMR and EPR oximetry study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279:R9-R16.
98. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Grady MS, LeRoux PD. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg.* 2005; 103: 805-811.
99. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, Gracias VH, Goldberg A, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Le Roux PD. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2006; 105: 568-575.
100. Charbel FT, Hoffman WE, Misra M, Hannigan K, Ausman JI. Cerebral interstitial tissue oxygen tension, pH, HCO₃, CO₂. *Surg Neurol.* 1997; 48: 414-417.
101. Khan N, Li H, Hou H, Lariviere JP, Gladstone DJ, Demidenko E, Swartz HM. Tissue PO₂ of orthotopic 9L and C6 gliomas and tumor-specific response to radiotherapy and hyperoxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 878-885.
102. Nwaigwe CI, Roche MA, Grinberg O, Dunn JF. Brain tissue and sagittal sinus PO₂ measurements using the lifetimes of oxygen-quenched luminescence of a ruthenium compound. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 530: 101-111.
103. Dunn JF, Nwaigwe CI, Roche M. Measurement of arterial, venous and interstitial PO₂ during acute hypoxia in rat brain using a time-resolved luminescence-based oxygen sensor. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 471: 43-48.
104. Leniger-Follert E, Lubbers DW, Wrabetz W. Regulation of local tissue PO₂ of the brain cortex at different arterial O₂ pressures. *Pflugers Arch.* 1975; 359: 81-95.
105. Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue PO₂ in traumatic brain injury: Effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl.* 1998; 71: 153-156.
106. Liu KJ, Bacic G, Hoopes PJ, Jiang J, Du H, Ou LC, Dunn JF, Swartz HM. Assessment of cerebral PO₂ by EPR oximetry in rodents: Effects of anesthesia, ischemia and breathing gas. *Brain Res.* 1995; 685: 91-98.
107. Wen B, Urano M, O'Donoghue JA, Ling CC. Measurements of partial oxygen pressure PO₂ using the Oxylite system in R3327-at tumors under isoflurane anesthesia. *Radiat Res.* 2006; 166: 512-518.
108. Liu S, Shi H, Liu W, Furuichi T, Timmins GS, Liu KJ. Interstitial PO₂ in ischemic penumbra and core are differentially affected following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004; 24: 343-349.
109. Roth S, Menzel M, Rieger A, Soukup J, Furka I, Miko I, Hennig C, Peuse C, Radke J. Continuous PO₂ and PCO₂ measurement in brain tissue and cerebrovenous blood during different inspired oxygen settings. A porcine model. *Acta Chir Hung.* 1997; 36: 289-291.
110. Swartz HM, Taie S, Miyake M, Grinberg OY, Hou H, el-Kadi H, Dunn JF. The effects of anesthesia on cerebral tissue oxygen tension: Use of EPR oximetry to make repeated measurements. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 530: 569-575.

111. Murr R, Schurer L, Berger S, Enzenbach R, Peter K, Baethmann A. Effects of isoflurane, fentanyl or thiopental anesthesia on regional cerebral blood flow and brain surface PO₂ in the presence of a focal lesion in rabbits. *Anesth Analg*. 1993; 77: 898-907.
112. Lei H, Grinberg O, Nwaigwe CI, Hou HG, Williams H, Swartz HM, Dunn JF. The effects of ketamine-xylazine anesthesia on cerebral blood flow and oxygenation observed using nuclear magnetic resonance perfusion imaging and electron paramagnetic resonance oximetry. *Brain Res*. 2001; 913: 174-179.
113. Hoffman WE, Edelman G. Enhancement of brain tissue oxygenation during high dose isoflurane anesthesia in the dog. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000; 12: 95-98.
114. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Desflurane increases brain tissue oxygenation and pH. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41: 1162-1166.
115. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery*. 1998; 43: 1050-1053.
116. Hou H, Grinberg OY, Taie S, Leichtweis S, Miyake M, Grinberg S, Xie H, Csete M, Swartz HM. Electron paramagnetic resonance assessment of brain tissue oxygen tension in anesthetized rats. *Anesth Analg*. 2003; 96: 1467-1472, table of contents.
117. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Brain tissue oxygen, carbon dioxide and pH in neurosurgical patients at risk for ischemia. *Anesth Analg*. 1996; 82: 582-586.
118. Paisansathan C, Hoffman WE, Gatto RG, Baughman VL, Mueller M, Charbel FT. Increased brain oxygenation during intubation-related stress. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24: 1016-1020.
119. Lasbennes F, Lestage P, Bobillier P, Seylaz J. Stress and local cerebral blood flow: Studies on restrained and unrestrained rats. *Exp Brain Res*. 1986; 63: 163-168.
120. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992; 267: 1244-1252.
121. Ohata M, Fredericks WR, Sundaram U, Rapoport SI. Effects of immobilization stress on regional cerebral blood flow in the conscious rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1981; 1: 187-194.
122. Bryan RM, Jr. Cerebral blood flow and energy metabolism during stress. *Am J Physiol*. 1990; 259:H269-280.
123. Opitz E. Increased vascularization of the tissue due to acclimatization to high altitude and its significance for the oxygen transport. *Exp Med Surg*. 1951; 9: 389-403.
124. Jamieson D, van den Brenk HA. Electrode size and tissue PO₂ measurement in rats exposed to air or high pressure oxygen. *J Appl Physiol*. 1965; 20: 514-518.
125. Hou H, Grinberg OY, Grinberg SA, Khan N, Dunn JF, Swartz HM. Cerebral PtO₂, acute hypoxia and volatile anesthetics in the rat brain. *Adv Exp Med Biol*. 2005; 566: 179-185.
126. Ma Y, Wu S. Simultaneous measurement of brain tissue oxygen partial pressure, temperature and global oxygen consumption during hibernation, arousal and euthermia in non-sedated and non-anesthetized arctic ground squirrels. *J Neurosci Methods*. 2008; 174: 237-244.
127. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. 1998; 26: 1576-1581.
128. Weiss HR, Cohen JA, McPherson LA. Blood flow and relative tissue PO₂ of brain and muscle: Effect of various gas mixtures. *Am J Physiol*. 1976; 230: 839-844.
129. Metzger H, Heuber S. Local oxygen tension and spike activity of the cerebral grey matter of the rat and its response to short intervals of O₂ deficiency or CO₂ excess. *Pflugers Arch*. 1977; 370: 201-209.
130. Ma Y, Wu S, Rasley B, Duffy L. Adaptive response of brain tissue oxygenation to environmental hypoxia in non-sedated, non-anesthetized arctic ground squirrels. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2009; 154: 315-322.
131. Nwaigwe CI, Roche MA, Grinberg O, Dunn JF. Effect of hyperventilation on brain tissue oxygenation and cerebrovenous PO₂ in rats. *Brain Res*. 2000; 868: 150-156.

**REN
DISPONIBLE
24/7**

**DESCÁRGUELA EN
REVECUATNEUROL.COM**





Revista
de Ecuatoriana
de Neurología